



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 711 T2 2005.11.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 152 009 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 711.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/00725**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 902 887.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/47599**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **17.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.11.2005**

(51) Int Cl.7: **C07H 19/067**

**C07H 19/10, C07H 19/167, C07H 19/20,  
C07H 21/02**

(30) Unionspriorität:

**3386399 12.02.1999 JP**

(73) Patentinhaber:

**Sankyo Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP; Sankyo  
Lifetech Co.Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**Strehl, Schübel-Hopf & Partner, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**KANEKO, Masakatsu, Shinagawa-ku, JP; MORITA,  
Koji, Shinagawa-ku, JP; IMANISHI, Takeshi,  
Nara-shi, JP**

(54) Bezeichnung: **ANALOGA VON NUKLEOSIDEN UND OLIGONUKLEOTIDEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

[Gebiet der Erfindung]

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oligonukleotidanaloga, die Gegensinn-Aktivität und Antigen-Aktivität mit hervorragender Stabilität oder hervorragende Aktivität als Nachweismittel (Sonde) für ein spezifisches Gen oder als Primer für das Starten einer Amplifikation zeigen, und neue Nukleosidanaloga, die Intermediate für deren Herstellung sind.

[Stand der Technik]

**[0002]** Oligonukleotidanaloga, die hervorragende Gegensinn-Aktivität oder Antigen-Aktivität haben und im Körper stabil sind, sind erwartungsgemäß nützliche Arzneimittel. Zusätzlich sind Oligonukleotidanaloga mit einem hohen Grad der Fähigkeit zur stabilen Komplementärkettenbildung mit DNA oder mRNA als Nachweismittel für ein spezifisches Gen oder als Primer für das Starten einer Amplifikation nützlich.

**[0003]** Im Gegensatz dazu werden natürlich vorkommende Oligonukleotide durch verschiedene Nukleasen, die im Blut und in Zellen vorhanden sind, bekanntlich rasch zersetzt. In einigen Fällen können natürlich auftretende Oligonukleotide keine ausreichende Empfindlichkeit zur Verwendung als Nachweismittel für spezifische Gene oder als Primer für das Starten einer Amplifikation aufgrund von Einschränkungen ihrer Affinität zu komplementären Basensequenzen haben.

**[0004]** Um diese Nachteile zu überwinden, sind verschiedene, nicht natürlich auftretende Oligonukleotidanaloga hergestellt worden, und ihre Entwicklung für die Verwendung als Arzneimittel oder als Nachweismittel für spezifische Gene ist versucht worden. Bekannte Beispiele solcher nicht natürlich vorkommenden Oligonukleotidanaloga umfassen solche, worin ein Sauerstoffatom, das an ein Phosphoratom in einer Phosphordiesterbindung eines Nukleotids gebunden ist, durch ein Schwefelatom ersetzt ist, solche, worin das Sauerstoffatom durch eine Methylengruppe ersetzt ist, solche, worin das Sauerstoffatom durch ein Boratom ersetzt ist, und solche, worin ein Zuckerrest oder ein Basenrest eines Oligonukleotids chemisch modifiziert ist. Beispielsweise hat die ISIS Corp. ein Oligonukleotid ISIS2922 vom Thioat-Typ (Vitravene) als therapeutisches Mittel für menschliche Cytomegalovirus retinitis entwickelt, und ISIS2922 ist in den Vereinigten Staaten auf den Markt gebracht worden.

**[0005]** WO-A-9839352 offenbart Nukleosidanaloga mit einer Verbrückungsgruppe  $-O-CH_2-$  zwischen den Positionen 2' und 4' und Oligonukleotide, die diese Nukleoside enthalten und die angeblich eine gewisse Nukleaseresistenz haben. WO 9914226 offenbart Nukleoside, die eine  $-O-(CH_2)_2-$  Verbrückungsgruppe zwischen den Positionen 2' und 3' enthalten, und Oligonukleotide, die diese Nukleoside enthalten. Diese können angeblich für eine Gegensinntherapie eingesetzt werden, es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Verwendung dieser Verbrückung die Stabilität der Nukleasen verbessern könnte.

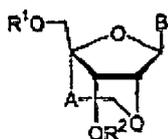
**[0006]** Im Hinblick auf die Stärke der Gegensinn-Aktivität oder Antigen-Aktivität in dem vorstehend genannten, nicht natürlich vorkommenden Oligonukleotidanaloga, nämlich die Fähigkeit, eine stabile komplementäre Kette mit DNA oder mRNA zu bilden, Stabilität gegen verschiedene Nukleasen auszubilden und im Hinblick auf die nachteiligen Nebenwirkungen aufgrund von nicht-spezifischen Bindungen mit verschiedenen Proteinen im Körper besteht jedoch ein Bedarf an einem nicht natürlich vorkommenden Oligonukleotidanalogen, das sogar höhere Stabilität im Körper hat, eine geringere Wahrscheinlichkeit nachteiliger Nebenwirkungen hat und eine höhere Fähigkeit zur Bildung von komplementären Ketten hat.

[Offenbarung der Erfindung]

**[0007]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben eingehende Forschungen über einen langen Zeitraum über nicht natürlich vorkommende Oligonukleotidanaloga mit hervorragender Gegensinn-Aktivität oder Antigen-Aktivität, hervorragender Stabilität im Körper und geringer Häufigkeit nachteiliger Nebenwirkungen durchgeführt. Als Ergebnis dieser Forschung haben sie gefunden, dass Oligonukleotidanaloga oder Nukleosidanaloga mit einer Etherbindung im Molekül als Gegensinn- oder Antigen-Arzneimittel mit hervorragender Stabilität, als Nachweismittel (Sonde) für ein spezifisches Gen, als Primer zum Starten der Amplifikation oder als Intermediate für ihre Produktion nützlich sind und haben die vorliegende Erfindung gemacht.

**[0008]** Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung eingehender beschrieben.

[0009] Die neuen Nukleosidanalogen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (1):



(1)

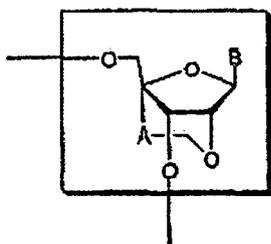
[worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder unterschiedlich sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyschutzgruppe, eine Phosphorsäuregruppe, eine geschützte Phosphorsäuregruppe oder -P(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> darstellen [worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder unterschiedlich sind und eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine geschützte Mercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyanalkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe darstellen];

A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; und

B eine Purin-9-ylgruppe, eine 2-Oxypyrimidin-1-ylgruppe oder eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine 2-Oxypyrimidin-1-ylgruppe mit mindestens einem Substituenten darstellt, der aus der folgenden Gruppe  $\alpha$  ausgewählt ist];

oder ein Salz davon.

[0010] Die Oligonukleotidanalogen der vorliegenden Erfindung sind Oligonukleotidanalogen mit einer oder zwei oder mehr Strukturen der Formel (2)



(2)

[worin A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; und B eine Purin-9-ylgruppe, eine 2-Oxypyrimidin-1-ylgruppe oder eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine substituierte 2-Oxopyrimidin-1-ylgruppe mit mindestens einem Substituenten darstellt, der aus der folgenden Gruppe  $\alpha$  ausgewählt ist];

oder ein pharmakologisch geeignetes Salz davon;

( $\alpha$ -Gruppe)

eine Hydroxygruppe

eine geschützte Hydroxygruppe

eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Mercaptogruppe,

eine geschützte Mercaptogruppe,

eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Aminogruppe,

eine geschützte Aminogruppe,

eine Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

ein Halogenatom.

[0011] "Die Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" der Gruppe A in den folgenden Formeln (1) oder (2) kann Methyl-, Ethyl-, Trimethyl- und Tetramethyl- umfassen, vorzugsweise eine Methylengruppe.

[0012] Die Schutzgruppe der "Hydroxyschutzgruppe" bei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> und "die geschützte Hydroxygruppe" bei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> oder der  $\alpha$ -Gruppe in den vorstehenden Formeln (1) und (2) beziehen sich auf eine Schutzgruppe, die durch chemische Methoden, wie Hydrogenolyse, Zersetzung, Hydrolyse, Elektrolyse und Fotolyse, oder durch ein biologisches Verfahren, wie Hydrolyse im menschlichen Körper, gespalten werden kann, und solche Schutzgruppen können "eine aliphatische Acylgruppe", wie eine Alkylcarbonylgruppe umfassen, beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Pivaloyl, Valeryl, Isovaleryl, Octanoyl, Nonanoyl,

Decanoyl, 3-Methylnonanoyl, 8-Methylnonanoyl, 3-Ethylloctanoyl, 3,7-Dimethylloctanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, 1-Methylpentadecanoyl, 14-Methylpentadecanoyl, 13,13-Dimethyltetradecanoyl, Heptadecanoyl, 15-Methylhexadecanoyl, Octadecanoyl, 1-Methylheptadecanoyl, Nonadecanoyl, Eicosanoyl und Heneicosanoyl, eine carboxylierte Alkylcarbonylgruppe, wie Succinoyl, Glutaroyl und Adipoyl, eine Halogen-niederalkylcarbonylgruppe, wie Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl und Trifluoracetyl, eine Niederalkoxyniederalkylcarbonylgruppe, wie Methoxyacetyl, und eine ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, wie (E)-2-Methyl-2-butenoyl;

"eine aromatische Acylgruppe", wie eine Arylcarbonylgruppe, wie Benzoyl,  $\alpha$ -Naphthoyl und  $\beta$ -Naphthoyl, eine Halogenarylcarbonylgruppe, wie 2-Brombenzoyl und 4-Chlorbenzoyl, eine niederalkylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2,4,6-Trimethylbenzoyl und 4-Toluoyl, eine niederalkoxylierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Anisoyl, eine carboxylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2-Carboxybenzoyl, 3-Carboxybenzoyl und 4-Carboxybenzoyl, eine nitrierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Nitrobenzoyl und 2-Nitrobenzoyl, eine niederalkoxy-carboxylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2-(Methoxycarbonyl)benzoyl und eine arylierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Phenylbenzoyl;

"eine Tetrahydropyranylgruppe oder eine Tetrahydrothiopyranylgruppe", wie Tetrahydropyran-2-yl, 3-Bromtetrahydropyran-2-yl, 4-Methoxytetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrothiopyran-2-yl und 4-Methoxytetrahydrothiopyran-4-yl;

"eine Tetrahydrofuranylgruppe oder eine Tetrahydrothiofuranylgruppe", wie Tetrahydrofuran-2-yl und Tetrahydrothiofuran-2-yl;

"eine Silylgruppe", wie eine Tri-niederalkylsilylgruppe, wie Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Isopropyl-dimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, Methyl-diisopropylsilyl, Methyl-di-t-butylsilyl und Triisopropylsilyl und eine Tri-niederalkylsilylgruppe, die mit einer oder zwei Arylgruppen substituiert ist, wie Diphenylmethylsilyl, Diphenylbutylsilyl, Diphenylisopropylsilyl und Phenyl-diisopropylsilyl;

"eine Niederalkoxymethylgruppe", wie Methoxymethyl, 1,1-Dimethyl-1-methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, Isopropoxymethyl, Butoxymethyl und t-Butoxymethyl;

"eine niederalkoxylierte Niederalkoxymethylgruppe", wie 2-Methoxyethoxymethyl;

"eine Halogenniederalkoxymethylgruppe", wie 2,2,2-Trichlorethoxymethyl und Bis (2-chlorethoxy)methyl;

"eine niederalkoxylierte Ethylgruppe", wie 1-Ethoxyethyl und 1-(Isopropoxy)ethyl;

"eine halogenierte Ethylgruppe", wie 2,2,2-Trichlorethyl;

"eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist", wie Benzyl,  $\alpha$ -Naphthylmethyl,  $\beta$ -Naphthylmethyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl,  $\alpha$ -Naphthyl-diphenylmethyl und 9-Anthrylmethyl;

"eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist", worin der Arylring mit einer Niederalkylgruppe, einer Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist", wie 4-Methylbenzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, 3,4,5-Trimethylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxyphenyl-diphenylmethyl, 4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Brombenzyl und 4-Cyanbenzyl;

"eine Niederalkoxycarbonylgruppe", wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl und Isobutoxycarbonyl;

"eine Niederalkoxycarbonylgruppe, die mit einem Halogenatom oder einer Tri-niederalkylsilylgruppe substituiert ist", wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl und 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl;

"eine Alkenyloxycarbonylgruppe", wie Vinyloxycarbonyl und Allyloxycarbonyl; und

"eine Aralkyloxycarbonylgruppe, worin der Arylring mit einer oder zwei Niederalkoxygruppen oder Nitrogruppen substituiert sein kann", wie Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl und 4-Nitrobenzyloxycarbonyl.

**[0013]** "Die Hydroxyschutzgruppe" bei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> kann vorzugsweise "die aliphatische Acylgruppe", "die aromatische Acylgruppe", "die Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist", "die Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, worin der Arylring mit einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist" oder "die Silylgruppe" umfassen; stärker bevorzugt eine Acetylgruppe, Benzoylgruppe, Benzylgruppe, eine p-Methoxybenzoylgruppe, eine Dimethoxytritylgruppe, eine Monomethoxytritylgruppe oder eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe.

**[0014]** Die Schutzgruppe der "geschützten Hydroxygruppe" in R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> oder die  $\alpha$ -Gruppe kann vorzugsweise "die aliphatische Acylgruppe" oder "die aromatische Acylgruppe", stärker bevorzugt eine Benzoylgruppe umfassen.

**[0015]** Die Schutzgruppe der "geschützten Phosphorsäuregruppe" bei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in der vorstehenden Formel (1) stellt eine Schutzgruppe dar, die gespalten werden kann durch ein chemisches Verfahren, wie Hydrogenolyse, Hydrolyse, Elektrolyse und Fotolyse, und ein biologisches Verfahren, wie Hydrolyse im menschlichen Körper, und solche Schutzgruppen können "eine Niederalkylgruppe", wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, 2-Methylbutyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, Isohexyl, 4-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 1-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,

1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl und 2-Ethylbutyl umfassen;  
 "eine cyanierte Niederalkylgruppe", wie 2-Cyanethyl und 2-Cyan-1,1-dimethylethyl;  
 "eine Ethylgruppe, die mit einer Silylgruppe substituiert ist", wie 2-Methyldiphenylsilylethyl, 2-Trimethylsilylethyl und 2-Triphenylsilylethyl;  
 "eine halogenierte Niederalkylgruppe", wie 2,2,2-Trichlorethyl, 2,2,2-Tribromethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethyl;  
 "eine Niederalkenylgruppe", wie Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Ethyl-2-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl und 5-Hexenyl;  
 "eine Cycloalkylgruppe", wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Norbornyl und Adamantyl;  
 "eine cyanierte Niederalkenylgruppe", wie 2-Cyanbutenyl;  
 "eine Aralkylgruppe", wie Benzyl,  $\alpha$ -Naphthylmethyl,  $\beta$ -Naphthylmethyl, Indenylmethyl, Phenanthrenylmethyl, Anthracenylmethyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, 1-Phenethyl, 2-Phenethyl, 1-Naphthylethyl, 2-Naphthylethyl, 1-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl, 3-Phenylpropyl, 1-Naphthylpropyl, 2-Naphthylpropyl, 3-Naphthylpropyl, 1-Phenylbutyl, 2-Phenylbutyl, 3-Phenylbutyl, 4-Phenylbutyl, 1-Naphthylbutyl, 2-Naphthylbutyl, 3-Naphthylbutyl, 4-Naphthylbutyl, 1-Phenylpentyl, 2-Phenylpentyl, 3-Phenylpentyl, 4-Phenylpentyl, 5-Phenylpentyl, 1-Naphthylpentyl, 2-Naphthylpentyl, 3-Naphthylpentyl, 4-Naphthylpentyl, 5-Naphthylpentyl, 1-Phenylhexyl, 2-Phenylhexyl, 3-Phenylhexyl, 4-Phenylhexyl, 5-Phenylhexyl, 6-Phenylhexyl, 1-Naphthylhexyl, 2-Naphthylhexyl, 3-Naphthylhexyl, 4-Naphthylhexyl, 5-Naphthylhexyl und 6-Naphthylhexyl;  
 "eine Aralkylgruppe, worin der Arylring mit einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist", wie 4-Chlorbenzyl, 2-(4-Nitrophenyl)ethyl, o-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl und 4-Chlor-2-nitrobenzyl;  
 "eine Arylgruppe", wie Phenyl, Indenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl; und  
 "eine Arylgruppe, die mit einer Niederalkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Nitrogruppe substituiert ist", wie 2-Methylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2-Bromphenyl, 4-Nitrophenyl und 4-Chlor-2-nitrophenyl;  
 vorzugsweise "die Niederalkylgruppe", "die Niederalkylgruppe, die mit einer Cyangruppe substituiert ist", "die Aralkylgruppe" oder "die Aralkylgruppe, worin der Arylring mit einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist"; stärker bevorzugt eine 2-Cyanethylgruppe, eine 2,2,2-Trichlorethylgruppe oder eine Benzylgruppe.

**[0016]** "Die Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" bei  $R^3$  und  $R^4$  oder die  $\alpha$ -Gruppe in den vorstehenden Formeln (1) oder (2) können Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, s-Butoxy oder tert-Butoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy umfassen.

**[0017]** Die Schutzgruppe der "geschützten Mercaptogruppe" bei  $R^3$  und  $R^4$  oder der  $\alpha$ -Gruppe in der vorstehenden Formel (1) oder (2) kann, zusätzlich zu der vorstehend genannten Hydroxyschutzgruppe, "eine Gruppe, die ein Disulfid bildet" umfassen, wie eine Alkylthiogruppe, wie Methylthio, Ethylthio, tert-Butylthio, und eine Aralkylthiogruppe, wie Benzylthio, vorzugsweise "die aliphatische Acylgruppe" oder "die aromatische Acylgruppe", stärker bevorzugt eine Benzoylgruppe.

**[0018]** "Die Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" bei  $R^3$  und  $R^4$  oder die  $\alpha$ -Gruppe in den vorstehenden Formeln (1) oder (2) können Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, s-Butylthio und tert-Butylthio, vorzugsweise Methylthio oder Ethylthio enthalten.

**[0019]** Die Schutzgruppe der "geschützten Aminogruppe" der  $\alpha$ -Gruppe in den vorstehenden Formeln (1) und (2) können umfassen:  
 "eine aliphatische Acylgruppe", wie eine Alkylcarbonylgruppe, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Pivaloyl, Valeryl, Isovaleryl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl, 3-Methylnonanoyl, 8-Methylnonanoyl, 3-Ethyldecanoyl, 3,7-Dimethyloctanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, 1-Methylpentadecanoyl, 14-Methylpentadecanoyl, 13,13-Dimethyltetradecanoyl, Heptadecanoyl, 15-Methylhexadecanoyl, Octadecanoyl, 1-Methyl-heptadecanoyl, Nonadecanoyl, Eicosanoyl und Heneicosanoyl, eine carboxylierte Alkylcarbonylgruppe, wie Succinoyl, Glutaroyl und Adipoyl, eine Halogenniederalkylcarbonylgruppe, wie Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl und Trifluoracetyl, eine Niederalkoxyniederalkylcarbonylgruppe, wie Methoxyacetyl, und eine ungesättigte Alkylcarbonylgruppe, wie (E)-2-Methyl-2-butenyl;

"eine aromatische Acylgruppe", wie eine Arylcarbonylgruppe, wie Benzoyl,  $\alpha$ -Naphthoyl und  $\alpha$ -Naphthoyl, eine Halogenarylcarbonylgruppe, wie 2-Brombenzoyl und 4-Chlorbenzoyl, eine niederalkylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2,4,6-Trimethylbenzoyl und 4-Toluoyl, eine niederalkoxylierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Anisoyl, eine carboxylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2-Carboxybenzoyl, 3-Carboxybenzoyl und 4-Carboxybenzoyl, eine nitrierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Nitrobenzoyl und 2-Nitrobenzoyl, eine niederalkoxy-carbonylierte Arylcarbonylgruppe, wie 2-(Methoxycarbonyl)benzoyl und eine arylierte Arylcarbonylgruppe, wie 4-Phenylbenzoyl;

"eine Niederalkoxy-carbonylgruppe", wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl und Isobutoxycarbonyl;

"eine Niederalkoxy-carbonylgruppe, die mit Halogen oder einer Tri-niederalkylsilylgruppe substituiert ist", wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl und 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl;

"eine Alkenyloxycarbonylgruppe", wie Vinyloxycarbonyl und Allyloxycarbonyl; und "eine Aralkyloxycarbonylgruppe, worin der Arylring mit einer Niederalkoxygruppe oder einer Nitrogruppe substituiert sein kann", wie Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, und 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, vorzugsweise "die aliphatische Acylgruppe" oder "die aromatische Acylgruppe", stärker bevorzugt eine Benzoylgruppe.

**[0020]** "Die Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist" bei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> oder der  $\alpha$ -Gruppe in den vorstehenden Formeln (1) oder (2) können Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, Butylamino, Isobutylamino, s-Butylamino, tert-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Diisopropylamino, Dibutylamino, Diisobutylamino, Di(s-butyl)amino und Di(tert-butyl)amino, vorzugsweise Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino oder Diisopropylamino.

**[0021]** "Die Cyanalkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen" bei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> in der vorstehenden Formel (1) stellt eine Gruppe dar, worin die vorstehend beschriebene "Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" mit einer Cyangruppe substituiert ist, und eine solche Gruppe kann Cyanmethoxy, 2-Cyanethoxy, 3-Cyanpropoxy, 4-Cyanbutoxy, 3-Cyan-2-methylpropoxy oder 1-Cyanmethyl-1,1-dimethylmethoxy, vorzugsweise eine 2-Cyanethoxygruppe umfassen.

**[0022]** "Die Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" der  $\alpha$ -Gruppe in der vorstehenden Formel (1) oder (2) kann Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, s-Butyl und tert-Butyl, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe umfassen.

**[0023]** "Das Halogenatom" der  $\alpha$ -Gruppe in der vorstehenden Formel (1) oder (2) kann ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Iodat, vorzugsweise ein Fluoratom oder ein Chloratom umfassen.

**[0024]** Die bevorzugten Gruppen der "Purin-9-ylgruppe" und der "substituierten Purin-9-ylgruppe" bei B in der vorstehenden Formel (1) oder (2) kann als Ganzes 6-Aminopurin-9-yl (d. h. Adeniny), 6-Aminopurin-9-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2,6-Diaminopurin-9-yl, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-brompurin-9-yl, 2-Amino-6-brompurin-9-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl (d. h. Guaniny), 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl, wobei die Aminogruppe und die Hydroxygruppe geschützt sind, 6-Amino-2-methoxypurin-9-yl, 6-Amino-2-chlorpurin-9-yl, 6-Amino-2-fluorpurin-9-yl, 2,6-Dimethoxypurin-9-yl, 2,6-Dichlorpurin-9-yl oder 6-Mercaptopurin-9-yl, stärker bevorzugt eine 6-Benzoylamino-purin-9-ylgruppe, eine Adeninygruppe, eine 2-Isobutyrylamino-6-hydroxypurin-9-ylgruppe oder eine Guaninygruppe.

**[0025]** Die bevorzugten Gruppen der "2-Oxo-pyrimidin-1-ylgruppe" und der "substituierten 2-Oxo-pyrimidin-1-ylgruppe" bei B in der vorstehenden Formel (1) oder (2) können als Ganzes 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl (d. h. Cytosiny), 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 4-Amino-2-Oxo-5-chlorpyrimidin-1-yl, 2-Oxo-4-methoxypyrimidin-1-yl, 2-Oxo-4-mercaptopyrimidin-1-yl, 2-Oxo-4-hydroxypyrimidin-1-yl (d. h. Uraciny), 2-Oxo-4-hydroxy-5-methylpyrimidin-1-yl (d. h. Thyminy) oder 4-Amino-5-methyl-2-Oxo-pyrimidin-1-yl (d. h. 5-Methylcytosiny) umfassen, stärker bevorzugt 2-Oxo-4-benzoylamino-pyrimidin-1-yl, Cytosiny, Thyminy, Uraciny, 2-Oxo-4-benzoylamino-5-methyl-pyrimidin-1-yl oder 5-Methylcytosiny.

**[0026]** "Das Nukleosidanalogue" bezieht sich auf einen nicht-natürlichen Typ eines "Nukleosids", worin Purin oder Pyrimidin an Zucker gebunden ist.

**[0027]** "Das Oligonukleotidanalogue" bezieht sich auf einen nicht-natürlichen Typ von "Oligonukleotid"-Deriva-

ten, worin 2 bis 50 "Nukleoside", die gleich oder unterschiedlich sein können, über eine Phosphorsäurediesterbindung verbunden sind, und solche Analoge können vorzugsweise Zuckerderivate, worin der Zuckerrest modifiziert ist, Thioatderivate, worin der Phosphorsäurediesterrest zur Thioatgruppe umgewandelt worden ist, Esterprodukte, worin ein terminaler Phosphorsäurerest verestert ist, und Amidprodukte, worin eine Aminogruppe an einer Purinbase amidiert ist, umfassen, stärker bevorzugt die Zuckerderivate, worin der Zuckerrest modifiziert ist, und die Thioatderivate, worin der Phosphorsäurediesterrest zur Thioatgruppe umgewandelt worden ist.

**[0028]** "Das Salz davon" betrifft Salze der Verbindung (1) der vorliegenden Erfindung, da sie in Salze umgewandelt werden können, und solche Salze können vorzugsweise anorganische Salze, wie Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze, Kaliumsalze und Lithiumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Calciumsalze und Magnesiumsalze, Aluminiumsalze, Eisensalze, Zinksalze, Kupfersalze, Nickelsalze und Kobaltsalze, Aminsalze, wie anorganische Salze, wie Ammoniumsalze, organische Salze, wie t-Octylaminsalze, Dibenzylaminsalze, Morpholinsalze, Glucosaminsalze, Phenylglycinalkylestersalze, Ethylendiaminsalze, N-Methylglucaminsalze, Guanidinsalze, Diethylaminsalze, Triethylaminsalze, Dicyclohexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze, Chlorprocainsalze, Procainsalze, Diethanolaminsalze, N-Benzyl-phenethylaminsalze, Piperazinsalze, Tetramethylammoniumsalze und Tris(hydroxymethyl)aminomethansalze, anorganische Säuresalze, wie Halogenwasserstoffsäuresalze, wie Fluorwasserstoffsäuresalze, Chlorwasserstoffsäuresalze, Bromwasserstoffsäuresalze und Iodwasserstoffsäuresalze, Salpetersäuresalze, Perchlorsäuresalze, Schwefelsäuresalze und Phosphorsäuresalze, organische Säuresalze, wie Niederalkansulfonsäuresalze, wie Methansulfonsäuresalze, Trifluormethansulfonsäuresalze und Ethansulfonsäuresalze, Arylsulfonsäuresalze, wie Benzolsulfonsäuresalze und p-Toluolsulfonsäuresalze, Essigsäuresalze, Äpfelsäuresalze, Fumarsäuresalze, Bernsteinsäuresalze, Citronensäuresalze, Weinsäuresalze, Oxalsäuresalze und Maleinsäuresalze, und Aminosäuresalze, wie Glycinsalze, Lysinsalze, Argininsalze, Ornithinsalze, Glutaminsäuresalze und Asparaginsäuresalze umfassen.

**[0029]** Da die modifizierten Oligonukleotide oder die Polynukleotidanalogen der vorliegenden Erfindung in ein Salz umgewandelt werden können, beziehen sich "die pharmakologisch geeigneten Salze davon" auf ein Salz davon, und solche Salze können vorzugsweise anorganische Salze, wie Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze, Kaliumsalze und Lithiumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Calciumsalze und Magnesiumsalze, Aluminiumsalze, Eisensalze, Zinksalze, Kupfersalze, Nickelsalze und Kobaltsalze, Aminsalze, wie anorganische Salze, wie Ammoniumsalze, organische Salze, wie t-Octylaminsalze, Dibenzylaminsalze, Morpholinsalze, Glucosaminsalze, Phenylglycinalkylestersalze, Ethylendiaminsalze, N-Methylglucaminsalze, Guanidinsalze, Diethylaminsalze, Triethylaminsalze, Dicyclohexylaminsalze, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalze, Chlorprocainsalze, Procainsalze, Diethanolaminsalze, N-Benzyl-phenethylaminsalze, Piperazinsalze, Tetramethylammoniumsalze und Tris(hydroxymethyl)aminomethansalze, anorganische Säuresalze, wie Halogenwasserstoffsäuresalze, wie Fluorwasserstoffsäuresalze, Chlorwasserstoffsäuresalze, Bromwasserstoffsäuresalze und Iodwasserstoffsäuresalze, salpetrige Säuresalze, Perchlorsäuresalze, Schwefelsäuresalze und Phosphorsäuresalze, organische Säuresalze, wie Niederalkansulfonsäuresalze, wie Methansulfonsäuresalze, Trifluormethansulfonsäuresalze und Ethansulfonsäuresalze, Arylsulfonsäuresalze, wie Benzolsulfonsäuresalze und p-Toluolsulfonsäuresalze, Essigsäuresalze, Äpfelsäuresalze, Fumarsäuresalze, Bernsteinsäuresalze, Citronensäuresalze, Weinsäuresalze, Oxalsäuresalze und Maleinsäuresalze, und Aminosäuresalze, wie Glycinsalze, Lysinsalze, Argininsalze, Ornithinsalze, Glutaminsäuresalze und Asparaginsäuresalze umfassen.

**[0030]** Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen (1) und Salzen davon können bevorzugte Verbindungen umfassen:

- (1) Verbindungen, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine aliphatische Acylgruppe, eine aromatische Acylgruppe, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, deren Arylring mit einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist, oder eine Silylgruppe ist, und Salze davon;
- (2) Verbindung, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine p-Methoxybenzylgruppe, eine Dimethoxytritylgruppe, eine Monomethoxytritylgruppe oder eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe ist, und Salze davon;
- (3) Verbindung, worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine aliphatische Acylgruppe, eine aromatische Acylgruppe, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, deren Arylring mit einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist, eine Silylgruppe, eine Phosphoramiditgruppe, eine Phosphonylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe oder eine geschützte Phosphorsäuregruppe ist, und Salze davon;
- (4) Verbindung, worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine p-Methoxybenzylgruppe, eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe, -P(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CN)(NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

-P(OCH<sub>3</sub>)(NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), eine Phosphonylgruppe oder eine 2-Chlorphenyl- oder 4-Chlorphenylphosphorsäuregruppe ist, und Salze davon;

(5) Verbindung, worin A eine Methylengruppe ist, und Salze davon;

(6) Verbindung, worin B eine 6-Aminopurin-9-yl-(d. h. Adeninyll-), 6-Aminopurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2,6-Diaminopurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl- (d. h. Guaninyll-), 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe und die Hydroxygruppe geschützt sind, 6-Amino-2-methoxypurin-9-yl-, 6-Amino-2-chlorpurin-9-yl-, 6-Amino-2-fluorpurin-9-yl-, 2,6-Dimethoxypurin-9-yl-, 2,6-Dichlorpurin-9-yl-, 6-Mercaptopurin-9-yl-, 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl- (d. h. Cytosinyll-), 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 4-Amino-2-Oxo-5-chlorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-methoxypyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-mercaptopyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-hydroxypyrimidin-1-yl- (d. h. Uracinyll-), 2-Oxo-4-hydroxy-5-methylpyrimidin-1-yl- (d. h. Thyminyll-), 4-Amino-5-methyl-2-oxo-pyrimidin-1-yl- (d. h. Methylcytosinyll-) oder eine 4-Amino-5-methyl-2-oxopyrimidin-1-yl-Gruppe ist, worin die Aminogruppe geschützt ist, und Salze davon;

(7) Verbindung, worin B eine 6-Benzoylamino-6-hydroxypurin-9-yl-, Adeninyll-, 2-Isobutyrylamino-6-hydroxypurin-9-yl-, Guaninyll-, 2-Oxo-4-benzoylamino-4-aminopyrimidin-1-yl-, Cytosinyll-, 2-Oxo-5-methyl-4-benzoylamino-4-aminopyrimidin-1-yl-, 5-Methylcytosinyll-, Uracinyll- oder eine Thyminyllgruppe ist, und Salze davon.

**[0031]** Die vorstehenden Punkte (1) und (2), (3) und (4) oder (6) und (7) geben die stärker bevorzugten Verbindungen in aufsteigender Reihenfolge an, und in der Formel (1) ist die Verbindung, die durch optionales Auswählen von R<sup>1</sup> aus (1) und (2), optionales R<sup>2</sup> aus (3) und (4), optionales Auswählen von A aus (5) und optionales Auswählen von B aus (6) und (7) oder durch optionales Kombinieren erhalten werden, und Salze davon bevorzugte Verbindungen, und die Verbindungen und die Salze davon, die aus den folgenden Gruppen ausgewählt sind, sind besonders bevorzugt.

(Gruppe von Verbindungen)

2'-O,4'-C-Ethylenguanosin,  
 2'-O,4'-C-Ethylenadenosin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-2-N-isobutyrylguanosin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-6-N-benzoyladenosin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 2'-O,4'-C-Ethylneuridin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-5-methyluridin,  
 2'-O,4'-C-Ethylencytidin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-5-methylcytidin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylneuridin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylneuridin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-uridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 und

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit.

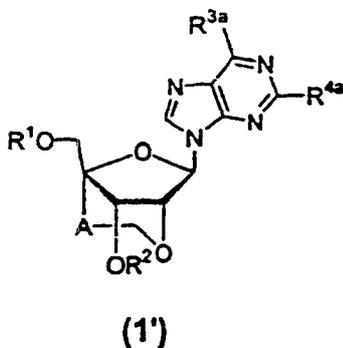
**[0032]** Unter den Oligonukleotidanalogen, die eine oder zwei oder mehr Strukturen der Formel (2) und die pharmakologisch geeigneten Salze davon der vorliegenden Erfindung enthalten, können bevorzugte Verbindungen umfassen:

(8) Oligonukleotidanaloge, worin A eine Methylengruppe ist, und pharmakologisch geeignete Salze davon; (9) Oligonukleotidanaloge, worin B eine 6-Aminopurin-9-yl- (d.h. Adeninyll-), 6-Aminopurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2,6-Diaminopurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl- (d. h. Guaninyll-), 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe und die Hydroxygruppen geschützt sind, 6-Amino-2-methoxypurin-9-yl-, 6-Amino-2-chlorpurin-9-yl-, 6-Amino-2-fluorpurin-9-yl-, 2,6-Dimethoxypurin-9-yl-, 2,6-Dichlorpurin-9-yl-, 6-Mercaptopurin-9-yl-, 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl- (d. h. Cytosinyll-), 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 4-Amino-2-Oxo-5-chlorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-methoxypyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-mercaptopyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-hydroxypyrimidin-1-yl- (d. h. Uracinyll-), 2-Oxo-4-hydroxy-5-methylpyrimidin-1-yl- (d. h. Thyminyll-), 4-Amino-5-methyl-2-Oxo-pyrimidin-1-yl- (d. h. Methylcytosinyll-) oder eine 4-Amino-5-methyl-2-oxopyrimidin-1-yl-Gruppe ist, worin die Aminogruppe geschützt ist, und pharmakologisch geeignete Salze davon; und (10) Oligonukleotidanaloge, worin B eine 6-Benzoylaminopurin-9-yl-, Adeninyll-, 2-Isobutyrylamino-6-hydroxypurin-9-yl-, Guaninyll-, 2-Oxo-4-benzoylaminopyrimidin-1-yl-, Cytosinyll-, 2-Oxo-5-methyl-4-benzoylaminopyrimidin-1-yl-, 5-Methylcytosinyll-, Uracinyll- oder eine Thyminyllgruppe ist, und pharmakologisch geeignete Salze davon.

**[0033]** Die vorstehenden Punkte (9) und (10) geben die stärker bevorzugten Oligonukleotidanalogen in aufsteigender Reihenfolge an, und in der Formel (2) sind die Oligonukleotidanalogen, die durch optionales Auswählen von A aus (8) und optionales Auswählen von B aus (9) und (10) oder durch optionales Kombinieren davon erhalten werden, und die pharmakologisch geeigneten Salze davon bevorzugt.

**[0034]** Die spezifischen Verbindungen, die in den erfindungsgemäßen Verbindungen der vorstehenden Formel (1) enthalten sind, sind in den Tabellen 1 und 2 veranschaulicht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind jedoch nicht darauf beschränkt.

**[0035]** In Tabelle 1 und Tabelle 2 gibt Bsp.-Vb.-Nr. die Beispielsverbindungsnummer an, Me stellt eine Methylgruppe dar, Bn stellt eine Benzylgruppe dar, Bz stellt eine Benzoylgruppe dar, PMB stellt eine p-Methoxybenzylgruppe dar, Tr stellt eine Triphenylmethylgruppe dar, MMTr stellt eine 4-Methoxytriphenylmethyl (Monomethoxytrityl)-Gruppe dar, DMTr stellt eine 4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl (Dimethoxytrityl)-Gruppe dar, TMTr stellt eine 4,4',4''-Trimethoxytriphenylmethyl (Trimethoxytrityl)-Gruppe dar, TMS stellt eine Trimethylsilylgruppe dar, TBDMS stellt eine tert-Butyldimethylsilylgruppe dar, TBDPS stellt eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe dar und TIPS stellt eine Triisopropylsilylgruppe dar.



[Tabelle 1]

Bsp. - Vb. - Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>
1-1	CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
1-2	CH <sub>2</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>
1-3	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OH
1-4	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	H
1-5	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	NH <sub>2</sub>
1-6	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	OH
1-7	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
1-8	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
1-9	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Cl
1-10	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
1-11	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Br
1-12	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH
1-13	CH <sub>2</sub>	H	H	OMe	H
1-14	CH <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe
1-15	CH <sub>2</sub>	H	H	OMe	NH <sub>2</sub>
1-16	CH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H
1-17	CH <sub>2</sub>	H	H	Br	H
1-18	CH <sub>2</sub>	H	H	F	H
1-19	CH <sub>2</sub>	H	H	Cl	Cl
1-20	CH <sub>2</sub>	H	H	SH	H

1-21	CH <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	H
1-22	CH <sub>2</sub>	Bn	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-23	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
1-24	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-25	CH <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	H
1-26	CH <sub>2</sub>	PMB	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-27	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
1-28	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-29	CH <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	H
1-30	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	H
1-31	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	H
1-32	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	H
1-33	CH <sub>2</sub>	Tr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-34	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-35	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-36	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-37	CH <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	H
1-38	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
1-39	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
1-40	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	H
1-41	CH <sub>2</sub>	TMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-42	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-43	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-44	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-45	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H
1-46	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>
1-47	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	OH
1-48	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	H
1-49	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	NH <sub>2</sub>
1-50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	OH
1-51	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
1-52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>

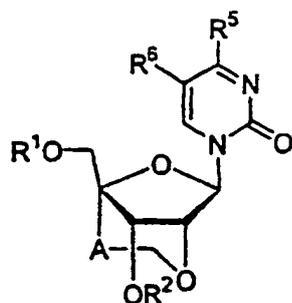
1-53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Cl
1-54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
1-55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Br
1-56	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH
1-57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OMe	H
1-58	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe
1-59	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OMe	NH <sub>2</sub>
1-60	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	H
1-61	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Br	H
1-62	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F	H
1-63	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	Cl
1-64	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SH	H
1-65	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	H
1-66	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-67	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
1-68	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-69	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	H
1-70	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-71	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
1-72	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-73	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	H
1-74	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	H
1-75	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	H
1-76	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	H
1-77	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-78	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-79	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-80	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-81	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	H
1-82	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
1-83	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
1-84	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	H

1-85	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-86	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-87	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-88	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-89	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	H
1-90	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>
1-91	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	OH
1-92	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	H
1-93	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	NH <sub>2</sub>
1-94	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	OH
1-95	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
1-96	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
1-97	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Cl
1-98	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
1-99	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Br
1-100	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH
1-101	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OMe	H
1-102	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OMe	OMe
1-103	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OMe	NH <sub>2</sub>
1-104	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl	H
1-105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Br	H
1-106	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	F	H
1-107	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
1-108	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	SH	H
1-109	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	NHBz	H
1-110	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
1-112	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-113	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	NHBz	H
1-114	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-115	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
1-116	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

1-117	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	NHBz	H
1-118	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	NHBz	H
1-119	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	NHBz	H
1-120	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTr	H	NHBz	H
1-121	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-122	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-123	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-124	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	NHBz	H
1-126	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
1-127	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
1-128	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	NHBz	H
1-129	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-131	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-132	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-133	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	H
1-134	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	NH <sub>2</sub>
1-135	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	OH
1-136	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	H
1-137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	NH <sub>2</sub>
1-138	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	OH
1-139	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
1-140	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
1-141	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Cl
1-142	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
1-143	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Br
1-144	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH
1-145	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OMe	H
1-146	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OMe	OMe
1-147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OMe	NH <sub>2</sub>
1-148	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	Cl	H

1-149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	Br	H
1-150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	F	H
1-151	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	Cl	Cl
1-152	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	SH	H
1-153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	NHBz	H
1-154	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-155	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
1-156	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-157	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	NHBz	H
1-158	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-159	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
1-160	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-161	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	NHBz	H
1-162	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	NHBz	H
1-163	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	NHBz	H
1-164	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	NHBz	H
1-165	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-166	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-167	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-168	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-169	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	NHBz	H
1-170	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
1-171	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
1-172	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	NHBz	H
1-173	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-174	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-175	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-176	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-177	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-178	CH <sub>2</sub>	H	H	NHBz	H
1-179	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-180	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NHBz	H

1-181	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-182	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NHBz	H
1-183	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-184	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NHBz	H
1-185	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-186	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
1-187	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-188	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
1-189	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-190	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
1-191	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-192	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
1-193	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-194	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
1-195	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-196	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
1-197	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-198	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
1-199	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-200	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
1-201	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-202	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz	H
1-203	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-204	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz	H
1-205	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-206	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz	H
1-207	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	OH	NHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-208	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz	H



(1'')

[Tabelle 2]

Bsp. - Vb. - Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
2-1	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	H
2-2	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-3	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
2-4	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2-5	CH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
2-6	CH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H
2-7	CH <sub>2</sub>	H	H	OMe	H
2-8	CH <sub>2</sub>	H	H	SH	H
2-9	CH <sub>2</sub>	Bn	H	OH	H
2-10	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	H
2-11	CH <sub>2</sub>	PMB	H	OH	H
2-12	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	H
2-13	CH <sub>2</sub>	Tr	H	OH	H
2-14	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	H
2-15	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	H
2-16	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	H
2-17	CH <sub>2</sub>	TMS	H	OH	H
2-18	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	H
2-19	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	H

2-20	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	H
2-21	CH <sub>2</sub>	Bn	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-22	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	CH <sub>3</sub>
2-23	CH <sub>2</sub>	PMB	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-24	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	CH <sub>3</sub>
2-25	CH <sub>2</sub>	Tr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-26	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-27	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-28	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-29	CH <sub>2</sub>	TMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-30	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-31	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-32	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-33	CH <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	H
2-34	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
2-35	CH <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	H
2-36	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
2-37	CH <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	H
2-38	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	H
2-39	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	H
2-40	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	H
2-41	CH <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	H
2-42	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
2-43	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
2-44	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	H
2-45	CH <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-46	CH <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-47	CH <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-48	CH <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-49	CH <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-50	CH <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-51	CH <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>

2-52	CH <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-53	CH <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-54	CH <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-55	CH <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-56	CH <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	H
2-58	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-59	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
2-60	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2-61	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
2-62	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	H
2-63	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OMe	H
2-64	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SH	H
2-65	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	OH	H
2-66	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	H
2-67	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	OH	H
2-68	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	H
2-69	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	OH	H
2-70	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	H
2-71	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	H
2-72	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	H
2-73	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	OH	H
2-74	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	H
2-75	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	H
2-76	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	H
2-77	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-78	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	OH	CH <sub>3</sub>
2-79	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-80	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	OH	CH <sub>3</sub>
2-81	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-82	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-83	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>

2-84	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-85	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-86	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-87	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-88	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-89	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	H
2-90	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
2-91	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	H
2-92	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
2-93	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	H
2-94	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	H
2-95	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	H
2-96	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	H
2-97	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	H
2-98	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
2-99	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
2-100	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	H
2-101	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-102	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	Bn	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-103	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-104	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	PMB	PMB	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Tr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-106	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-107	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-108	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-109	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-110	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TBDPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-112	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TIPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-113	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	H
2-114	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-115	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H

2-116	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2-117	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
2-118	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl	H
2-119	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	OMe	H
2-120	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	SH	H
2-121	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	OH	H
2-122	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	OH	H
2-123	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	OH	H
2-124	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	OH	H
2-125	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	OH	H
2-126	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	OH	H
2-127	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	OH	H
2-128	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTr	H	OH	H
2-129	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	OH	H
2-130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	OH	H
2-131	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	OH	H
2-132	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	OH	H
2-133	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-134	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	OH	CH <sub>3</sub>
2-135	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-136	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	OH	CH <sub>3</sub>
2-137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-138	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-139	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-140	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-141	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-142	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-143	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-144	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-145	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	NHBz	H
2-146	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
2-147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	NHBz	H

2-148	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
2-149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	NHBz	H
2-150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	NHBz	H
2-151	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	NHBz	H
2-152	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTTr	H	NHBz	H
2-153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	NHBz	H
2-154	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
2-155	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	NHBz	H
2-156	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	NHBz	H
2-157	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-158	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	Bn	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-159	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-160	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	PMB	PMB	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-161	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Tr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-162	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	MMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-163	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-164	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMTTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-165	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-166	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-167	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TBDPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-168	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	TIPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-169	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	H
2-170	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-171	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H
2-172	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2-173	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	F
2-174	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	Cl	H
2-175	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	OMe	H
2-176	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	SH	H
2-177	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	OH	H
2-178	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	OH	H
2-179	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	OH	H

2-180	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	OH	H
2-181	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	OH	H
2-182	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	OH	H
2-183	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	OH	H
2-184	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	OH	H
2-185	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	OH	H
2-186	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	OH	H
2-187	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	OH	H
2-188	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	OH	H
2-189	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-190	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	OH	CH <sub>3</sub>
2-191	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-192	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	OH	CH <sub>3</sub>
2-193	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-194	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-195	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-196	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-197	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-198	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-199	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-200	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	OH	CH <sub>3</sub>
2-201	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	NHBz	H
2-202	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	NHBz	H
2-203	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	NHBz	H
2-204	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	NHBz	H
2-205	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	NHBz	H
2-206	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	NHBz	H
2-207	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	NHBz	H
2-208	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	NHBz	H
2-209	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	NHBz	H
2-210	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	NHBz	H
2-211	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	NHBz	H

2-212	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	NHBz	H
2-213	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-214	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Bn	Bn	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-215	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-216	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PMB	PMB	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-217	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Tr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-218	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-219	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-220	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMTr	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-221	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-222	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDMS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-223	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TBDPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-224	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	TIPS	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-225	CH <sub>2</sub>	H	H	NHBz	H
2-226	CH <sub>2</sub>	H	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-227	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NHBz	H
2-228	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-229	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NHBz	H
2-230	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-231	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NHBz	H
2-232	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-233	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	H
2-234	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	CH <sub>3</sub>
2-235	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
2-236	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-237	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	H
2-238	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	CH <sub>3</sub>
2-239	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
2-240	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-241	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	H
2-242	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	CH <sub>3</sub>
2-243	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H

2-244	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-245	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	H
2-246	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	OH	CH <sub>3</sub>
2-247	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	H
2-248	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CN)	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-249	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	H
2-250	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	CH <sub>3</sub>
2-251	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
2-252	CH <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-253	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	H
2-254	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	CH <sub>3</sub>
2-255	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
2-256	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-257	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	H
2-258	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	CH <sub>3</sub>
2-259	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
2-260	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	CH <sub>3</sub>
2-261	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	H
2-262	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	OH	CH <sub>3</sub>
2-263	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	H
2-264	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	DMTr	P(N(iPr) <sub>2</sub> )(OCH <sub>3</sub> )	NHBz	CH <sub>3</sub>

**[0036]** In den vorstehenden Tabellen 1 und 2 umfassen bevorzugte Verbindungen die folgenden Verbindungen: (1-5), (1-7), (1-23), (1-24), (1-31), (1-35), (1-39), (1-43), (1-49), (1-51), (1-67), (1-68), (1-75), (1-79), (1-83), (1-87), (1-93), (1-95), (1-111), (1-112), (1-119), (1-123), (1-127), (1-131), (1-137), (1-139), (1-155), (1-156), (1-163), (1-167), (1-171), (1-175), (1-177), (1-178), (1-185), (1-186), (1-193), (1-194), (1-201), (1-202), (2-1), (2-2), (2-3), (2-4), (2-10), (2-15), (2-19), (2-22), (2-27), (2-31), (2-34), (2-39), (2-43), (2-46), (2-51), (2-55), (2-57), (2-58), (2-59), (2-60), (2-66), (2-71), (2-75), (2-78), (2-83), (2-87), (2-90), (2-95), (2-99), (2-102), (2-107), (2-111), (2-113), (2-114), (2-115), (2-116), (2-122), (2-127), (2-131), (2-134), (2-139), (2-143), (2-146), (2-151), (2-155), (2-158), (2-163), (2-167), (2-169), (2-170), (2-171), (2-172), (2-178), (2-183), (2-187), (2-190), (2-195), (2-199), (2-202), (2-207), (2-211), (2-214), (2-219), (2-223), (2-225), (2-226), (2-233), (2-234), (2-235) oder (2-236).

**[0037]** Stärker bevorzugte Verbindungen können umfassen:

2'-O,4'-C-Ethylenguanosin (1-5),

2'-O,4'-C-Ethylenadenosin (1-7),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin (1-23),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin (1-24),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin (1-31),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin (1-35),

2'-O,4'-C-Ethylen-2-N-isobutyrylguanosin (1-177),

2'-O,4'-C-Ethylen-6-N-benzoyladenosin (1-178),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphorami-

dit (1-185),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosen-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit (1-186),

2'-O,4'-C-Ethylneuridin (2-1),

2'-O,4'-C-Ethylen-5-methyluridin (2-2),

2'-O,4'-C-Ethylencytidin (2-3),

2'-O,4'-C-Ethylen-5-methylcytidin (2-4),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylneuridin (2-10),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylneuridin (2-15),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin (2-22),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin (2-27),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin (2-34),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin (2-39),

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin (2-46),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin (2-51),

2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoylcytidin (2-225),

2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin (2-226),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-uridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit (2-233),

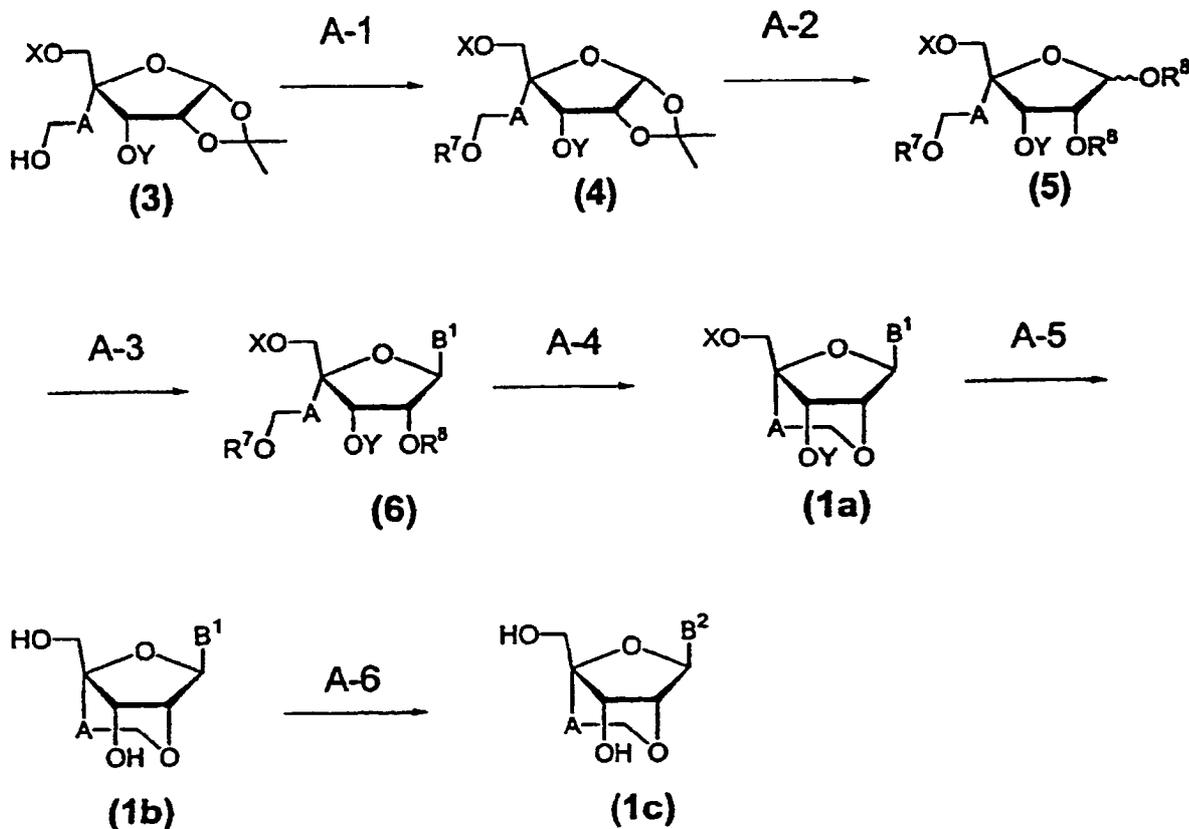
5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit (2-234),

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit (2-235), und

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit (2-236).

**[0038]** Die erfindungsgemäße Verbindung (1) kann nach dem nachstehend

Verfahren A



beschriebenen Verfahren A hergestellt werden.

**[0039]** In Verfahren A stellt X eine Schutzgruppe dar, Y stellt eine Schutzgruppe dar, A hat die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert, während B<sup>1</sup> eine Purin-9-ylgruppe, eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine substituierte 2-Oxo-pyrimidin-1-ylgruppe darstellt, wobei die Substituenten unter den vorstehend genannten

Substituenten  $\alpha$  ausgewählt sind, jedoch ausschließlich einer ungeschützten Aminogruppe einer "Aminogruppe, die geschützt sein kann", während  $B^2$  eine Purin-9-ylgruppe, eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine substituierte 2-Oxo-pyrimidin-1-ylgruppe darstellt, wobei die Substituenten unter den vorstehend genannten Substituenten  $\alpha$  ausgewählt sind, jedoch ausschließlich einer geschützten Aminogruppe einer "Aminogruppe, die geschützt sein kann",  $R^7$  stellt eine Gruppe dar, die eine Austrittsgruppe bildet, und  $R^8$  stellt eine aliphatische Acylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dar.

**[0040]** Die Schutzgruppe von X ist dieselbe Gruppe wie "die Hydroxyschutzgruppe" im vorstehend genannten Substituenten  $R^1$ .

**[0041]** Die Schutzgruppe von Y ist dieselbe Gruppe wie "die Hydroxyschutzgruppe" im vorstehend genannten Substituenten  $R^2$ .

**[0042]** "Die Gruppe, die eine Austrittsgruppe bildet" in  $R^7$  kann eine Niederalkylsulfonylgruppe, wie Methansulfonyl und Ethansulfonyl, eine Halogen-substituierte Niederalkylsulfonylgruppe, wie Trifluormethansulfonyl, und eine Arylsulfonylgruppe, wie p-Toluolsulfonyl, vorzugsweise eine Methansulfonylgruppe oder eine p-Toluolsulfonylgruppe umfassen.

**[0043]** "Die aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen" in  $R^8$  kann Acetyl, Propionyl, Butyryl und dergleichen, vorzugsweise Acetyl umfassen.

**[0044]** Im Folgenden wird jede Stufe des Verfahrens A eingehend beschrieben.

(Stufe A-1)

**[0045]** In dieser Stufe wird eine Verbindung (4) durch Umsetzen einer Verbindung (3), die durch die nachstehend beschriebenen Methoden B bis D hergestellt werden kann, mit einem Reagens zur Einführung einer Austrittsgruppe in Anwesenheit eines Basenkatalysators in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0046]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel umfasst aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Lignin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, Nitroverbindungen, wie Nitroethan und Nitrobenzol, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfoxide, wie Sulfolan, und Pyridinderivate, vorzugsweise Pyridin.

**[0047]** Der hier einsetzbare Basenkatalysator kann vorzugsweise eine Base, wie Triethylamin, Pyridin und Dimethylaminopyridin umfassen.

**[0048]** Das Reagens zum Einführen einer Austrittsgruppe kann Alkylsulfonylhalogenide, wie Methansulfonylchlorid und Ethansulfonylbromid, und Arylsulfonylhalogenide, wie p-Toluolsulfonylchlorid, vorzugsweise Methansulfonylchlorid und p-Toluolsulfonylchlorid umfassen.

**[0049]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reagens zum Einführen einer Austrittsgruppe und des Basenkatalysators, sie ist jedoch üblicherweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $10^{\circ}\text{C}$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ .

**[0050]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reagens zum Einführen einer Austrittsgruppe, dem Basenkatalysator und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 1 bis 10 Stunden.

**[0051]** Nach der Reaktion wird die gewünschte erfindungsgemäße Verbindung (4) erhalten, beispielsweise durch Neutralisieren der Reaktionslösung, Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels.

**[0052]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch herkömmliche Verfahren, wie Umkristallisation und Kieselgelsäulenchromatographie weiter gereinigt werden.

(Stufe A-2)

**[0053]** In dieser Stufe wird die Verbindung (5) durch Umsetzen der Verbindung (4), die in Stufe A-1 hergestellt wurde, mit einem Säureanhydrid in Anwesenheit eines Säurekatalysators in einem Lösungsmittel hergestellt.

**[0054]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann Ether, wie Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, und organische Säuren, wie Essigsäure, vorzugsweise Essigsäure umfassen.

**[0055]** Der hier einsetzbare Säurekatalysator kann anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, vorzugsweise Schwefelsäure (insbesondere konzentrierte Schwefelsäure) umfassen.

**[0056]** Das hier einsetzbare Säureanhydrid kann ein Anhydrid einer niederaliphatischen Carbonsäure, wie Essigsäureanhydrid und Propionsäureanhydrid, vorzugsweise Essigsäureanhydrid umfassen.

**[0057]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator und dem Säureanhydrid und ist üblicherweise 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C.

**[0058]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator, dem Säureanhydrid und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 10 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 3 Stunden.

**[0059]** Nach der Reaktion wird die gewünschte erfindungsgemäße Verbindung (5) beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines organischen Lösungsmittels, das mit Wasser nicht mischbar ist, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0060]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch herkömmliche Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe A-3)

**[0061]** In dieser Stufe wird die Verbindung (6) durch Umsetzen der Verbindung (5), hergestellt in Stufe A-2, mit einer trimethylsilylierten Verbindung, die dem Purin oder Pyrimidin entspricht, welches einen gewünschten Substituenten haben kann, der wie in der Literatur beschrieben hergestellt wird (H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Benna, Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)), in Anwesenheit eines Säurekatalysators und eines inerten Lösungsmittels hergestellt.

**[0062]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel umfasst aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, Kohlenstoffdisulfid, vorzugsweise 1,2-Dichlorethan umfassen.

**[0063]** Der hier einsetzbare Säurekatalysator kann Lewis-Säurekatalysatoren, wie  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ , Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyltrifluormethansulfonat umfassen.

**[0064]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Säurekatalysator, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 100°C, vorzugsweise 50°C bis 80°C.

**[0065]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 1 Stunde bis 24 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 8 Stunden.

**[0066]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (6) dieser Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0067]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, beispielsweise durch Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe A-4)

**[0068]** In dieser Stufe wird die erfindungsgemäße Verbindung (1a) durch Cyclisieren der in Stufe A-3 hergestellten Verbindung (6) in Anwesenheit eines Basenkatalysators in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0069]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel umfasst Wasser, Pyridinderivate, Acetonitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, und ein Gemisch davon, vorzugsweise ein Gemisch aus Wasser und Pyridin umfassen.

**[0070]** Der hier einsetzbare Basenkatalysator kann Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid und Natriumethoxid, und wässriges Ammoniak, vorzugsweise Alkalimetallhydroxide (insbesondere Natriumhydroxid) umfassen.

**[0071]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Basenkatalysator, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 30°C.

**[0072]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 1 Minute bis 5 Stunden, vorzugsweise 1 Minute bis 30 Minuten.

**[0073]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (1a) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0074]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe A-5)

**[0075]** In dieser Stufe wird die Verbindung (1b) durch Umsetzen der in Stufe A-4 erhaltenen Verbindung (1a) mit einem Reagens zum Entfernen einer Schutzgruppe in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0076]** Das Verfahren zum Entfernen einer Schutzgruppe variiert in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppe und ist nicht besonders eingeschränkt, solange es keine anderen Nebenreaktionen bewirkt, und es kann beispielsweise gemäß den in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, 1999, herausgegeben von Wiley-Interscience Publication) beschriebenes Verfahren durchgeführt werden.

**[0077]** Insbesondere kann das Verfahren zum Entfernen der Schutzgruppe durch das folgende Verfahren hergestellt werden, wenn die Schutzgruppe (1) "eine aliphatische Acylgruppe oder eine aromatische Acylgruppe", (2) "eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist" oder "eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, wobei die Arylgruppe mit einer Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist" oder (3) "eine Silylgruppe" ist.

**[0078]** (1) Wenn die Schutzgruppe eine aliphatische Acylgruppe oder eine aromatische Acylgruppe ist, kann die Reaktion zum Entfernen der Schutzgruppe durch Behandlung mit einer Base in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden.

**[0079]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange es mit Wasser einfach mischbar ist, keine Reaktion zeigt und das Ausgangsmaterial zu einem gewissen Grad auflösen kann, und es kann wässrige oder wasserfreie Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff, und Ether, wie Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan, vorzugsweise Ether, stärker bevorzugt Tetrahydrofuran umfassen.

**[0080]** Die hier einsetzbare Base kann Alkalimetallhydroxide, wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid und Natriumethoxid, und eine Ammoniaklösung, wässriges Ammoniak und eine Ammoniak/Methanol-Lösung umfassen.

**[0081]** Die Reaktionstemperatur ist 0°C bis 60°C, vorzugsweise 20°C bis 40°C.

**[0082]** Die Reaktionsdauer ist 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 3 Stunden.

**[0083]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (1b) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0084]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0085]** (2) Wenn die Schutzgruppe "eine Methylgruppe, die mit einer bis drei Arylgruppen substituiert ist" oder "eine Methylgruppe, die mit einer bis drei Arylgruppen substituiert ist, wobei der Arylring mit einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist" ist, wird die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel unter Einsatz eines Reduktionsmittels durchgeführt.

**[0086]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann vorzugsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Benzol und Xylol, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan und Cyclohexan, Ester, wie Ethylacetat und Propylacetat, organische Säuren, wie Essigsäure, oder ein Gemisch dieser organischen Lösungsmittel und Wasser umfassen.

**[0087]** Das hier einsetzbare Reduktionsmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange es üblicherweise für eine katalytische Reduktion eingesetzt wird, und es kann vorzugsweise Palladium auf Kohlenstoff, Raney-Nickel, Platinoxid, Platinschwarz, Rhodiumaluminiumoxid, Triphenylphosphinrhodiumchlorid und Palladiumbariumsulfat umfassen.

**[0088]** Der Druck ist nicht besonders eingeschränkt, er ist jedoch üblicherweise 1 bis 10 atm.

**[0089]** Die Reaktionstemperatur ist 0°C bis 60°C, vorzugsweise 20°C bis 40°C.

**[0090]** Die Reaktionsdauer ist 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden.

**[0091]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (1b) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Entfernen des Reduktionsmittels aus dem Reaktionsgemisch, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0092]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0093]** Wenn die Schutzgruppe "eine Methylgruppe, die mit 3 Arylgruppen substituiert ist", d. h. eine Tritylgruppe ist, kann die Reaktion zum Entfernen der Schutzgruppe auch unter Einsatz einer Säure durchgeführt werden.

**[0094]** In diesem Fall kann das hier eingesetzte Lösungsmittel aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol,

Toluol and Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und tert-Butanol, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, und organische Säuren, wie Essigsäure, vorzugsweise organische Säuren (insbesondere Essigsäure) oder Alkohole (insbesondere tert-Butanol) umfassen.

**[0095]** Die hier einsetzbare Säure umfasst vorzugsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure.

**[0096]** Die Reaktionstemperatur ist 0°C bis 60°C, vorzugsweise 20°C bis 40°C.

**[0097]** Die Reaktionsdauer ist 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden.

**[0098]** Nach der Reaktion kann die gewünschte Verbindung (1b) der vorliegenden Reaktion durch Neutralisieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten werden.

**[0099]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0100]** (3) Wenn die Schutzgruppe "eine Silylgruppe" ist, kann sie üblicherweise durch Behandlung mit einer Verbindung, die ein Fluoranion bildet, wie Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäurepyridin und Kaliumfluorid, oder mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Methansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure und Trifluormethansulfonsäure, oder anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, entfernt werden.

**[0101]** Wenn die Schutzgruppe mit einem Fluoranion entfernt wird, wird die Reaktion manchmal durch Zugeben von organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure gefördert.

**[0102]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange es keine Reaktion zeigt und das Ausgangsmaterial zu einem gewissen Grad auflöst, und es kann vorzugsweise Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Wasser, organische Säuren, wie Essigsäure, und ein Gemisch davon umfassen.

**[0103]** Die Reaktionstemperatur ist 0°C bis 100°C, vorzugsweise 20°C bis 70°C.

**[0104]** Die Reaktionsdauer ist 5 Minuten bis 48 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 24 Stunden.

**[0105]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (1b) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0106]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe A-6)

**[0107]** In dieser Stufe wird die erfindungsgemäße Verbindung (1c) durch Umsetzen der in Stufe A-5 erhaltenen Verbindung (1b) mit einem Reagens zum Entfernen einer Schutzgruppe in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0108]** Das Verfahren zur Entfernung der Schutzgruppe variiert in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppe und ist nicht besonders eingeschränkt, solange es keine anderen Nebenreaktionen bewirkt, und es kann beispielsweise durch das in "Protective Groups in Organic Synthesis" (von Theodora W. Greene, 1981, herausgegeben von A Wiley-Interscience Publication) beschriebene Verfahren durchgeführt werden.

**[0109]** Das Verfahren zum Entfernen der Schutzgruppe kann insbesondere durch das folgende Verfahren

durchgeführt werden, wenn die Schutzgruppe eine aliphatische Acylgruppe oder eine aromatische Acylgruppe ist.

**[0110]** Das Verfahren zum Entfernen der Schutzgruppe wird üblicherweise durch Umsetzen mit einer Base in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, wenn die Schutzgruppe eine aliphatische Acylgruppe oder eine aromatische Acylgruppe ist.

**[0111]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange es mit Wasser leicht mischbar ist, keine Reaktion zeigt und das Ausgangsmaterial zu einem gewissen Grad auflöst, und es kann wässrige oder wasserfreie Alkohole, wie Methanol und Ethanol, Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff, und Ether, wie Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan, vorzugsweise Alkohole, stärker bevorzugt Methanol umfassen.

**[0112]** Die hier eingesetzte Base kann Alkalimetallhydroxide, wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid und Natriumethoxid, und Ammoniak, vorzugsweise Ammoniak umfassen.

**[0113]** Die Reaktionstemperatur ist 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C.

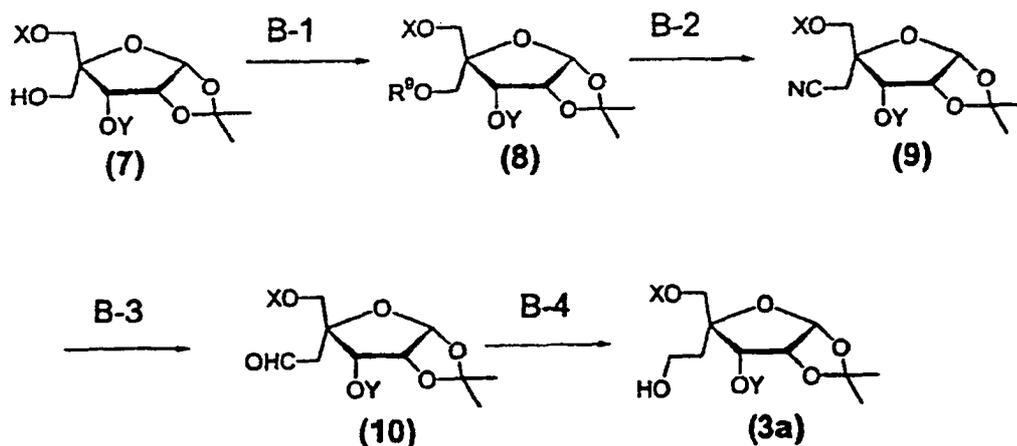
**[0114]** Die Reaktionsdauer ist 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 10 Minuten bis 15 Stunden.

**[0115]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (1c) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

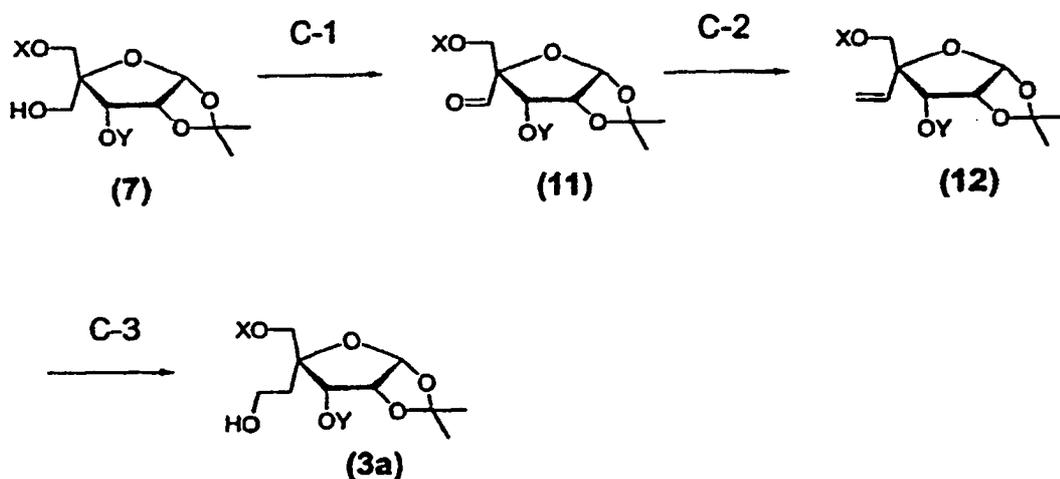
**[0116]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0117]** Das vorstehend beschriebene Intermediat (3) kann durch die nachstehend beschriebenen Verfahren B bis D hergestellt werden.

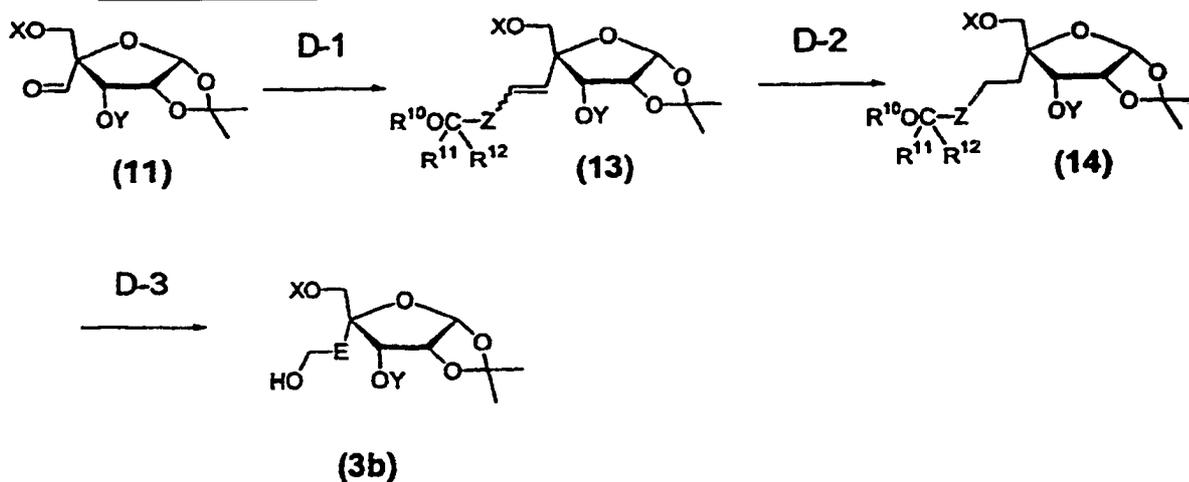
## Verfahren B



## Verfahren C



## Verfahren D



[0118] In den Verfahren B bis D haben X und Y dieselben Bedeutungen wie vorstehend definiert,  $R^9$  stellt eine Gruppe dar, die eine Austrittsgruppe bildet, E stellt eine Ethylen-, Trimethylen- oder Tetramethylen-Gruppe dar, und Z stellt eine Einfachbindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe dar.

[0119] Die Gruppe, die eine Austrittsgruppe bildet, in  $R^9$  kann die vorstehend in  $R^7$  beschriebene Gruppe umfassen, vorzugsweise eine Trifluormethylsulfonylgruppe.

[0120]  $R^{11}$  und  $R^{12}$  sind identisch und stellen ein Wasserstoffatom oder zusammen ein Sauerstoffatom dar.

**[0121]** Wenn R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> zusammen ein Sauerstoffatom bilden, stellt R<sup>10</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dar, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, s-Butyl und tert-Butyl, vorzugsweise eine Methylgruppe. Wenn R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich sind und ein Wasserstoffatom darstellen, kann R<sup>10</sup> eine Aralkylgruppe, wie eine Benzylgruppe, eine Alkoxyalkylgruppe, wie eine Methoxymethylgruppe, eine Arylcarbonyloxymethylgruppe, wie eine Benzoyloxymethylgruppe, eine Aralkyloxymethylgruppe, wie eine Benzyloxymethylgruppe, eine Alkoxyalkoxyalkylgruppe, wie eine Methoxyethoxymethylgruppe, eine Silylgruppe, wie Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, Diphenylmethylsilyl, Diphenylbutylsilyl, Diphenylisopropylsilyl und Phenyl-diisopropylsilyl, umfassen.

**[0122]** Die Verbindung (7), d. h. das Ausgangsmaterial in Verfahren B oder Verfahren C, kann durch das folgende Verfahren hergestellt werden.

**[0123]** Eine Verbindung, die der Verbindung (6) entspricht, worin der "X"-Rest ein Wasserstoffatom ist, wird aus 1,1,5,6-Diisopropyliden-D-glucose, das käuflich erwerbbar ist, gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt (R. D. Youssefeyeh, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt. J. Org. Chem., 44, 1301–1309 (1979)), und danach kann die Verbindung (6) gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden (T. Waga, T. Nishizaki, I. Miyakawa, H. Ohru, H. Meguro, Biosci. Biotechnol. Biochem., 57, 1433–1438 (1993)) (wenn X = Bn).

(Verfahren B)

(Stufe B-1)

**[0124]** In dieser Stufe wird die Verbindung (8) durch Umsetzen der durch das vorstehende Verfahren hergestellten Verbindung mit einem Reagens zum Einführen einer Austrittsgruppe in Anwesenheit eines Basenkatalysators in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0125]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff, und Ether, wie Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan, vorzugsweise Methylenchlorid umfassen.

**[0126]** Der hier einsetzbare Basenkatalysator kann vorzugsweise eine Base, wie Triethylamin, Pyridin und Dimethylaminopyridin umfassen.

**[0127]** Das für das Einführen einer Austrittsgruppe einsetzbare Reagens kann vorzugsweise Trifluormethansulfonsäurechlorid oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid umfassen.

**[0128]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Säurekatalysator, sie ist jedoch üblicherweise –100°C bis –50°C, vorzugsweise –100°C bis –70°C.

**[0129]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 3 Stunden.

**[0130]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (8) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0131]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe B-2)

**[0132]** In dieser Stufe wird die Verbindung (9) durch Umsetzen der in Stufe B-1 hergestellten Verbindung (8) mit einem Cyanierungsmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0133]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff,

Ether, wie Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid und dergleichen, vorzugsweise Amide (Dimethylformamid) umfassen.

**[0134]** Das hier einsetzbare Cyanierungsmittel kann KCN, NaCN und Trimethylsilancyanid, vorzugsweise NaCN umfassen.

**[0135]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Cyanierungsmittel, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 100°C, vorzugsweise 30°C bis 70°C.

**[0136]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Cyanierungsmittel und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden.

**[0137]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (9) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0138]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe B-3)

**[0139]** In dieser Stufe wird die Verbindung (10) durch Umsetzen der in Stufe B-2 hergestellten Verbindung (9) mit einem Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0140]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel umfasst halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Ligroin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, und Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketonisophoron und Cyclohexanon, vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe (insbesondere Methylenchlorid) umfassen.

**[0141]** Das hier einsetzbare Reduktionsmittel kann Diisobutylaluminiumhydrid und Triethoxyaluminiumhydrid, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid umfassen.

**[0142]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Reduktionsmittel, sie ist jedoch üblicherweise -100°C bis -50°C, vorzugsweise -90°C bis -70°C.

**[0143]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reduktionsmittel und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 5 Stunden.

**[0144]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (10) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0145]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe B-4)

**[0146]** In dieser Stufe wird die Verbindung (3a), eines der Ausgangsmaterialien der Verfahrens A, durch Umsetzen der in Stufe B-3 hergestellten Verbindung (10) mit einem Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0147]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol,

n-Butanol, Isobutanol, t-Butanol, Isoamylalkohol, Diethylenglycol, Glycerin, Octanol, Cyclohexanol und Methylcellosolv, und Essigsäure, vorzugsweise Alkohole (insbesondere Ethanol) umfassen.

**[0148]** Das hier einsetzbare Reduktionsmittel kann Alkalimetallborhydride, wie Natriumborhydrid und Lithiumborhydrid, Aluminiumhydridverbindungen, wie Lithiumaluminiumhydrid und Lithiumtriethoxidaluminiumhydrid, und Boran, vorzugsweise Natriumborhydrid, umfassen.

**[0149]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Reduktionsmittel, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C.

**[0150]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reduktionsmittel und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 10 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 5 Stunden.

**[0151]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (3a) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0152]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Verfahren C)

(Stufe C-1)

**[0153]** In dieser Stufe wird die Verbindung (11) durch Umsetzen der im vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindung (7) mit einem Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0154]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Ligroin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether, und Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe (insbesondere Methylenchlorid) umfassen.

**[0155]** Das hier einsetzbare Oxidationsmittel kann das Swern-Reagens für die Oxidation, das Dess-Martin-Reagens für die Oxidation, einen Chromtrioxidkomplex, wie Pyridinhydrochlorid/Chromtrioxidkomplex (Pyridinchlorchromat und Pyridindichromat), vorzugsweise das Swern-Reagens für die Oxidation (nämlich Dimethylsulfoxid-oxalylchlorid) umfassen.

**[0156]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Oxidationsmittel, sie ist jedoch üblicherweise -100°C bis -50°C, vorzugsweise -100°C bis -70°C.

**[0157]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Oxidationsmittel und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 5 Stunden.

**[0158]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (11) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0159]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

## (Stufe C-2)

**[0160]** In dieser Stufe wird die Verbindung (12) durch Umsetzen der in Stufe C-1 hergestellten Verbindung (11) mit einem Kohlenstoffzahl-Erhöungsreagens in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0161]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Ligroin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether, und Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe (insbesondere Methylenchlorid) umfassen.

**[0162]** Das hier einsetzbare Reagens umfasst das Wittig-Reagens, das Horner-Emmons-Reagens, das Peterson-Reaktionsreagens, das Reaktionsmittel des  $\text{TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Zn}$ -Systems und das Tebbe-Reagens, vorzugsweise das Wittig-Reagens, das Horner-Emmons-Reagens und das Tebbe-Reagens.

**[0163]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Kohlenstoffzahl-Erhöungsreagens, sie ist jedoch üblicherweise  $-20^\circ\text{C}$  bis  $20^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $0^\circ\text{C}$ .

**[0164]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Kohlenstoffzahl-Erhöungsreagens und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 5 Stunden.

**[0165]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (12) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0166]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

## (Stufe C-3)

**[0167]** In dieser Stufe wird die Verbindung (3a) durch selektives Einführen einer Hydroxygruppe an einen endständigen Kohlenstoff einer Olefingruppe der in Stufe C-2 hergestellten Verbindung (12) in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0168]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel umfasst aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Ligroin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, und Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, vorzugsweise Ether (insbesondere Tetrahydrofuran) umfassen.

**[0169]** Das hier einsetzbare Reaktionsreagens kann Boran, Disiamylboran, Thexylboran, 9-BBN(9-borbornylbicyclo[3.3.1]nonan), vorzugsweise 9-BBN umfassen.

**[0170]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Reagens, sie ist jedoch üblicherweise  $0^\circ\text{C}$  bis  $50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $10^\circ\text{C}$  bis  $40^\circ\text{C}$ .

**[0171]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reagens und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 6 Stunden bis 48 Stunden, vorzugsweise 12 Stunden bis 24 Stunden.

**[0172]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (3a) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte

Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0173]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Verfahren D)

(Stufe D-1)

**[0174]** In dieser Stufe wird die Verbindung (13) durch Umsetzen der in Stufe C-1 hergestellten Verbindung (11) mit einem Kohlenstoffzahl-Erhöungsreagens in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0175]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan, Ligroin und Petroleumether, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, und Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, vorzugsweise Ether (insbesondere Tetrahydrofuran), stärker bevorzugt halogenierte Kohlenwasserstoffe (insbesondere Methylenchlorid) umfassen.

**[0176]** Das hier einsetzbare Kohlenstoffzahl-Erhöungsreagens kann das Wittig-Reagens und das Horner-Emmons-Reagens umfassen.

**[0177]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Reagens, sie ist jedoch üblicherweise  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$ .

**[0178]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reagens und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 30 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 1 Stunde bis 5 Stunden.

**[0179]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (13) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugabe eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0180]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe D-2)

**[0181]** In dieser Stufe wird die Verbindung (14) durch Umsetzen der in Stufe D-1 hergestellten Verbindung (13) mit einem Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0182]** Diese Stufe kann gemäß (2) der Stufe A-5 durchgeführt werden. Wenn  $\text{R}^{10}$  eine optional substituierte Benzylgruppe ist und  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  Wasserstoffatome sind, kann die Verbindung (3b) in dieser Stufe direkt hergestellt werden.

(Stufe D-3)

**[0183]** In dieser Stufe wird die Verbindung (3b), eines der Ausgangsmaterialien des Verfahrens A, durch Umsetzen der in Stufe D-2 hergestellten Verbindung (14) mit einem Reduktionsmittel hergestellt.

(a)  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  bilden zusammen ein Sauerstoffatom.

**[0184]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, t-Butanol, Isoamylalkohol, Diethylenglycol, Glycerin, Octanol, Cyclohexanol und Methylcellosolv, und Essigsäure, vorzugsweise Alkohole (insbesondere Ethanol) umfassen.

**[0185]** Das hier einsetzbare Reduktionsmittel kann Alkalimetallborhydride, wie Lithiumborhydrid, Aluminiumhydridverbindungen, wie Lithiumaluminiumhydrid und Lithiumtriethoxidaluminiumhydrid, und Boran, vorzugsweise Boran und Lithiumaluminiumhydrid umfassen.

**[0186]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Reduktionsmittel, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C.

**[0187]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Reduktionsmittel und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 10 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 5 Stunden.

**[0188]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (3b) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0189]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(b) R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> sind Wasserstoffatome und R<sup>10</sup> ist eine andere als eine Benzylgruppe.

**[0190]** Wenn R<sup>10</sup> eine Silylgruppe ist, kann diese Stufe gemäß dem Verfahren nach (3) der Stufe A-5 durchgeführt werden.

**[0191]** Wenn R<sup>10</sup> eine Aralkylgruppe, wie eine Benzylgruppe, eine Alkoxyalkylgruppe, wie eine Methoxymethylgruppe, eine Arylcarbonyloxymethylgruppe, wie eine Benzoyloxymethylgruppe oder eine Aralkyloxymethylgruppe, wie eine Benzyloxymethylgruppe und eine Alkoxyalkoxyalkylgruppe, wie eine Methoxyethoxymethylgruppe, ist, wird ein Säurekatalysator eingesetzt, und der in diesem Fall eingesetzte Säurekatalysator kann eine organische Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure und Dichloressigsäure, und eine Lewis-Säure, wie BF<sub>3</sub> und AlCl<sub>3</sub> umfassen.

**[0192]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid, und Kohlenstoffdisulfid umfassen.

**[0193]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel und dem Säurekatalysator, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 50°C, vorzugsweise 10°C bis 40°C.

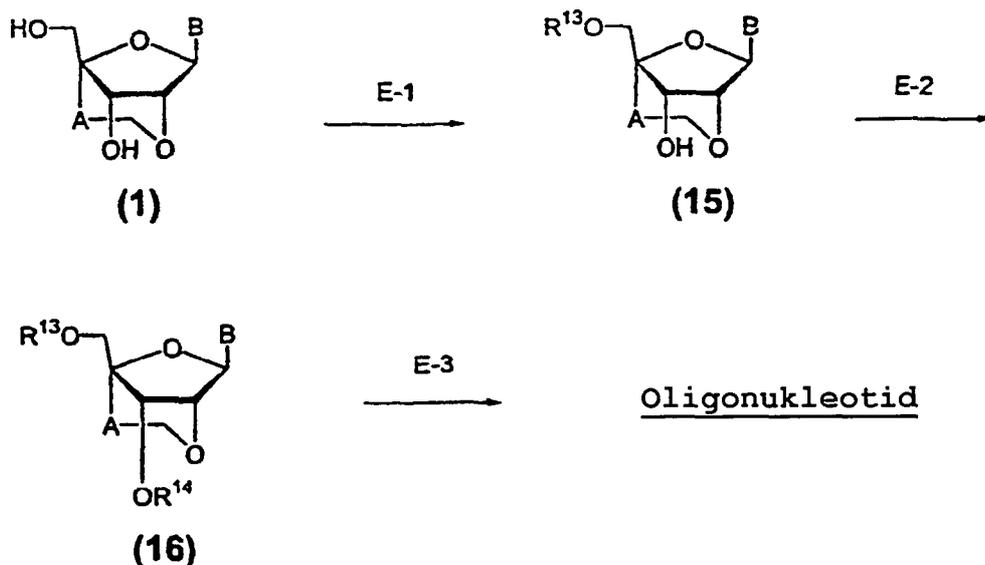
**[0194]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, dem Säurekatalysator und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 10 Minuten bis 12 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 5 Stunden.

**[0195]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (3b) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0196]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0197]** Oligonukleotide, die ein modifiziertes Nukleosid oder ein Thioatderivat davon enthalten, können durch das nachstehend beschriebene Verfahren E unter Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindung (1) hergestellt werden.

## Verfahren E



**[0198]** Im Verfahren E haben A und B die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert,  $R^{13}$  stellt eine Hydroxyschutzgruppe dar (insbesondere eine Tritylgruppe, die mit einer Methoxygruppe substituiert sein kann),  $R^{14}$  stellt eine Phosphonylgruppe oder eine Gruppe dar, die durch Umsetzen von mono-substituierten Chlor(alkoxy)phosphinen oder di-substituierten Alkoxyphosphinen, die später beschrieben werden, gebildet wird.

(Verfahren E)

(Stufe E-1)

**[0199]** In dieser Stufe wird die Verbindung (15) durch Umsetzen der in Verfahren A hergestellten Verbindung (1) mit einem Schutzmittel in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0200]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel kann vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Ester, wie Ethylformiat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat und Diethylcarbonat, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan und Diethylenglycoldimethylether, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Isophoron und Cyclohexanon, nitrierte Verbindungen, wie Nitroethan und Nitrobenzol, Nitrile, wie Acetonitril und Isobutyronitril, Amide, wie Formamid, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid und Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und Sulfolan, aliphatische tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin und N-Methylmorpholin, und aromatische Amine, wie Pyridin und Picolin, stärker bevorzugt halogenierte Kohlenwasserstoffe (insbesondere Methylenechlorid) und aromatische Amine (insbesondere Pyridin) umfassen.

**[0201]** Das hier einsetzbare Schutzmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange nur die 5'-Position selektiv geschützt werden kann und es unter sauren oder neutralen Bedingungen entfernt werden kann, es umfasst jedoch vorzugsweise Triarylmethylhalogenide, wie Tritylchlorid, Monomethoxytritylchlorid und Dimethoxytritylchlorid.

**[0202]** Wenn Triarylmethylhalogenide als Schutzmittel eingesetzt werden, wird üblicherweise eine Base eingesetzt.

**[0203]** In diesem Fall kann die hier eingesetzte Base heterocyclische Amine, wie Pyridin, Dimethylaminopyridin und Pyrrolidinopyridin, und aliphatische tertiäre Amine, wie Trimethylamin und Triethylamin, vorzugsweise Pyridin, Dimethylaminopyridin und Pyrrolidinopyridin umfassen.

**[0204]** Wenn eine flüssige Base als Lösungsmittel eingesetzt wird, ist es, da die Base selbst als Säurefänger funktioniert, nicht erforderlich, eine weitere Base zuzugeben.

**[0205]** Die Reaktionstemperatur variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Reagens und dem Lösungsmittel, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 150°C, vorzugsweise 20°C bis 100°C.

**[0206]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Lösungsmittel, und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 1 Stunde bis 100 Stunden, vorzugsweise 2 bis 24 Stunden.

**[0207]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (15) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0208]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe E-2)

**[0209]** In dieser Stufe wird die Verbindung (16) durch Umsetzen der in Stufe E-1 hergestellten Verbindung (15) mit monosubstituierten Chlor(alkoxy)phosphinen oder di-substituierten Alkoxyphosphinen, die üblicherweise für die Amidierung eingesetzt werden, in einem inerten Lösungsmittel hergestellt.

**[0210]** Das hier einsetzbare Lösungsmittel ist nicht besonders eingeschränkt, solange es die Reaktion nicht beeinträchtigt, und kann Ether, wie Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan, und halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, Chlorbenzol und Dichlorbenzol umfassen.

**[0211]** Die mono-substituierten Chlor(alkoxy)phosphine, die hier einsetzbar sind, können Phosphinderivate, wie Chlor(morpholino)methoxyphosphin, Chlor(morpholino)cyanethoxyphosphin, Chlor(dimethylamino)methoxyphosphin, Chlor(dimethylamino)cyanethoxyphosphin, Chlor(diisopropylamino)methoxyphosphin und Chlor(diisopropylamino)cyanethoxyphosphin, vorzugsweise Chlor(morpholino)methoxyphosphin, Chlor(morpholino)cyanethoxyphosphin, Chlor(diisopropylamino)methoxyphosphin und Chlor(diisopropylamino)cyanethoxyphosphin umfassen.

**[0212]** Wenn mono-substituierte Chlor(alkoxy)phosphine eingesetzt werden, wird ein Säurefänger eingesetzt, und in einem solchen Fall kann der hier einsetzbare Säurefänger heterocyclische Amine, wie Pyridin und Dimethylaminopyridin, und aliphatische Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin und Diisopropylamin, vorzugsweise aliphatische Amine (insbesondere Diisopropylamin) umfassen.

**[0213]** Die hier einsetzbaren di-substituierten Alkoxyphosphine können Phosphinderivate, wie Bis(diisopropylamino)cyanethoxyphosphin, Bis(diethylamino)methansulfonylethoxyphosphin, Bis(diisopropylamino)(2,2,2-trichlorethoxy)phosphin und Bis(diisopropylamino)(4-chlorphenylmethoxy)phosphin, vorzugsweise Bis(diisopropylamino)cyanethoxyphosphin umfassen.

**[0214]** Wenn di-substituierte Alkoxyphosphine eingesetzt werden, wird eine Säure eingesetzt, und in einem solchen Fall kann die einsetzbare Säure Tetrazol, Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure umfassen.

**[0215]** Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders eingeschränkt, sie ist jedoch üblicherweise 0°C bis 80°C, vorzugsweise Raumtemperatur.

**[0216]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit von dem Ausgangsmaterial, dem Reagens und der Reaktionstemperatur, sie ist jedoch üblicherweise 5 Minuten bis 30 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 10 Stunden, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

**[0217]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (16) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0218]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

**[0219]** Alternativ dazu wird in dieser Stufe die Verbindung (16) durch Umsetzen der in Stufe E-1 hergestellten

Verbindung (15) mit Tris-(1,2,4-triazolyl)phosphit in einem inerten Lösungsmittel (vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid) und nachfolgender Zugabe von Wasser, um eine H-Phosphonierung zu bewirken, hergestellt.

**[0220]** Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders eingeschränkt, sie ist jedoch üblicherweise  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $10^{\circ}\text{C}$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ .

**[0221]** Die Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Reagens und der Reaktionstemperatur, und ist üblicherweise 5 Minuten bis 30 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

**[0222]** Nach der Reaktion wird die gewünschte Verbindung (16) der vorliegenden Reaktion beispielsweise durch Konzentrieren des Reaktionsgemisches, Zugeben eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Abtrennen einer organischen Schicht, die die gewünschte Verbindung enthält, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhalten.

**[0223]** Das so erhaltene gewünschte Produkt kann, falls erforderlich, durch ein herkömmliches Verfahren, wie Umkristallisation, Kieselgelsäulenchromatographie und dergleichen weiter gereinigt werden.

(Stufe E-3)

**[0224]** In dieser Stufe wird das gewünschte Oligonukleotidanalogue durch ein automatisches DNA-Synthetisiergerät unter Einsatz mindestens einer in Stufe E-2 hergestellten Verbindung (16) und käuflich erwerbbarer Phosphoramiditreagenzien, die für die Herstellung eines Oligonukleotidanalogen mit einer gewünschten Nukleotidsequenz erforderlich sind, gemäß herkömmlichen Verfahren hergestellt.

**[0225]** Ein Oligonukleotidanalogue mit einer gewünschten Nukleotidsequenz kann mit einem DNA-Synthetisiergerät, wie Perkin-Elmer Model 392, unter Einsatz des Phosphoramiditverfahrens gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren synthetisiert werden (Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984)).

**[0226]** Im Fall des Umwandeln in ein Thioat, kann ein Thioatderivat zusätzlich gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Tetrahedron Letters, 32, 3005 (1991), J. Am. Chem. Soc., 112, 1253 (1990)) unter Einsatz, neben Schwefel, eines Reagenses, das ein Thioat bildet, durch Umsetzen mit einer dreiwertigen Phosphorsäure, wie Tetraethylthiuramdisulfid (TETD, Applied Biosystems Inc.) oder dem Beaucage-Reagens (Millipore Corp.) erhalten werden.

**[0227]** Das erhaltene rohe Oligonukleotidanalogue kann mit Oligo Pak (Umkehrphasenchromatographiesäule) gereinigt werden, und die Reinheit des Produkts kann durch HPLC-Analyse bestätigt werden.

**[0228]** Die Kettenlänge des erhaltenen Oligonukleotidanalogen ist normalerweise 2 bis 50 Einheiten, vorzugsweise 10 bis 30 Einheiten an Nucleosiden.

**[0229]** Die Fähigkeit zur Komplementärkettenbildung und die Nukleaseenzymresistenz des erhaltenen Oligonukleotidanalogen kann gemäß dem nachstehend beschriebenen Verfahren bestimmt werden.

(Testmethode 1)

**[0230]** Die Fähigkeit des erfindungsgemäßen Oligonukleotidanalogen zur Hybridbildung mit komplementärer DNA und RNA kann durch Hybridisieren der verschiedenen erhaltenen Oligonukleotidanalogen mit einem Oligonukleotidanalogen, das aus einer natürlich vorkommenden DNA oder RNA mit komplementärer Sequenz zusammengesetzt ist, und Messen der Schmelztemperatur ( $T_m$ -Wert) bestimmt werden.

**[0231]** Eine Probenlösung, die gleiche Mengen des Oligonukleotidanalogen und eines natürlich vorkommenden komplementären Oligonukleotids in einer Natriumphosphatpufferlösung enthielt, wurde in ein siedendes Wasserbad gegeben und dann langsam auf Raumtemperatur gekühlt (annealing). Die Temperatur der Lösung wurde dann allmählich von  $20^{\circ}\text{C}$  auf  $90^{\circ}\text{C}$  in der Zellokammer eines Spektrofotometers (wie Shimadzu UV-2100PC) und nachfolgender Messung der UV-Absorption bei 260 nm erhöht.

**[0232]** Zu dem Oligonukleotid in einer Pufferlösung wurde eine Nuklease gegeben, und das Gemisch wurde erwärmt. Beispiele von Nukleasen, die eingesetzt werden, umfassen Snake Venom Phosphodiesterase, Endonuklease P1 und Endonuklease S1. Obwohl hinsichtlich der Pufferlösung keine besonderen Einschränkungen bestehen, außer dass es eine Pufferlösung ist, die für Enzyme geeignet ist, wird Tris-HCl-Puffer im Fall von Snake Venom Phosphodiesterase eingesetzt, während Natriumacetatpuffer im Fall von Endonuklease P1 eingesetzt wird. Zusätzlich werden Metallionen bei Bedarf zu der Pufferlösung gegeben. Beispiele von eingesetzten Metallionen umfassen  $Mg^{2+}$  im Fall der Snake Venom Phosphodiesterase und  $Zn^{2+}$  im Fall von Endonuklease. Die Reaktionstemperatur ist vorzugsweise 0 bis 100°C und stärker bevorzugt 30 bis 50°C.

**[0233]** Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) wird nach einem vorbestimmten Zeitraum zugegeben, und danach wird 2 Minuten bei 100°C erhitzt, um die Reaktion abzubrechen.

**[0234]** Beispiele für Verfahren, die eingesetzt werden, um die Menge des verbleibenden Oligonukleotids zu bestimmen, umfassen ein Verfahren, bei dem das Oligonukleotid mit einem Radioisotop usw. markiert wird und danach das Spaltungsreaktionsprodukt mit einem Analysiergerät und dergleichen bestimmt wird, ein Verfahren, bei dem das Spaltungsreaktionsprodukt durch Umkehrphasenhochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) bestimmt wird, und ein Verfahren, bei dem das Spaltungsreaktionsprodukt mit einem Farbstoff (wie Ethidiumbromid) gefärbt wird und mit einem Bildverarbeitungsverfahren unter Einsatz eines Computers untersucht wird.

**[0235]** Die Dosierungsformen des Oligonukleotidanalogen mit einer oder zwei oder mehr Strukturen der Formel (2) gemäß der vorliegenden Erfindung können Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver oder Sirup für die orale Verabreichung oder Spritzen oder Zäpfchen für die parenterale Verabreichung sein. Diese Dosierungsformen werden durch bekannte Verfahren unter Einsatz von Additiven, wie Trägern (wie organische Träger, wie Zuckerderivate, wie Lactose, Saccharose, Glucose, Mannitol und Sorbitol, Stärkederivate, wie Maisstärke, Kartoffelstärke,  $\alpha$ -Stärke und Dextrin, Cellulosederivate, wie kristalline Cellulose, Gummiarabikum, Dextran, und Pullulan, und anorganische Träger, wie Silicatderivate, wie leichtes Kieselsäureanhydrid, synthetisches Aluminiumsilicat, Calciumsilicat und Magnesiumaluminiummetasilicat, Phosphate, wie Calciumhydrogenphosphat, Carbonate, wie Calciumcarbonat, und Sulfate, wie Calciumsulfat), Gleitmittel (wie Stearinsäure, Stearinsäuremetallsalze, wie Calciumstearat und Magnesiumstearat, Talk, kolloidales Kiesegel, Wachse, wie Bienenwachs und Spermaceti, Borsäure, Adipinsäure, Sulfate, wie Natriumsulfat, Glycol, Fumarsäure, Natriumbenzoat, DL-Leucin, Fettsäurenatriumsalz, Laurylsulfate, wie Natriumlaurylsulfat und Magnesiumlaurylsulfat, Kieselsäuren, wie Kieselsäureanhydrid und Kieselsäurehydrat, und die vorstehend genannten Stärkederivate), Bindemittel (wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Macrogol und Verbindungen, die den vorstehend genannten Trägern ähnlich sind), Zerfallshilfsmittel (wie Cellulosederivate, wie niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose und intern verbrückte Natriumcarboxymethylcellulose, und chemisch modifizierte Stärkecellulosen, wie Carboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylstärke und verbrücktes Polyvinylpyrrolidon), Stabilisierungsmittel (Paraoxybenzoate, wie Methylparaben und Propylparaben, Alkohole, wie Chlorbutanol, Benzylalkohol und Phenethylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Phenolderivate, wie Phenol und Cresol, Thimerosal, Dehydroessigsäure, und Sorbinsäure), Korrigenzen (wie Süßstoffe, Säuerungsmittel, Aromen und dergleichen, die üblicherweise eingesetzt werden), Verdünnungsmittel und dergleichen hergestellt.

**[0236]** Während die Dosis in Abhängigkeit vom Zustand der Krankheit, dem Alter des Patienten, der Verabreichungsmethode und dergleichen abhängt, ist es beispielsweise im Fall der oralen Verabreichung wünschenswert, einen aktiven Bestandteil in einer Menge von 0,01 mg/kg Körpergewicht (vorzugsweise 0,1 mg/kg Körpergewicht) bis 1000 mg/kg Körpergewicht (vorzugsweise 100 mg/kg Körpergewicht) zu verabreichen, und im Fall der intravenösen Verabreichung ist es wünschenswert, einen aktiven Bestandteil in einer Menge von 0,001 mg/kg Körpergewicht (vorzugsweise 0,01 mg/kg Körpergewicht) bis 100 mg/kg Körpergewicht (vorzugsweise 10 mg/kg Körpergewicht) als einzelne Dosis pro Tag oder in verteilten Dosen mehrere Male zu verabreichen.

[Beispiele]

## Beispiel 1

3',5'-Di-O-Benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-34)

**[0237]** Eine wässrige 2N Natriumhydroxidlösung (68 ml) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 1 erhaltenen Verbindung (6,80 g, 8,86 mmol) in Pyridin (136 ml) bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch tropfenweises Zugeben einer wässrigen 20%igen Essigsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 3 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (3,3 g, 6,02 mmol, 68 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,64(2H, brs), 7,89(2H, d, 7,6Hz), 7,64–7,60(1H, m), 7,54–7,51(2H, m), 7,48–7,37(3H, m), 7,36–7,26(8H, m), 6,18(1H, s), 4,70(1H, d, 11Hz), 4,60(1H, d, 11Hz), 4,55(1H, d, 11Hz), 4,46(1H, d, 2,9Hz), 4,42(1H, d, 11Hz), 4,10–4,02(2H, m), 3,89(1H, d, 2,9Hz), 3,75(1H, d, 11Hz), 3,62(1H, d, 11Hz), 2,34–2,26(1H, m), 1,39–1,36(1H, m).

FAB-MAS(mNBA): 554(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 2

2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-225)

**[0238]** Eine Lösung (31,7 ml) von 1,0 M Trichlorboran in Dichlormethan wurde tropfenweise zu einer Lösung der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (2,06 g, 3,72 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (317 ml) bei –78°C gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei –78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf –20°C erwärmt, und das Reaktionsgefäß wurde in ein Eis-Natriumchlorid-Bad gegeben, und das Gemisch wurde 2 Stunden bei zwischen –20°C und –10°C gerührt. Methanol (12 ml) wurde langsam zu dem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde durch tropfenweises Zugeben einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7–8 eingestellt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 5 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,21 g, 3,24 mmol, 87%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,23(1H, brs), 8,70(1H, d, 7,2Hz), 8,00 (2H, d, 7,5Hz), 7,3–6(4H, m), 5,97(1H, s), 5,35(1H, dd, 5 und 10Hz), 4,10(1H, dd, 5 und 10Hz), 4,03(1H, d, 3,2Hz), 3,95–3,85(2H, m), 3,83(1H, d, 3,2Hz), 3,65–3,51(2H, m), 2,06–1,98(1H, m), 1,26(1).

FAB-MAS(mNBA): 374(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 3

2'-O,4'-C-Ethylen-cytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-3)

**[0239]** Eine Lösung der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (0,1 g, 0,268 mmol) in Methanol, gesättigt mit Ammoniak (12 ml), wurde über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde bis zum Eintrocknen konzentriert, wobei die Titelverbindung (0,054 g, 75%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18(1H, d, 7,4Hz), 7,10(2H, br), 5,84(1H, s), 5,69(1H, d, 7,6Hz), 5,27–5,24(2H, m), 3,86(1H, d, 3,2Hz), 3,90–3,78(2H, m), 3,76(1H, d, 3,2Hz), 3,56(1H, dd, 5,5 und 12Hz), 3,49(1H, dd, 5,5 und 12Hz), 2,01–1,93(1H, dt, 7,5 und 12Hz), 1,22(1H, dd, 3,6 und 13Hz).

FAB-MAS (mNBA): 270(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 4

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-39)

**[0240]** Eine Lösung der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung (1,29 g, 3,46 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (26 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (1,76 g, 5,18 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform aufgetrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 5 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,10 g, 3,11 mmol, 90%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,27(1H, brs), 8,59(1H, m), 6,92-8,01(19H, m), 6,03(1H, s), 5,56 (1H, m), 4,17(1H, m), 4,08(1H, m), 3,86(2H, m), 3,77(6H, s), 3,24(2H, m), 1,98(1H, m), 1,24 (1H, m).

FAB-MAS(mNBA): 676(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 5

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 2-235)

**[0241]** Eine Lösung der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung (6,53 g, 9,66 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (142 ml) gelöst. N,N-Diisopropylamin (2,80 ml, 16,1 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N-diisopropylchlorphosphoramidit (2,16 ml, 9,66 mmol) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Triethylamin = 50: 1 – Dichlormethan : Ethylacetat : Triethylamin = 60 : 30 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (7,10 g, 8,11 mmol, 84%) als blassweiße Verbindung erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,1–1,2(12H, m), 1,35(1H, m), 2,11(1H, m), 2,3 (2H, m), 3,35–3,7(6H, m), 3,8(6H, m), 3,9–4,1(2H, m), 4,33(1H, m), 4,45(1H, m), 6,23(1H, s), 6,9(4H, m), 7,3-7,9(15H, m), 8,7–8,8(1H, m).

## Beispiel 6

## 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin (Beispielsverbindungsnummer 2-22)

**[0242]** Eine wässrige 2N Natriumhydroxidlösung und ein Lösungsmittelgemisch (5 ml), wobei das Lösungsmittelgemisch Pyridin : Methanol : Wasser = 65 : 30 : 5 enthält, wurden zu der in Referenzbeispiel 10 erhaltenen Verbindung (418 mg, 0,62 mmol) in Pyridin : Methanol : Wasser = 65 : 30 : 5 (5 ml) bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat (etwa 30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 1 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloser amorpher Feststoff erhalten wurde (228 mg, 0,49 mmol, 79%).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,35(1H, d, 13Hz), 1,41(3H, s), 2,28(1H, dt, 9,4 und 13Hz), 3,60(1H, d, 11Hz), 3,76(1H, d, 11Hz), 3,94(1H, d, 3,0Hz), 4,10(1H, d, 7,0Hz), 4,14(1H, d, 7,0Hz), 4,31(1H, d, 3,0Hz), 4,51(1H, d, 12Hz), 4,54(1H, d, 12Hz), 4,58(1H, d, 12Hz), 4,75(1H, d, 12Hz), 6,06(1H, s), 7,3(10H, m), 7,91(1H, s), 8,42(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 465(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 7

## 2'-O,4'-C-Ethylen-5-methyluridin

(Beispielsverbindungsnummer 2-2)

**[0243]** Eine Lösung der in Beispiel 6 erhaltenen Verbindung (195 mg, 0,42 mmol) in Methanol (10 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Atmosphärendruck in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 10 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloses Pulver erhalten wurde (76 mg, 0,268 mmol, 64%).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,33(1H, dd, 3,8 und 13Hz), 1,86(3H, d, 0,9Hz), 1,94(1H, ddd, 7,5, 11,7 und 13Hz), 3,68(1H, d, 12Hz), 3,75(1H, d, 12Hz), 3,9–4,0(2H, m), 4,05(1H, d, 3,2Hz), 4,09(1H, d, 3, 2Hz), 6,00(1H, s), 8,28(1H, d, 1,1Hz).

FAB-MAS(mNBA): 285(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 8

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin

(Beispielsverbindungsnummer 2-27)

**[0244]** Eine Lösung der in Beispiel 7 erhaltenen Verbindung (1,45 g, 5,10 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (44 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (2,59 g, 7,65 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform aufgetrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 10 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,42 g, 4,13 mmol, 81%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,36(1H, s), 7,68(1H, s), 6,90-7,44(13H, m), 5,89(1H, s), 5,55(1H, d), 4,09(1H, m), 4,04(1H, d), 3,82(2H, m), 3,74(6H, s), 3,19(2H, m), 1,99(1H, m), 1,36(1H, m), 1,17(3H, s).

FAB-MAS(mNBA): 587(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 9

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-5-methyluridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 2-234)

**[0245]** Eine Lösung der in Beispiel 8 erhaltenen Verbindung (4,72 g, 8,05 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (142 ml) gelöst. N,N-Diisopropylamin (2,80 ml, 16,1 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N-diisopropylchlorphosphoramidit (2,16 ml, 9,66 mmol) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat Triethylamin = 50 : 50 : 1 – Hexan : Ethylacetat : Triethylamin = 30 : 60 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (5,64 g, 7,17 mmol, 89%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,1–1,2(15H, m), 1,4(1H, m), 2,08(1H, m), 2,4(2H, m), 3,2–4,0(14H, m), 4,38(2H, m), 4,47(1H, m), 6,06(1H, s), 6,8–6,9(4H, m), 7,2–7,5(9H, m), 7,91(1H, m).

FAB-MAS (mNBA): 787(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 10

## 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-23)

**[0246]** Eine wässrige 2N Natriumhydroxidlösung und ein Lösungsmittelgemisch (5 ml), wobei das Lösungsmittelgemisch Pyridin : Methanol : Wasser = 65 : 30 : 5 enthielt, wurden zu der in Referenzbeispiel 12 erhaltenen Verbindung (238 mg, 0,30 mmol) in Pyridin : Methanol : Wasser = 65 : 30 : 5 (5 ml) bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat (etwa 30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchlorididlösung (etwa 30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 50 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (133 mg, 0,23 mmol, 78%) erhalten wurde

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,44(1H, d, 13Hz), 2,31(1H, dd, 13 und 19Hz), 3,56(1H, d, 11Hz), 3,70(1H, d, 11Hz), 4,10(2H, m), 4,24(1H, s), 4,45(1H, d, 12Hz), 4,53–4,67(4H, m), 6,52(1H, s), 7,3(10H, m), 7,53(2H, m), 7,62(1H, m), 8,03(2H, d, 7,6Hz), 8,66(1H, s), 8,78(1H, s), 9,00(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 578(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 11

## 2'-O,4'-C-Ethylen-6-N-benzoyladenosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-178)

**[0247]** Eine 1M Bortrichloridlösung (1,5 ml, 1,5 mmol) in Dichlormethan wurde langsam tropfenweise zu einer Lösung der in Beispiel 10 erhaltenen Verbindung (116 mg, 0,20 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (5 ml) bei -78°C zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei -78°C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine 1M Bortrichloridlösung (1,5 ml, 1,5 mmol) in Dichlormethan gegeben, und das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann rasch auf -78°C abgekühlt, und dann wurde Methanol (5 ml) zu dem Gemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 9 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein weißes Pulver (49 mg, 0,17 mmol, 84%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,45(1H, dd, 4,3 und 13Hz), 2,12(1H, m), 3,72(1H, d, 12Hz), 3,79(1H, d, 12Hz), 4,04(1H, dd, 7,3 und 12Hz), 4,15(1H, dt, 4,3 und 9,4Hz), 4,36(1H, d, 3,2Hz), 4,43(1H, d, 3,2Hz), 6,57(1H, s), 7,57(2H, m), 7,66(1H, m), 8,09(2H, d, 8,0Hz), 8,72(1H, s), 8,85(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 398(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 12

## 2'-O,4'-C-Ethylenadenosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-7)

**[0248]** Eine Lösung der in Beispiel 11 erhaltenen Verbindung (14 mg, 0,035 mmol) in mit Ammoniak gesättigtem Methanol (1 ml) wurde über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde konzentriert, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Verwendung von Dichlormethan : Methanol = 10 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein weißes Pulver erhalten wurde (10 mg, 0,034 mmol, 98%).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,32(1H, dd, 4 und 13Hz), 2,04(1H, dt, 7,4 und 12Hz), 3,53(1H, dd, 5 und 12Hz), 3,61(1H, dd, 5,2 und 12Hz), 3,90(1H, dd, 7,4 und 12Hz), 3,97(1H, dt, 4 und 12Hz), 4,15(1H, d, 3,1Hz), 4,21(1H, d, 3,1Hz), 5,27(1H, t, 5,2Hz) 5,39(1H, d, 3,1Hz), 6,33(1H, s), 7,29(2H, s), 7,66(1H, m), 8,14(1H, s), 8,42(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 294(M+H)<sup>+</sup>

UV(λmax): 260(pH7), 260(pH1), 258(pH13)

## Beispiel 13

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-31)

**[0249]** Eine Lösung der in Beispiel 11 erhaltenen Verbindung (14 mg, 0,035 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (1 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (18 mg, 0,053 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde 5 Stunden bei 40°C gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform aufgetrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol = 100 : 5 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (18 mg, 0,026 mmol, 73%) als farbloser amorpher Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,63(1H, m), 2,14(1H, 7,5, 12, und 13Hz), 3,37(1H, d, 11Hz), 3,41(1H, d, 11Hz), 3,79(6H, s), 4,10 (2H, m), 4,48(1H, d, 3,3Hz), 4,59(1H, d, 3,3Hz), 6,54(1H, s), 6,85(4H, m), 7,2–7,6(12H, m), 8,02(2H, m), 8,45(1H, s), 8,82(1H, s), 9,02(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 700(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 14

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 1-186)

**[0250]** Eine Lösung der in Beispiel 13 erhaltenen Verbindung (16 mg, 0,023 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0,5 ml) gelöst. Tetrazol-N,N-diisopropylaminsalz (10 mg) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N,N',N'-tetraisopropylphosphoramidit (etwa 20 µl) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Ethylacetat = 2 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (20 mg, 0,022 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,0–1,2(12H, m), 1,54(1H, m), 2,15(1H, m), 2,33(2H, m), 3,3–3,6 (6H, m), 3,80(6H, s), 4,08 (2H, m), 4,65 (1H, m), 4,75(1H, m), 6,53(1H, s), 6,84(4H, m), 7,2–7,6(12H, m), 8,01(2H, m), 8,53(1H, s), 8,83(1H, s), 9,01(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 900(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 15

## 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylenuridin

(Beispielsverbindungsnummer 2-10)

**[0251]** Eine wässrige 1N Natriumhydroxidlösung (2 ml) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 13 erhaltenen Verbindung (194 mg, 0,292 mmol) in Pyridin (3 ml) bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 3 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (105 mg, 0,233 mmol, 80%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,36(1H, m), 2,29(1H, m), 3,63(1H, d, 11Hz), 3,74(1H, d, 11Hz), 3,87(1H, d, 2,9Hz), 4,03(2H, m), 4,29(1H, d, 2,9Hz), 4,49(1H, d, 12Hz), 4,50(1H, d, 11Hz), 4,53(1H, d, 11Hz), 4,73(1H, d, 12Hz), 5,20(1H, dd, 2 und 8Hz), 6,04(1H, s), 7,2–7,4(10H, m), 8,13(1H, d, 8,2Hz), 8,57(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 451(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 16

## 2'-O,4'-C-Ethylenuridin

(Beispielsverbindungsnummer 2-1)

**[0252]** Eine Lösung der in Beispiel 15 erhaltenen Verbindung (100 mg, 0,222 mmol) in Methanol (4 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Atmosphärendruck in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 10 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (45 mg, 0,167 mmol, 75%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,35(1H, dd, 4 und 13Hz), 2,13(1H, ddd, 7,11 und 13Hz), 3,66(1H, d, 12Hz), 3,73(1H, d, 12Hz), 3,91–4,08(2H, m), 4,01(1H, d, 3,2Hz), 4,12(1H, d, 3,2Hz), 5,66(1H, d, 8,2Hz), 6,00(1H, s), 8,37(1H, d, 8,2Hz).

FAB-MAS(mNBA): 271(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 17

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylenuridin

(Beispielsverbindungsnummer 2-15)

**[0253]** Eine Lösung der in Beispiel 16 erhaltenen Verbindung (28 mg, 0,104 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (3 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (50 mg, 0,15 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform aufgetrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 3 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (25 mg, 0,044 mmol, 42%) als farbloses Öl erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,35(1H, dd, 3 und 14Hz), 2,03(1H, ddd, 8,11 und 14Hz), 2,46(1H, d, 8Hz), 3,36(1H, d, 11Hz), 3,41(1H, d, 11Hz), 3,80(3H, s), 3,81(3H, s), 3,97(2H, m), 4,21(1H), 4,33(1H, brm), 5,31(1H, m), 6,10(1H, s), 6,86(4H, m), 7,2–7,5(9H, m), 8,27(1H, d, 8,2Hz), 8,43(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 573(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 18

## 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylenuridin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 2-233)

**[0254]** Eine Lösung der in Beispiel 17 erhaltenen Verbindung (6 mg, 0,0105 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0,5 ml) gelöst. Tetrazol-N,N-diisopropylaminsalz (3 mg) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N,N',N'-tetraisopropylphosphoramidit (etwa 5 µl) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Ethylacetat = 2 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (8 mg) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,1–1,2(13H, m), 2,09(1H, m), 2,4(2H, m), 3,3–3,6(6H, m), 3,81(6H, m), 3,94(2H, m), 4,35(1H, m), 4,47(1H, m), 5,18(1H, d, 8,2Hz), 6,08(1H, s), 6,86(4H, m), 7,2–7,4(9H, m), 8,31(1H, d, 8,2Hz).

FAB-MAS(mNBA): 773(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 19

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-46)

**[0255]** Eine wässrige 1N Natriumhydroxidlösung (5 ml) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 14 erhaltenen Verbindung (310 mg, 0,396 mmol) in Pyridin (5 ml) bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch tropfenweises Zugeben einer wässrigen 20%igen Essigsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 2 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (190 mg, 0,334 mmol, 84%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,37(1H, m), 1,58(3H, s), 2,30(1H, dt, 10 und 13Hz), 3,64(1H, d, 11Hz), 3,79(1H, d, 11Hz), 3,95(1H, d, 3,0Hz), 4,04(2H, dd, 2,3 und 10Hz), 4,37(1H, d, 3,0Hz), 4,50(1H, d, 12Hz), 4,56 (1H, d, 11Hz), 4,61(1H, d, 11Hz), 4,76(1H, d, 12Hz), 6,11(1H, s), 7,2–7,5(13H, m), 8,09(1H, s), 8,29(2H, m).

FAB-MAS(mNBA): 568(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 20

2'-O,4'-C-Ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-226)

**[0256]** Eine 1M Bortrichloridlösung (1,6 ml) in Dichlormethan wurde tropfenweise zu einer Lösung der in Beispiel 19 erhaltenen Verbindung (120 mg, 0,211 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml) bei -78°C gegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden bei -78°C gerührt. Methanol (1 ml) wurde langsam tropfenweise zu dem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde durch tropfenweises Zugeben einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7–8 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 6 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (29 mg, 0,075 mmol, 36%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, d-DMSO): 1,24(1H, m), 2,01(3H, s), 2,0(1H, m), 3,54(1H, dd, 5,4 und 12Hz), 3,64(1H, dd, 5,4 und 12Hz), 3,88(3H, m), 4,10(1H, m), 5,36(1H, d, 5,4Hz), 5,49(1H, t, 5,0Hz), 5,95(1H, s), 7,4–7,6 (3H, m), 8,21(2H, m), 8,49(1H, s), 13,17(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 388(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 21

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin (Beispielsverbindungsnummer 2-51)

**[0257]** Eine Lösung der in Beispiel 20 erhaltenen Verbindung (44 mg, 0,114 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (1 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (60 mg, 0,177 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan Methanol = 100 : 4 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (73 mg, 0,106 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46(1H, m), 1,49(3H, s), 2,06(1H, m), 2,59(1H, d, 8,6Hz), 3,36(1H, d, 11Hz), 3,39(1H, d, 11Hz), 3,80(3H, s), 3,81(3H, s), 3,99(2H, m), 4,30(1H, d, 3,3Hz), 4,39(1H, m), 6,12(1H, s), 6,85(4H, m), 7,2–7,5(12H, m), 8,03(1H, s), 8,28(2H, m).

FAB-MAS(mNBA): 573(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 22

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 2-236)

**[0258]** Eine Lösung der in Beispiel 21 erhaltenen Verbindung (35 mg, 0,0507 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (1 ml) gelöst. Tetrazol-N,N-diisopropylaminsalz (17 mg) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N,N',N'-tetraisopropylphosphoramidit (32 µl, 0,1 mmol) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan Ethylacetat = 2 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (40 mg, 0,0445 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,2(12H, m), 1,36(3H, s), 1,37(1H, m), 2,10(1H, m), 2,36(2H, m), 3,3–3,6(6H, m), 3,81(6H, m), 3,98(2H, m), 4,42(1H, m), 4,49(1H, m), 6,11(1H, s), 6,88(4H, m), 7,2–7,5(12H, m), 8,14(1H, s), 8,28(2H, m).

FAB-MAS(mNBA): 890(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 23

2'-O,4'-C-Ethylen-5-methylcytidin

(Beispielsverbindungsnummer 2-226)

**[0259]** Eine Lösung der in Beispiel 20 erhaltenen Verbindung (11,6 mg, 0,030 mmol) in mit Ammoniak gesättigtem Methanol (2 ml) wurde über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde konzentriert, wobei ein weißer Feststoff (8,5 mg, 0,030 mmol) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, d-DMSO): 1,20 (1H, m), 1,82(3H, s), 1,97(1H, m), 3,49(1H, dd, 5 und 12Hz), 3,58(1H, dd, 5 und 12Hz), 3,85(2H, m), 5,23 (1H, d, 5Hz), 5,32 (1H, t, 5Hz), 5,84(1H, s), 6,7(1H, brs), 7,2(1H, brs), 8,08(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 284(M+H)<sup>+</sup>

UV(λmax) : 279(pH7), 289(pH1), 279(pH13)

## Beispiel 24

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-24)

**[0260]** Eine wässrige 1N Natriumhydroxidlösung (2 ml) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 15 erhaltenen Verbindung (etwa 200 mg) in Pyridin (2 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 50 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (20 mg, 0,036 mmol, 6%, 2 Stufen) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,27(3H, s), 1,29(3H, s), 1,43(1H, dd, 3 und 13Hz), 2,28(1H, m), 2,59(1H, qui, 6,9Hz), 3,54(1H, d, 11Hz), 3,68(1H, d, 11Hz), 4,03(2H, m), 4,15 (1H, d, 3,0Hz), 4,31(1H, d, 3,0Hz), 4,45(1H, d, 12), 4,56(1H, d, 12Hz), 4,61(1H, d, 12Hz), 4,63(1H, d, 12Hz), 6,18(1H, s), 7,2-7,4(10H, m), 8,19(1H, s), 11,93(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 560(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 25

2'-O,4'-C-Ethylen-2-N-isobutyrylguanosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-177)

**[0261]** Eine Lösung der in Beispiel 24 erhaltenen Verbindung (10 mg, 0,018 mmol) in Methanol (2 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Atmosphärendruck in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 10 : 2 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (5 mg, 0,013 mmol, 72%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,21(3H, s), 1,22(3H, s), 1,41(1H, dd, 4 und 13Hz), 2,18(1H, m), 2,69(1H, qui, 6,9Hz), 3,69(1H, d, 12Hz), 3,76(1H, d, 12Hz), 4,0(2H, m), 4,26(1H, d, 3,2Hz), 4,30(1H, d, 3,2Hz), 6,30(1H, s), 8,40(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 380(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 26

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-35)

**[0262]** Eine Lösung der in Beispiel 25 erhaltenen Verbindung (5 mg, 0,013 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde in wasserfreiem Pyridin (1 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst, und 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (14 mg, 0,04 mmol) wurde zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei 40°C gerührt. Eine kleine Menge Methanol wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 6 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (4 mg, 0,0059 mmol, 45%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26(3H, d, 1,4Hz), 1,28(3H, d, 1,4Hz), 1,66(1H, m), 2,15(1H, m), 2,59(1H, qui, 6,9Hz), 3,65 (1H, m), 3,78(1H, m), 4,06(2H, m), 4,35(1H, m), 4,38(1H, d, 3,2Hz), 6,23(1H, s), 6,8(4H, m), 7,2–7,5(9H, m), 8,01(1H, s), 8,19(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 682(M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 27

5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O,4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosin-3'-O-(2-cyanethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit

(Beispielsverbindungsnummer 1-185)

**[0263]** Eine Lösung der in Beispiel 26 erhaltenen Verbindung (4 mg, 0,0058 mmol) in wasserfreiem Pyridin wurde azeotrop destilliert, um Wasser zu entfernen. Das Produkt wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0,5 ml) gelöst. Tetrazol-N,N-diisopropylaminsalz (5 mg) wurde zu der Lösung gegeben, und dann wurde 2-Cyanethyl-N,N,N',N'-tetraisopropylphosphoramidit (9 µl, 0,03 mmol) tropfenweise in einem Eisbad zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Ethylacetat = 2 : 1 als Elutionsmittel) gereinigt, wobei die Titelverbindung (4 mg) als weißer Feststoff erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,1–1,4(19H, m), 2,1(1H, m), 2,4(2H, m), 2,6(1H, m), 3,3–3,6(6H, m), 3,8(6H, s), 4,0–4,6(4H, m), 6,2(1H, s), 6,8(4H, m), 7,2–7,5(9H, m), 8,1(1H, s).

## Beispiel 28

## 2'-O,4'-C-Ethylenguanosin

(Beispielsverbindungsnummer 1-5)

**[0264]** Eine Lösung der in Beispiel 25 erhaltenen Verbindung (0,5 mg) in mit Ammoniak gesättigtem Methanol (0,5 ml) wurde 5 Stunden bei 60°C stehen gelassen. Das Gemisch wurde konzentriert, wobei ein weißes Pulver (0,4 mg) erhalten wurde.

FAB-MAS(mNBA): 310(M+H)<sup>+</sup>

UV(λ<sub>max</sub>): 255(pH7), 256(pH1), 258–266(pH13)

## Beispiel 29

## Synthese des Oligonukleotidderivats

**[0265]** Die Synthese eines Oligonukleotidderivats wurde unter Einsatz eines mechanischen Nukleinsäuresynthetisiergeräts (ABI Modell 392 DNA/RNA-Synthetisiergerät: ein Produkt von Perkin-Elmer Corporation) in einem Maßstab von 1,0 μmol durchgeführt. Die Lösungsmittel, Reagenzien und Konzentrationen an Phosphoramidit in jedem Syntheszyklus sind dieselben wie diejenigen bei der Synthese von natürlichen Oligonukleotiden. Lösungsmittel, Reagenzien und Phosphoramidite der natürlichen Nukleoside sind Produkte von PE Biosystems Corporation. Jede modifizierte Oligonukleotidderivatsequenz wurde durch Wiederholen der Kondensation der in Beispiel 9 erhaltenen Verbindung oder von Amiditen, die die 4 Spezies der Nukleinsäurebasen enthalten, für die Nukleotidsynthese mit 5'-Hydroxythymidin, hergestellt durch Entfernen der Schutzgruppe von der DMTr-gruppe von 5'-O-DMTr-thymidin (1,0 μmol) unter Einsatz von Trichloressigsäure, synthetisiert, wobei die 3'-Hydroxygruppe des Thymidins an einen CGP-Träger gebunden ist. Der Syntheszyklus ist wie folgt:

- 1) Detritylierung: Trichloressigsäure/Dichlormethan; 35 sec
- 2) Kopplung: Phosphoramidit (etwa 20 Äquivalente), Tetrazol/Acetonitril; 25 sec oder 10 min
- 3) Endgruppe: 1-Methylimidazol/Tetrahydrofuran, Essigsäureanhydrid/Pyridin/Tetrahydrofuran; 15 sec
- 4) Oxidation: Iod/Wasser/Pyridin/Tetrahydrofuran; 15sec

**[0266]** In dem vorstehenden Zyklus 2) war, wenn die in Beispiel 9 erhaltene Verbindung eingesetzt wurde, die Reaktionsdauer 10 Minuten, und wenn Phosphoramidite eingesetzt wurden, war die Reaktionsdauer 25 Sekunden.

**[0267]** Nach der Synthese einer gewünschten Oligonukleotidderivatsequenz wurde die 5'-DTMr-Gruppe entfernt, und der Träger, der das gewünschte Produkt enthielt, wurde mit einer konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung herkömmlich behandelt, um das Oligomer von dem Träger abzulösen und die Cyanethylgruppe, welche die Phosphorgruppe schützt, zu entfernen. Die Aminoschutzgruppe in Adenin, Guanin und Cytosin wurde von dem Oligomer entfernt. Das Oligonukleotidderivat wurde durch Umkehrphasen-HPLC (HPLC: LC-VP: ein Produkt von Shimazu Corp.; Säule: Wakopak WS-DNA: ein Produkt von Wako Pure Chemical Industry Ltd.) gereinigt, wobei das gewünschte Oligonukleotid erhalten wurde.

**[0268]** Nach diesen Syntheseverfahren wurde die folgende Oligonukleotidsequenz (wobei diese Oligonukleotidsequenz im Folgenden als "Oligonukleotid 1" bezeichnet wird) erhalten (0,23 μmol, 23% Ausbeute).

**[0269]** 5'-gcggttttgct-3' (Sequenznummer 2 in dem Sequenzprotokoll), wobei der Zuckerrest der Thymidine an den Basennummern 4 bis 8 2'-O,4'-C-Ethylen ist.

## Referenzbeispiel 1

## 3,5-Di-O-benzyl-4-trifluormethansulfonyloxymethyl-1,2-O-isopropyliden-α-D-erythropentofuranose

**[0270]** Wasserfreies Pyridin (0,60 ml, 7,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3,5-Di-O-benzyl-4-hydroxymethyl-1,2-O-isopropyliden-α-D-erythropentofuranose (2000 mg, 5,0 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1010 mg, 6,0 mmol) unter einer Stickstoffatmosphäre bei -78°C gegeben, und das Gemisch wurde 40 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Methylenchlorid und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 100 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat

getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wobei ein weißes Pulver (2520 mg, 4,73 mmol, 95%) erhalten wurde, das in der folgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,34(3H, s), 1,63(3H, s), 3,48(1H, d, 10Hz), 3,53(1H, d, 10Hz), 4,21(1H, d, 5,0Hz), 4,5(4H, m), 4,74(1H, d, 12Hz), 4,80(1H, d, 12Hz), 5,01(1H, d, 12Hz), 5,73(1H, d, 4,6Hz), 7,3(10H, m).

#### Referenzbeispiel 2

##### 3,5-Di-O-benzyl-4-cyanmethyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythropentofuranose

**[0271]** Die in Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung (2520 mg, 4,73 mmol) wurde in Dimethylsulfoxid (50 ml) bei 90°C gelöst. Zu der Lösung wurde Natriumcyanid (463 mg, 9,46 mmol) bei Raumtemperatur gegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser (etwa 100 ml) und Ethylacetat (etwa 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 4 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (1590 mg, 3,89 mmol, 82%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,34(3H, s), 1,62(3H, s), 2,88(1H, d, 17Hz), 3,15(1H, d, 17Hz), 3,50(1H, d, 10Hz), 3,58(1H, d, 10Hz), 4,08(1H, d, 5,1Hz), 4,52(1H, d, 12Hz), 4,56(1H, d, 12Hz), 4,57(1H, m), 4,58(1H, d, 12Hz), 4,76(1H, d, 12Hz), 5,73(1H, d, 3,7Hz), 7,3(10H, m).

#### Referenzbeispiel 3

##### 3,5-Di-O-benzyl-4-formylmethyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythropentofuranose

**[0272]** Eine 1,5M Toluollösung von Isobutylaluminiumhydrid (2 ml, 3,0 mmol) wurde langsam tropfenweise zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 2 erhaltenen Verbindung (610 mg, 1,49 mmol) in Dichlormethan (10 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre bei -78°C gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Methanol (5 ml) und eine gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (etwa 20 ml) gegeben, und dieses Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (etwa 30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wobei ein Produkt erhalten wurde, das in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

#### Referenzbeispiel 4

##### 3,5-Di-O-benzyl-4-hydroxyethyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythropentofuranose

**[0273]**  $\text{NaBH}_4$  (7,6 mg, 0,2 mmol) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 3 erhaltenen Verbindung (154 mg, 0,377 mmol) in Ethanol (5 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat (etwa 10 ml) und Wasser (etwa 10 ml) aufgetrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (117 mg, 0,284 mmol, 75%) erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,33(3H, s), 1,66(3H, s), 1,78(1H, ddd, 4,0, 8,5, 15Hz), 2,51(1H, ddd, 3,4, 6,4, 15Hz), 3,31(1H, d, 10Hz), 3,54(1H, d, 10Hz), 3,80(2H, m), 4,13(1H, d, 5,3Hz), 4,43(1H, d, 12Hz), 4,52(1H, d, 12Hz), 4,55(1H, d, 12Hz), 4,65(1H, dd, 4,0, 5,3Hz), 4,77(1H, d, 12Hz), 5,77(1H, d, 4,0 Hz), 7,3(10H, m).

FABMS(mNBA): 415(M+H) $^+$ ,  $[\alpha]_D^{+57,4^\circ}$  (0,91, Methanol).

#### Referenzbeispiel 5

##### 3,5-Di-O-benzyl-4-formyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythropentofuranose

**[0274]** Oxalylchlorid (6,02 ml, 69,0 mmol) wurde zu auf -78°C gekühltes Methylenchlorid (200 ml) gegeben. Eine Lösung von Dimethylsulfoxid (7,87 ml, 110 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (100 ml) wurde tropfenweise zu dieser Lösung gegeben. Nach dem Rühren während 20 Minuten wurde eine Lösung von 3,5-Di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythropentofuranose (9210 mg, 23,02 mmol) in wasserfreiem Di-

chlormethan (100 ml) tropfenweise zu diesem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Triethylamin (28 ml, 200 mmol) wurde zu diesem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan und Wasser (etwa 300 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (etwa 300 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 300 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan Ethylacetat = 5 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl erhalten wurde (8310 mg, 20,88 mmol, 91%).  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,35(3H, s), 1,60(3H, s), 3,61(1H, d, 11Hz), 3,68(1H, d, 11Hz), 4,37(1H, d, 4,4Hz), 4,46(1H, d, 12Hz), 4,52(1H, d, 12Hz), 4,59(1H, d, 12Hz), 4,59(1H, dd, 3,4, 4,4Hz), 4,71(1H, d, 12Hz), 5,84(1H, d, 3,4Hz), 7,3 (10H, m), 9,91(1H, s).  
 FABMS (mNBA) : 397(M-H)<sup>+</sup>, 421(M+Na)<sup>+</sup>,  
 [α]<sub>D</sub>+27,4° (0,51, Methanol).

## Referenzbeispiel 6

## 3,5-Di-O-benzyl-4-vinyl-1,2-O-isopropyliden-α-D-erythropentofuranose

**[0275]** Eine 0,5M Toluollösung des Tebbe-Reagens (44 ml, 22 mmol) wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 5 erhaltenen Verbindung (8310 mg, 20,88 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (300 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt. Diethylether (300 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dann wurde eine 0,1N wässrige Natriumhydroxidlösung (20 ml) langsam zugegeben. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, um Präzipitate abzutrennen, und die Präzipitate wurden mit Diethylether (etwa 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf basischem Aluminiumoxid unter Einsatz von Dichlormethan gereinigt, wobei ein Rohprodukt erhalten wurde, das durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan Ethylacetat = 8 : 1 – 5 : 1) gereinigt wurde, wobei ein farbloses Öl (5600 mg, 14,14 mmol, 68%) erhalten wurde.  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,28(3H, s), 1,52(3H, s), 3,31(1H, d, 11Hz), 3,34(1H, d, 11Hz), 4,25(1H, d, 4,9Hz), 4,40(1H, d, 12Hz), 4,52(1H, d, 12Hz), 4,57(1H, dd, 3,9, 4,9Hz), 4,9(1H, d, 12Hz), 4,76(1H, d, 12Hz), 5,25(1H, dd, 1,8, 11Hz), 5,52(1H, dd, 1,8, 18Hz), 5,76(1H, d, 3,9Hz), 6,20(1H, dd, 11,18Hz), 7,3 (10H, m).  
 FABMS(mNBA): 419(M+Na)<sup>+</sup>

## Referenzbeispiel 7

## 3,5-Di-O-benzyl-4-hydroxyethyl-1,2-L-isopropyliden-α-D-erythropentofuranose

**[0276]** Eine 0,5M Tetrahydrofuranlösung von 9-BBN (9-Borabicyclo[3.3.1]nonan) (80 ml, 40 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 6 erhaltenen Verbindung (5500 mg, 13,89 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (200 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, bis die Gasbildung aufhörte, 3N wässrige Natriumhydroxidlösung (30 ml) wurde zugegeben, und dann wurde langsam eine 30%ige wässrige Wasserstoffperoxidlösung, die zwischen 30 und 50°C gehalten wurde, zugegeben. Dieses Gemisch wurde 30 Minuten gerührt und zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 200 ml) und Ethylacetat (200 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer neutralen Phosphorsäurepufferlösung (etwa 200 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 200 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 2 : 1 – 1 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (5370 mg, 12,97 mmol, 93%) erhalten wurde.  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,33(3H, s), 1,66(3H, s), 1,78(1H, ddd, 4,0, 8,5, 15Hz), 2,51(1H, ddd, 3,4, 6,4, 15Hz), 3,31(1H, d, 10Hz), 3,54(1H, d, 10Hz), 3,80(2H, m), 4,13(1H, d, 5, 3Hz), 4,43(1H, d, 12Hz), 4,52(1H, d, 12Hz), 4,55(1H, d, 12Hz), 4,65(1H, dd, 4,0, 5,3Hz), 4,77(1H, d, 12Hz), 5,77(1H, d, 4,0 Hz), 7,3(10H, m).  
 FABMS (mNBA): 415 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub>+57 4° (0,91, Methanol).

## Referenzbeispiel 8

## 3,5-Di-O-benzyl-4-(p-Toluolsulfonyloxyethyl)-1,2-O-isopropyliden-α-D-erythropentofuranose

**[0277]** Triethylamin (1,8 ml, 13 mmol), Dimethylaminopyridin (30 mg, 0,25 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (858 mg, 4,5 mmol) wurden zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 4 erhaltenen Verbindung gegeben, und dann wurde das Gemisch mit Toluol (1035 mg, 2,5 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (35 ml) unter einer

Stickstoffatmosphäre bei 0°C azeotrop destilliert, und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 100 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 100 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 3 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (1340 mg, 2,6 mmol, 94%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,33(3H, s), 1,49(3H, s), 1,99(1H, dt, 7,6 und 15Hz), 2,47(3H, s), 2,60(1H, ddd, 5,7, 7,6, 15Hz), 3,28(1H, d, 10Hz), 3,45(1H, d, 10Hz), 4,11(1H, d, 5,3Hz), 4,32(2H, m), 4,42(1H, d, 12Hz), 4,50(1H, d, 12Hz), 4,54(1H, d, 12Hz), 4,62(1H, dd, 4,0, 5,2Hz), 4,76(1H, d, 12Hz), 5,74(1H, d, 4,0 Hz), 7,3(12H, m), 7,78(2H, d, 8,3Hz).

FAB-MAS (mNBA) : 569(M+H)<sup>+</sup>

#### Referenzbeispiel 9

##### 1,2-Di-O-acetyl-3,5-di-O-benzyl-4-(p-toluolsulfonyloxyethyl)-α-D-erythropentofuranose

**[0278]** Essigsäureanhydrid (1,88 ml, 20 mmol) und konzentrierte Schwefelsäure (0,01 ml) wurden zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 8 erhaltenen Verbindung (1340 mg, 2,36 mmol) in Essigsäure (15 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (60 ml) in einem Eisbad gegossen und 30 Minuten gerührt, und dann wurde das Gemisch zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 100 ml) und Ethylacetat (etwa 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer neutralen Phosphorsäurepufferlösung, einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (1290 mg, 2,11 mmol, 89%, α : β = 1 : 5) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): (β-Derivat) 1,86(3H, s), 2,05(3H, s), 2,08 (1H, m), 2,18(1H, m), 2,42(3H, s), 3,30(1H, d, 10Hz), 3,33(1H, d, 10Hz), 4,23(1H, d, 5,1Hz), 4,24(2H, m), 4,42(2H, s), 4,45(1H, d, 12Hz), 4,55(1H, d, 12Hz), 5,28(1H, d, 5,1Hz), 6,01(1H, s), 7,3(12H, m), 7,73(2H, d, 8,3Hz).

FAB-MAS (mNBA) : 613(M+H)<sup>+</sup>

#### Referenzbeispiel 10

##### 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-toluolsulfonyloxyethyl-5-methyluridin

**[0279]** Trimethylsilyliertes Thymin (500 mg, etwa 2 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (650 mg, 1,06 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (15 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,36 ml, 2 mmol) wurde tropfenweise zu dem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei 50°C gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 50 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde durch Celite filtriert. Dichlormethan (etwa 50 ml) wurde zu dem Filtrat gegeben. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 50 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Hexan : Ethylacetat = 1,2 : 1) gereinigt, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (432 mg, 0,64 mmol, 60%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,52 (3H, d, 0,9Hz), 1,94 (1H, dt, 7,5 und 15Hz), 2,06(3H, s), 2,23(1H, dt, 6,0 und 15Hz), 2,42(3H, s), 3,38 (1H, d, 10Hz), 3,67 (1H, d, 10Hz), 4,17 (2H, m), 4,36(1H, d, 6,0Hz), 4,41(1H, d, 12Hz), 4,44(1H, d, 12Hz), 4,48(1H, d, 12Hz), 4,58(1H, d, 12Hz), 5,39(1H, dd, 5,1 und 6, 0Hz), 6,04(1H, d, 5,1Hz), 7,3(12H, m), 7,73(2H, dt, 1,8 und 8,3Hz), 8,18(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 679(M+H)<sup>+</sup>

#### Referenzbeispiel 11

##### 2'-O-Rcetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-toluolsulfonyloxyethyl-4-N-benzoylcytidin

**[0280]** Trimethylsilyliertes Benzoylcytosin (300 mg, etwa 1,0 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer

Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (383 mg, 0,626 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (4 ml) gegeben. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,18 ml, 0,995 mmol) bei 0°C wurde zu dem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei 50°C gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 10 ml) und Methylenchlorid (etwa 20 ml) wurde zu dem Gemisch gegeben, und das Gemisch wurde dann gerührt. Die erhaltenen weißen Präzipitate wurden durch Celite filtriert. Die organische Schicht des Filtrats wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 20 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (397 mg, 83%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,70(1H, br), 8,18(1H, d, 7,4Hz), 7,87(2H, d, 7,5Hz), 7,72(2H, d, 8,3Hz), 7,61–7,57(1H, m), 7,51–7,48(2H, m), 7,43–7,21(13H, m), 6,02(1H, d, 2,9Hz), 5,40(1H, dd, 5,8, 2,9Hz), 4,57(1H, d, 11Hz), 4,39 (1H, d, 11Hz), 4,32–4,28(3H, m), 4,19–4,16(2H, m), 3,69(1H, d, 11Hz), 3,31(1H, d, 11Hz), 2,40(3H, s), 2,30–2,23(1H, m), 2,06(3H, s), 1,95–1,89(1H, m).

FAB-MAS(mNBA): 768(M+H)<sup>+</sup>

#### Referenzbeispiel 12

##### 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-toluolsulfonyloxyethyl-6-N-benzoyladenosin

**[0281]** Trimethylsilyliertes Benzoyladenosin (500 mg, etwa 2,0 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (600 mg, 0,98 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (15 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach dem tropfenweisen Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,36 ml, 2 mmol) zu dem Gemisch wurde das Gemisch 4 Stunden bei 50°C gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 50 ml) und Dichlormethan (50 ml) wurden zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde zwischen diesen zwei Schichten aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (etwa 50 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 50 : 1) gereinigt, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (405 mg, 0,51 mmol, 52%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,0(1H, m), 2,06(3H, s), 2,32(1H, dt, 6,0 und 15Hz), 2,40(3H, s), 3,36(1H, d, 10Hz), 3,58(1H, d, 10Hz), 4,22(2H, m), 4,39(1H, d, 12Hz), 4,45(1H, d, 12Hz), 4,47(1H, d, 12Hz), 4,59(1H, d, 12Hz), 4,62(1H, d, 5,6Hz), 5,94(1H, dd, 4,5 und 5,6Hz), 6,21(1H, d, 4,5Hz), 7,2–7,3(12H, m), 7,54(2H, m), 7,62 (1H, dt, 1,2 und 6,2Hz), 7,72 (2H, d, 8,3Hz), 8,02(2H, m), 8,21(1H, s), 8,75(1H, s), 8,97(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 792(M+H)<sup>+</sup>

#### Referenzbeispiel 13

##### 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-Toluolsulfonyloxyethyluridin

**[0282]** Trimethylsilyliertes Uracil (200 mg, etwa 0,8 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (200 mg, 0,327 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (8 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach dem tropfenweisen Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,145 ml, 0,8 mmol) zu dem Gemisch wurde das Gemisch 1 Stunde bei 70°C gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 10 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, das Gemisch wurde durch Celite filtriert, und Dichlormethan (etwa 10 ml) wurde zu dem Filtrat gegeben. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule (unter Einsatz von Dichlormethan : Methanol = 100 : 2) gereinigt, wobei ein farbloses Öl (199 mg, 0,299 mmol, 92%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,94(1H, dt, 7,4 und 15Hz), 2,07(3H, s), 2,23(1H, dt, 5,9 und 15Hz), 2,43(3H, s), 3,36(1H, d, 10Hz), 3,65(1H, d, 10Hz), 4,17(2H, dd, 6 und 7Hz), 4,31(1H, d, 5,9Hz), 4,38 (1H, d, 11Hz), 4,39(1H, d, 11Hz), 4,40(1H, d, 11Hz), 4,58(1H, d, 11Hz), 5,29(1H, dd, 2,4 und 8,2Hz), 5,33(1H, dd, 4,5 und 6Hz), 6,00(1H, d, 4,5Hz), 7,2–7,4(12H, m), 7,61(1H, d, 8,2Hz), 7,74(1H, d, 8,3Hz), 8,14(1H, brs).

FAB-MAS(mNBA): 665(M+H)<sup>+</sup>

## Referenzbeispiel 14

## 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-toluolsulfonyloxyethyl-4-N-benzoyl-5-methylcytidin

**[0283]** Trimethylsilyliertes Benzoyl-5-methylcytosin (400 mg, etwa 1,2 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (400 mg, 0,653 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (6 ml) gegeben. Nach der Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,180 µl, 1,0 mmol) zu dem Gemisch bei 0°C wurde das Gemisch 1 Stunde bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 5 ml) und Methylenchlorid (etwa 10 ml) wurden zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, um weiße Präzipitate zu entfernen. Die organische Schicht des Filtrats wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wobei ein farbloser amorpher Feststoff (320 mg, 0,409 mmol, 63%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,68(3H, s), 1,95(1H, dt, 7,3 und 15Hz), 2,07(3H, s), 2,25(1H, dt, 6 und 15Hz), 2,43(3H, s), 3,40 (1H, d, 10Hz), 3,71(1H, d, 10Hz), 4,18(2H, m), 4,37(1H, d, 5,8Hz), 4,42(1H, d, 12Hz), 4,46(1H, d, 12Hz), 4,51(1H, d, 12Hz), 4,61(1H, d, 12Hz), 5,42 (1H, dd, 4,9 und 5,8Hz), 6,07(1H, d, 4,9Hz), 7,2–7,6(17H, m), 7,74(2H, d, 8,3Hz), 8,28 (2H, d, 7,0Hz).

FAB-MAS(mNBA): 782(M+H)<sup>+</sup>

## Referenzbeispiel 15

## 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-p-toluolsulfonyloxyethyl-2-N-isobutyrylguanodin

**[0284]** Trimethylsilyliertes Isobutyrylguanodin (650 mg, etwa 1,5 mmol), das gemäß dem Verfahren nach H. Vorbrggen, K. Krolkiewicz und B. Bennua (Chem. Ber., 114, 1234–1255 (1981)) hergestellt wurde, wurde zu einer Lösung der in Referenzbeispiel 9 erhaltenen Verbindung (400 mg, 0,65 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (10 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach der Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,2 ml, 1,2 mmol) zu dem Gemisch wurde das Gemisch 4 Stunden bei 50°C gerührt. Eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (etwa 5 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wobei ein Produkt erhalten wurde, das in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

(Testbeispiel 1)

(Tm-Messungstest)

**[0285]** Eine Probenlösung (1000 µl) mit einer Endkonzentration von NaCl von 100 mM, Natriumphosphatpufferlösung (pH 7,2) von 10 mM, Oligonukleotid (1) von 4 µM, und komplementäre DNA (im Folgenden als Oligonukleotid (2) bezeichnet) mit einer Sequenz, die durch ihre komplementäre Kette angezeigt wird (Sequenz: 5'-agcaaaaaacgc-3' (Sequenz-Nr. 1 des Sequenzprotokolls) oder eine komplementäre RNA (im Folgenden als Oligonukleotid (3) bezeichnet) mit einer Sequenz, die durch die Sequenz 5'-agcaaaaaacgc-3' angegeben wird (Sequenz-Nr. 1 des Sequenzprotokolls) von 4 µM wurde in einem kochenden Wasserbad erwärmt und langsam auf Raumtemperatur während etwa 2 Stunden abgekühlt. Die Probenlösung wurde dann erwärmt und unter Einsatz eines Spektrofotometers (UV-3100PC: ein Produkt von Shimadzu Corp.) gemessen. Die Probe wurde in einer Zelle erwärmt (Zelldicke: 1,0 cm, zylindrischer Manteltyp) durch Zirkulieren von Wasser, das in einem Heizbad (Haake FE2 : ein Produkt von EKO Corp.) erhitzt wurde, und die Temperatur wurde unter Einsatz eines digitalen Thermometers (SATO SK1250MC) überwacht. Die Temperatur wurde von 20°C auf 95°C erhöht, und die Intensität der UV-Absorption bei der maximalen Absorptionswellenlänge in der Nähe von 260 nm wurde für jede Steigerung der Temperatur um 1°C gemessen. Natürlich vorkommende DNA (im Folgenden als Oligonukleotid (4) bezeichnet) mit der Sequenz, die durch die Sequenz 5'-gcgtttttgc-3' (Sequenz-Nr. 2 des Sequenzprotokolls) angegeben wird, welche dieselbe Sequenz wie die des Oligonukleotids (1) ist (Verbindung des Beispiels 29) wurde als Kontrolle eingesetzt, und es wurde dasselbe Verfahren durchgeführt.

**[0286]** Die Temperatur, bei der die Veränderung pro 1°C ein Maximum erreichte, wurde als Tm (Schmelztemperatur) angenommen, und die Fähigkeit zur Komplementärkettenbildung des Oligonukleotidanalogen wurde bei dieser Temperatur beurteilt.

**[0287]** Im Folgenden sind die Ergebnisse der Messung des T<sub>m</sub>-Wertes des Oligonukleotids (4) (natürlich vorkommende DNA) und des Oligonukleotids (1) (Verbindung des Beispiels 29), bezogen auf das Oligonukleotid (2) (komplementäre DNA) und das Oligonukleotid (3) (komplementäre RNA), angegeben.

[Tabelle 3]

T <sub>m</sub> (°C)		
Verbindung	Oligonukleotid (2)	Oligonukleotid (3)
Oligonukleotid (4)	48	44
Oligonukleotid (1)	61	75

**[0288]** Aus der vorstehenden Tabelle geht hervor, dass das erfindungsgemäße Oligonukleotidanaloge im Vergleich zu natürlich vorkommender DNA einen deutlich höheren T<sub>m</sub> sowie eine deutlich höhere Fähigkeit zur Komplementärkettenbildung zeigt.

(Testbeispiel 2)

(Messung der Nukleaseenzymresistenz)

**[0289]** Exonuklease oder Endonuklease wurde in eine Pufferlösung des Oligonukleotids, das 15 Minuten bei 37°C gehalten wurde, gemischt. Das Lösungsgemisch wurde dann bei 37°C über einen vorbestimmten Zeitraum gehalten. Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) wurde zu einem Teil des Lösungsgemisches gegeben, und das Gemisch wurde 2 Minuten bei 100°C erhitzt, um die Reaktion abubrechen. Die Menge des in dem Gemisch verbleibenden Oligonukleotids wurde durch Umkehrphasen-HPLC bestimmt, und die auf die Zeit bezogenen Änderungen der Menge des Oligonukleotids in Anwesenheit der Nuklease wurden gemessen.

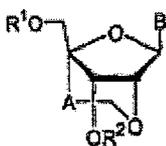
**[0290]** Die erfindungsgemäßen Oligonukleotidanalogen zeigten deutliche Nukleaseresistenz.

[Industrielle Anwendbarkeit]

**[0291]** Die erfindungsgemäßen neuen Oligonukleotidanalogen und Nucleosidanalogen sind als Gegensinn- oder Antigen-Arzneimittel mit hervorragender Stabilität, als Nachweismittel (Sonden) für ein spezifisches Gen, als Primer für das Starten der Amplifikation oder als Intermediate für deren Produktion nützlich.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (1):



(1)

worin:

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder unterschiedlich sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyschutzgruppe, eine Phosphorsäuregruppe, eine geschützte Phosphorsäuregruppe oder -P(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> darstellen [worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder unterschiedlich sind und eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine geschützte Mercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyanalkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe darstellen];

A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; und

B eine Purin-9-ylgruppe, eine 2-Oxopyrimidin-1-ylgruppe oder eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine 2-Oxopyrimidin-1-ylgruppe mit mindestens einem Substituenten darstellt, der aus der folgenden Gruppe  $\alpha$  ausgewählt ist;

oder ein Salz davon;

$\alpha$ -Gruppe

eine Hydroxygruppe

eine geschützte Hydroxygruppe

eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Mercaptogruppe,

eine geschützte Mercaptogruppe,

eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Aminogruppe,

eine geschützte Aminogruppe,

eine Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

ein Halogenatom.

2. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein Salz davon, worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine aliphatische Acylgruppe, eine aromatische Acylgruppe, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, deren Arylring mit einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, einem Halogenatom oder einer Cyangruppe substituiert ist, oder eine Silylgruppe ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Salz davon, worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine p-Methoxybenzylgruppe, eine Dimethoxytritylgruppe, eine Monomethoxytritylgruppe oder eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder Salz davon, worin  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine aliphatische Acylgruppe, eine aromatische Acylgruppe, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Arylgruppen substituiert ist, deren Arylring mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom oder eine Cyangruppe, eine Silylgruppe, eine Phosphoramiditgruppe, eine Phosphonylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe oder eine geschützte Phosphorsäuregruppe ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder Salz davon, worin  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine p-Methoxybenzylgruppe, eine tert-Butyldiphenylsilylgruppe,  $-P(OC_2H_4CN)(NCH(CH_3)_2)$ ,  $-P(OCH_3)(NCH(CH_3)_2)$ , eine Phosphonylgruppe oder eine 2-Chlorphenyl- oder 4-Chlorphenylphosphorsäuregruppe ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Salz davon, worin A eine Methylengruppe ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder Salz davon, worin B eine 6-Aminopurin-9-yl-(d.h. Adeninyll-), 6-Aminopurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2,6-Diaminopurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl- (d.h. Guaninyll-), 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe und die Hydroxygruppe geschützt sind, 6-Amino-2-methoxypurin-9-yl-, 6-Amino-2-chlorpurin-9-yl-, 6-Amino-2-fluorpurin-9-yl-, 2,6-Dimethoxypurin-9-yl-, 2,6-Dichlorpurin-9-yl-, 6-Mercaptopurin-9-yl-, 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl- (d.h. Cytosinyll-), 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 4-Amino-2-Oxo-5-chlorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-methoxypyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-mercaptopyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-hydroxypyrimidin-1-yl- (d.h. Uracinyll-), 2-Oxo-4-hydroxy-5-methylpyrimidin-1-yl- (d.h. Thyminyll-), 4-Amino-5-methyl-2-oxypyrimidin-1-yl- (d.h. Methylcytosinyll-) oder eine 4-Amino-5-methyl-2-oxypyrimidin-1-yl-Gruppe ist, worin die Aminogruppe geschützt ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder Salz davon, worin B eine 6-Benzoylamino-9-yl-, Adeninyll-, 2-Isobutyrylamino-6-hydroxypurin-9-yl-, Guaninyll-, 2-Oxo-4-benzoylamino-1-yl-, Cytosinyll-, 2-Oxo-5-methyl-4-benzoylamino-1-yl-, 5-Methylcytosinyll-, Uracinyll- oder eine Thyminyllgruppe ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein Salz davon, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

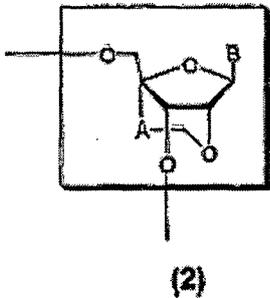
2'-O, 4'-C-Ethylenguanosin,

2'-O, 4'-C-Ethylenadenosin,

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosin,

3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosen,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosen,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosen,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-2-N-isobutyrylguanosen,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-6-N-benzoyladenosen,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-6-N-benzoyladenosen-3'-P-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-2-N-isobutyrylguanosen-3'-O-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 2'-O, 4'-C-Ethylneuridin,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-5-methyluridin,  
 2'-O, 4'-C-Ethylencytidin,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-5-methylcytidin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylneuridin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylneuridin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylen-5-methyluridin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-5-methyluridin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 3',5'-Di-O-benzyl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-4-N-benzoylcytidin,  
 2'-O, 4'-C-Ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-uridin-3'-O-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-5-methyluridin-3'-O-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit,  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoylcytidin-3'-O-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit, und  
 5'-O-Dimethoxytrityl-2'-O, 4'-C-ethylen-4-N-benzoyl-5-methylcytidin-3'-O-(2-cyanoethyl-N,N-diisopropyl)phosphoramidit.

10. Oligonukleotidanalogue mit einer oder zwei oder mehr Strukturen der Formel (2):



worin:

A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; und

B eine Purin-9-ylgruppe, eine 2-Oxopyrimidin-1-ylgruppe oder eine substituierte Purin-9-ylgruppe oder eine substituierte 2-Oxopyrimidin-1-ylgruppe mit mindestens einem Substituenten darstellt, der aus der folgenden Gruppe  $\alpha$  ausgewählt ist;

oder ein pharmakologisch geeignetes Salz davon;

$\alpha$ -Gruppe

eine Hydroxygruppe

eine geschützte Hydroxygruppe

eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Mercaptogruppe,

eine geschützte Mercaptogruppe,

eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Aminogruppe,

eine geschützte Aminogruppe,

eine Aminogruppe, die mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

ein Halogenatom.

11. Oligonukleotidanalogen nach Anspruch 10 oder pharmakologisch geeignetes Salz davon, worin A eine Methylengruppe ist.

12. Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 oder 11 oder pharmakologisch geeignetes Salz davon, worin B eine 6-Aminopurin-9-yl-(d.h. Adeniny-), 6-Aminopurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2,6-Diaminopurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-chlorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, 2-Amino-6-fluorpurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, 2-Amino-6-brompurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl- (d.h. Guaniny-), 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Amino-6-hydroxypurin-9-yl-, wobei die Aminogruppe und die Hydroxygruppen geschützt sind, 6-Amino-2-methoxypurin-9-yl-, 6-Amino-2-chlorpurin-9-yl-, 6-Amino-2-fluorpurin-9-yl-, 2,6-Dimethoxypurin-9-yl-, 2,6-Dichlorpurin-9-yl-, 6-Mercaptopurin-9-yl-, 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl- (d.h. Cytosiny-), 2-Oxo-4-aminopyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-amino-5-fluorpyrimidin-1-yl-, wobei die Aminogruppe geschützt ist, 4-Amino-2-Oxo-5-chlorpyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-methoxypyrimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-mercaptoprimidin-1-yl-, 2-Oxo-4-hydroxypyrimidin-1-yl- (d.h. Uraciny-), 2-Oxo-4-hydroxy-5-methylpyrimidin-1-yl- (d.h. Thyminy-), 4-Amino-5-methyl-2-Oxo-pyrimidin-1-yl- (d.h. Methylcytosiny-) oder eine 4-Amino-5-methyl-2-oxopyrimidin-1-yl-Gruppe ist, worin die Aminogruppe geschützt ist.

13. Oligonukleotidanalogen nach Anspruch 10 oder 11 oder pharmakologisch geeignetes Salz davon, worin B eine 6-Benzoylamino-9-yl-, Adeniny-, 2-Isobutyrylamino-6-hydroxypurin-9-yl-, Guaniny-, 2-Oxo-4-benzoylamino-1-yl-, Cytosiny-, 2-Oxo-5-methyl-4-benzoylamino-1-yl-, 5-Methylcytosiny-, Uraciny- oder eine Thyminygruppe ist.

14. Arzneimittelzusammensetzung, die eine wirksame Menge einer pharmakologisch aktiven Verbindung zusammen mit einem Träger oder Verdünnungsmittel dafür enthält, wobei die pharmakologisch aktive Verbindung ein Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 oder ein pharmakologisch geeignetes Salz davon ist.

15. Sonde für ein Gen, die ein Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 enthält.

16. Primer für das Starten einer Amplifikation, welcher ein Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 enthält.

17. Verwendung eines Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 oder eines pharmakologisch geeigneten Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Verhinderung oder die Behandlung von Krankheiten, die durch die Fähigkeit des Oligonukleotidanalogen, pharmakologisch nützliche Gegensinn-Aktivität im Körper des Patienten nach Verabreichung zu zeigen, verhinderbar oder behandelbar sind.

18. Verwendung eines Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 oder eines pharmakologisch geeigneten Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Verhinderung oder die Behandlung von Krankheiten, die durch die Fähigkeit des Oligonukleotidanalogen, pharmakologisch nützliche Gegensinn-Aktivität im Körper des Patienten nach Verabreichung zu zeigen, verhinderbar oder behandelbar sind.

19. Oligonukleotidanalogen nach einem der Ansprüche 10 bis 13 oder ein pharmakologisch geeignetes Salz davon für die Verwendung als Arzneimittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen