

(19) C2 (11) 44253 (13) UA

(98) вул. Пушкінська, 9, кв. 11, м. Київ-34, 01034

(85) null

(74) Пахаренко Антоніна Павлівна, (UA)

(45) [2002-02-15]

(43) [1998-08-31]

(24) 2002-02-15

(22) 1996-03-12

(12) null

(21) 96030965

(46) 2002-02-15

(86)

(30) 19508923.5 1995-03-13 DE 19543865.5 1995-11-24 DE

(54) ПОХІДНІ ФОСФОНОМОНОЕФІРІВ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ ТА ОЛІГОНУКЛЕОТИДВІСНІ ПОХІДНІ ФОСФОНОМОНОЕФІРІ В НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ

(56)

(71)

(72) DE Пайман Ануширван DE Пайман Ануширван DE Пайман Ануширван DE Ульманн Ойген DE Ульманн Ойген DE Uhlman n Eugen DE Брайполь Герхард DE Брайполь Герхард DE Брайполь Герхард DE Вельмайер Хольгер DE Вельмайер Хольгер DE Вельмайер Хольгер

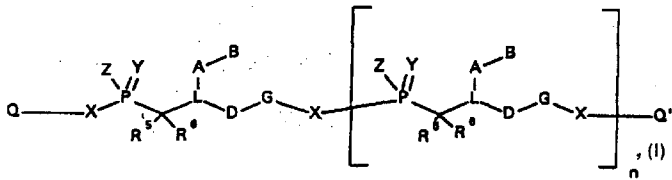
(73) DE ХЪОХСТ АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE ХЕХСТ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Производные фосфономоноэфиров нуклеиновых кислот и олигонуклеотидсодержащие производные фосфономоноэфиров нуклеиновых кислот, которые используются в качестве ингибиторов экспрессии генов, зондов для доказательства наличия нуклеиновых кислот и вспомогательных веществ в области молекулярной биологии.

Пропонуються похідні фосфономоефірів нуклеїнових кислот і похідні цих фосфономоефірів, що містять олігонуклеотиди, які використовуються як інгібітори експресії генів, як індикатори для виявлення наявності нуклеїнових кислот, а також як допоміжні засоби в молекулярній біології.

Consideration is being given to derivatives of phosphonomonoesters of nucleic acids and oligonucleotide-containing derivatives of phosphonomonoesters of nucleic acids, which are used as inhibitors of gene expression, probes for identification of nucleic acids, and as auxiliary substances in molecular biology.

1. Производные фосфономоноэфиров нуклеиновых кислот формулы (I),



где

n - число 0-100,

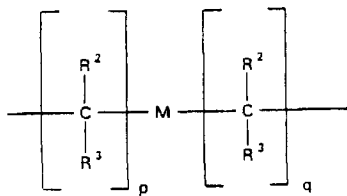
радикалы В независимо друг от друга означают водород, гидроксил, алкил с 1-20 атомами углерода, алкоксил с 1-20 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, арилалкил с 6-20 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, арилалкоксил с 6-20 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкоксильной части, арилалкилтио с 6-20 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкилтио-части, ароматическую группу или гетероциклическую группу, при этом алкил, арил и/или ароматическая, или гетероциклическая группы незамещены или замещены, по меньшей мере, одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1-4 атомами углерода, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, оксо, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, алкоксиалкил с 2-6 атомами углерода, $-S(O)_mR^8$, алкил- $S(O)_mR^8$ с 1-6 атомами углерода в алкильной части, $-NHC(=NH)NHR^8$, $-C(=NH)NHR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $=NOR^8$, $NR^9C(=O)OR^{10}$, $-OC(=O)NR^9R^8$ и $NR^9C(=O)NR^9R^{10}$, или радикалы В независимо друг от друга означают природное или неприродное нуклеосамоустройство или репортерный лиганд,

A-B может также означать конденсированную через карбоксильную группу D- или L-аминокислоту или пептиды, состоящие из этих аминокислот, с длиной до 5 аминокислотных остатков,

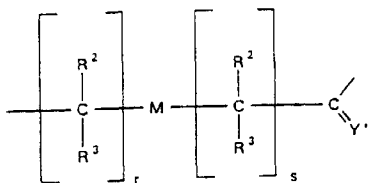
радикалы L независимо друг от друга означают N или R^1N^+ , и

R^1 - водород или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, алкоксильной группой с 1-6 атомами углерода, алкилтио-группой с 1-6 атомами углерода или амино-группой;

радикалы A независимо друг от друга означают простую связь, метилен или группу формулы (IIa) или (IIб)



(IIa)



(IIб)

$Y' = O, =S, =CH_2, =C(CH_3)_2$ или $=NR^1$, при этом R^1 имеет вышеуказанное значение,

M - простая связь, $-O-$, $-S-$ или $-NR^1-$, при этом R^1 имеет вышеуказанное значение,

R^2 и R^3 независимо друг от друга означают водород, гидроксил, алкоксил с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, амина, амино, галоген или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, алкоксильной группой с 1-6 атомами углерода или алкилтио-группой с 1-6 атомами углерода,

p и q независимо друг от друга означают 0-5,

r и s независимо друг от друга означают 0-5,

D и G независимо друг от друга означают CRW,

R^5 и R^6 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, арил с 6-20 атомами углерода, арилалкил с 6-20 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, гидроксил, алкоксил с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, алкил и арил незамещены или замещены группой SR^1 или NR^1R^1 , при этом R^1 имеет вышеуказанное значение и R^1 имеет то же самое значение, что и R^1 ,

X - $-O-$, $-S-$ или $-NR^1-$, где R^1 имеет вышеуказанное значение,

Y - $=O$ или $=S$,

Z - $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ или $X'Q''$, при этом X' имеет то же самое значение, что и X, а Q'' имеет то же самое значение, что и Q,

R^8 - водород, алкил с 1-18 атомами углерода, алкенил с 2-18 атомами углерода, алкинил с 3-18 атомами углерода, арил с 6-12 атомами углерода, арилалкил с 6-12 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, при этом алкил незамещен или замещен, по меньшей мере, одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор и бром, и арил незамещен или замещен 1-3 остатками из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1-4 атомами углерода, алкил с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор, бром, NO_2 , $-NR_9R_{10}$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-$ алкил с 1-8 атомами углерода в алкильной части, $-C(O)NR^9R^{10}$, при этом арил незамещен или монозамещен остатком из группы, включающей алкоксил с 1-4

атомами углерода, алкил с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор, бром и NO_2 , R^9 и R^{10} независимо друг от друга означают водород, алкил с 1-18 атомами углерода, алкенил с 1-18 атомами углерода, алкинил с 1-18 атомами углерода, арил с 6-12 атомами углерода, ариалкил с 6-12 атомами углерода в арильной части и 1-6 атомами углерода в алкильной части, при этом алкил незамещен или замещен по меньшей мере одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1-4 атомами углерода, фтор, хлор и бром, и R^9 и R^{10} вместе с несущим их атомом азота образуют 4-7-членное кольцо,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород или R^8 , означают конъюгаты, оказывающие положительное влияние на свойства антисмысловых олигонуклеотидов или олигонуклеотидов, образующих тройную спираль, служащие в качестве маркировки ДНК-зонда, или же при гибридизации аналога олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью разрушающие последнюю при связывании или поперечном сшивании, или означают немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, или Q и Q' связаны, т.е. образуют циклическую молекулу, при этом, однако, также существует возможность, что Q и Q' вместе образуют простую связь.

2. Производные фосфономонэфиров нуклеиновых кислот формулы (I) по п.1, **отличающиеся** тем, что n - число 0-50,

радикалы B независимо друг от друга означают природное или неприродное нуклеоснование, L-N,

A - группа формулы (116), где $r=1$ и $s=0$, и R^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$ и $\text{Y}' = \text{O}$ и M -простая связь,

D и G независимо друг от друга означают CHR^5 ,

R^5 -водород,

X - O-,

Y - = O,

Z - гидроксил, метоксил, этоксил, (4-нитрофенол)этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, пентокси, фенокси или аллилокси,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R^8 или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или 5'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфориоата, фосфордитиоата, NR^4R^4 -фосфорамидата, $\text{N3}'\rightarrow\text{P5}'$ -фосфорамидата, фосфат-O-метилового эфира, фосфат-O-этилового эфира, фосфат-O-изо-пропилового эфира, метилфосфоната или фенилфосфоната;

б) 1,2 или 3 3'- или 5'-мостика сложных диэфиров фосфорной кислоты в положениях пиримидина и у 5'-конца и/или у 3'-конца заменены формацеталами и/или 3'-тиоформацеталами;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

г) остатки (3'-O-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-F-2'-десоксирибозой, 2'-O-алкилрибозой с 1-6 атомами углерода в алкильной части, 2'-O-алкенилрибозой с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 2'- MN_2 -2'-десоксирибозой;

д) природные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-алкилурацил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенилурацил с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинилурацил с 2-6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкилцитозин с 1-6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенилцитозин с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинилцитозин с 2-6 атомами углерода в алкинильной части, 5-фторурацил, 5-фторцитозин, 5-хлорурацил, 5-хлорцитозин, 5-бромуррацил, 5-бромцитозин, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 2-7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкиниладенин с 2-7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенилгуанин с 2-7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкениладенин с 2-7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 1-7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1-7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

3. Производные фосфономонэфиров нуклеиновых кислот формулы (I) по пп. 1 или 2, **отличающиеся** тем, что n - число 0-30,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R^8 , где R^8 означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода, фенил или 2-(4-нитрофенилэтил), или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или б'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфориоата, фосфор-дифитоата или метилфосфоната;

б) 1,2 или 3 3'- или 5'-мостика сложных диэфиров фосфорной кислоты у 5'-конца и/или у 3'-конца заменены;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

г) остатки β -O-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-F-2'-десоксирибозой, 2'-O-алкилрибозой с 1-4 атомами углерода в алкильной части, 2'-O-алкенилрибозой с 2-4 атомами углерода в алкенильной части, 2'- MN_2 -2'-десоксирибозой;

д) природные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-алкилурацил с 3-6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенилурацил с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинилурацил с 2-6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкилцитозин с 1-6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенилцитозин с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинилцитозин с 2-6 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 2-7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенилгуанин с 2-7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 2-7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкениладенин с 2-7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 1-7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1-7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

4. Производные фосфономонэфиров нуклеиновых кислот формулы (I) по пп. 1-2, **отличающиеся** тем, что n - число 0-25,

радикалы B независимо друг от друга означают природное нуклеоснование,

Z-гидроксил, этоксил, (4-нитрофенол)этоксил или феноксил,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R^8 , где R^8 означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода,

фенил или 2-(4-нитрофенилэтил), или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или 5'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфориоата;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

г) остатки β -0-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-0-метилрибозой, 2'-0-аллилрибозой, 2'-0-бутилрибозой;

д) природные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-гексинилцитозин, 5-гексинилурацил, 5-гексинилцитозин, 7-деаза-7-пропинилгуанин, 7-деаза-7-пропинаденин, 7-деаза-7-метилгуанин, 7-деаза-7-метиладенин, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

5. Олигонуклеотидсодержащие производные фосфономоноэфиров нуклеиновых кислот формул

S'-OLIGO-PMENA

S'-PMENA-OLIGO

S'-OLIGO-PMENA-OLIGO

5'-OLIGO-(PMENA-OLIGO)_a

S'-PMENA-OLIGO-PMENA

5'-PMENA-(OLIGO-PMENA)_a,

при этом

a означает число 1-20,

условное сокращение OLIGO означает немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды,

PMENA означает соединение формулы (I) по пп. 1-4, где Q и Q' означают водород.

Изобретение относится к новым аналогам олигонуклеотидов с ценными физическими, биологическими и фармакологическими свойствами, в частности к производным фосфономонозэфиров нуклеиновых кислот нижеприведенной формулы (I), применяемым в качестве ингибиторов экспрессии генов (таких, как, например, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы, смысловые олиго-нуклеотиды и триплекс-образующие олигонуклеотиды), зондов для доказательства наличия нуклеиновых кислот и вспомогательных веществ в области молекулярной биологии.

Олигонуклеотиды во все возрастающей мере применяются в качестве ингибиторов экспрессии генов (см. J. F. Milligan, M. D. Matteucci и J. C. Martin, *J. Med. Chem.* 36 (1993) 1923; E. Uhlmann и A. Reuman, *Chemical Reviews* 90 (1990) 543; S. T. Crooke, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32 (1992) 329).

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой фрагменты нуклеиновой кислоты, последовательность оснований которых является комплементарной к ингибируемой мРНК. Эта мРНК-мишень может быть клеточного, вирусного или прочего патогенного происхождения. В качестве клеточных последовательностей-мишеней можно назвать, например, последовательности рецепторов, ферментов, факторов роста, иммуномодуляторов, ионных каналов или онкогенов. Ингибирование размножения вирусов с помощью антисмысловых олиго-нуклеотидов описано, например, в случае вируса саркомы Руса (Rous Sarcoma Virus), вируса простого герпеса типа I и II (HSV-1, HSV-2), ВИЧ (вируса иммунодефицита человека) и вирусов инфлюэнцы. При этом применяют олигонуклеотиды, являющиеся комплементарными к вирусной нуклеиновой кислоте.

В отличие от антисмысловых олигонуклеотидов смысловые олигонуклеотиды, однако, имеют последовательность, обеспечивающую связывание ("улавливание"), например, протеинов, связывающих нуклеиновую кислоту, или же ферментов, подвергающих процессингу нуклеиновую кислоту, и, таким образом, ингибирование их биологической активности (см. C. Helene и J. J. Toulme, *Biochim. Biophys. Acta* 1049 (1990) 99). В качестве вирусных мишеней можно назвать, например, обратную транскриптазу, ДНК-полимеразу и белки-трансактиваторы. Триплекс-образующие олигонуклеотиды в общем имеют ДНК в качестве мишени и после связывания с ней образуют тройную спираль.

В то время, как с помощью антисмысловых олигонуклеотидов в общем ингибируют процессинг (сплайсинг и т.п.) мРНК или ее трансляцию в белок, триплекс-образующие олигонуклеотиды ингибируют транскрипцию или репликацию ДНК (см. N. T. Thuong и C. Helene, *Angew. Chem.* 105 (1993) 697; Uhlmann и Reuman, *Chemical Reviews* 90 (1990) 543). Однако также возможно в первой гибридизации связывать одонитевые нуклеиновые кислоты с антисмысловым олигонуклеотидом при образовании двойной нити, которая в ходе второй гибридизации вместе с триплекс-образующим олигонуклеотидом образует триплексную структуру. При этом области связывания антисмысловых олигонуклеотидов и триплекс-образующих олигонуклеотидов могут находиться или в двух отдельных олигонуклеотидах, или же в одном олигонуклеотиде.

Далее, синтетические олигонуклеотиды применяются в качестве так называемых рибозим, разрушающих РНК-мишень из-за их активности рибонуклеазы (см. L. Castanotto, J. J. Rossi, J. O. Deshler, *Critical Rev. Eukar. Gene Expr.* 2 (1992)331).

В области диагностики ДНК фрагменты нуклеиновой кислоты с пригодной маркировкой применяют в качестве так называемых ДНК-зондов для специфической гибридизации с детектируемой нуклеиновой кислотой. При этом за специфическим образованием новой двойной нити следуют с помощью маркировки, предпочтительно нерадиоактивной. Таким образом, можно доказывать наличие генетических, злокачественных, вирусных или вызванных другими патогенами болезней.

Для большинства названных областей применения олигонуклеотиды в их естественной форме мало или совсем не пригодны. Их необходимо химически модифицировать так, чтобы они отвечали специальным требованиям. Для применения олигонуклеотидов в биологических системах, например для ингибирования размножения вирусов, они должны удовлетворять следующим предпосылкам:

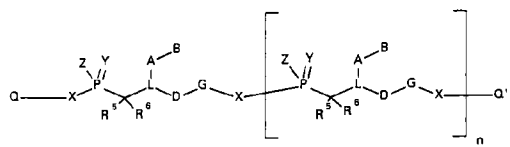
1. Они должны обладать достаточно высокой стабильностью в условиях *in vivo*, т.е. и в сыворотке, и внутри клетки.
2. Они должны иметь структуру, позволяющее прохождение через мембрану клетки и мембрану ядра.
3. Они должны в физиологических условиях специфическим для оснований образом связывать с их нуклеиновой кислотой-мишенью для обеспечения ингибирующего эффекта.

Для ДНК-зондов указанные условия не являются непременными. Эти олигонуклеотиды, однако, должны быть произведены так, чтобы было возможно доказывание наличия, например, путем флуоресценции, хемилюминесценции, колориметрии или специфического окрашивания (см. Beck и Koster, *Anal. Chem.* 62 (1990) 2258).

Известен целый ряд химических вариантов олигонеклеотидов, синтезированных с тем, чтобы лучше немодифицированных олигонуклеотидов удовлетворять вышеприведенным требованиям. Химическое изменение олигонуклеотидов осуществляется, как правило, таким образом, что фосфатный остаток, остаток рибозы или нуклеосамоанение изменяют соответствующим образом (см. Uhlmann и Reuman, *Chemical Review* 90 (1990) 543). Из числа модификаций есть метод, согласно которому фосфатный мостик, а также сахарный остаток заменены другими группами, например, "морфолинонуклеозид"-олигомерами (см. E. P. Storchak и др., *Nucleic Acids Res.* 17 (1989) 6129) или "ПНК" (см. P. E. Nielsen и др., *Bioconj. Chem.* 5 (1994) 3). В частности ПНК отличаются чрезвычайно высоким сродством к РНК-мишени, страдают, однако, от других неблагоприятных свойств, таких, как, например, недостаточная растворимость или недостаточное проникновение клетки (см. W. Wang и др., *Tetrahedron Letters* 36 (1995) 1181; M. Egholm и др., в "Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins, Nucleic Acids", Roger Epton, Ed. Mayflower Worldwide Limited, Birmingham, 1994, 145-148).

Поэтому задачей изобретения является предоставление новых аналогов олиго-нуклеотидов с благоприятными свойствами.

Объектом изобретения являются производные фосфономоноэфиров нуклеиновых кислот формулы (I)

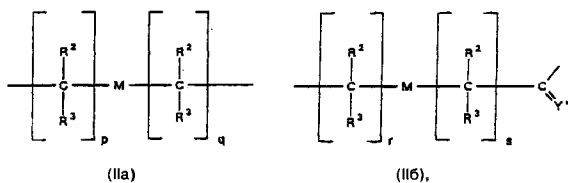


(I),

где

n - число 0 - 100, радикалы В независимо друг от друга означают водород, гидроксил, алкил с 1 -20 атомами углерода, алкоксил с 1 - 20 атомами углерода, алкилтио с 1 -20 атомами углерода, арил с 6 - 20 атомами углерода, арилалкил с 6 -20 атомами углерода в арильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, арилалкоксил с 6 - 20 атомами углерода в арильной части и 1 -6 атомами углерода в алкоксильной части, арилалкилтио с 6 - 20 атомами углерода в арильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкилтио-части, ароматическую группу или гетероциклическую группу, при этом алкил, арил и/или ароматическая или гетероциклическая группы незамещены или замещены по меньшей мере одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, оксо, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$ алкоксиалкил с 2 -6 атомами углерода, $-S(O)_mR^8$, алкил- $S(O)_mR^8$ с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, $-NHC(=NH)NHR^8$, $-C(=NH)NHR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $=NOR^8$, $NR^9C(=O)OR^{10}$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$ и $NR^9C(=O)NR^9R^{10}$, или радикалы В независимо друг от друга означают неестественное или естественное нуклеосодержащее или репортерный лиганд,

A - B может также означать конденсированную через карбоксильную группу D-или L-аминокислоту или пептиды, состоящие из этих аминокислот, с длиной до 5 аминокислотных остатков, радикалы L независимо друг от друга означают N или R^1N^+ , и R^1 - водород или алкил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, алкоксильной группой с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио-группой с 1 - 6 атомами углерода или амино-группой, предпочтительно водород или метил; радикалы A независимо друг от друга означают простую связь, метилен или группу формулы (IIa) или (IIб)



(IIa)

(IIб),

$Y^1=O$, $=S$, $=CH_2$, $=C(CH_3)_2$ или $=NR^1$, при этом R^1 имеет вышеуказанное значение, M - простая связь, -O-, -S- или $-NR^1$ -, при этом R^1 имеет вышеуказанное значение, R^2 и R^3 независимо друг от друга означают водород, гидроксил, алкоксил с 1 -6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, amino, галоген или алкил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, алкоксильной группой с 1 - 6 атомами углерода или алкилтио-группой с 1 - 6 атомами углерода, p и q независимо друг от друга означают 0 - 5, r и s независимо друг от друга означают 0-5, D и G независимо друг от друга означают CR^5R^6 , R^5 и R^6 независимо друг от друга означают водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, арил с 6 - 20 атомами углерода, арилалкил с 6 - 20 атомами углерода в арильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, гидроксил, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкил и арил незамещены или замещены группой SR^1 или NR^1 , при этом R^1 имеет вышеуказанное значение и R^1 имеет то же самое значение, что и R^1 , X - O-, -S- или $-NR^1$ -, где R^1 имеет вышеуказанное значение, Y - $=O$ или $=S$, Z - OR^8 , $-NR^9R^{10}$ или $X'Q'$, при этом X' имеет то же самое значение, что и X, а Q' имеет то же самое значение, что и Q, R^8 - водород, алкил с 1 - 18 атомами углерода, алкенил с 2 - 18 атомами углерода, алкинил с 3 - 18 атомами углерода, арил с 6 - 12 атомами углерода, арилалкил с 6 - 12 атомами углерода в арильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, при этом алкил незамещен или замещен по меньшей мере одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, фтор, хлор и бром, и арил незамещен или замещен 1 - 3 остатками из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1 -4 атомами углерода, алкил с 1 - 4 атомами углерода, фтор, хлор, бром, NO_2 , $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -алкил с 1 - 8 атомами углерода в алкильной части, $-C(O)NR^9R^{10}$, при этом арил незамещен или монозамещен остатком из группы, включающей алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, алкил с 1 - 4 атомами углерода, фтор, хлор, бром и NO_2 , R^9 и R^{10} независимо друг от друга означают водород, алкил с 1 - 18 атомами углерода, алкенил с 1 - 18 атомами углерода, алкинил с 1 - 18 атомами углерода, арил с 6 - 12 атомами углерода, арилалкил с 6 - 12 атомами углерода в арильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, при этом алкил незамещен или замещен по меньшей мере одним остатком из группы, включающей гидроксил, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, фтор, хлор и бром, и R^9 и R^{10} вместе с несущим их атомом азота образуют 4- до 7-членное кольцо, Q и Q' независимо друг от друга означают водород или R^8 , означают конъюгаты, оказывающие положительное влияние на свойства антисмысловых олиго-нуклеотидов или олигонуклеотидов, образующих тройную спираль, служащие в качестве маркировки ДНК-зонда, или же при гибридизации аналога олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью разрушающие последнюю при связывании или поперечном сшивании, или означают немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, или Q и Q' связаны, т.е. образуют циклическую молекулу, при этом, однако, также существует возможность, что Q и Q' вместе образуют простую связь.

В качестве примеров модификаций можно назвать следующие варианты:

а) полная или частичная замена 3'- и/или 5'-мостиков сложных диэфиров фосфорной кислоты, например мостиками фосфоритоата, фосфордитоата, NR⁴R^{4'}-фосфорамидата, боранфосфата, сложных О-алкилэфиров фосфорной кислоты с 1 - 21 атомами углерода в алкильной части, сложных арил-О-алкилэфиров фосфорной кислоты с 6 - 12 атомами углерода в арильной части и 1 - 21 атомами углерода в алкильной части, 2,2,2-трихлордиметилэтилфосфоната, алкилфосфоната с 1 - 8 атомами углерода в алкильной части или арилфосфоната с 6 - 12 атомами углерода в арильной части, при этом R⁴ и R^{4'} независимо друг от друга означают водород, алкил с 1 - 18 атомами углерода, арил с 6 - 20 атомами углерода, арилалкил с 6 - 14 атомами углерода в арильной части и 1 - 8 атомами углерода в алкильной части или -(CH₂)_c-[NH(CH₂)_d]-NR⁷R⁷, где с означает число 2 - 6 и d означает число 0 - 6, и радикалы R⁷ независимо друг от друга означают водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода или алкоксиалкил с 1 - 4 атомами углерода в алкоксильной части и 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, причем R⁴ и R^{4'} предпочтительно означают водород, алкил с 1 - 8 атомами углерода или метоксиэтил, особенно предпочтительно водород, алкил с 1 - 4 атомами углерода или метоксиэтил, или же R⁴ и R^{4'} вместе с несущим их атомом азота образуют 5- до 6-членное гетероциклическое кольцо, которое может содержать дополнительный гетероатом из числа O, S, N;

б) полная или частичная замена 3'- и/или 5'-мостиков сложных диэфиров фосфорной кислоты, например "дефосфо"-мостиками, такими, как, например, формацеталь, 3'-тиоформацеталь, метилгидроксиламин, оксим, метилендиметилгидразо, диметиленсульфон или силльные группы;

в) полная или частичная замена остатка фосфатного сахара, например "морфолинонуклеозид"-олигомерами или "ПНК" или ПНК-ДНК-гибридами;

г) полная или частичная замена остатков β-D-2'-десоксирибозы, например, α-D-2'-десоксирибозой, L-2'-десоксирибозой, 2'-F-2'-десоксирибозой, 2'-О-алкил-рибозой с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 2'-О-алкенил-рибозой с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 2'-NH₂-2'-десокси-рибозой, β-D-ксилофуранозой, α-арабинофуранозой, 2,4-дидеокси-β-D-эритрогексо-пиранозой, карбоциклическими аналогами сахара и аналогами сахара с открытой цепью или бицикло-аналогами сахара;

д) полная или частичная замена естественных нуклеозидных оснований, например остатком из группы, включающей 5-(гидроксиметил)урацил, 5-аминоурацил, псевдоурацил, дигидроурацил, 5-алкил-урацил с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алки-нильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-фтор-урацил, 5-фторцитозин, 5-хлорурацил, 5-хлорцитозин, 5-бромуррацил, 5-бромцитозин и 7-деаза-7-замещенные пурины.

Q и Q' могут также означать конъюгаты, имеющие положительное влияние на свойства антисмысловых олигонуклеотидов или образующих тройную спираль олигонуклеотидов (например, проникновение клетки, расщепление нуклеазы, сродство к РНК-ДНК-мишени, фармакокинетика), служащие в качестве маркировки ДНК-зонда, или при гибридизации аналога олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью разрушающие последнюю при связывании или поперечной сшивке. Примерами являются конъюгаты с поли-лизинном, интеркалаторами, такими, как, например, пирен, акридин, феназин, фенантридин, флуоресцирующими соединениями как флуоресцеин, кросс-линкерами, такими, как псорален, азидпрофлавин, липофильными молекулами, такими, как алкил с 12 - 20 атомами углерода, липидами, такими, как 12-ди-гексадецил-глицерин в виде рацемата, стероидами, такими, как холестерин или тестостерон, витаминами, такими, как витамин Е, поли- или олигоэтиленгликолем, сложными диалкиловыми эфирами фосфорной кислоты с 12 - 18 атомами углерода в каждой алкильной части, -O-CH₂-CH(OH)-O-алкилом с 12 - 18 атомами углерода в алкильной части. Предпочтительными являются конъюгаты с липофильными молекулами, такими, как алкил с 12 - 20 атомами углерода, стероидами, такими, как холестерин или тестостерон, поли- или олигоэтиленгликолем, витамином Е, интеркалаторами, такими, как пирен, сложными диалкиловыми эфирами фосфорной кислоты с 14 - 18 атомами углерода в каждой алкильной части, -O-CH₂-CH(OH) - O-алкилом с 12 - 16 атомами углерода в алкильной части. Получение таких олиго-нуклеотид-конъюгатов известно специалисту. Кроме того, олигонуклеотиды могут нести у 3'- или 5'-конца 3'-3'- и 5'-5'-инверсии.

Ароматическими группами могут являться, например, фенил, нафтил, пиренил, антраценил, фенантрил, бифенил, бинафтил, тетраценил, пентаценил, гексаценил, трифениленил, хризенил или бензопиренил.

Под термином "гетероциклические группы" подразумевают, например, хроманил, хроменилий-1-ил, фуранил, изохроманил, изохроменил, изохинолил, пипе-разинил, хинолинил, пиридинил, пирролидинил, имидазил, тетрагидрофуранил, азиранил, оксиранил, тиофенил, пиримидинил, тиеланил, тиазолил, азепинил, пирролил, тетрагидропирролил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, изатинил, диоксиндолил, индоксилл, кумаринил, кумаронил, карбазолил, пиразолил, пирролил, индазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, пентазолил, пиперидинил, пирадизинил, феназинил, феноксазинил, фенотиазинил, морфолинил, тиазинил, бензодиазепинил, пуринил, ксантинил, гипоксантинил, теофиллинил, теоброминил, коффеинил, птери-динил, птеринил, аллоксазинил и нортропинил.

Под термином "естественные нуклеооснования" подразумевают, например, урацил, цитозин, 5-метилурацил, аденин и гуанин, а под термином "неестественные нуклеооснования" подразумевают, например, 5-нитроиндол, 5-(гидроксиметил) - урацил, 5-аминоурацил, псевдоурацил, дигидроурацил, 5-алкил-урацил с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в

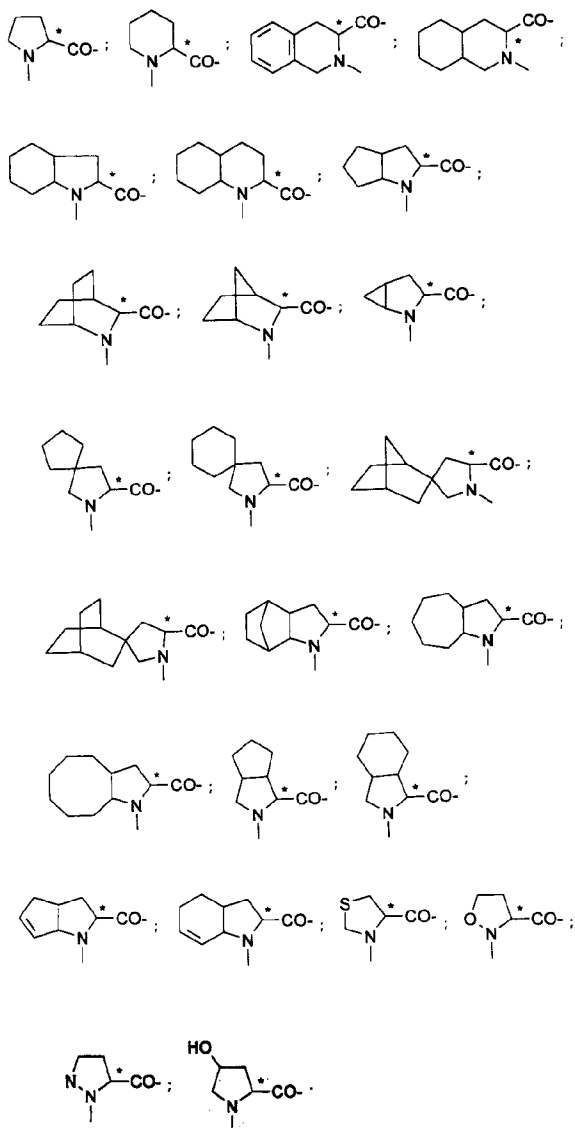
алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-фторурацил, 5-фторцитозин, 5-хлорурацил, 5-хлорцитозин, 5-бромуррацил, 5-бромцитозин и 7-деаза-7-замещенные пурины, как 7-деаза-7-алкинилгуанин с 3 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкиниладенин с 3 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенилгуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкениладенин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкилгуанин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

Неестественными нуклеосообразованиями предпочтительно являются 5-алкил-урацил с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-фторурацил, 5-фторцитозин, 5-хлорурацил, 5-хлорцитозин, 5-бромуррацил, 5-бромцитозин, или 7-деаза-7-замещенные пурины, как, например, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 3 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкиниладенин с 3 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенил-гуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкениладенин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкилгуанин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин, особенно предпочтительно 5-алкил-урацил с 3 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части или 7-деаза-7-замещенные пурины, а в частности предпочитают 5-пентинилцитозин, 5-гексинилурацил, 5-гексинилцитозин, 7-деаза-7-пропинилгуанин, 7-деаза-7-пропиниладенин, 7-деаза-7-метилгуанин, 7-деаза-7-метиладенин, 7-деаза-7-пропиниладенин, 7-деаза-7-бромгуанин, 7-деаза-7-броN-аденин.

Репортерными лигандами являются, например, флуоресцеин, биотин, акридин, фенантролин, фенантридин и эозин.

Если другого не указано, то из числа D- или L-аминокислот можно назвать, в частности, следующие (без указания стереодескриптора кислота имеется в L-форме):

Aad, Abu, uAbu, ABz, 2ABz, eAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, ΔAla, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gin, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, ΔLys, Met, Mim, Min, hArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tie, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val и т.п., или же циклические аминокислоты, как, например, пирролидин-2-карбоновая кислота, пиперидин-2-карбоновая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, декагидрохинолин-3-карбоновая кислота, октагидроиндол-2-карбоновая кислота, декагидрохинолин-2-карбон-овая кислота, октагидроциклопента[б]пиррол-2-карбоновая кислота, 2-азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоновая кислота, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота, 2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота, 2-азаспиро[4.4]нонан-3-карбоновая кислота, 2-азаспиро[4.5]декан-3-карбоновая кислота, спиро-[(бицикло[2.2.1]гептан)-2,3-пирролидин-5-карбоновая кислота], спиро[(бицикло[2.2.2]октан)-2,3-пирролидин-5-карбоновая кислота], 2-азатрицикло4.3.0.1^{6,9}]декан-3-карбоновая кислота, декагидроциклогепта[б]пиррол-2-карбоновая кислота, декагидроциклоокта[б]пиррол-2-карбоновая кислота, октагидро-циклогепта[в]пиррол-2-карбоновая кислота, октагидроизоиндол-1-карбоновая кислота, 2, 3, 3a, 4, 6a-гексагидроциклопента [б] пиррол-2-карбоновая кислота, 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-гексагидроиндол-2-карбоновая кислота, тетрагидротиазол-4-карбоновая кислота, изоксазолидин-3-карбоновая кислота, пиразолидин-3-карбоновая кислота, гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота, имеющие следующие формулы:



при этом указанные кислоты могут быть замещены.

Алkil и производимые от него остатки, такие, как, например, алкоксил и алкилтио, могут быть разветвленными, неразветвленными или циклическими, насыщенными или по меньшей мере 1-кратно ненасыщенными.

Предпочтительными являются соединения формулы (I),

где n - число 0 - 50,

радикалы В независимо друг от друга означают неестественное или естественное нуклеоснование,

L - N,

A - группа формулы (IIб), где $g = 1$ и $s = 0$, и $R^2, R^3 = H$ и $Y' = O$ и M - простая связь,

D и G независимо друг от друга означают CHR^5 ,

R^5 - водород,

X - O-, Y- =O,

Z - гидроксил, метоксил, этоксил, (4-нитрофенол) этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, пентокси, фенокси или аллилокси,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R^8 или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или 5'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфориоата, фосфодитиоата, $NR^4R^{4'}$ -фосфорамидата, $N3' \rightarrow P5'$ -фосфорамидата, фосфат-О-метилового эфира, фосфат-О-этилового эфира, фосфат-О-изопропилового эфира, метилфосфоната или фенилфосфоната;

б) 1,2 или 3 3'- или 5'-мостика сложных диэфиров фосфорной кислоты в положениях пиримидина и у 5'-конца и/или у 3'-конца заменены формацеталами и/или 3'-тиоформацеталами;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

г) остатки β -D-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-F-2'-десоксирибозой, 2'-O-алкилрибозой с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 2'-O-алкенил-рибозой с 2-6 атомами углерода в алкенильной части, 2'-NH₂-2'-десоксирибозой;

д) естественные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-алкил-урацил с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-фторурацил, 5-фторцитозин, 5-хлорурацил, 5-хлорцитозин, 5-бром урацил, 5-бромцитозин, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкиниладенин с 2 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенилгуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкениладенин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкилгуанин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы (I), где

n - число 0 - 30,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R⁸, где R⁸ означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, фенил или 2-(4-нитрофенилэтил), или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или 5'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфортиоата, фосфордитиоата или метилфосфоната;

б) 1,2 или 3 3'- или 5'-мостика сложных диэфиров фосфорной кислоты у 5'-конца и/или у 3'-конца заменены;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

г) остатки β-D-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-F-2'-десоксирибозой, 2'-O-алкилрибозой с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, 2'-O-алкенилрибозой с 2 - 4 атомами углерода в алкенильной части, 2'-NH₂-2'-десоксирибозой;

д) естественные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-алкил-урацил с 3 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-урацил с 2 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 5-алкил-цитозин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, 5-алкенил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкенильной части, 5-алкинил-цитозин с 2 - 6 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкинилгуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкинил-аденин с 2 - 7 атомами углерода в алкинильной части, 7-деаза-7-алкенилгуанин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкенил-аденин с 2 - 7 атомами углерода в алкенильной части, 7-деаза-7-алкилгуанин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-алкиладенин с 1 - 7 атомами углерода в алкильной части, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

В частности предпочитают соединения формулы (I), где

n - число 0 - 25,

радикалы В независимо друг от друга означают естественное нуклеосодержание,

Z - гидроксил, этоксил, (4-нитрофенол) этоксил или феноксил,

Q и Q' независимо друг от друга означают водород, R⁸, где R⁸ означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, фенил или 2-(4-нитрофенилэтил), или немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды, при этом

а) 3'- и/или 5'-мостики сложных диэфиров фосфорной кислоты полностью или частично заменены мостиками фосфортиоата;

в) остаток фосфорного сахара полностью или частично заменен ПНК или ПНК-ДНК-гибридами;

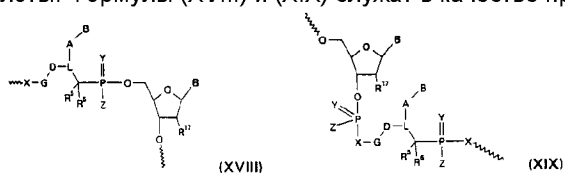
г) остатки β-D-2'-десоксирибозы полностью или частично заменены 2'-O-метилрибозой, 2'-O-аллилрибозой, 2'-O-бутилрибозой;

д) естественные нуклеозидные основания полностью или частично заменены остатком из группы, включающей 5-гексинил-цитозин, 5-гексинил-урацил,

5-гексинил-цитозин, 7-деаза-7-пропинилгуанин, 7-деаза-7-пропиниладенин, 7-деаза-7-метилгуанин, 7-деаза-7-метиладенин, 7-деаза-7-бромгуанин и 7-деаза-7-бромаденин.

Дальнейшим объектом изобретения являются олигонуклеотиды или же модифицированные олигонуклеотиды, например ПНК, в которые встроены соединения формулы (I) у 3'-конца или у 5'-конца или же у 5'-конца и у 3'-конца.

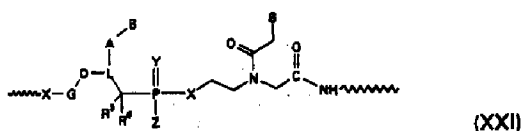
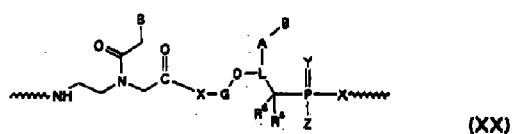
Связывание олигонуклеотидов с соединениями формулы (I) предпочтительно осуществляется через 5'- или 3'-гидроксильную нуклеотидную группу, а также через связь со сложным моноэфиром фосфоновой кислоты. Формулы (XVIII) и (XIX) служат в качестве примеров связывания с олигонуклеотидами.



R¹⁷ здесь означает водород, OH, фтор, 2'-O-алкил с 1 - 6 атомами углерода, 2'-O-алкенил с 2 - 6 атомами углерода, предпочтительно водород или метоксил или O-аллил, особенно предпочтительно водород. Все остальные переменные имеют вышеуказанное значение.

Формулы (XX) и (XXI), в которых переменные имеют вышеуказанное значение, служат в качестве

примеров связывания с ПНК.



Нижеследующая схема поясняет комбинации предлагаемых соединений формулы (I), у которых Q и Q' означают водород (далее используется условное сокращение PMENA), с олигонуклеотидами или модифицированными олигонуклеотидами, такими, как, например, ПНК или другие вышеописанные модификации. При этом условное сокращение OLIGO означает немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды.

5'-OLIGO - PMENA,

5'-PMENA - OLIGO,

5'-OLIGO - PMENA - OLIGO.

Кроме того, можно назвать:

5'-OLIGO - (PMENA-OLIGO)_a (a = 1 - 20)

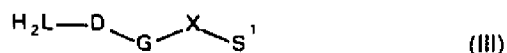
5'-PMENA - OLIGO - PMENA

5'-PMENA - (OLIGO - PMENA)_a (a = 1 - 20)

Синтез этих комбинированных соединений осуществляют за счет того, что в зависимости от молекулы начинают с описанного в нижеследующем синтеза звеньев PMENA, которые потом сочетают с олигонуклеотидами. При этом связывание олигонуклеотидов осуществляют известным специалисту приемом, например, путем твердофазного синтеза, синтеза в жидкой фазе в качестве мономеров или блок-конденсации. Конденсацию по выбору осуществляют либо в присутствии амидита, Н-фосфоната или же сложного триэфира фосфора.

Если, наоборот, звенья PMENA связывают со звеньями OLIGO, то это предпочтительно осуществляют согласно описанному в пункте e₁) методу. Конъюгация со звеньями ПНК происходит тем же самым образом или, если (мономерные или олигомерные) звенья ПНК связывают со звеньями PMENA, известными специалисту методами синтеза пептидов или синтеза сложных эфиров.

Соединения формулы (I) можно получать, например, путем а) взаимодействия соединений формулы (III)



где

D, G, L и X имеют вышеуказанные значения и

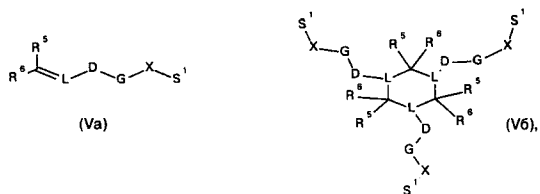
S¹ означает пригодную защитную группу, такую, как, например, диметокситритил, монометокситритил, тритил, пиксил, трет.-бутоксикарбонил или флуоренилметилоксикарбонил, предпочтительно монометокситритил или трет.-бутоксикарбонил, с соединениями формулы (IV)



где

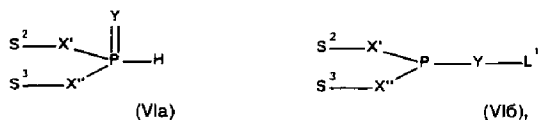
R⁵ и R⁶ имеют вышеуказанное значение,

в среде пригодного органического растворителя, такого, как, например, метанол, этанол, изопропанол, бутанол, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, бензол, диметилформамид, диметилсульфоксид, простой диэтиловый эфир, этил-ацетат, тетрагидрофуран, N-метилпирролидон, петролейный эфир, ксилол или толуол, или смеси пригодных растворителей, предпочтительно в среде метанола или этанола, при температурах от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 50°C, с получением соединений формулы (Va) или (Vб)



причем при выборе условий реакции, известных специалисту, необходимо следить за тем, чтобы они были совместимыми с защитной группой S^1 , т.е. если, например, выбирают некислотостойкую защитную группу как моноксидитрильную защитную группу, то рекомендуется при осуществлении реакции отказаться от добавления кислоты,

б₁) взаимодействия соединений формулы (Va) или (Vб) с соединениями формулы (VIa) или (VIб), предпочтительно с соединениями формулы (VIa)



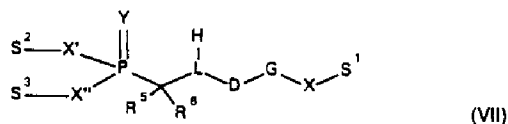
где

Y имеет вышеуказанное значение,

X' и X'' независимо друг от друга имеют вышеуказанное для X значение,

S^2 и S^3 независимо друг от друга означают защитные группы, такие, как, например, метил, этил, фенил, 2-хлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-нитрофенил, 4-метоксифенил, 2-(4-нитрофенил)этил, аллил, бензил, 2,2,2-трихлор-1,1-диметилэтил, 4-метоксибензил, 2,2,2-трихлор-этил, 8-гидроксихинолин или другие известные защитные группы фосфата, предпочтительно, однако, метил, этил, фенил, 2-(4-нитрофенил)этил, аллил, 2,2,2-трихлорэтил, и

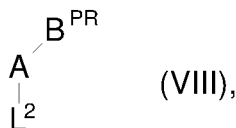
L^1 - удаляемая группа, предпочтительно алкил с 1 - 4 атомами углерода, в среде пригодного органического растворителя, такого, как, например, метанол, этанол, изопропанол, бутанол, ацетонитрил, бензол, диметилформамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, этилацетат, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, N-метилпирролидон, петролейный эфир, ксилол или толуол или смеси пригодных растворителей, предпочтительно в среде тетрагидрофурана, при температурах от 0 до 100°C, предпочтительно от 50 до 80°C, в случае необходимости при добавлении оснований, таких, как, например, три-алкиламин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, N-алкилморфолин, пиридин, N,N-диметиламинопиридин, бутиллитий, диизопропиламин лития, гидрид натрия, амид натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трет.-бутилат калия, или комплексных оснований, таких, как смесь амида натрия и остатка формулы $R^{11}ONa$, при этом R^{11} означает алкил с 2 - 6 атомами углерода или группу $CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$, или незаряженных пералкилированных полиамино-фосфазеновых оснований, предпочтительно, однако, без добавления основания, с получением соединений формулы (VII)



где

D, G, L, R^5 , R^6 , S^1 , S^2 , S^3 , X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение;

в₁) взаимодействия соединений формулы (VII) с соединениями формулы (VIII)

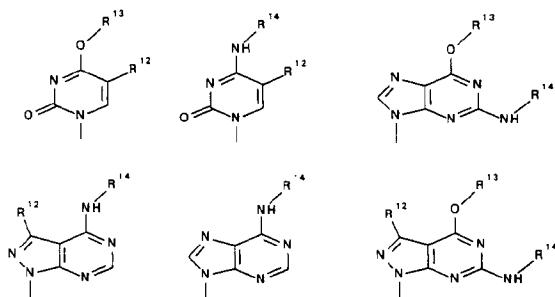


где

A имеет вышеуказанное значение,

B^{PR} имеет вышеуказанное для B значение, в случае необходимости, однако, имеется в защищенной форме, т.е. если B означает естественное или неестественное нуклеосамоустройство, то B^{PR} означает нуклеосамоустройство, амино группы или же гидроксильные группы которых защищены пригодными известными защитными группами, такими, как, например, пара-нитрофенил-этил, бензоил, аллил и пара-(трет.бутил)бензоил для гидроксильной группы, а ацетил, бензоил, пара-(трет.бутил)бензоил, пара-(метокси)-бензоил, пара-нитрофенилэтилоксикарбонил, изобутирил, пара-(трет.бутил)фенилацетил, N,N-диметилформамидино, флуоренилметилоксикарбонил, бензилоксикарбонил и феноксиацетил для аминогруппы, или же другими защитными группами, стандартными в области химии олигонуклеотидов для нуклеосамоустройства, при этом для B^{PR} можно предпочтительно назвать группы, имеющие следующие

формулы:



где

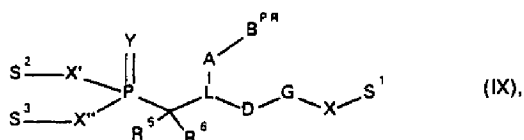
R¹² - водород, 1-пропинил, 1-бутинил, 1-пентинил или 1-гексинил, в частности водород, 1-пропинил или 1-гексинил,

R¹³ - водород, дифенилкарбамоил или 2-(4-нитрофенил)этил,

R¹⁴ - ацетил, бензоил, пара-(трет.бутил)бензоил, пара-(метокси)бензоил, пара-нитрофенилэтилоксикарбонил, изобутирил, пара-(трет.бутил)фенилацетил, бензилоксикарбонил или феноксиацетил,

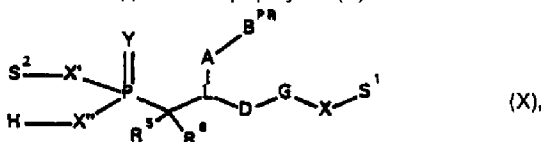
L² - известная специалисту удаляемая группа, например хлор, бром, O-SO₂метил, O-SO₂трифторметил, O-тозилат, группа O-C₆F₅, или же OH, если A имеет вышеуказанное значение формулы (IIб),

в среде пригодного органического растворителя, такого, как, например, ацето-нитрил, бензол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, этилацетат, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетраметилмочевина, тетра-гидрофуран, N-метилпирролидон, петролейный эфир, ксилол или толуол, или смеси пригодных растворителей, предпочтительно в среде N,N-диметилфор-N-амида, при температурах от -20 до +100°C, предпочтительно от 0 до 50°C, в случае необходимости при добавлении оснований, таких, как, например, триалкиламин с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части, N-алкилморфолин, пиридин, N,N-диметиламинопиридин, бутиллитий, диизопропиламид лития, гидрид натрия, амид натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трет.-бутилат калия, или комплексных оснований, таких, как смесь амида натрия и остатка формулы R¹¹ONa, при этом R¹¹ означает алкил с 2 - 6 атомами углерода или группу CH₃CH₂-O-CH₂CH₃, или незаряженных пералкилированных полиамино-фосфазеновых оснований, если A означает формулу (IIб) и L² означает OH, предпочтительно с добавлением триэтиламина, диизопропилэтиламина или N-этилмор-фолина или без добавления основания и с добавкой стандартного для образования пептидных связей агента сочетания, с получением соединений формулы (IX)



где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², S³, X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение;

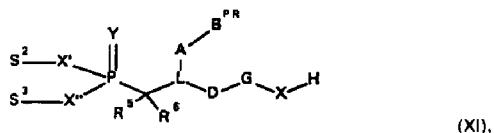
Г₁) снятия по известным приемам защитной группы S³ из соединений формулы (IX), например, из соединений формулы (IX), в которых S² и S³ означают 2-(4-нитрофенил) этил, путем обработки 0,1 м. 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном в среде пиридина или ацетонитрила при комнатной температуре, или же соединений формулы (IX), в которых S² и S³ означают фенил или этил, путем обработки водным аммиаком, или из соединений формулы (IX), в которых S² означает 2-(4-нитрофенил)этил и S³ означает аллил, путем обработки группой Pd[P(C₆H₅)₃]₄ и трифенилфосфином в среде дихлорметана, или из соединений формулы (IX), в которых S² означает 2-(4-нитрофенил)этил и S³ означает аллил, путем обработки 0,5 м. 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном в среде пиридина или ацетонитрила, или из соединений формулы (IX), в которых S² означает 2-цианоэтил и S³ означает аллил, путем обработки триэтиламином в среде пиридина, или из соединений формулы (IX), в которых S² означает 2-(4-нитрофенил) этил и S³ означает 2,2,2-трихлор-1,1-димтилэтил, путем обработки трибутилфосфином, с получением соединений формулы (X)



где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение;

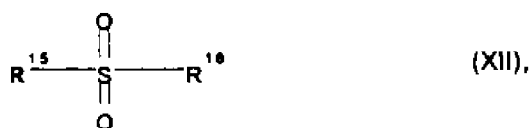
Д₁) снятия по известным приемам защитной группы S¹ из соединений формулы (IX). Так, например, монометокситритил снимают путем обработки кислотой, например, путем обработки 80 %-ной уксусной кислотой, 1-4%-ной дихлоруксусной кислотой в среде хлористого метилена или хлороформа, 2%-ной п-толуолсульфокислотой в среде смеси дихлорметана и метанола или же обработки 1%-ной

трифторуксусной кислотой в среде хлороформа, с получением соединений формулы (XI)

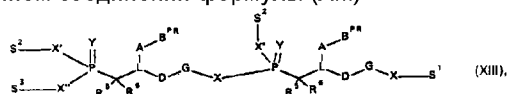


где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S², S³, X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение;

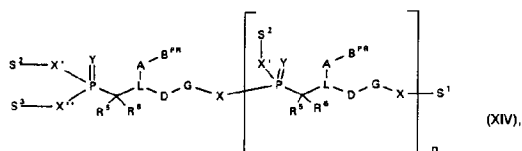
e₁) взаимодействия соединений формулы (XI) с соединениями формулы (X) в присутствии сложного фосфортриэфира (такая реакция известна из химии олигонуклеотидов) в среде пригодного органического растворителя, такого, как, например, ацетонитрил, бензол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, этилацетат, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетраметил-мочевина, тетрагидрофуран, N-метилпирролидон, петролейный эфир, ксилол или толуол, или смеси пригодных растворителей, предпочтительно в среде пиридина, при температурах от -20 до +100°C, предпочтительно от 0 до 50°C, с добавкой стандартного агента сочетания, такого, как, например, гексафторфосфат 6-нитробензотриазол-1-ил-окситрис (диметиламино) - фосфония, гекса-фторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрис (диметиламино) - фосфония, гекса-фторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трипирролидино-фосфония, гексафтор-фосфат O-(7-аза) бензотриазол-1-ил-тетраметилуруния, N,N-бис[2-оксо-3-окса-золидинил] фосфордиамидхлорид, 2-хлор-5,5-диметил-2-оксо-1,3,2-диоксафос-форинан, или же соединением формулы (XII)



где R¹⁵ - арил с 6 - 12 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1 - 4 остатками из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алк-оксил с 1 - 6 атомами углерода, нитро-группа, хлор и бром, при этом, в случае необходимости, 1 - 3 атома углерода замещены гетероатомами, предпочтительно азотом, например, фенил, толил, 2,4,6-триметилфенил, 2,4,6-триизопропилфенил, 2,3,5,6-тетраметилбензол, 4-бромбензол, 2-нитробензол, 4-нитробензол, 8-хинолил, предпочтительно 2,4,6-триметилфенил или 2,4,6-триизопропилфенил, и R¹⁶ - удаляемая группа, например, хлор, бром, имидазол, триазол, 4-нитроимидазол, 1,2,3,4-тетразол, 3-нитро-1,2,4-триазол, предпочтительно с добавкой агента сочетания соединения формулы (XII) или гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окситрис (диметиламино) - фосфония, гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окси-трипирролидино-фосфония или гексафторфосфат O-(7-аза) бензотриазол-1-ил-тетраметилуруния, в случае необходимости с добавкой катализатора, такого, как, например, N-ме-тилимидазол, пиридин-N-оксидов, таких, как, например, 4-метокси-пиридин-N-оксид или 4-этокси-пиридин-N-оксид, 4,6-динитро-1-гидоксибензотриазол, 1-гидокси-5-фенилтетразол, 1-гидокси-(5-(4-нитрофенил)тетразол, 3-нитро-1 Н-1,2,4-триазол, 5-(3-нитрофенил) - 1Н-тетразол, 5-(3,5-динитрофенил) - 1Н-тетра-зол, 5-(1-метилимидазол-2-ил) - 1Н-тетразол, 5(1-метилимидазол-2-ил)метил]-1Н-тетразол или 1-гидокси-4-нитро-6-(трифторметил)бензотриазол, предпочтительно в присутствии 4-этоксипиридин-N-оксида или 4-метоксипиридин-N-оксида в качестве катализатора, при этом получение агентов сочетания может осуществляться in situ, или же в отдельности и раствор активированных соединений (соединение формулы (X) и агент сочетания; далее используется условный термин "активированный раствор") может добавляться в среде пригодного растворителя, с получением соединений формулы (XIII)



где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², S³, X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение; ж₁) исходя из соединений формулы (XIII) повторения операций по пунктам д₁) и е₁) до достижения желаемой длины цепи с получением соединений формулы (XIV)



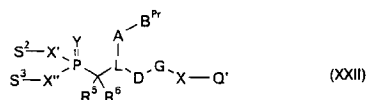
где

A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², S³, X, X', X'', Y и n имеют вышеуказанное значение;

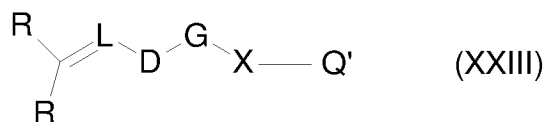
з₁) снятия известными приемами защитных групп S¹, S² и S³ и защитных групп у B^{PR}, например, защитной группы S¹ описанным в пункте д₁) образом, защитных групп S² и S³, если они означают 2-(4-нитрофенил)этил, путем обработки 0,5-м. 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном в среде пиридина или ацетонитрила при комнатной температуре, если S² и S³ означают фенил, путем обработки водным аммиаком, если S² и S³ означают аллил, путем обработки группой Pd[P(C₆H₅)₃]₄ и трифенилфосфином в среде дихлорметана (см. Hayakawa и др., J. Org. Chem. 58 (1993) 5551), если S² и S³ означают 2-цианоэтил, путем обработки триэтиламинном в среде пиридина, или, если S² или S³ означают 2,2,2-трихлор-

1,1-диметилэтил, путем обработки трибутилфосфином, а защитных групп у B^{Pr} , например, если R^{14} означает паранитрофенилэтилоксикарбонил, путем обработки 0,5-м. 1,5-диазабицикло[3.4.0]ундец-5-еном в среде пиридина, если R^{14} означает изобутирил или бензоил или пара-(метокси)бензоил, путем обработки конц. гидроокисью аммония при температуре 20 - 60°C или, если R^{13} означает 2-(4-нитрофенил) этил, путем обработки 0,5-м. 1,5-диазабицикло[3.4.0]ундец-5-еном в среде пиридина или ацетонитрила, если S^1 означает монометокситритил и S^2 означает 2-(пара-нитрофенил)этил, предпочтительно сначала снимают монометокситритил описанным в пункте d) образом, потом описанным выше образом S^2 , а затем остальные защитные группы, например у нуклеосидов; и, в случае необходимости, введения известным специалисту приемом групп Q и Q' и, в случае необходимости, циклизации полученных соединений, в результате чего получают соединения формулы (I).

В качестве альтернативы конъюгаты Q' можно встроить известным специалисту приемом в мономерные звенья формулы (XXII), которые потом встраиваются в соединения формулы (I) согласно приведенным приемам.

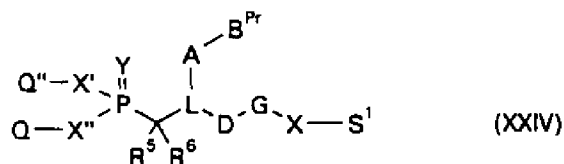


Соединения формулы (XXII) можно получать, например, в случае Q' = алкил путем взаимодействия соединений формулы (XXIII) с соединениями формулы (VIa) или (VIб) и проведения дополнительных реакций аналогично описанным для формулы (Va) или же (Vб) образом.



Соединения формулы (XXII) можно также получать из соединений формулы (IX) путем снятия защитной группы S^1 и введения группы Q' по известным приемам.

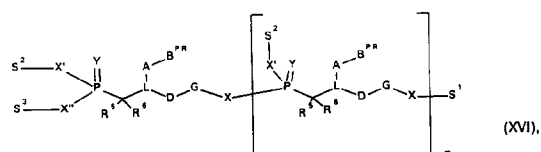
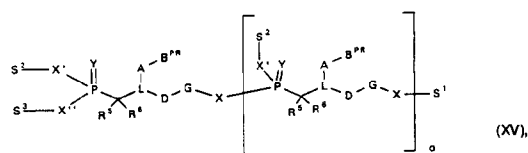
В качестве альтернативы конъюгаты Q и Q'' можно также встроить известным специалисту приемом в мономерные звенья формулы (XXIV), которые потом встраиваются в соединения формулы (I) согласно приведенным приемам.



агенты сочетания для образования пептидных связей (см. пункт v1) общеизвестны. В качестве примеров можно назвать гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрис (диметиламино) - фосфония, гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трипирролидино-фосфония, урониевые реагенты, хлорангидриды кислоты или фторангидриды кислоты, 2,4,6-мезитилсульфонил-3-нитро-1,2,4-триазо-лид, 2,5-дифенил-2,3-дигидро-3-оксо-4-гидрокситиофендиоксид, активированные сложные эфиры, карбодиимиды, например, дициклогексилкарбодиимид или диизопропилкарбодиимид.

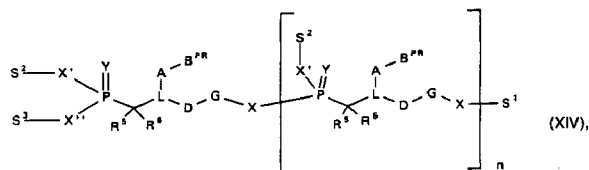
При этом связывание может осуществляться непосредственно путем присоединения соединений формулы (VIII) вместе с реагентом активации и, в случае необходимости, в присутствии вспомогательных веществ, таких, как, например, 1-гидроксибензотриазол или 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидробензотразин, или же предварительная активация звенья в качестве активированного сложного эфира может осуществляться в отдельности и активированный раствор можно добавлять в среде пригодного растворителя.

Соединения формулы (I), где $n = 1 - 100$, можно получать и за счет того, что в соединениях формул (XV) и (XVI)

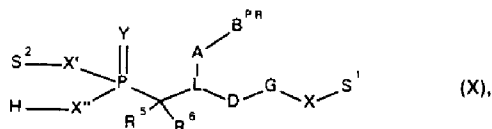


где A, B^{Pr} , D, G, L, R^5 , R^6 , S^1 , S^2 , S^3 , X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение, o и p независимо друг от друга означают 0 - 50, предпочтительно 0 - 20, и $o + p + 1 = n$;

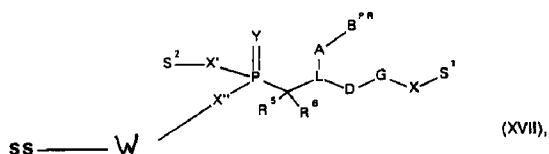
а₂) в соединениях формулы (XV) снимают защитную группу S¹ описанным в пункте д₁) образом;
 б₂) в соединениях формулы (XVI) снимают защитную группу S³ описанным в пункте ү₁) образом и
 в₂) получаемые соединения связывают описанным в пункте е₁) образом с получением соединений формулы (XIV)



A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², S³, X, X', X'', Y и n имеют вышеуказанное значение, г₂) которые подвергают описанной в пункте з₁) реакции с получением соединений формулы (I). Кроме того, соединения формулы (I) можно получать за счет того, что а₃) соединения формулы (X)

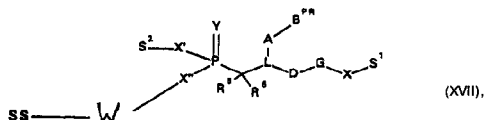


где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², S³, X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение, по известным приемам через промежуточную группу связывают с твердым носителем с получением соединений формулы (XVII)



где A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение, SS - пригодный для осуществления твердофазного синтеза твердый носитель, например, имеющее аминопропильные группы пористое стекло, и W - группа, отщепляемая от носителя после осуществления синтеза, например бис (гидроксиэтил) сульфонил, или бифункциональные конъюгатные молекулы Q, которые связываются с твердым носителем через известные снимаемые группы, например, нуклеотиды или олигонуклеотиды, которые связываются с твердым носителем через остаток янтарной кислоты, или же поли- или олигоэтиленгликоли, которые связываются с твердым носителем через остаток янтарной кислоты, или же производные холестерина, которые связываются с твердым носителем через остаток янтарной кислоты;

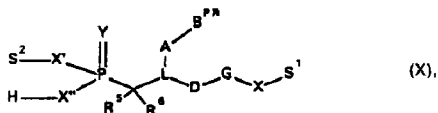
б₃) из соединений формулы (XVII)



где

A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², SS, W, X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение, снимают защитную группу S¹ описанным в пункте д₁) образом;

в₃) получаемое соединение описанным в пункте е₁) образом подвергают взаимодействию с соединениями формулы (X)



где

A, B^{PR}, D, G, L, R⁵, R⁶, S¹, S², X, X', X'' и Y имеют вышеуказанное значение;

г₃) повторяют операции по пунктам б₃) и в₃) до достижения желаемой длины цепи; д₃) по известным приемам сочетают, в случае необходимости, конъюгаты Q'; е₃) по известным приемам отщепляют полученные таким образом соединения от твердого носителя, например, бис (гидроксиэтил)сульфонильный остаток путем обработки 1,5-диазабицикло[3.4.0]ундец-5-еном, остаток янтарной кислоты - путем обработки водным аммиаком и защитные группы - описанным в пункте з₁) образом, причем отщепление защитных групп может осуществляться также перед отщеплением от носителя, и, в случае необходимости, связывания по известным приемам конъюгатов Q, при этом последовательность связывания Q или же Q' (з₃), е₃)) можно также изменять, и, в случае необходимости, циклизации полученных соединений.

Соединения формулы (I) применяются в качестве ингибиторов экспрессии генов. Поэтому предлагаемые соединения с терапевтическим эффектом можно использовать для получения

лекарственного средства.

Под термином «соединения с терапевтическим эффектом» в общем подразумевают соединения, которые из-за последовательности звеньев В, соответствующих нуклеосомам, имеют функцию аналогов антисмысловых олигонуклеотидов, триплекс-образующих олигонуклеотидов, аптамеров (молекулы РНК или ДНК, способные к связыванию со специфическими целевыми молекулами, такими, как, например, протеины или рецепторы), или рибозимов (каталитических РНК), в частности аналогов антисмысловых олигонуклеотидов и триплекс-образующих олигонуклеотидов.

Предлагаемые соединения можно также применять в качестве диагностического средства, например в целях обнаружения наличия или отсутствия или же количества специфической двунитовой или однострочной молекулы нуклеиновой кислоты в биологической пробе.

Для применения в вышеуказанной области предлагаемые соединения имеют длину (n-1) около 6 - 100, предпочтительно около 10 - 40, особенно предпочтительно около 12-31 нуклеотидов. В прочем и здесь действительны описанные выше предпочтительные области, модификации и конъюгации.

Лекарственные средства, содержащие предлагаемые соединения, можно применять, например, для лечения заболеваний, вызванных вирусами, например, ВИЧ, вирусами простого герпеса типа I и II (HSV-1, HSV-2), инфлюэнзы, вирусом везикулярного стоматита (VSV), гепатита Б или вирусами папилломы.

В качестве примеров предлагаемых последовательностей оснований, обладающих активностью в отношении вышеприведенных вирусов, можно назвать следующие (условное сокращение "SEQ ID" означает последовательность):

а) в отношении ВИЧ, например

ACACCCAATTCTGAAAATGG	SEQ ID NO:1
AGGTCCCTGTTCGGGCGCCA	SEQ ID NO:2
GGTCCCTGTTCGGGCGCCA	SEQ ID NO:26
GTCGACACCCAATTCTGAAAATGGATAA	SEQ ID NO:3
GCTATGTCGACACCCAATTCTGAAA	SEQ ID NO:4
GTCGCTGTCTCCGCTTCTTCTCTCTG	SEQ ID NO:5
GTCTCCGCTTCTTCTCTCTGCCATAGG	SEQ ID NO:6

б) в отношении HSV-1, например

GCGGGGCTCCATGGGGGTCG	SEQ ID NO:7
GGAGGATGCTGAGGAGG	SEQ ID NO:28
GGAGGATGCTGAGG	SEQ ID NO:29
CAGGAGGATGCTGAGGAGG	SEQ ID NO:30

Лекарственные средства, содержащие предлагаемые соединения, можно также применять, например, для лечения рака или рестеноза. При этом можно применять, например, последовательности оснований, направляемые против мишеней, отвечающих за возникновение или рост рака. Такими мишенями являются, например,

1) ядерные онкопротеины как, например, c-myc, N-myc, c-myb, c-fos, c-fos/jun, PCNA, p120;

2) цитоплазматические/ ассоциированные с мембраной онкопротеины как, например, EJ-ras, c-Ha-ras, N-ras, rrg, bcl-2, cdc-2, c-raf-1, c-mos, c-src, c-abl;

3) клеточные рецепторы как, например, рецептор эпидермального фактора роста, c-erbA, ретиноидные рецепторы, регулятор протеин-киназы, c-fms;

4) цитокины, факторы роста, внеклеточная матрица как, например, CSF-1, IL-6, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-4, bFGF, миелобластин, фибронектин.

В качестве примеров предлагаемых последовательностей оснований, обладающих активностью в отношении вышеприведенных мишеней, можно назвать следующие:

а) в отношении c-Ha-ras, например

CAGCTGCAACCCAGC	SEQ ID NO:8
-----------------	-------------

б) в отношении c-myc, например

GGCTGCTGGAGCGGGGCACAC	SEQ ID NO:9
AACGTTGAGGGGCAT	SEQ ID NO:10

в) в отношении c-myb, например

GTCCCGGGTCTTCGGGC	SEQ ID NO:11
GTCCCGGGTCTTCGGG	SEQ ID NO:27

г) в отношении c-fos, например

GGAGAACATCATGGTCGAAAG	SEQ ID NO:12
CCCGAGAACATCATGGTCGAAAG	SEQ ID NO:13
GGGGAAGCCCGGCAAGGGG	SEQ ID NO:14

д) в отношении p120, например

CACCCGCTTGGCCTCCAC	SEQ ID NO:15
--------------------	--------------

е) в отношении рецептора эпидермального фактора роста, например

GGGACTCCGGCGCAGCGC SEQ ID NO:16

GGCAAACCTTCTTTCTCC SEQ ID NO:17

ж) в отношении супрессора p53 опухоли, например

GGGAAGGAGGAGGATGAGG SEQ ID NO:18

GGCAGTCATCCAGCTCGGAG SEQ ID NO:19

з) в отношении bFGF, например

GGCTGCCATGGTCCC SEQ ID NO:31

Кроме того, лекарственные средства, содержащие предлагаемые соединения, можно применять, например, для лечения заболеваний, на которые влияют интегрин или рецепторы межклеточной адгезии, например VLA-4, VLA-2, ICAM или ELAM.

В качестве примеров предлагаемых последовательностей оснований, обладающих активностью в отношении вышеприведенных мишеней, можно назвать следующие:

а) в отношении VLA-4, например

GCAGTAAGCATCCATATC SEQ ID NO:20

б) в отношении ICAM, например

CCCCCACCCTCCCTCTC SEQ ID NO:21

CTCCCCCACCCTCCCTCTC SEQ ID NO:22

GCTGGGAGCCATAGCGAGG SEQ ID NO:23

в) в отношении ELAM-1, например

ACTGCTGCCTCTTGTCTCAGG SEQ ID NO:24

CAATCAATGACTTCAAGAGTTC SEQ ID NO:25

Кроме того, лекарственные средства, содержащие предлагаемые соединения, можно применять, например, для лечения заболеваний, вызываемых факторами как TNF alpha.

В качестве примеров предлагаемых последовательностей оснований, обладающих активностью в отношении вышеприведенных мишеней, можно назвать следующие:

а) в отношении TNF-alpha, например

TCATGGTGTCTTTCAGCC SEQ ID NO:32

TCATGGTGTCTTTCAG SEQ ID NO:33

Дополнительные данные по вышеуказанным последовательностям приведены в качестве приложения к настоящему описанию.

Лекарственные средства можно применять, например, в виде фармацевтических препаратов, которые можно давать, например, локально или орально, например в виде таблеток, драже, твердых или мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Их можно также давать ректально, например в виде суппозитория, или парентерально, например в виде растворов для инъекции. Для получения фармацевтических препаратов данные соединения можно перерабатывать в терапевтически инертных органических и неорганических носителях. Примерами таких носителей для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул являются лактоза, кукурузный крахмал или их производные, тальк и стеариновая кислота или их соли. Пригодными носителями для получения растворов являются вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар и глюкоза. Пригодными носителями для растворов для инъекции являются вода, спирты, полиолы, глицерол и растительные масла. Пригодными носителями для суппозитория являются растительные и отвержденные масла, воски, жиры и полужидкие полиолы. Фармацевтические препараты могут также содержать консерванты, растворители, стабилизаторы, смачиватели, эмульгаторы, сладкие вещества, красители, вкусовые вещества, соли для изменения осмотического давления, буферы, покрывные средства, антиокислители и, в случае необходимости, другие терапевтические активные начала.

Предпочтительным видом дачи являются оральная дача и инъекция. Для этого бессмысловые олигонуклеотиды перерабатывают в жидком растворе, предпочтительно в физиологически приемлемом буфере, таком, как, например, раствор Хэнка или раствор Рингера. Предлагаемые терапевтически эффективные соединения можно, однако, также перерабатывать в твердой форме и растворять или суспендировать перед использованием. Предпочтительные дозировки для систематической дачи составляют около 0,01 до 50 мг/кг веса тела в сутки.

Примеры

В нижеследующем используются следующие условные сокращения:

ES = ударная ионизация

DMCO = диметилсульфоксид

TMC = тетраметилсилан

Et = этил

Ar = арил

tBu = трет.бутил

1) Сложный ди (2-(п-нитрофенил) этил) эфир N-(4-метокситрифенилметок-

си)этиламинметанфосфоновой кислоты

1а) N-флуоренилметилоксикарбонил-2-аминоэтанол

8,61г. (0,141моль) 2-аминоэтанола растворяют в 250мл диоксана и 150мл воды. При температуре 15 - 20°C к раствору сначала добавляют 17,79г. (0,212моль) бикарбоната натрия, потом порциями добавляют 50г. (0,148моль) флуоренилметилоксикарбонил-N-сукцинимид. Перемешивают при комнатной температуре в течение часа и упаривают досуха. Остаток распределяют между дихлорметаном и водой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель упаривают в вакууме. Остаток перемешивают с 100мл простого ди-этилового эфира, продукт отсасывают и интенсивно промывают простым ди-этиловым эфиром. Выход: 38,77г. (97%)

Масс-спектр (ES+) 284,2 (M + H)⁺; ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 3,05 (дд, 2H, CH₂OH); 3,39 (дд, 2H, N-CH₂); 4,25 (м, 3H, Ar-CH-CH₂); 4,61 (т, 1H, OH); 7,14 - 7,98(м, 15H, Ar-H, NH).

1б) N-флуоренилметилоксикарбонил-2-амино-1-(4-метокситрифенилметокси)этан продукта примера 1а), N,N-диметилформамида, смешивают при 0°C с 5,93г. (45,93ммоль) диизопропилэтиламина и 10,91г. (35,3ммоль) 4-метокси-трифенилметилхлорида, после чего перемешивают сначала 1 час при 0°C, а затем 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают и распределяют между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси н-гептана, этилацетата и триэтиламина в соотношении 70:29:1, а затем смеси этилацетата и триэтиламина в соотношении 99: 1. Выход: 14,4г. (73%)

Масс-спектр (ББА): 562,3 (M + Li)⁺; ¹H-ЯМР (200МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,95 (т, 2H, CH₂O-ММТг); 3,21 (дд, 2H, N-CH₂); 3,75 (с, 3H, OCH₃); 4,25 (м, 3H, Ar-CH-CH₂); 4,61 (т, 1H, OH); 6,80 - 7,96 (м, 23H, Ar-H, NH).

1в) 2-амино-1-(4-метокситрифенилметокси) этан 5,0г. (9ммоль) продукта примера 1б), N,N-диметилформамида, смешивают при комнатной температуре с 6,55г (90 ммоль) диэтиламина, после чего перемешивают в течение 2 часов. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси н-гептана, этилацетата и триэтиламина в соотношении 50:49:1, а затем смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 79:20:1. Выход: 2,96г. (98,7%)

Масс-спектр (ES+): 340,3 (M + Li)⁺; ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,75 (т, 2H, CH₃O-ММТг); 2,93 (дд, 2H, N-CH₂); 3,75 (с, 3H, OCH₃); 6,83-7,47 (м, 14H, Ar-H).

1г) 2-метилимино-1-(4-метокситрифенилметокси)этан (в виде тримера) 2,96г. (8,9 ммоль) продукта примера 1в), 2-амино-1-(4-метокситрифенилметок-си)этана, растворенного в 10 мл метанола, при охлаждении льдом смешивают с 1,08 г. (13,22ммоль) 37 %-ного формальдегида, после чего перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. При этом образуется вязкий осадок. Реакционную смесь упаривают и очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси н-гептана, этилацетата и триэтиламина в соотношении 50:49:1. Выход: 1,7 г. (55%)

Масс-спектр (ББА): 1042,8 (M + Li)⁺; 1034,8 (N-H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,60 (т, 6H, O-CH₂); 2,99 (т, 6H, N-CH₂); 3,69 (с, 9H, OCH₃); 6,78 - 7,42 (м, 42H, Ar-H).

1д) Ди (2-(4-нитрофенил)этил)фосфит 23,42 г. (0,1 моль) дифенилфосфита вместе с 33,43 г. (0,2 моль) п-нитрофенил-этанола в атмосфере аргона нагревают до 100°C в течение 14 часов. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси н-гептана и этилацетата в соотношении 50: 50, а затем смеси этилацетата и метанола в соотношении 80: 20. Выход: 55 %

Масс-спектр (ББА): 403,1 (M + Na)⁺; 381,1 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 3,03 (т, 4H, Ar-CH₂ + P-CH₂ + CH₂-ОММТг + N-CH₂); 3,73 (с, 3H, OCH₃); 4,16 (дт, 4H, PO-CH₂); 6,78 - 8,08 (м, 22H, Ar-H).

1е) Сложный ди (2-(п-нитрофенил) этил) эфир N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинметанфосфоновой кислоты. К 500мг (1,32ммоль) продукта примера д), ди(2-(4-нитрофенил)этил)фосфита, растворенного в 2мл абсол. тетрагидрофурана, добавляют 341мг (0,329ммоль) продукта примера г) 2-метилимино-1-(4-метокситрифенилметокси) этана в виде тримера. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. Растворитель упаривают и еще раз перемешивают в течение 30 минут при 100°C. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси этилацетата и триэтиламина в соотношении 99: 1, а затем смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 90: 9: 1. Выход: 83%

Масс-спектр (ББА): 732,3 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,64 -3,06 (м, 10H, Ar-CH₂ + P-CH₂ + CH₂-ОММТг + N-CH₂); 3,73 (с, 3H, OCH₃); 4,16 (дт, 4H, PO-CH₂); 6,78 - 8,08 (м, 22H, Ar-H).

2) Сложный ди(2-(п-нитрофенил)этил) эфир N-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинметанфосфоновой кислоты.

2а) К 2,00г. (2,76ммоль) продукта примера 1е), сложного ди(2-(п-нитрофенил) этил) эфира N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинметанфосфоновой кислоты, растворенного в 60 мл абсол. N,N-диметилформамида, добавляют 0,952г. (8,27ммоль) N-этилморфолина, 0,834г. (2,76ммоль) (N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-уксусной кислоты и 1,153г. (3,03ммоль) гексафторфосфата 0-(7-аза)бензотриазол-1-илтетраметилурия (см. L. Caripio, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4397) и перемешивают 12 часов при комнатной температуре. Затем добавляют еще раз то же самое количество гексафторфосфата O-(7-аза)бензотриазол-1-ил тетраметилурия и перемешивают еще 3 часа при комнатной температуре. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана, метанола и триэтиламина в соотношении 95: 4: 1.

Выход: 2,7 г. (97 %)

Масс-спектр (ES+): 1012,0 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,94 (т, 4H, P-O-CH₂-CH₂-Ar);

3,06 (т, 2H, ММТг-О-СН₂); 3,23 - 3,63 (м, 4H, Р-СН₂ + N-СН₂); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,83 (с, 3H, ОСН₃); 4,10 (дт, 4H, Р-О-СН₂); 4,79 (с, шир., 2H, СО-СН₂); 6,80 - 8,18 (м, 28H, Аг-Н, цитозинил-Н); 11,03 (с, шир., 1H, NH).

2б) Применяют исходную смесь примера 2а), однако при использовании тетрафторбората О-(циан (этоксикарбонил) метиленамино) - 1,1,3,3-тетраметилуруния (см. заявку ЕР № 0460446) вместо гексафторфосфата О-(7-аза)бензотриазол-1-илтетраметилуруния.

Выход: 57%. Спектроскопические данные: см. пример 2а).

3) Сложный (2-(п-нитрофенил)этил) моноэфир N-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты 1г. (0,99 ммоль) продукта примера 2, сложного ди(2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламино-метанфосфоновой кислоты, растворяют в 20мл 0,1-м. раствора 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в абсол. ацетонитриле и перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяют между дихлорметаном и водным раствором первичного фосфата калия (рН 7), органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 70:29:1.

Выход: 540 мг (57 %)

Масс-спектр (ББА): 906,5 (N-H + 2Na)⁺; 884,6 (M + Na)⁺; 862,5 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 3,00 (м, 4H, Р-О-СН₂-СН₂-Ar + ММТг-О-СН₂); 3,38 - 3,60 (м, 4H, Р-СН₂ + N-СН₂); 3,73 (с, 3H, ОСН₃); 3,82 (с, 3H, ОСН₃); 4,01 (дт, 2H, Р-О-СН₂); 4,79 & 5,03 (каждый с, шир., 2H, СО-СН₂); 6,78 - 8,20 (м, 24H, Аг-Н, цитозинил-Н); 11,00 (с, шир., 1H, NH).

4) Сложный (2-(п-нитрофенил) этил) диэфир N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси) этиламинометанфосфоновой кислоты 1,00 г (0,99 ммоль) продукта примера 2), сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты, растворяют в 80 мл 80 %-ной водной уксусной кислоты и перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривают и два раза упаривают вместе с толуолом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 85:14:1.

Выход: 522 мг (71 %)

Масс-спектр (ББА): 761,2 (M + Na)⁺; 739,3 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,98 (т, 4H, Р-О-СН₂-СН₂-Ar); 3,38 - 3,67 (м, 4H, N-СН₂-СН₂-ОН); 3,80 - 3,89 (м, 2H, Р-СН₂); 3,91 (с, 3H, ОСН₃); 4,12 (дт, 4H, Р-О-СН₂); 4,78 & 4,87 (каждый с, шир., 2H, СО-СН₂); 6,98 - 8,19 (м, 14H, Аг-Н, цитозинил-Н); 11,02 (с, шир., 1H, NH).

5) 5'-ММТг-С^{Ап}-P(ONPE) - С^{Ап}-P(ONPE)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 3, сложного (2-(п-нитрофенил)этил)моноэфираN-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли), и продукта примера 4, сложного ди(2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 85:14:1. Выход: 73%

Масс-спектр (ББА): 1605 (M + Na)⁺; 1583 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 2,94 - 3,18 (м, 6H, Р-О-СН₂-СН₂-Ar); 3,26 - 3,95 (м, ЮH); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,85 (с, 6H, ОСН₃); 3,99 - 4,36 (м, 8H, Р-О-СН₂); 4,75 - 4,92 (м, шир., 4H, СО-СН₂); 6,83 - 8,18 (м, 38H, Аг-Н, цитозинил-Н); 10,98 & 11,03 (каждый с, шир., 2H, NH).

6) 5'-НО-С^{Ап}-P(ONPE)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 5 5'-ММТг- С^{Ап}-P(ONPE) - С^{Ап}-P(ONPE)₂. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 85:14:1. Выход: 74 %

Масс-спектр (ББА): 1332,4 (M + Na)⁺; 1310,3 (M + H)⁺.

7) Сложный диэтиловый эфир N-(4-метокситрифенилметокси)этиламино-метанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 1е), однако с применением диэтилфосфита.

Выход: 87,5%

Масс-спектр (ББА): 490,2 (M + Li). ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,22 (т, 6H, СН₂-СН₃); 2,80 (т, 2H, N-СН₂); 2,91 (д, J = 12,5 Гц, 2H, Р-СН₂); 3,02 (т, 2H,СН₂-ОММТг); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 4,01 (дкв, 4H, РО-СН₂); 6,84 - 7,45 (м, 14H, Аг-Н).

8) Сложный диэтиловый эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

К 2,04г. (4,22ммоль) продукта примере 7, сложного диэтилового эфира N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, растворенного в 50мл абсол. N,N-диметилформамида, добавляют 570,3мг (4,22ммоль) гидроксibenзотриазола, 972,1мг (8,44ммоль) N-этилморфолина, 777мг (4,22ммоль) тимидин-1-ил-уксусной кислоты и 639мг (5,06ммоль) диизопропилкарбодиимида. Смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре, растворитель упаривают, остаток растворяют в дихлорметане, после чего экстрагируют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором хлористого натрия. Сушат над сульфатом натрия и растворитель упаривают. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 98: 2: 1. Выход: 2,47г. (90%)

Масс-спектр (ББА): 662,3 (M + Na)⁺; 656,3 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,12 - 1,32 (м, 6H, CH₂-CH₃); 1,68 & 1,75 (каждый с, 3H, T-CH₃); 3,10 - 3,40 (м, 2H, CH₂-ОММТГ); 3,53 - 3,70 (м, 4H, P-CH₂ + N-CH₂); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,83 - 4,16 (м, 4H, PO-CH₂); 4,62 & 4,72 (каждый с, 2H, CO-CH₂); 6,83 - 7,42 (м, 15H, Ar-H, T-H); 11,28 (с, 1H, NH).

9) Сложный моноэтиловый эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевая соль)

811мг (1,25ммоль) продукта примера 8, сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, суспендируют в 3,75мл 1н. гидроокиси натрия. Суспензию перемешивают 3 часа при комнатной температуре, а затем 6 часов при 50°C. Реакционную смесь сгущают в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 100:10:10, а затем 100:40:10. Выход: 897мг (99,5%)

Масс-спектр (ES⁻): 620,4 (M - H)⁻. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,18 (т, 9H, N-CH₂-CH₃); 1,68 & 1,74 (каждый с, 3H, T-CH₃); 2,96 - 3,08 (кв, 6H, N-CH₂ CH₃); 3,35 (м, 2H, N-CH₂); 3,43 - 3,70 (д, J = 11 Гц, 2H, P-CH₂); 3,63 (т, 2H, CH₂-ОММТГ); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,78 (дкв, 2H, PO-CH₂); 4,60 & 4,86 (каждый с, 2H, CO-CH₂); 6,82 - 7,41 (м, 15H, Ar-H, T-H); 11,24 (с, 1H, NH).

10) Сложный диэтиловый эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этил-аминометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 8, сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и метанола в соотношении 90: 10. Выход: 80%

Масс-спектр (ББА): 400,1 (M + Na)⁺; 378,1 (M + H). ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,17 - 1,32 (м, 6H, CH₂-CH₃); 1,78 (с, 3H, T-CH₃); 3,40 - 3,69 (м, 4H, CH₂-OH + N-CH₂); 3,89 (д, J = 11 Гц, 2H, P-CH₂); 3,92 - 4,19 (м, 4H, PO-CH₂); 4,70 (с, 2H, CO-CH₂); 4,98 (т, 1H, OH); 7,22 & 7,30 (каждый с, 1H, T-H); 11,25 (с, 1H, NH).

11) Сложный дифениловый эфир N-(4-метокситрифенилметокси)этиламино-метанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 1е), однако с применением диэтилфосфита. Выход: 100%

Масс-спектр (ББА): 58,2 (M + Li)⁺.

12) Сложный монофениловый эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевая соль)

Синтез осуществляют аналогично примеру 8) путем взаимодействия продукта примера 11, сложного дифенилового эфира N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, с тимидин-1-ил-уксусной кислотой. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола, триэтиламина и воды в соотношении 90:10:5:0,5. Выход: 47%

Масс-спектр (ББА): 682,3 (M + 2Li-H). ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,16 (т, 9H, N-CH₂-CH₃); 1,67 & 1,72 (каждый с, 3H, T-CH₃); 2,96 - 3,70 (м, 12H, N-CH₂-CH₃ + N-CH₂ + P-CH₂ + CH₂-ОММТГ); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 4,58 & 4,88 (каждый с, 2H, CO-CH₂); 6,74 - 7,46 (м, 20H, Ar-H, T-H); 11,23 (с, 1H, NH).

13) Сложный фенил-(4-нитрофенилэтил) диэфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

385,4мг (0,5ммоль) продукта примера 12, сложного монофенилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли), и 92мг (0,55ммоль) 4-нитрофенилэтанола три раза упаривают вместе с абсол. пиридином, после чего продукт растворяют в 15мл абсол. пиридина. При температуре 0°C к раствору добавляют 403,4мг (0,15ммоль) 3-нитро-1-(п-толуолсульфонил) - 1H-1,2,4-триазола и перемешивают 16 часов при 0 - 5°C. Пиридин отгоняют в вакууме, остаток подают в этил-ацетат и последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем раствором хлористого натрия. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и триэтиламина в соотношении 100: 2. Выход: 162мг Масс-спектр (ББА): 831,3 (M + 2Li-H)⁺; (M + Li)⁺.

14) Сложный ди (2-(п-нитрофенил)этил) эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-мет-окситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты.

Синтез осуществляют аналогично примеру 8 путем взаимодействия продукта примера 1е), сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил) эфира N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, с тимидин-1-ил-уксусной кислотой. Выход: 63%

Масс-спектр (ES⁺): 898,4 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,65 & 1,72 (каждый с, 3H, T-CH₃); 2,96 (т, 4H, P-O-CH₂-CH₂-Ar); 3,06 (т, 2H, N-CH₂); 3,67 (д, J = 11 Гц, 2H, P-CH₂); 3,70 (м, 2H, ММТГ-О-CH₂); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,83 (с, 3H, ОСН₃); 4,10 (дт, 4H, P-O-CH₂); 4,59 & 4,62 (каждый с, шир., 2H, CO-CH₂); 6,83 - 8,18 (м, 23H, Ar-H, T-H); 11,30 (с шир., 1H, NH).

15) Сложный (4-нитрофенилэтил) моноэфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-меток-ситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевая соль)

15а) Из продукта примера 13 сложного фенил-(4-нитрофенилэтил)диэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфо-новой кислоты 30 мг полученного в примере 13 сложного (4-нитрофенилэтил) диэфира N-тимин-1-илацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты растворяют в смеси 1мл триэтиламина, 1мл диоксана и 80мг п-нитробензальдоксима и перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривают в вакууме, остаток три раза упаривают вместе с пиридином и дважды - толуолом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси

этилацетата и триэтиламина в соотношении 100: 2, а затем смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 60:40:2. Выход: 23мг

Масс-спектр (ББА): 755,3 (M + 2Li-H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС): δ = 1,15 (т, 9H, N-CH₂-CH₃); 1,60 & 1,79 (м, 3H, T-CH₃); 2,80 - 3,60 (м, 14H, N-CH₂-CH₃ + N-CH₂ + P-CH₂ + CH₂-ОММТг + Ar-CH₂); 3,73 (с, 3H, OCH₃); 4,01 (дт, 2H, P-O-CH₂); 4,58 - 4,92 (м, 2H, CO-CH₂); 6,82 - 8,18 (м, 19H, Ar-H, T-H); 11,30 (с, 1H, NH).

15б) Из полученного в примере 14 сложного ди(2-(п-нитрофенил) этил) эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 3 из продукта примера 14, сложного ди(2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)

этиламинометанфосфоновой кислоты, однако с применением пиридина в качестве растворителя. Выход: 82%. Спектроскопические данные см. пример 15а).

16) N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометан-фосфоновая кислота

Синтез осуществляют аналогично примеру 15б). В качестве побочного продукта получают 18% N-тимин-1-илацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этил-аминометанфосфоновой кислоты. Масс-спектр (ES⁻): 592,2 (M - H).

17) -ММТг-Т-Р(Оэтил) - Т-Р(Оэтил)₂

Смесь 361мг (0,5ммоль) сложного моноэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (три-этиламмониевой соли) формулы (IX) и 188,7мг (0,5ммоль) сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты формулы (X) два раза упаривают вместе с абсол. пиридином, после чего растворяют в 10мл абсол. пиридина. При температуре 5 - 10°C добавляют 1,5ммоль 3-нитро-1-(п-толуолсульфонил) - 1Н-1,2,4-триазола и перемешивают 16 часов при комнатной температуре. Пиридин упаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате и последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем раствором хлористого натрия. Сушат над сульфатом натрия, сгущают и очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этил-ацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 92: 8: 2. Выход: 223мг (46 %)

Масс-спектр (ББА): 987,5 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Ar-H & тимин-Н: 6,82 - 7,43 (м, 16H); CO-CH₂: 4,59 - 4,78 (м, 4H); тимин-CH₃: 1,63 - 1,80 (м, 6H).

18) 5'-НО-Т-Р(Оэтил) - Т-Р(Оэтил)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 17 5'-ММТг-Т-Р(Оэтил) - Т-Р(Оэтил)₂ - Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 85:15:2, а затем 100:50:1,5.

Выход: 95 %

Масс-спектр (ББА): 731,2 (M + Na)⁺; 709,1 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: тимин-Н: 7,21 - 7,36 (м, 2H); CO-CH₂: 4,60 - 4,76 (м, 4H); тимин-CH₃: 1,63 - 1,79 (м, 6H).

19) 5'-ММТг-Т-Р(Офенил) - Т-Р(Оэтил)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 10, сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, с продуктом примера 12, сложным монофениловым эфиром N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой солью). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 93: 7: 2. Выход: 58%

Масс-спектр (ББА): 1051,4 (M + Na)⁺; 1029,5 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Ar-H & тимин-Н: 6,82 - 7,53 (м, 21H); CO-CH₂: 4,52 - 4,82 (м, 4H); тимин-CH₃: 1,62 - 1,80 (м, 6H).

20) Сложный ди (4-нитрофенилэтил) эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси-этил)аминометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 14 сложного ди(2-(п-нитрофенил) этил) эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и метанола в соотношении 90: 10. Выход: 85%

Масс-спектр (ES⁺): 620,3 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). δ = 1,73 (с, 3H, T-CH₃); 2,97 (т, 4H, P-O-CH₂-CH₂-Ar); 3,41 (м, 2H, N-CH₂); 3,59 (м, 2H, CH₂ - OH); 3,83 (д, 2H, J = 11 Гц; P-CH₂); 4,08 - 4,30 (м, 4H, P-O-CH₂); 4,54 & 4,78 (каждый с, шир., 2H, CO-CH₂); 4,99 (т, 1H, OH); 7,14-8,19 (м, 9H, Ar-H, тимидинил-Н); 11,30 (с, шир., 1H, NH).

21) 5'-ММТг-Т-Р(ОМРЕ)-Т-Р(Оэтил)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 10 сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометан-фосфоновой кислоты и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенил-этил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламино-

метанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Вместо 3-нитро-1-(п-толуолсульфонил)Н-1,2,4-триазола для связывания применяют 3-нитро-1-(2,4,6-триизопропилфенил-сульфонил)-Н-1,2,4-триазол. Очищают хромато-графией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 95: 5: 2, а затем 90:10:2. Выход: > 90%

Масс-спектр (ES⁺): 1109,0 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Ar-H & тимин-Н: 6,82 - 8,18 (м, 20H); CO-CH₂: 4,51 - 4,76 (м, 4H); тимин-CH₃: 1,61 - 1,78 (м, 6H).

22) 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 21 из продукта примера 10 сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси) этиламинометанфосфоновой кислоты и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенилэтил) моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Вместо 3-нитро-1-(п-толуолсульфонил)-1Н-1,2,4-триазола для связывания применяют 3-нитро-1-(2,4,6-триизопропилфенил-сульфонил)-1Н-1,2,4-триазол.

Выход: > 90%

Спектроскопические данные см. пример 21.

23) 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 22 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:2, а затем 80:20:2. Выход: 75%

Масс-спектр (ES⁺): 836,3 (M + Li)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Аг-Н & тимин-Н: 7,11 - 8,22 (м, 6H); СО-СН₂: 4,55 - 4,77 (м, 4H); тимин-СН₃: 1,71 (с, шир., 6H).

24) 5'-НО-Т-Р(ОН)-Т-Р(Оэтил)₂ 10 мг (0,012 ммоль) продукта примера 23 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂ растворяют в 1 мл 0,5-м, раствора 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в пиридине и перемешивают сначала 24 часа при температуре 4°C, а затем 24 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривают в вакууме, остаток два раза дигерируют вместе с пентаном, потом два раза - простым диэтиловым эфиром. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 9:1:0,2, затем 70:30:2, а потом 60:40:2. Выход: 10,2 мг

Масс-спектр (ББА): 725,3 (M + 2Na-H)⁺; 703,3 (M + Na)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: тимин-Н: 7,15 - 7,70 (м, 2H); СО-СН₂: 4,67 - 4,92 (м, 4H); тимин-СН₃: 1,67 - 1,81 (м, 6H).

25) 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 22 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂ и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенилэтил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) с добавкой 1,5 экв. (в пересчете на пример 23) 4-метоксипиридин-N-оксида. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:2, а затем 85:15:2. Выход: 61%

Масс-спектр (ES⁺): 1555,8 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Аг-Н & тимин-Н: 6,83 - 8,20 (м, 25H); СО-СН₂: 4,52 - 4,75 (м, 6H); тимин-СН₃: 1,61 - 1,78 (м, 9H).

26) 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 25 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 70:30:2. Выход: 89%

Масс-спектр (ES⁺): 1283,1 (M + H)⁺; 1305,0 (M + Na)⁺.

27) 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 26 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂ и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенил-этил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) с добавкой 1,5 экв. (в пересчете на пример 23) 4-метоксипиридин-N-оксида. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:2, а затем 80:20:2. Выход: 15%

Масс-спектр (ES⁺): 2007 (M + H)⁺; 2029 (M + Na)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Аг-Н & тимин-Н: 6,79 - 8,21 (м, 30H); СО-СН₂: 4,53 - 4,87 (м, 8H); тимин-СН₃: 1,58 - 1,89 (м, 12H).

28) 5'-НО-Т-Р(ОМРЕ)-Т-Р(ОМРЕ)-Т-Р(ОМРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 27 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 70:30:2. Выход: 55 %

Масс-спектр (ББА): 1735 (M + H)⁺; 1757 (M + Na)⁺.

29) 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 20 сложного ди(4-нитрофенилэтил)эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидроксиэтил)аминометанфосфоновой кислоты и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенилэтил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 100:0:1, а затем 90:10:1. Выход: 87%

Масс-спектр (ББА): 1356,2 (M + 2Li-H)⁺. ¹H-ЯМР (200МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Аг-Н & тимин-Н: 6,82 - 8,18 (м, 28H); СО-СН₂: 4,50 - 4,71 (м, 4H); тимин-СН₃: 1,59 - 1,78 (м, 6H).

30) 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 29 5'-ММТр-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)₂. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 85:15:1, а затем 80:20:1. Выход: 78 %

Масс-спектр (ES⁺): 1072,7 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: Аг-Н & тимин-Н: 7,08 - 8,20 (м, 14H); СО-СН₂: 4,52 - 4,80 (м, 4H); тимин-СН₃: 1,70 (с, шир., 6H).

31) 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 3 сложного (2-(п-нитрофенил) этил) моноэфира N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) и продукта примера 6 5'-НО-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 80:19:1. Выход: 66%

Масс-спектр (ББА): 2155 (M + H)⁺; 2161 (M + Li)⁺; 2177 (M + Na)⁺.

32) 5'-НО-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 31 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 85:15:1, а затем 80:20:1. Выход: 70%

Масс-спектр (ББА): 1882 (M + H)⁺; 1904 (M + Na)⁺.

33) Сложный аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфир N-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 3 сложного (2-(п-нитрофенил)этил)моноэфира N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) и аллилового спирта. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 95:5:1.

Масс-спектр (ES⁺): 902,1 (M + H)⁺; 924,1 (M + Na)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). δ = 2,94 - 3,70 (м, 8H, P-O-CH₂-CH₂-Ar + ММТг-О-CH₂ + N-CH₂ + P-CH₂); 3,75 (с, 3H, ОСН₃); 3,86 (с, 3H, ОСН₃); 4,10 - 4,60 (м, 4H, P-O-CH₂); 4,79 & 4,84 (каждый с, шир., 2H, CO-CH₂); 5,09 - 5,39 (м, 2H, H₂C=CH-); 5,71 - 6,00 (м, 1H, H₂C=CH-); 6,83 - 8,19 (м, 24H, Ar-H, цитозинил-H); 11,03 (с, шир., 1H, NH).

34) Сложный аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфир N-(N⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 33 сложного аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфира N-(N⁶-анизоил) цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 94:5:1. Выход: 83%

Масс-спектр (ES⁺): 630,2 (M + H)⁺; ¹H-ЯМР (200МГц, ДМСО, ТМС). δ = 3,02 (т, 2H, P-O-CH₂-CH₂-Ar); 3,37 - 3,72 (м, 4H, HO-CH₂-CH₂); 3,86 (с, 3H, ОСН₃); 3,91 (д, J = 11Гц, 2H, P-CH₂); 4,22 (дт, 2H, P-O-CH₂-CH₂-Ar); 4,40 (дд, 2H, O-CH₂-CH=CH₂); 4,78 & 5,01 (м, 2H, CO-CH₂); 5,11 - 5,33 (м, 2H, H₂C=CH-); 5,71 - 6,00 (м, 1H, H₂C=CH-); 6,99 - 8,21 (м, 14H, Ar-H, цитозинил-H); 11,03 (с, шир., 1H, NH).

35) Сложный аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 15 сложного 4-(нитрофенилэтил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) и аллилового спирта. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 97:3:2. Выход: 100%

Масс-спектр (ББА): 805,3 (M + Na)⁺.

36) Сложный аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси) этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 35 сложного аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 90: 10:2. Выход: 86%

Масс-спектр (ES⁺): 511,1 (M + H)⁺.

37) 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ) (Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 36 сложного аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)дизфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты и продукта примера 15 сложного 4-(нитрофенилэтил) моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 90:10:2. Выход: 90%

Масс-спектр (ББА): 1257,3 (M + Na)⁺.

38) 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 28 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂ и продукта примера 15 сложного 4-(нитрофенилэтил) моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 80:20:2. Выход: 57%

Масс-спектр (ББА): 2460 (M + H)⁺; 2482 (M + Na)⁺.

39) 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 38 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОEt)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 70:30:2.

Выход: 55%

Масс-спектр (ББА): 2209 (M + Na)⁺.

40) 5'-НО-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(OEt)₂

4,0 мг (0,00183 ммоль) продукта примера 39 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) -Т-Р(OEt)₂ растворяют в 1,1 мл 0,5-молярного раствора 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в пиридине и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме и остаток несколько раз перемешивают с толуолом. Растворитель удаляют с помощью шприца, остаток еще раз перемешивают с пентаном и растворитель еще раз удаляют шприцем. Продукт сушат в вакууме. Выход: 4 мг сильно гигроскопического порошка.

Масс-спектр (ES⁻): 1589,7 (N-H)⁻; 1611,8 (M + Na-2H)⁻.

41) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂

а) Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 39 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂ и продукта примера 15 сложного 4-(нитрофенилэтил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 80:20:2, а затем 70:30:2.

Масс-спектр (ББА): 2934 (M + Na)⁺, 2957 (M + 2Na-H)⁺, 2978 (M + 3Na-2H)⁺.

б) Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 28 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂ и продукта примера 42 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-ОН. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 80:20:2, а затем 70:30:2. Целевую фракцию упаривают в вакууме, после чего растирают вместе с пентаном и простым диэтиловым эфиром. Масс-спектр: см. пункт а).

42) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (ОН)

24,7 мг (0,02 ммоль) продукта примера 37 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)(Оаллил) растворяют вместе с 16,2 мг (0,12 ммоль) гидрокарбоната диэтиламмония в 2 мл абсол. дихлорметана. При температуре 15 - 20°C в течение 2 минут прикальвают раствор 13,Эмг (0,012 ммоль) тетраакис (трифенилфосфин)-палладия (0) и 2,1 мг (0,008 ммоль) трифенилфосфина в 2 мл абсол. дихлорметана. Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 80:20:1, а затем 60:40:1. Продукт упаривают в вакууме, остаток растирают вместе с пентаном, затем смесью этилацетата и простого диэтилового эфира, потом еще раз пентаном, после чего сушат в вакууме. Выход: 57 %

Масс-спектр (ES⁻): 1193,6 (N-H)⁻. ¹H-ЯМР (200 МГц, ДМСО, ТМС). Характерными сигналами являются: δ = 1,67 & 1,72 (каждый с, 3H, T-CH₃); 4,60 & 4,82 (каждый с, 2H, CO-Ш2); 6,83-8,19 (м, 24H, Ar-H, T-H).

43) 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 41 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂. Потом реакционную смесь сгущают, остаток три раза упаривают вместе с толуолом и перемешивают сначала со смесью этилацетата и простого диэтилового эфира, а затем пентаном. Остаток сушат в вакууме. Масс-спектр (ББА): 2662 (M + Na)⁺.

44) 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 37 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (Оаллил). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:1, а затем 80:20:1.

Выход: 87 %

Масс-спектр (ББА): 963,0 (M + H)⁺; 985,1 (M + Na)⁺.

45) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (ОН)

а) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 44 5'-НО-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE) (Оаллил) и продукта примера 15 сложного (4-нитрофенил-этил)моноэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этил-аминометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:1, а затем 85:15:1. Выход: 55 %

б) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)(ОН)

5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)(Оаллил) (продукт примера 45а)) описанным в примере 42 образом подвергают взаимодействию с тетраакис (трифенилфосфин) палладием (0). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 80:20:2, а затем 70:30:2. Продукт упаривают в вакууме и остаток растирают вместе с пентаном и простым диэтиловым эфиром.

Выход: 98 %

Масс-спектр (ES⁺; LiCl): 1654,1 (M + Li)⁺.

46) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 1 из продукта примера 10 сложного диэтилового эфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометан-фосфоновой кислоты и продукта примера 45б) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)(ОН). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 90:10:2, а затем 80:20:2. Переработка, очистка и характеристика осуществляются согласно примеру 27.

47) 5'-ММТр-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(ОНPE)-Т-Р(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 26 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ и продукта примера 456) 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)(OH). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 80:20:2. Продукт упаривают в вакууме, упаривают вместе с толуолом и очищают препаративной жидкостной хроматографией под давлением на силикагеле марки RP8 LiChrospher60 с применением в качестве элюента

смеси воды и ацетонитрила в соотношении 1: 1 с добавкой 0,1% ацетата аммония. При этом скорость подачи элюента составляет 1 мл/мин. R_f = 12,97 мин.

48) 5'-HO-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OEt)₂

а) 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 47 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 70:30:2, а потом 60:40:2. Продукт упаривают в вакууме, остаток перемешивают сначала с пентаном, потом с простым диэтиловым эфиром и сушат в вакууме. Выход: 100% Масс-спектр (ББА): 2662 (M + Na)⁺, 2684 (M + 2Na-H)⁺, 2706 (M + 3N3-2H)⁺.

б) 5'-HO-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OEt)₂

Продукт примера 48а) 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ аналогично примеру 40 подвергают взаимодействию с 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном и перерабатывают. Масс-спектр: (ES⁻): 1892 (N-HT; 1915 (M + Na-2H)⁺.

49) 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 28 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ и продукта примера 456) 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)(OH). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и три-этиламина сначала в соотношении 80:20:2, а затем 70:30:2. Продукт упаривают в вакууме, упаривают вместе с толуолом и очищают препаративной жидкостной хроматографией под давлением на силикагеле марки RP8 LiChrospher60 с применением в качестве элюента смеси воды и ацетонитрила в соотношении 1: 1 с добавкой 0,1% ацетата аммония. При этом скорость подачи элюента составляет 1 мл/мин. R_f = 15,24 мин. Масс-спектр (ББА): 3386 (M + Na)⁺, 3409 (M + 2Na-H)⁺.

50) 5'-HO-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 49 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂. Для очистки упаривают в вакууме, три раза упаривают вместе с толуолом, остаток перемешивают сначала с пентаном, потом с простым диэтиловым эфиром и сушат в вакууме. Выход: > 90% Масс-спектр (ББА): 3114 (M + Na)⁺.

51) 5'-HO-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OEt)₂

Продукт примера 50 5'-HO-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(OMPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ аналогично примеру 40 подвергают взаимодействию с 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном и перерабатывают. Масс-спектр (ES⁻): 2196 (N-HT; 2218 (M + Na-2H)⁺.

52) 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 из продукта примера 48а) 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ и продукта примера 456) 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)(OH). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этил-ацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 70:30:2, а затем 60:40:2. Продукт упаривают в вакууме, упаривают вместе с толуолом и очищают препаративной жидкостной хроматографией под давлением на силикагеле марки RP8 LiChrospher60 с применением в качестве элюента смеси воды и ацетонитрила в соотношении 1: 1 с добавкой 0,1% ацетата аммония. При этом скорость подачи элюента составляет 1 мл/мин. R_f = 23,95 мин.

53) 5'-HO-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OEt)₂

а) 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 52 5'-MMTr-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂. Для очистки упаривают в вакууме, три раза упаривают вместе с толуолом, остаток перемешивают сначала с пентаном, потом с простым диэтиловым эфиром и сушат в вакууме. Выход: > 90 %

б) 5'-HO-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OH)-T-P(OEt)₂

Аналогично примеру 40 продукт примера 53а) 5'-HO-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(ONPE)-T-P(OEt)₂ подвергают взаимодействию с 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном и перерабатывают. Масс-спектр (ES⁻): 2802 (N-HT; 2825 (M + Na-2H).

54) Сложный ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфир 2-(N'-трет.-бутилоксикарбонил-амино) этиламинометанфосфоновой кислоты

а) 1-метилимино-2-(N'-трет.-бутилоксикарбониламино)этан в виде тримера 2,0 г. (12,5 ммоль) 2-амино-1-(N'-трет.-бутилоксикарбониламино)этана, растворенного в 8 мл метанола, при охлаждении льдом смешивают с 1,52 мл (18,72 ммоль) 37 %-ного формальдегида и перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Остаток подают в этилацетат, дважды промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, а потом-раствором хлористого натрия, сушат, фильтруют и упаривают в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента сначала смеси этил-

метокситрифенил-метокси) этиламинометанфосфоновой кислоты, растворяют в 0,5 мл диоксана. К раствору добавляют 9 мг (0,23 ммоль) боргидрида натрия в 0,12 мл воды и перемешивают 20 минут при комнатной температуре. Растворитель упаривают в вакууме, остаток подают в дихлорметан, экстрагируют водой и сушат. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана, метанола и триэтиламина в соотношении 92:8:0,5. Выход: 72% Масс-спектр (ББА/LiCl): 973,4 (M + Li)⁺, 979,4 (M + 2Li-H)⁺, 985,4 (M + 3Li-2H)⁺.

61) Сложный [2-(п-нитрофенил)этил]-[5'-тимидин-(3'-(цианоэтил-N, N-диизопропилфосфорамидит)] диэфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

31 мг (0,032 ммоль) продукта примера 60, сложного [2-(п-нитрофенил)этил]-[5'-тимидин]диэфира N-тимин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, дважды упаривают вместе с абсол. ацетонитрила и растворяют в 0,4 мл абсол. тетраги дрофу рана. Для этого сначала добавляют 12,4 мг (0,096 ммоль) диизопропилэтиламина, а затем 9,8 мг (0,045 ммоль) цианоэтил-хлор-диизопропилфосфорамидита. Перемешивают в течение 3 часов, фильтруют и упаривают в вакууме. Выход: 63%

Масс-спектр (ББА/LiCl): 1173,3 (M + Li)⁺, 1180,4 (M + 2Li-H)⁺, 1186,4 (M + 3Li-2H)⁺.

62) Сложный ди[2-(п-нитрофенил)этил]эфир MM9-(O6-дифенилкарбамоил-M2-ацетилгуанин]-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометан-фосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 2 путем взаимодействия продукта примера 1е), сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты, с O6-дифенилкарбамоил-N2-ацетилгуанин-уксусной кислотой. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и триэтиламина в соотношении 98:2.

Выход: 87%

Масс-спектр (ББА/LiCl): 1154,8 (M + H)⁺, 1160,7 (M + Li)⁺.

63) Сложный ди[2-(п-нитрофенил)этил]эфир N-[N9-(N4-анизоиладенин)]ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 2 путем взаимодействия продукта примера 1е), сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты, с N4-анизоиладенин-уксусной кислотой. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана, метанола и триэтиламина в соотношении 95:4:1. Выход: 82%

Масс-спектр (ES⁺): 1035,7 (M + H)⁺. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO, TMC): δ = 2,93 (т, 4H, P-O-CH₂-CH₂-Ar); 3,09 (т, 2H, MMTг-O-CH₂); 3,23-3,75 (м, 4H, P-CH₂ + N-CH₂); 3,75 (с, 3H, OCH₃); 3,87 (с, 3H, OCH₃); 4,08 (дт, 4H, P-O-CH₂); 5,28-5,42 (м, 2H, CO-CH₂); 6,81-8,20 (м, 28H, Ar-H, A-H); 11,00 (с, шир., 1H, NH).

64) Сложный моно (2-(п-нитрофенил)этил)эфир N-[N9-(N4-анизоиладенин)]ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 3 из продукта примера 63, сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-[N9-(N4-анизоиладенин)]ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси) этиламинометанфосфоновой кислоты. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этил-ацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 65:35:2. Выход: 52% Масс-спектр (ББА/LiCl): 874,3 (M + 2Li-H)⁺.

65) Сложный ди (2-(п-нитрофенил)этил) эфир N-тимин-1-ил-ацетил-N-(2-метокси) этиламинометанфосфоновой кислоты

Синтез осуществляют аналогично примеру 2 путем взаимодействия сложного ди (2-(п-нитрофенил)этил)эфира N-(2-метокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (полученного аналогично примеру 1 исходя из 2-метоксиэтиламина), с формальдегидом, ди (2-(4-нитрофенил)этил)фосфит и тимидин-1-ил-уксусной кислотой. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и метанола в соотношении 90:10. Выход: 64% Масс-спектр (ББА/LiCl): 640,3 (M + Li)⁺.

66) 5'-MMTr-C^{An}-P(OMPE)-C^{An}-P(OMPE) (Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 3, сложного (2-(п-нитрофенил)этил)моноэфира N-(N⁶-анизо-ил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометанфосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) и продукта примера 34, сложного аллил-(2-(п-нитрофенил)этил)диэфира N-(M⁶-анизоил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(2-гидрокси)этиламинометанфосфоновой кислоты. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 85:14:1.

Выход: 36%

Масс-спектр (ББА): 1474 (M + H)⁺; 1496 (M + Na)⁺.

67) 5'-HO-C^{An}-P(OMPE)-C^{An}-P(OBPE)(Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 4 из продукта примера 66 5'-MMTr-C^{An}-P(OMPE)-C^{An}-P(OMPE)(Оаллил). Продукт очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 80:19:1. Выход: 55% Масс-спектр (ББА): 1201,3 (M + H)⁺; 1223,3 (M + Na)⁺.

68) 5'-MMTr-C^{An}-P(OMPE)-C^{An}-P(OMPE)(Оаллил)

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 3, сложного (2-(п-нитрофенил)этил)моноэфира N-(M⁶-анизо-ил)цитозин-1-ил-ацетил-N-(4-метокситрифенилметокси)этиламинометан-фосфоновой кислоты (триэтиламмониевой соли) и продукта примера 67, 5'-HO-C^{An}-P(OMPE)-C^{An}-P(OMPE)(Оаллил). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 80:20:1.

Выход: 58% Масс-спектр (ББА): 2046 (M + H)⁺; 2068 (M + Na)⁺.

69) 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)(ОН)

Синтез осуществляют аналогично примеру 42 из продукта примера 68 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)(Оаллил). Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 60:38:2.

Выход: 66 %

Масс-спектр (ББА): 2027 (M + Na)⁺; 2049 (M + 2Na-H)⁺.

70) 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 69 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)(ОН) и продукта примера 32 5'-НО-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 70:30:2.

Выход: 58 %

Масс-спектр (ББА): 3892 (M + Na)⁺; 3914 (M + 2Na-H)⁺.

71) 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 45 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)(ОН) и продукта примера 32 5'-НО-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина в соотношении 60:40:2. Продукт упаривают в вакууме и очищают препаративной жидкостной хроматографией под давлением на силикагеле марки RP8 LiChrospher60 с применением в качестве элюента смеси воды и ацетонитрила в соотношении 1:1 с добавкой 0,1% ацетата аммония. При этом скорость подачи элюента составляет 1 мл/мин. R_t = 16,6 мин. Масс-спектр (ББА): 3534 (M + Na)⁺; 3556 (M + 2Na-H)⁺.

72) 5'-ММТг-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 40 из 2 мг продукта примера 71 5'-ММТг-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)₂. Масс-спектр (ES-): 2466,4 (N-H).

73) 5'-ММТг-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)₂

Приблизительно 1 мг продукта примера 72, 5'-ММТг-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)-С^{Ап}-Р(ОН)₂ смешивают с 3 мл 33%-ной гидроокиси аммония и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме.

Выход: около 0,6 мг (оптическая плотность: 19)

Масс-спектр (ES-): 2064,5 (N-H)⁺.

74) 5'-НО-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)₂

Продукт примера 73 5'-ММТг-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-Т-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)-С-Р(ОН)₂ растворяют в 0,5 мл воды и подают на колонку, заполненную адсорбентом марки Polurak фирмы Glen Research, с размером частиц № 60-1100-10.

Группу ММТг отщепляют в соответствии с инструкциями изготовителя (см. руководство "Glen Research User Guide"). Выход: 0,35 мг (оптическая плотность: 11). Масс-спектр (ES-): 1792,6 (N-H)⁺.

75) 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)₂

Синтез осуществляют аналогично примеру 17 путем взаимодействия продукта примера 69 5'-ММТг-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)-С^{Ап}-Р(ОНРЕ)(ОН) и продукта примера 26 5'-НО-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)-Т-Р(ОНРЕ)₂. Очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата, метанола и триэтиламина сначала в соотношении 80:20:2, а затем 70:30:2. Продукт упаривают вместе с толуолом, упаривают в вакууме и растирают вместе с пентаном. Выход: 48% Масс-спектр (ББА): 3744 (M + Na)⁺; 3766 (M + 2Na-H)⁺.

Данные по последовательностям № 1-33

SEQIDNO:1:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 20 пар оснований

(B) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

ACACCCAATT CTGAAAATGG

SEQ ID NO: 2:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 20 пар оснований

(B) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
AGGTCCCTGT TCGGGCGCCA

SEQ ID NO: 3:
(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 28 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GTTCGACACCC AATTCTGAAA ATGGATAA

SEQ ID NO: 4:
(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 25 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GCTATGTCTGA CACCCAATTC TGAAA

SEQ ID NO: 5:
(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 26 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GTTCGCTGTCT CCGCTTCTTC TTCCTG

SEQ ID NO: 6:
(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 27 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GTCTCCGCTT CTTCTTCTG CCATAGG

SEQ ID NO: 7:
(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 20 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:
GCGGGGCTCC ATGGGGGTCG

SEQ ID NO: 8:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 15 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
CAGCTGCAAC CCAGC

SEQ ID NO: 9:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 21 пара оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGCTGCTGGA GCGGGGCACA C

SEQ ID NO: 10:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 15 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
AACGTTGAGG GGCAT

SEQ ID NO: 11:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 18 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GTGCCGGGGT CTTCCGGGC

SEQ ID NO: 12:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 21 пара оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGAGAACATC ATGGTCGAAA G

SEQ ID NO: 13:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 22 пары оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

CCCGAGAACA TCATGGTCGA AG

SEQ ID NO: 14:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 20 пар оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

GGGGAAAGCC CGGCAAGGGG

SEQ ID NO: 15:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 20 пар оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

CACCCGCCTT GGCCTCCCAC

SEQ ID NO: 16:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 18 пар оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

GGGACTCCGG CGCAGCGC

SEQ ID NO: 17:

(I) Характеристика последовательности:

(A) Длина: 20 пар оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота

(B) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная

(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

GGCAAAC TTT STTTTCCTCC

SEQ ID NO: 18:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 19 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGGAAGGAGG AGGATGAGG

SEQ ID NO: 19:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 21 пара оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGCAGTCATC CAGCTTCGGA G

SEQ ID NO: 20:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 18 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GCAGTAAGCA TCCATATC

SEQ ID NO:21:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 20 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
CCCCCACCAC TTCCSCTCTC

SEQ ID NO: 22:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 20 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
CTCCCCCACC ACTTCCSCTC

SEQ ID NO: 23:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 19 пар оснований

(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(В) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GCTGGGAGCC ATAGCGAGG

SEQ ID NO: 24:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 21 пара оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(В) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
ACTGCTGCCT CTTGTCTCAG G

SEQ ID NO: 25:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 22 пары оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(В) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
CAATCAATGA CTTCAAGAGT TC

SEQ ID NO: 26:

(I) Характеристика последовательности:
(A) (A) Длина: 19 пар оснований
(B) (B) Вид: нуклеиновая кислота
(C) (C) Форма нити: отдельная
(D) (D) (Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGTCCCTGTT CGGGCGCCA

SEQ ID NO: 27:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 17 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(В) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GTGCCGGGGT CTTCCGGG

SEQ ID NO: 28:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 17 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(В) Форма нити: отдельная

(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности
GGAGGATGCT GAGGAGG

SEQ ID NO: 29:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 14 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGAGGATGCT GAGG

SEQ ID NO: 30:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 19 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
CAGGAGGATG CTGAGGAGG

SEQ ID NO: 31:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 15 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
GGCTGCCATG GTCCC

SEQ ID NO: 32:

(I) Характеристика последовательности
(A) Длина: 20 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)
(III) антисмысловая: да
(IV) Признаки:
(A) Название/ключ: экзон
(V) Описание последовательности:
TCATGGTGTC STTTGCAGCC

SEQ ID NO: 33:

(I) Характеристика последовательности:
(A) Длина: 18 пар оснований
(Б) Вид: нуклеиновая кислота
(B) Форма нити: отдельная
(Г) Топология: линейная
(II) Вид молекулы: ДНК (геномная)

(III) антисмысловая: да

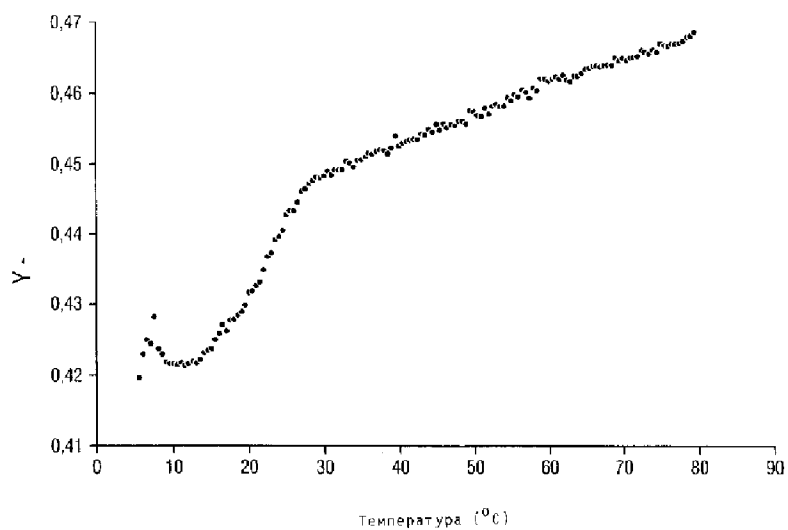
(IV) Признаки:

(A) Название/ключ: экзон

(V) Описание последовательности:

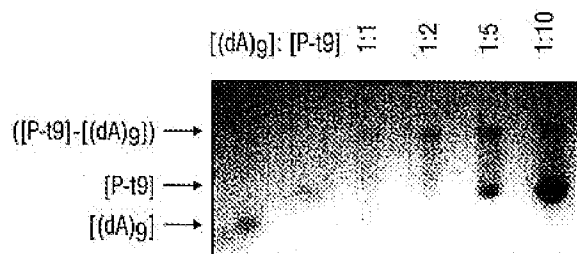
TCATGGTGTC STTTGCAG

Профіль абсорбції УФ-лучем в залежності від температури в разі цільового продукту прикладу 53б при наявності I экв. dA9



Фиг. 1

Доказательство зв'язування цільового продукту прикладу 53 б P-t9 с ДНК (dA9) путем гелі-електрофореза



Фиг. 2