

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 073**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 7/10 (2006.01)

C07H 21/04 (2006.01)

C07H 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013** **PCT/JP2013/004303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14010250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013** **E 13817386 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2020** **EP 2872485**

54 Título: **Grupo auxiliar asimétrico**

30 Prioridad:

13.07.2012 US 201261671652 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
06.10.2021

73 Titular/es:

WAVE LIFE SCIENCES LTD. (100.0%)
8 Cross Street, No. 10-00, PWC Building
Singapore 048424, SG

72 Inventor/es:

SHIMIZU, MAMORU y
WADA, TAKESHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 862 073 T3

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

DESCRIPCIÓN

Grupo auxiliar asimétrico

5 [CAMPO DE LA INVENCIÓN]

La presente invención está dirigida a un reactivo quiral que se utiliza para sintetizar derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados.

10 [ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN]

El documento JP 2005-89441 A describe un método para producir un derivado de nucleótidos, denominado método de oxazafosfolidina. Sin embargo, el rendimiento aislado de los monómeros es bajo y el método requiere agentes de terminación de cadena especiales que no están disponibles comercialmente. Además, los monómeros obtenidos son químicamente inestables. Además, los rendimientos aislados de derivados de oligonucleótidos no son altos. Se cree que el bajo rendimiento de derivados de oligonucleótidos es provocado por las reacciones de degradación bajo las etapas de desprotección.

El documento WO2010/064146 describe un método para producir un derivado de nucleótidos. El método allí descrito requiere agentes de terminación de cadena especiales que no están disponibles comercialmente. Además, los rendimientos aislados de derivados de oligonucleótidos no son altos. Se cree que el bajo rendimiento es provocado por las reacciones de degradación bajo las etapas de desprotección. Esta tendencia se vuelve muy evidente cuando la longitud de los derivados de oligonucleótidos se vuelve grande.

El documento WO2012 / 039448 describe un grupo auxiliar asimétrico que se utiliza para producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados. El documento WO2005/014609 describe un método para producir un análogo de nucleótido modificado con un átomo de fósforo estereorregular.

[Lista de Citas]

30

[Bibliografía de Patentes]

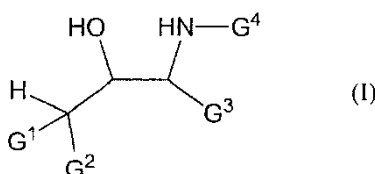
[Bibliografía de Patente 1] documento JP 2005-89441 A
 [Bibliografía de Patente 2] documento WO2010/064146 A
 [Bibliografía de Patente 3] documento WO2012/039448 A

35

[SUMARIO DE LA INVENCIÓN]

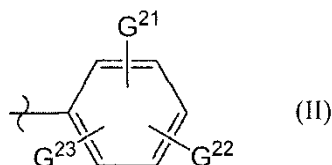
El primer aspecto de la invención se refiere a un reactivo quiral o una sal del mismo. El reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I).

40



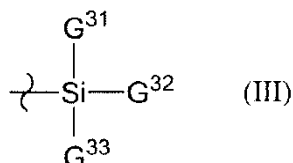
En la fórmula (I), G¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), G² es un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), o tanto G¹ como G² se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV).

45

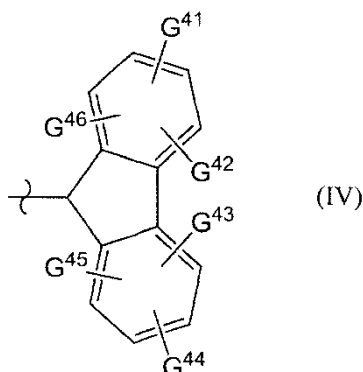


En la fórmula (II), G²¹ a G²³ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁₋₃.

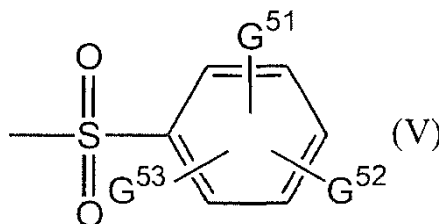
50



En la fórmula (III), G^{31} a G^{33} son independientemente grupo alquilo C_{1-4} , grupo arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} , grupo aralquilo C_{7-14} , grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} .



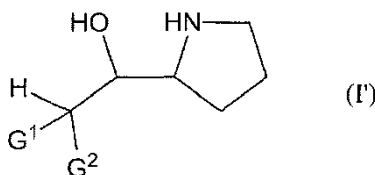
En la fórmula (IV), G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .



En la fórmula (V), G^{51} a G^{53} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} oxi.

G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono, junto con el resto NH en la fórmula (I).

Una realización preferida es que el reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I').



En la fórmula (I'), G^1 y G^2 son los mismos que arriba.

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quiral tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 es un grupo de fórmula (II), en donde G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quiral tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 es un grupo de fórmula (II) y cada uno de G^{21} a G^{23} es un átomo de hidrógeno.

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quiral tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (II) y G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (II) y cada uno de G^{21} a G^{22} es un átomo de hidrógeno y G^{23} es un grupo nitro.

- 5 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (III), y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-14} , un grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , un grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o un grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} .

- 10 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (III), y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilo C_6 , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo alquil C_{1-4} arilo C_6 , un grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_6 o un grupo aril C_6 alquilo C_{1-4} .

- 15 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (II) y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo arilo C_6 . Ejemplos de grupo alquilo C_{1-4} son grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo *n*-butilo y grupo *tert*.-butilo.

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (III) y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} .

- 20 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (III) y G^{31} a G^{33} son un grupo arilo C_6 y G^{32} es grupo alquilo C_{1-4} .

- 25 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 y G^2 , tomados juntos para formar un grupo de fórmula (IV), y G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-4} .

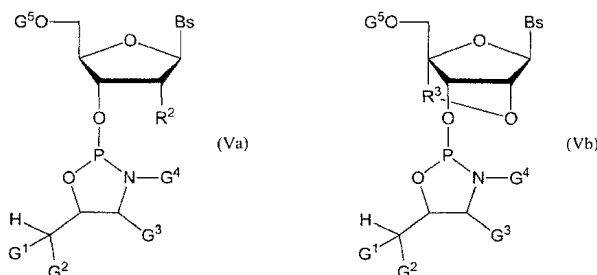
Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 , tomados juntos para formar un grupo de fórmula (IV), en donde cada uno de G^{41} a G^{46} es un átomo de hidrógeno.

- 30 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (V). Además, cada uno de G^{51} a G^{53} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo metoxi. Una realización más preferida es aquella en la que G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (V), en donde cada uno de G^{51} a G^{53} es un átomo de hidrógeno y G^{53} es un grupo 4-metilo.

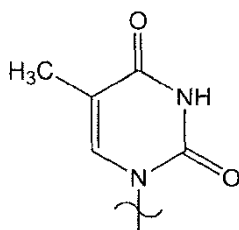
- 35 Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál se selecciona de **III-a**, **III-b**, **V-a**, **VII-a**, **VII-b**, **IX-a**, **IX-b**, **XI-a**, **XIII-a** y **XIII-b**:

(S)-2-(metildifenilsilil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(III-a)
(R)-2-(metildifenilsilil)-1-((R)-1-pirrolidin-2-il)etanol	(III-b)
(S)-2-(trimetilsilil)-1-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanol	(V-a)
(R)-2,2-difenil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(VII-a)
(S)-2,2-difenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(VII-b)
(R)-2-(4-nitrofenil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(IX-a)
(S)-2-(4-nitrofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(IX-b)
(R)-(9H-fluoren-9-il)((S)-pirrolidin-2-il)metanol	(XI-a)
(S)-2-tosil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(XIII-a)
(R)-2-tosil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(XIII-b)

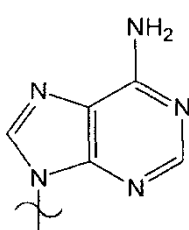
- 40 El segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita que está representado por la fórmula (Va) o (Vb) según se define en la reivindicación 5.



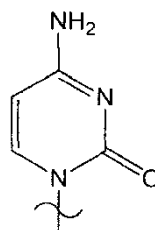
En la fórmula (Va) y (Vb), G^1 a G^4 son iguales que arriba, G^5 es un grupo protector del grupo hidroxilo y Bs es un grupo seleccionado de los grupos representados por la siguiente fórmula (VI) a (XI) o derivados de los mismos.



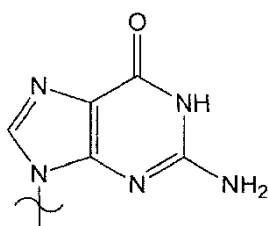
(VI)



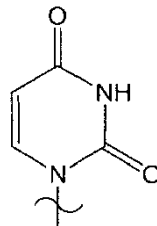
(VII)



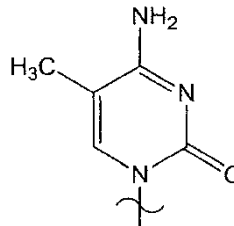
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

Ejemplos de B son una adenina, una timina, una citosina, una guanina, un uracilo, una 5-metilcitosina o un derivado de los mismos.

R^2 es hidrógeno, -OH, -SH, -NR^dR^d, -N₃, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil-Y¹-, alquenil-Y¹-, alquinil-Y¹-, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, -OR^b o -SR^b, en donde R^b es un resto de bloqueo.

Y¹ es O, NR^d, S o Se.

R^d es es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo, sililo sustituido, carbamato, -P(O)(R^e)₂ o -HP(O)(R^e).

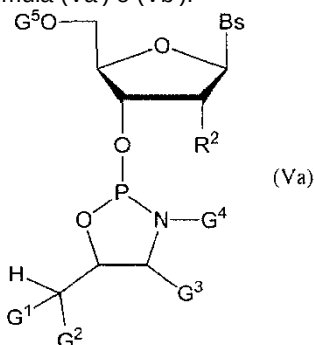
R^e es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, alquil-Y²-, alquenil-Y²-, alquinil-Y²-, aril-Y²- o heteroaril-Y²- o un catión que es Na⁺, Li⁺ o K⁺.

Y² es O, NR^d o S.

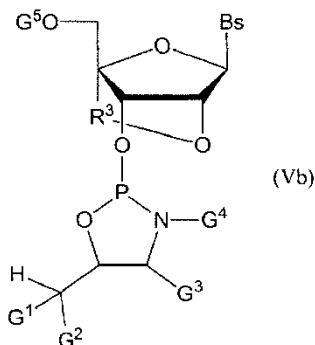
R³ es un grupo representado por -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂NH- o -CH₂N(CH₃)₂-.

Ejemplos de G⁵ son tritilo, 4-monometoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, 9-fenilxantín-9-ilo (pixilo) y 9-(p-metoxifenil)xantín-9-ilo (MOX).

Una realización preferida del segundo aspecto es aquella en la que el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula (Va') o (Vb').



(Va)



(Vb)

En la fórmula (Va') y (Vb'), G^1 , G^2 , G^5 , Bs, R^2 y R^3 son iguales que arriba.

El tercer aspecto de la invención se refiere a un método para la síntesis de un derivado de oligonucleótido modificado con un átomo de fósforo estereocontrolado según se define en la reivindicación 8.

La primera etapa es una etapa de hacer reaccionar una molécula que comprende un resto *H*-fosfonato aquiral, el primer reactivo de activación y un reactivo quiral o una sal del mismo para formar un monómero. El reactivo quiral tiene la fórmula química (I) o (I') y el monómero puede estar representado por las fórmulas (Va), (Vb), (Va') o (Vb'). El monómero reacciona con el segundo reactivo activador y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado. La siguiente etapa es una etapa de convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral.

Basado en el presente método, es posible utilizar materiales estables y disponibles comercialmente como materiales de partida. Es posible producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados utilizando un material de partida aquiral.

Como se muestra en un ejemplo de trabajo, el método de la presente invención no provoca degradaciones bajo las etapas de desprotección. Además, el método no requiere agentes de terminación de cadena especiales para producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo.

El cuarto aspecto de la invención se refiere a un método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con un átomo de fósforo estereocontrolados utilizando un monómero quiral según se define en la reivindicación 11.

La primera etapa es hacer reaccionar un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita que está representado por la fórmula (Va), (Vb), (Va') o (Vb') con el segundo reactivo activador y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado. La segunda etapa es convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral.

[BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS]

[Fig. 1]

La Figura 1 es el perfil de UPLC en la producción de un derivado de oligonucleótido utilizando el monómero de **4b**.

[Fig. 2]

La Figura 2 es el perfil de UPLC en la producción de un derivado de oligonucleótido utilizando el monómero de **25**.

[MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION]

La expresión "ácido nucleico" incluye poli- u oligo-ribonucleótidos (ARN) y poli- u oligo-desoxirribonucleótidos (ADN); ARN o ADN derivado de *N*-glicósidos o *C*-glicósidos de nucleobases y/o nucleobases modificadas; ácidos nucleicos derivados de azúcares y/o azúcares modificados; y ácidos nucleicos derivados de puentes de fosfato y/o puentes de átomos de fósforo modificados. La expresión abarca ácidos nucleicos que contienen cualesquiera combinaciones de nucleobases, nucleobases modificadas, azúcares, azúcares modificados, puentes de fosfato o puentes de átomos de fósforo modificados. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácidos nucleicos que contienen restos ribosa, los ácidos nucleicos que contienen restos desoxirribosa, ácidos nucleicos que contienen restos ribosa y desoxirribosa, ácidos nucleicos que contienen restos ribosa y ribosa modificados. El prefijo poli- se refiere a un ácido nucleico que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 unidades de monómero nucleotídico y en donde el prefijo oligo- se refiere a un ácido nucleico que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 200 unidades de monómeros nucleotídicos.

El término "nucleobase" se refiere a las partes de ácidos nucleicos que están implicadas en el enlace de hidrógeno que une una cadena de ácido nucleico a otra cadena complementaria de una manera específica para la secuencia. Las nucleobases que se producen de forma natural más comunes son adenina (A), guanina (G), uracilo (U), citosina (C), 5-metilcitosina y timina (T).

La expresión "nucleobase modificada" se refiere a un resto que puede reemplazar una nucleobase. La nucleobase modificada imita la disposición espacial, las propiedades electrónicas o alguna otra propiedad físico-química de la nucleobase y conserva la propiedad del enlace de hidrógeno que une una cadena de ácido nucleico a otra de una manera específica para la secuencia. Una nucleobase modificada puede emparejarse con las cinco bases que se producen de forma natural (uracilo, timina, adenina, citosina o guanina) sin afectar sustancialmente el comportamiento de fusión, el reconocimiento por enzimas intracelulares o la actividad del dúplex de oligonucleótidos.

El término "nucleósido" se refiere a un resto en el que una nucleobase o una nucleobase modificada está unida covalentemente a un azúcar o azúcar modificado.

El término "azúcar" se refiere a un monosacárido en forma cerrada y/o abierta. Los azúcares incluyen, pero no se limitan a restos de ribosa, desoxirribosa, pentofuranosa, pentopiranos y hexopiranos.

La expresión "azúcar modificado" se refiere a un resto que puede reemplazar un azúcar. El azúcar modificado imita la disposición espacial, las propiedades electrónicas o alguna otra propiedad físico-química de un azúcar.

El término "nucleótido" se refiere a un resto en el que una nucleobase o una nucleobase modificada está enlazada covalentemente a un azúcar o azúcar modificado, y el azúcar o azúcar modificado está enlazado covalentemente a un grupo fosfato o un resto de átomo de fósforo modificado.

- 5 La expresión "reactivo quiral" se refiere a un compuesto que es quiral o puro en cuanto a los enantiómeros y se puede utilizar para la inducción asimétrica en la síntesis de ácidos nucleicos.

La expresión "ligando quiral" o "auxiliar quiral" se refiere a un resto que es quiral o puro en cuanto a los enantiómeros y controla el resultado estereoquímico de una reacción.

- 10 En una reacción de condensación, la expresión "reactivo activador" se refiere a un reactivo que activa un sitio menos reactivo y lo hace más susceptible al ataque por parte de un nucleófilo.

- 15 La expresión "resto de bloqueo" se refiere a un grupo que enmascara transitoriamente la reactividad de un grupo funcional. El grupo funcional se puede desenmascarar posteriormente mediante la eliminación del resto de bloqueo.

Las expresiones "agentes boronantes", "electrófilos de azufre", "electrófilos de selenio" se refieren a compuestos que son útiles en la etapa de modificación utilizada para introducir grupos BH₃, S y Se, respectivamente, para la modificación en el átomo de fósforo.

- 20 El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. A menudo, los restos químicos son entidades químicas reconocidas embebidas en o adjuntas a una molécula

- 25 La expresión "soporte sólido" se refiere a cualquier soporte que permita la producción en masa sintética de ácidos nucleicos y pueda reutilizarse según sea necesario. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión se refiere a un polímero que es insoluble en el medio empleado en las etapas de reacción realizadas para sintetizar ácidos nucleicos, y se derivatiza para comprender grupos reactivos.

- 30 La expresión "resto de enlace" se refiere a cualquier resto colocado opcionalmente entre el nucleósido terminal y el soporte sólido o entre el nucleósido terminal y otro nucleósido, nucleótido o ácido nucleico.

- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan indistintamente en esta memoria. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que declara uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

- 45 Un "efecto terapéutico", tal como se utiliza ese término en esta memoria, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se describe arriba. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

- Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. El resto alquilo puede ser un grupo alquilo saturado (lo que significa que no contiene unidad de insaturación alguna, *p. ej.*, dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono) o el resto alquilo puede ser un grupo alquilo insaturado (lo que significa que contiene al menos una unidad de insaturación). El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser ramificado, de cadena lineal o puede incluir una porción cíclica. El punto de unión de un alquilo es en un átomo de carbono que no forma parte de un anillo.

- 50 El resto "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en esta memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada uno de los números enteros en el intervalo dado; *p. ej.*, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta 10 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" en que no se designa un intervalo numérico). Alquilo incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. El grupo alquilo de los compuestos descritos en esta memoria se puede designar como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₆" indica que hay uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono en la cadena de alquilo, es *decir*, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*.-butilo y *terc*.-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de modo alguno a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, alilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y similares. En un aspecto, un alquilo es un alquilo C₁-C₆.

- 60 Grupo alquilo C₁₋₃ significa grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₃ son metilo, etilo, propilo e isopropilo. Grupo alquilo C₁₋₄ significa grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*.-butilo.

- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo están sustituidos o no sustituidos. En un aspecto, un arilo es un fenilo o un naftalenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o dirradical (es *decir*, un grupo arileno). En un aspecto, un arilo es un arilo C₆-C₁₀.
- Grupo alquilo C₆₋₁₄ significa grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo arilo C₆₋₁₄ son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo, indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo y tetrahidronaftilo.
- 10 El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, picolilo y similares, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.
- Un "resto acilo" se refiere a un grupo alquilo(C = O), arilo(C = O) o aralquilo(C = O). Un resto acilo puede tener un resto intermedio (Y) que es oxi, amino, tio o seleno entre el carbonilo y el grupo hidrocarbonado. Por ejemplo, un grupo acilo puede ser alquil-Y-(C=O), aril-Y-(C=O) o aralquil-Y-(C=O).
- 15 Los grupos "alquenilo" son grupos hidrocarbonados de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos.
- 20 Los grupos "alquinilo" son grupos hidrocarbonados de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos.
- Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo enlazado a oxígeno, es *decir*, un grupo (alquil)-O-, en que alquilo es como se define en esta memoria. Ejemplos incluyen grupos metoxi (-OCH₃) o etoxi (-OCH₂CH₃).
- 25 Un grupo "alqueniloxi" se refiere a un grupo alquenilo enlazado a oxígeno, es *decir*, un grupo (alquenil)-O-, en que alquenilo es como se define en esta memoria.
- Un grupo "alquiniloxi" se refiere a un grupo alquinilo enlazado a oxígeno, es *decir*, un grupo (alquinil)-O-, en que alquinilo es como se define en esta memoria.
- 30 Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo alquilo enlazado a oxígeno, es *decir*, un grupo (aril)-O-, en que el arilo es como se define en esta memoria. Un ejemplo incluye el grupo fenoxi (-OC₆H₅).
- 35 El término "alquilseleno" se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido fijado al mismo, es *decir*, grupo (alquil) -Se-, en donde alquilo se define en esta memoria.
- El término "alquenilseleno" se refiere a un grupo alquenilo que tiene un grupo seleno sustituido fijado al mismo, es *decir*, grupo (alquenil) -Se-, en donde alquenilo se define en esta memoria.
- 40 El término "alquinilseleno" se refiere a un grupo alquinilo que tiene un grupo seleno sustituido fijado al mismo, es *decir*, grupo (alquinil) -Se-, en donde alquinilo se define en esta memoria.
- El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo fijado a un átomo de azufre de puente, es *decir*, un grupo (alquil) -S-, en donde alquilo se define en esta memoria. Por ejemplo, un alquiltio es un metiltio y similares.
- 45 El término "alqueniltio" se refiere a un grupo alquenilo fijado a un átomo de azufre de puente, es *decir*, un grupo (alquenil) -S-, en donde alquenilo se define en esta memoria.
- 50 El término "alquiniltio" se refiere a un grupo alquinilo fijado a un átomo de azufre de puente, es *decir*, un grupo (alquinil) -S-, en donde alquinilo se define en esta memoria.
- El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo, es *decir*, -NH(alquilo) o -N (alquilo)₂, en donde alquilo se define en esta memoria.
- 55 El término "alquenilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquenilo, es *decir*, -NH(alquenilo) o -N (alquenilo)₂, en donde alquenilo se define en esta memoria.
- El término "alquinilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquinilo, es *decir*, -NH(alquinilo) o -N (alquinilo)₂, en donde alquinilo se define en esta memoria.
- 60 El término "halógeno" pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo.
- Un "grupo fluorescente" se refiere a una molécula que, cuando se excita con luz que tiene una longitud de onda seleccionada, emite luz de una longitud de onda diferente. Grupos fluorescentes incluyen, pero no se limitan a grupos
- 65

indol, fluoresceína, tetrametilrodamina, rojo Texas, BODIPY, ácido 5-[(2-aminoetil)amino]naftalen-1-sulfónico (EDANS), cumarina y amarillo Lucifer.

Un "ion amonio" es un catión poliatómico cargado positivamente de fórmula química NH_4^+ .

Un "ion alquilamonio" es un ion amonio que tiene al menos uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un grupo alquilo, en donde alquilo se define en esta memoria. Ejemplos incluyen ion trietilamonio, ion *N,N*-diisopropiletilamonio.

Un "ion iminio" tiene la estructura general $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}_2^+$. Los grupos R se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo tal como se definen en esta memoria. Un "ion iminio heteroaromático" se refiere a un ion iminio, en donde el nitrógeno y sus grupos R fijados forman un anillo heteroaromático. Un "ion iminio heterocíclico" se refiere a un ion iminio, en donde el nitrógeno y sus grupos R fijados forman un anillo heterocíclico.

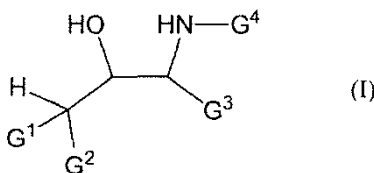
Los términos "amino" o "amina" se refieren a un grupo radical $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, en donde cada uno de los R^h es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, a menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva. Cuando un grupo $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ tiene dos R^h distintos de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, se pretende que $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ incluya, pero no se limite a 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Cualquiera o más del hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsililo, $-\text{OR}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{N}(\text{R}^i)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$, $-\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $-\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$, $\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{NR}^i)\text{N}(\text{R}^i)_2$, $-\text{N}(\text{R}^i)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^i$ (en que t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})$ o $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^i)_2$ (en que t es 1 o 2), en que cada uno de los R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Carbamato", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un resto unido a un grupo amino que tiene la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, en que R es alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a un grupo Boc (*tert*-butil- $\text{OC}(\text{O})-$), CBz (bencil- $\text{OC}(\text{O})-$), Teoc ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$), aloc (alil- $\text{OC}(\text{O})-$) o Fmoc (9-fluorenilmetil- $\text{OC}(\text{O})-$).

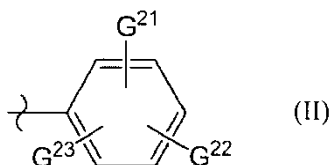
"Sililo sustituido", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un resto que tiene la fórmula $\text{R}_3\text{Si}-$. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el grupo TBDMS (*tert*-butildimetilsililo), TBDPS (*tert*-butildifenilsililo) o TMS (trimetilsililo).

El término "tiol" se refiere a grupos $-\text{SH}$ e incluye grupos tiol sustituidos, es decir, grupos $-\text{SR}^j$, en donde R^j son, cada uno independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilaralquilo, heterociclilo o heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido tal como se define en esta memoria.

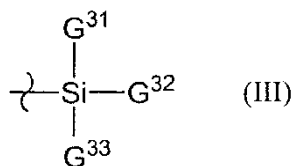
El primer aspecto de la invención se refiere a un reactivo quiral o una sal del mismo tal como se define en la reivindicación 1. El reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I). La expresión "reactivo quiral" es una composición química que se utiliza para producir derivados de nucleótidos u oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados. El reactivo quiral reacciona con un nucleótido para formar un compuesto intermedio quiral.



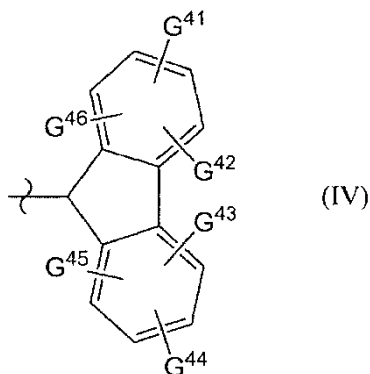
En la fórmula (I), G^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), G^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), o tanto G^1 como G^2 se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV).



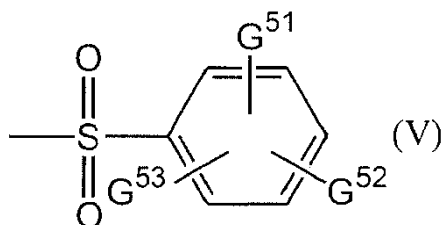
En la fórmula (II), G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} . Ejemplos preferidos de G^{21} a G^{23} son un átomo de hidrógeno.



En la fórmula (III), G^{31} a G^{33} son independientemente grupo alquilo C_{1-4} , grupo arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} , grupo aralquilo C_{7-14} , grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} . Ejemplos de un grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} son un grupo metilfenilo y un grupo etilfenilo. Ejemplos de un grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} son un grupo metoxifenilo y un grupo etoxifenilo. Ejemplos de un grupo alquil C_{6-14} arilo C_{1-4} son un grupo bencilo y un grupo feniletilo. Ejemplos preferidos de G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo metilo y un grupo fenilo.



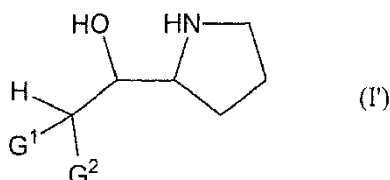
En la fórmula (IV), G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} . Ejemplos preferidos de G^{41} a G^{46} son un átomo de hidrógeno.



En la fórmula (V), G^{51} a G^{53} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} oxi.

G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono. Ejemplos preferidos de G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono, con el resto NH en la fórmula (I).

Una realización preferida es que el reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I').



En la fórmula (I'), G^1 y G^2 son los mismos que arriba.

Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quiral tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 es un grupo de fórmula (II), en donde G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .

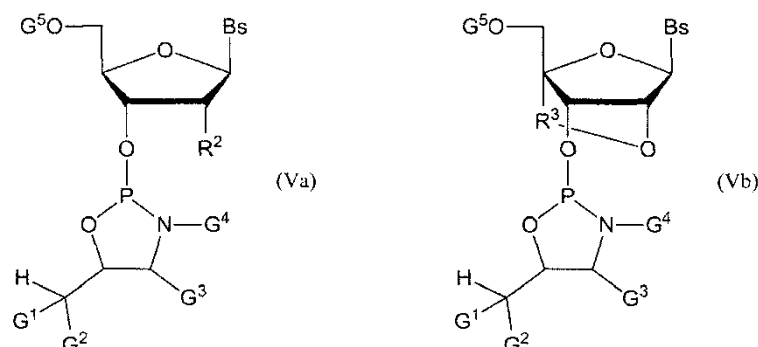
Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quiral tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 es un grupo de fórmula (II) y cada uno de G^{21} a G^{23} es un átomo de hidrógeno.

- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (II) y G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (II) y cada uno de G^{21} y G^{22} es un átomo de hidrógeno y G^{23} es un grupo nitro ($-NO_2$).
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (III), y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-14} , un grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , un grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o un grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (III), y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilo C_6 , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo alquil C_{1-4} arilo C_6 , un grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_6 o un grupo aril C_6 alquilo C_{1-4} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (III) y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo arilo C_6 (un grupo fenilo). Ejemplos de grupo alquilo C_{1-4} son grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo *n*-butilo y grupo *terc.*-butilo.
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (III) y G^{31} a G^{33} son independientemente un grupo alquilo C_{1-4} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno, G^2 es un grupo de fórmula (III) y G^{31} y G^{33} son un grupo arilo C_6 (un grupo fenilo) y G^{32} es grupo alquilo C_{1-2} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 y G^2 , tomados juntos para formar un grupo de fórmula (IV), y G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} .
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y cada uno de G^1 y G^2 , tomados juntos para formar un grupo de fórmula (IV), en donde cada uno de G^{41} a G^{46} es un átomo de hidrógeno.
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál tiene la fórmula química (I') y G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (V). Además, cada uno de G^{51} a G^{53} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo metoxi. Una realización más preferida es aquella en la que G^1 es un átomo de hidrógeno y G^2 es un grupo de fórmula (V), en donde cada uno de G^{51} a G^{53} es un átomo de hidrógeno y G^{53} es un grupo 4-metilo.
- Una realización preferida es aquella en la que el reactivo quirál se selecciona de uno de **III-a, III-b, V-a, VII-a, VII-b, IX-a, IX-b, XI-a, XIII-a y XIII-b**:

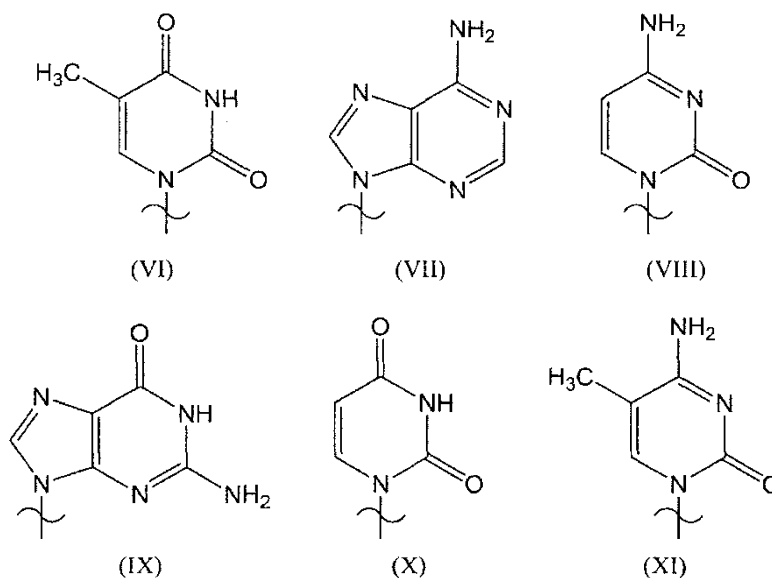
(S)-2-(metildifenilsilil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(III-a)
(R)-2-(metildifenilsilil)-1-((R)-1-pirrolidin-2-il)etanol	(III-b)
(S)-2-(trimetilsilil)-1-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanol	(V-a)
(R)-2,2-difenil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(VII-a)
(S)-2,2-difenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(VII-b)
(R)-2-(4-nitrofenil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(IX-a)
(S)-2-(4-nitrofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(IX-b)
(R)-(9H-fluoren-9-il)((S)-pirrolidin-2-il)metanol	(XI-a)
(S)-2-tosil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol	(XIII-a)
(R)-2-tosil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol	(XIII-b)

- El reactivo quirál reacciona con un ácido nucleico o ácido nucleico modificado para ser un grupo auxiliar asimétrico. Un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita, que es un compuesto intermedio de la fabricación de un derivado de oligonucleótido modificado con átomo de fósforo estereocontrolado, se obtiene mediante la reacción de un reactivo quirál con un ácido nucleico o ácido nucleico modificado.
- El segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita que está representado por la fórmula (Va) o (Vb) según se define en la reivindicación 5. Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) se conocen como

monómeros que se utilizan en la síntesis de derivados de oligonucleótidos. Estos compuestos también se conocen como monómeros de oxazafosfolidina. Los restos de azúcar de los compuestos representados por la fórmula (Vb) se conocen como BNA y LNA (cuando R^3 es un grupo metileno).



En las fórmulas (Va) y (Vb), G^1 a G^4 son iguales que arriba, G^5 es un grupo protector del grupo hidroxilo y Bs es un grupo seleccionado de los grupos representados por las fórmulas (VI) a (XI) o derivados de los mismos.



Ejemplos de Bs son una adenina, una timina, una citosina, una guanina, un uracilo, una 5-metilcitosina o un derivado de los mismos.

R^2 es hidrógeno, -OH, -SH, $-NR^dR^d$, $-N_3$, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil- Y^1 -, alquenil- Y^1 -, alquinil- Y^1 -, aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, $-OR^b$ o $-SR^b$, en donde R^b es un resto de bloqueo.

Y^1 es O, NR^d , S o Se.

R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo, sililo sustituido, carbamato, $-P(O)(R^e)_2$ o $-HP(O)(R^e)$.

R^e es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, alquil- Y^2 -, alquenil- Y^2 -, alquinil- Y^2 -, aril- Y^2 - o heteroaril- Y^2 - o un catión que es Na^+ , Li^+ o K^+ .

Y^2 es O, NR^d o S.

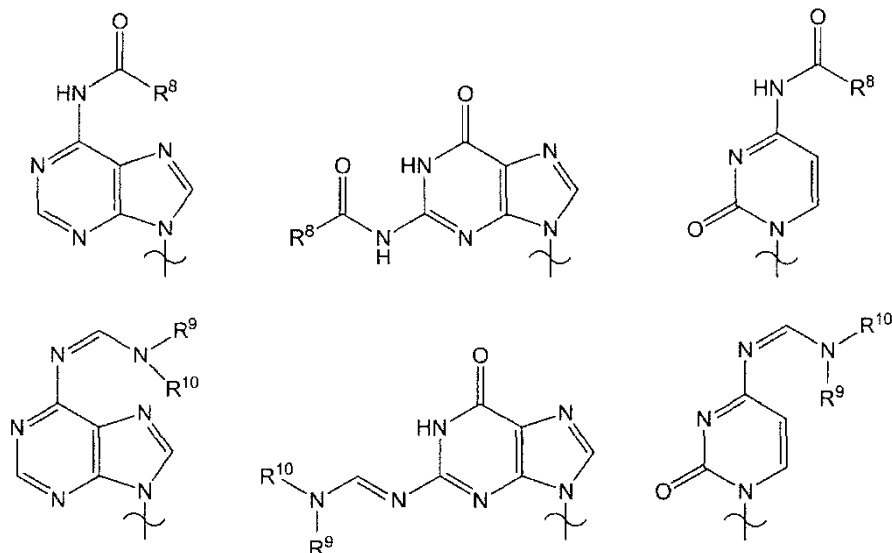
Ejemplos preferidos de alquilo son el grupo alquilo C_{1-10} , ejemplos preferidos de alquenilo son alquenilo C_{2-10} , ejemplos preferidos de alquinilo son alquinilo C_{2-10} , ejemplos preferidos de arilo son arilo C_{6-14} y ejemplos preferidos de heteroarilo son heteroarilo C_{6-14} .

R^3 es un grupo representado por $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2NH-$ o $-CH_2N(CH_3)-$.

Ejemplos de G^5 son tritilo, 4-monometoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, 9-fenilxantin-9-ilo (pixilo) y 9-(p -metoxifenil)xantin-9-ilo (MOX).

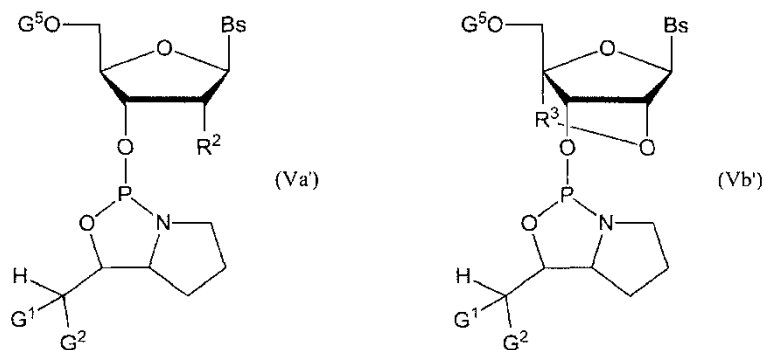
Los Bs son una adenina, una timina, una citosina, una guanina o un derivado de los mismos. Los Bs son una nucleobase o una nucleobase modificada. Los ejemplos de los derivados son los descritos en el documento JP 2005-89441 A y se representan como sigue.

5



10 En la fórmula anterior, cada uno de R^8 a R^{10} es independientemente alquilo C_{1-10} , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_6-C_{10} o aril C_6-C_{10} oxialquilo. Ejemplos preferidos de R^8 son metilo, isopropilo, fenilo, bencilo y fenoximetilo. Ejemplos preferidos de R^9 y R^{10} son grupos alquilo C_{1-4} .

15 Una realización preferida del segundo aspecto es aquella en la que el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula (Va') o (Vb').



20 En la fórmula (Va') y (Vb'), G^1 , G^2 , G^5 , Bs, R^2 y R^3 son iguales que arriba. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita es un monómero quiral que se utiliza para producir nucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados y derivados de oligonucleótidos.

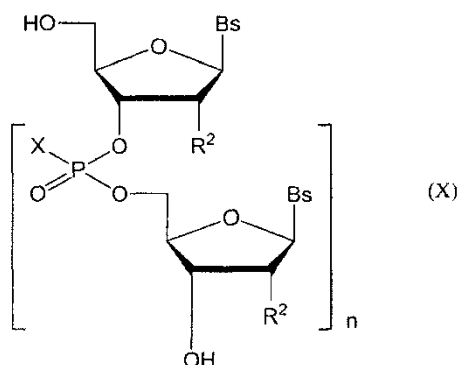
25 Ejemplos preferidos de los derivados de nucleósido 3'-fosforamidita están representados por la fórmula **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **9a**, **9b**, **10a**, **10b**, **11a**, **11b**, **12a**, **12b**, **13a**, **13b**, **14a**, **14b**, **15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, **17b**, **18a**, **18b**, **19a**, **19b**, **20a**, **20b**, **21a**, **21b**, **22a**, **22b**, **23a**, **23b**, o **24a**. Estas fórmulas se describen en la sección Experimental.

DMTr representa un grupo 4,4'-dimetoxitritilo y TOM representa un grupo triisopropilsiloximetilo.

30 Los ejemplos de utilizar el derivado de nucleósido 3'-fosforamidito se describen, *p. ej.*, en el documento JP 2005-89441 A. Repitiendo las etapas de condensación y desprotección, es posible alargar la cadena de derivados de oligonucleótidos como se describe allí.

La fórmula de un derivado de oligonucleótido de este tipo se muestra en la fórmula (X).

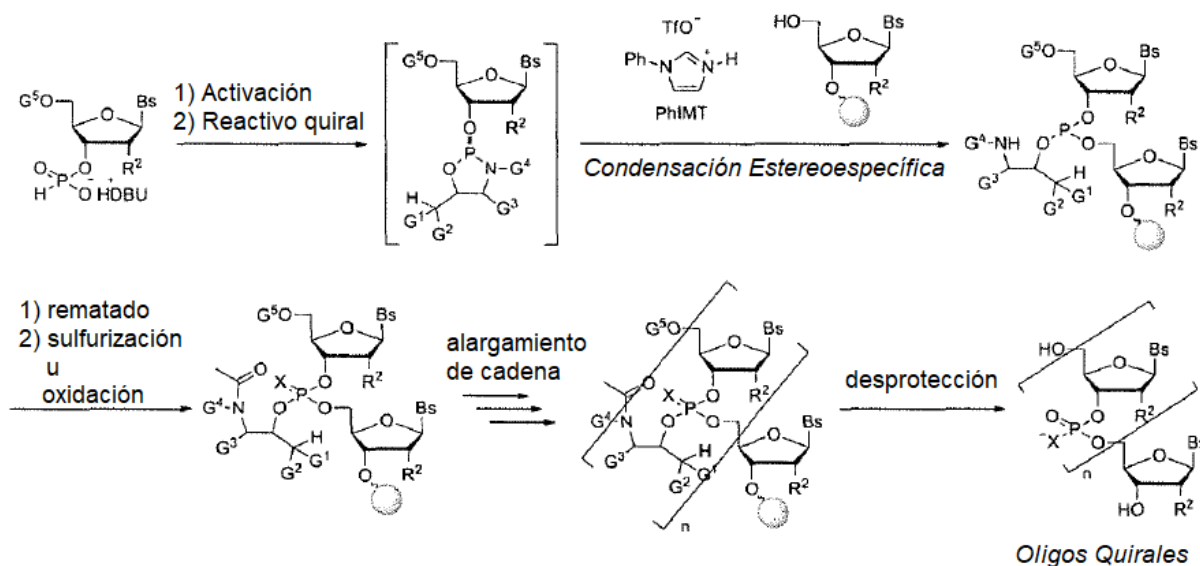
35



En la fórmula (X), X representa sulfuro (= S), alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃tio, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀oxialquilo. Preferiblemente, X representa sulfuro (= S). "n" es un número entero que representa de 1 a 150, de 1 a 100, de 1 a 50 o de 1 a 30. "n" puede ser preferiblemente de 2 a 100, preferiblemente de 10 a 100, preferiblemente de 10 a 50 y más preferiblemente de 15 a 30.

El tercer aspecto de la invención se refiere a un método para la síntesis de un derivado de oligonucleótido modificado con un átomo de fósforo estereocontrolado según se define en la reivindicación 8. La primera etapa es una etapa de hacer reaccionar una molécula que comprende un resto *H*-fosfonato aquiral, el primer reactivo de activación y un reactivo quiral o una sal del mismo para formar un monómero. El reactivo quiral tiene la fórmula química (I) o (I') y el monómero puede estar representado por las fórmulas (Va), (Vb), (Va') o (Vb'). El monómero reacciona con el segundo reactivo activador y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado. La siguiente etapa es una etapa de convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral. El método se basa básicamente en la divulgación del documento WO 2010/064146. Es decir, los etapas fundamentales se describen como ruta A y ruta B en el mismo. En el método se utiliza el reactivo quiral de la presente invención.

El primer esquema se refiere a la síntesis de Oligos Quirales.



Etapa de Activación

Se trata un resto de *H*-fosfonato aquiral con el primer reactivo de activación para formar el primer compuesto intermedio. En una realización, el primer reactivo activador se añade a la mezcla de reacción durante la etapa de condensación. El uso del primer reactivo de activación depende de las condiciones de reacción tales como los disolventes que se utilizan para la reacción. Ejemplos del primer reactivo activador son fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, carbonato de bis(triclorometilo) (BTC), cloruro de oxalilo, Ph₃PCl₂, (PhO)₃PCl₂, cloruro *N,N'*-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BopCl), hexafluorofosfato de 1,3-dimetil-2-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-il)-2-pirrolidin-1-il-1,3,2-diazafosfolidinio (MNTP) o hexafluorofosfato de 3-nitro-1,2,4-triazol-1-il-tris(pirrolidin-1-il)fosfonio (PyNTP).

El ejemplo de resto de *H*-fosfonato aquiral es un compuesto mostrado en el Esquema anterior. DBU representa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. H⁺DBU puede ser, por ejemplo, ion amonio, ion alquilamonio, ion iminio heteroaromático o ion iminio heterocíclico, cualquiera de los cuales es primario, secundario, terciario o cuaternario, o un ion metálico monovalente.

Reacción con Reactivo Quiral

Después de la primera etapa de activación, el resto de *H*-fosfonato aquiral activado reacciona con un reactivo quiral, que está representado por la fórmula (I) o (I'), para formar un compuesto intermedio quiral de fórmula (Va), (Vb), (Va') o (Vb').

Etapas de Condensación Estereoespecífica

Un compuesto intermedio quiral de Fórmula Va ((Vb), (Va') o (Vb')) se trata con el segundo reactivo activador y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado. El nucleósido puede solidificarse. Ejemplos del segundo reactivo activador son 4,5-dicianoimidazol (DCI), 4,5-dicloroimidazol, triflato de 1-fenilimidazol (PhIMT), triflato de bencimidazol (BIT), benzotriazol, 3-nitro-1,2,4-triazol (NT), tetrazol, 5-etiltiotetrazol (ETT), 5-benciltiotetrazol (BTT), 5-(4-nitrofenil)tetrazol, triflato de *N*-cianometilpirrolidinio (CMPT), triflato de *N*-cianometilpiperidinio, triflato de *N*-cianometildimetilamonio. Un compuesto intermedio quiral de fórmula Va ((Vb), (Va') o (Vb')) se puede aislar como un monómero. Habitualmente, el compuesto intermedio quiral de Va ((Vb), (Va') o (Vb')) no se aísla y se somete a una reacción en el mismo recipiente con un nucleósido o nucleósido modificado para proporcionar un compuesto de fosfito quiral, un compuesto intermedio condensado. En otras realizaciones, cuando el método se realiza mediante síntesis en fase sólida, el soporte sólido que comprende el compuesto se separa por filtración de productos secundarios, impurezas y/o reactivos.

Etapas de rematado

Si el ácido nucleico final es más grande que un dímero, el resto -OH que no ha reaccionado se remata con un grupo bloqueante y el auxiliar quiral en el compuesto también se puede rematar con un grupo bloqueante para formar un compuesto intermedio condensado rematado. Si el ácido nucleico final es un dímero, entonces no es necesario la etapa de rematado.

Etapas de Modificación

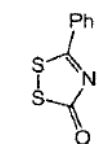
El compuesto se modifica por reacción con un electrófilo. El compuesto intermedio condensado rematado se puede ejecutar en la etapa de modificación. En algunas realizaciones del método, la etapa de modificación se realiza utilizando un electrófilo de azufre, un electrófilo de selenio o un agente boronante. Los ejemplos preferidos de etapas de modificación son las etapas de oxidación y sulfuración.

En algunas realizaciones del método, el electrófilo de azufre es un compuesto que tiene una de las siguientes fórmulas:



Z¹ y Z² son independientemente alquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, amida, imida o tiocarbonilo, o Z¹ y Z² se toman juntos para formar un anillo alicíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, que puede estar sustituido o no sustituido; V es SO₂, O o NR^f; y R^f es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o arilo.

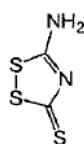
En algunas realizaciones del método, el electrófilo de azufre es un compuesto de la siguiente Fórmula A, B, C, D, E o F:



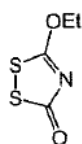
Fórmula A



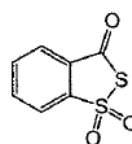
Fórmula B



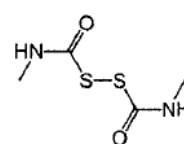
Fórmula C



Fórmula D

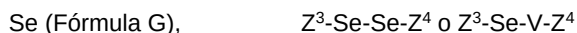


Fórmula E



Fórmula F

En algunas realizaciones del método, el electrófilo de selenio es un compuesto que tiene una de las siguientes fórmulas:

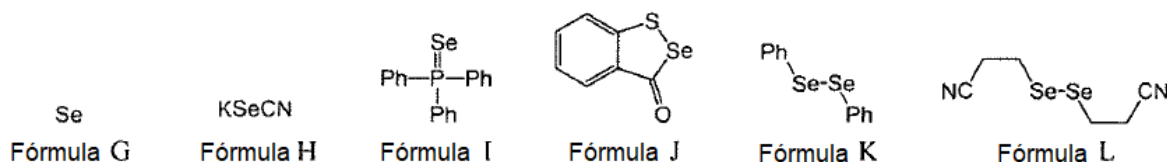


Z³ y Z⁴ son independientemente alquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, amida, imida o tiocarbonilo, o Z³ y Z⁴ se toman juntos para formar

un anillo alicíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, que puede estar sustituido o no sustituido; V es SO₂, O o NR^f; y R^f es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o arilo.

En algunas realizaciones del método, el electrófilo de selenio es un compuesto de Fórmula G, H, I, J, K o L.

5



En algunas realizaciones del método, el agente boronante es borano-*N,N*-diisopropiletilamina (BH₃ DIPEA), borano-piridina (BH₃ Py), borano-2-cloropiridina (BH₃ CPy), borano-anilina (BH₃ An), borano-tetrahidrofurano (BH₃ THF), o borano-sulfuro de dimetilo (BH₃ Me₂S).

10

En algunas realizaciones del método, el etapa de modificación es la etapa de oxidación. La etapa de oxidación se describe, *p. ej.*, en los documentos JP 2010-265304 A y WO2010/064146.

15 Ciclo de Alargamiento de Cadena y Etapa de Desprotección

El compuesto intermedio condensado rematado se desbloquea para eliminar el grupo de bloqueo en el extremo 5' de la cadena de ácido nucleico en crecimiento para proporcionar un compuesto. Opcionalmente, se permite que el compuesto vuelva a entrar en el ciclo de alargamiento de la cadena para formar un compuesto intermedio condensado, un compuesto intermedio condensado rematado, un compuesto intermedio condensado rematado modificado y un compuesto intermedio rematado modificado 5'-desprotegido. Después de al menos una ronda de ciclo de alargamiento de la cadena, el compuesto intermedio rematado modificado 5'-desprotegido se desbloquea adicionalmente mediante la eliminación del ligando auxiliar quiral y otros grupos protectores, *p. ej.*, nucleobase, nucleobase modificada, azúcar y grupos protectores de azúcar modificado, para proporcionar un ácido nucleico. En otras realizaciones, el nucleósido que comprende un resto 5'-OH es un compuesto intermedio de un ciclo de alargamiento de cadena anterior tal como se describe en esta memoria. En aún otras realizaciones, el nucleósido que comprende un resto 5'-OH es un compuesto intermedio obtenido a partir de otro método de síntesis de ácido nucleico conocido. En realizaciones en las que se utiliza un soporte sólido, el ácido nucleico modificado con átomo de fósforo se escinde luego del soporte sólido. En determinadas realizaciones, los ácidos nucleicos se dejan unidos al soporte sólido con fines de purificación y luego se escinden del soporte sólido después de la purificación.

30

Basado en el presente método, es posible utilizar materiales estables y disponibles comercialmente como materiales de partida. Es posible producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados utilizando un material de partida aquiral.

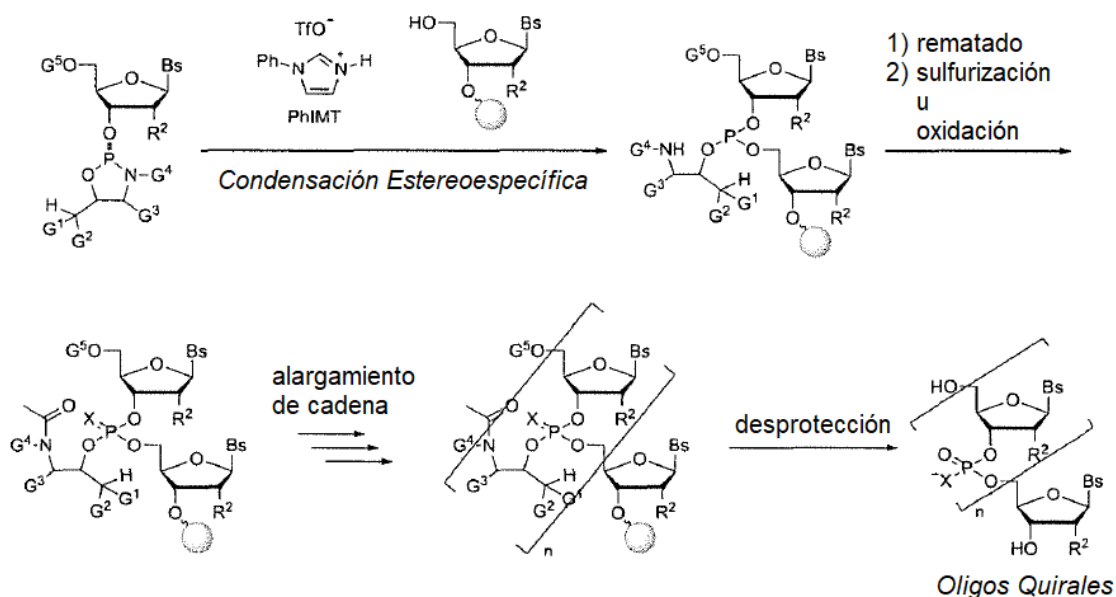
35

Como se muestra en un ejemplo de trabajo, el método de la presente invención no provoca degradaciones bajo las etapas de desprotección. Además, el método no requiere agentes de terminación de cadena especiales para producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo.

El cuarto aspecto de la invención se refiere a un método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con un átomo de fósforo estereocontrolados utilizando un monómero quiral según se define en la reivindicación 11. La primera etapa es hacer reaccionar un derivado de nucleósido 3'-fosforamida que está representado por la fórmula (Va), (Vb), (Va') o (Vb') con el segundo reactivo activador y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado. La segunda etapa es convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral.

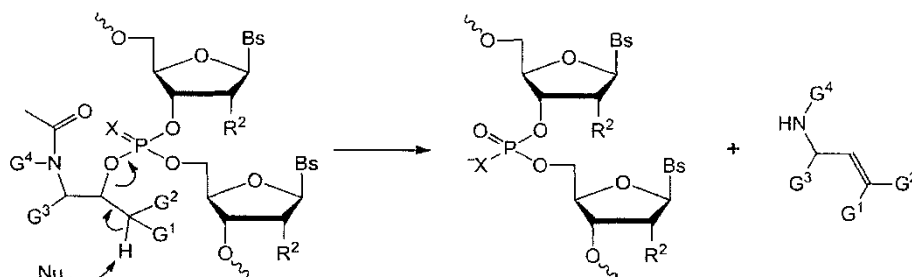
45

El segundo Esquema se refiere a la síntesis de Oligos Quirales utilizando un monómero de Fórmula Va ((Vb), (Va') o (Vb')). El segundo Esquema basado en el método descrito en el documento JP 2005-89441 A.



Las condiciones detalladas del esquema anterior son similares a las del primer esquema. El material de partida de fórmula Va (Vb), especialmente de fórmula Va' (o Vb'), es químicamente estable. Como se muestra en un ejemplo de trabajo, el método de la presente invención no provoca degradaciones bajo las etapas de desprotección. Además, el método no requiere agentes de terminación de cadena especiales para producir derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo.

El mecanismo para la eliminación de auxiliares se muestra como sigue:



En el esquema anterior, Nu representa Nucleófilo. Se cree que el mecanismo anterior es diferente del mecanismo previo para la eliminación de auxiliares.

[EJEMPLOS]

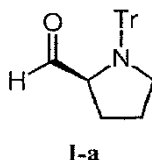
Abreviaturas

- ac: acetilo
- bz: benzoilo
- CSO: (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCA: ácido dicloroacético
- DCM: diclorometano, CH₂Cl₂
- DMTr: 4,4'-dimetoxitritilo
- Tr: tritilo, trifenilmetilo
- Melm: N-metilimidazol
- NIS: N-yodosuccinimida
- pac: fenoxiacetilo
- Ph: fenilo
- PhIMT: triflato de N-fenilimidazolio
- POS: 3-fenil-1,2,4-ditiazolin-5-ona
- TBS: *terc.*-butildimetilsililo
- TBDPS: *terc.*-butildifenilsililo

TOM: triisopropilsiloximetilo
TFA: ácido trifluoroacético

[Ejemplo 1]

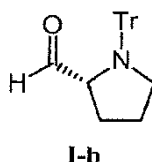
(S)-1-tritilpirrolidin-2-carbaldehído (I-a).



Compuesto I-a se sintetizó a partir de L-prolina de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Guga, P. Curr. Top. Med.Chem. 2007, 7, 695-713.).

[Ejemplo 2]

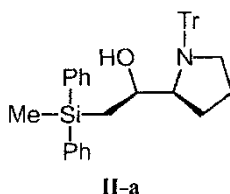
(R)-1-tritilpirrolidin-2-carbaldehído (I-b).



Compuesto I-b se sintetizó a partir de D-prolina de una manera similar al compuesto I-a.

[Ejemplo 3]

(S)-2-(metildifenilsilil)-1-((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (II-a).

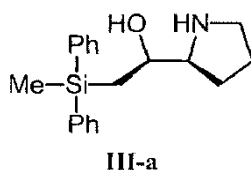


A una solución de cloruro de metildifenilsililmetil magnesio en THF, preparada a partir de clorometildifenilmetilsilano (4,02 g, 16,3 mmol) y magnesio (402 mg, 16,3 mmol) en THF (14 mL) se añadió solución de I-a (2,79 g, 8,14 mmol) en THF (30 mL). con enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 1,5 h con enfriamiento con hielo, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) a la mezcla de reacción a 0 grados C y se realizó la extracción con dietil éter (100 mL) tres veces. El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, proporcionando II-a en forma de una espuma incolora (3,91 g, 87%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,08 (25H, m), 4,33-4,23 (1H, m), 3,16-2,89 (3H, m), 2,84 (1H, s), 1,70-1,54 (1H, m), 1,35 (1H, dd, J = 14,7, 6,3Hz), 1,10 (1H, dd, J = 14,7, 8,1Hz), 1,18-1,05 (1H, m), 1,04-0,90 (1H, m), 0,34 (3H, s), -0,17- -0,36 (1H, m).

[Ejemplo 4]

(S)-2-(metildifenilsilil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol (III-a).



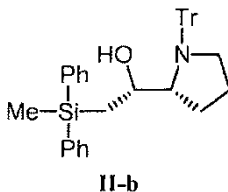
II-a (3,91 g, 7,06 mmol) se disolvió en DCA al 3% en DCM (70 mL) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió NaOH 1 M (200 mL) y la extracción se realizó con DCM (100 mL) tres veces. El extracto

combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, proporcionando **III-a** en forma de un aceite amarillo (1,99 g, 90%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,52 (5H, m), 7,38-7,33 (5H, m), 3,77 (1H, ddd, $J = 8,9, 5,4, 3,5\text{Hz}$), 3,01 (1H, dt, $J = 7,4, 3,6\text{Hz}$), 2,97-2,79 (2H, m), 2,27 (2H, s a), 1,76-1,53 (4H, m), 1,38 (1H, dd, $J = 15,0, 9,0\text{Hz}$), 1,24 (1H, dd, $J = 15,0, 5,4\text{Hz}$), 0,65 (3H, s); ^{13}C RMN (100,4 MHz, CDCl_3) δ 137,4, 137,1, 134,6, 134,5, 129,1, 127,8, 69,5, 64,1, 47,0, 25,8, 24,0, 19,6, -3,4. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,18, encontrado 312,06.

[Ejemplo 5]

(R)-2-(metildifenilsilil)-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (II-b).

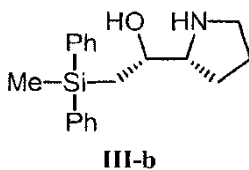


Compuesto **II-bse** obtuvo utilizando **I-b** en lugar de **I-a** de una manera similar al compuesto **II-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,12 (25H, m), 4,33-4,24 (1H, m), 3,16-2,89 (3H, m), 2,86 (1H, s a), 1,69-1,52 (1H, m), 1,35 (1H, dd, $J = 14,4, 6,0\text{Hz}$), 1,10 (1H, dd, $J = 14,4, 8,4\text{Hz}$), 1,18-1,05 (1H, m), 1,03-0,89 (1H, m), 0,33 (3H, s), -0,19- -0,39 (1H, m); ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ 144,5, 137,5, 136,8, 134,6, 134,3, 129,8, 129,0, 127,8, 127,7, 127,4, 126,1, 77,9, 71,7, 65,1, 53,5, 25,0, 24,8, 19,6, -4,0. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,29, encontrado 554,09.

[Ejemplo 6]

(R)-2-(metildifenilsilil)-1-((R)-1-pirrolidin-2-il)etanol (III-b).

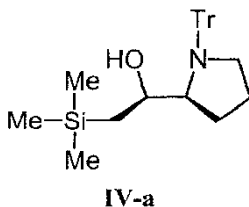


Compuesto **III-bse** obtuvo utilizando **II-b** en lugar de **II-a** de una manera similar al compuesto **III-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,52 (5H, m), 7,38-7,33 (5H, m), 3,78 (1H, ddd, $J = 9,0, 5,1, 3,6\text{Hz}$), 3,00 (1H, dt, $J = 7,4, 3,3\text{Hz}$), 2,97-2,78 (2H, m), 2,19 (2H, s a), 1,76-1,53 (4H, m), 1,38 (1H, dd, $J = 14,6, 9,0\text{Hz}$), 1,24 (1H, dd, $J = 14,6, 5,1\text{Hz}$), 0,66 (3H, s); ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ 137,5, 137,1, 134,5, 134,4, 129,0, 127,7, 69,2, 64,2, 46,9, 25,8, 24,0, 19,7, -3,4. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,18, encontrado 312,09.

[Ejemplo 7]

(S)-2-(trimetilsilil)-1-((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (IV-a).

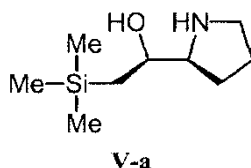


Compuesto **IV-ase** obtuvo utilizando "clorometiltrimetilsilano" en lugar de "clorometildifenilmetilsilano" de una manera similar al compuesto **II-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,51 (5H, m), 7,31-7,14 (10H, m), 4,13 (1H, dt, $J = 7,5, 3,0\text{Hz}$), 3,39-3,31 (1H, m), 3,20-2,99 (2H, m), 2,84 (1H, s), 1,74-1,57 (1H, m), 1,29-1,10 (2H, m), 0,74 (1H, dd, $J = 14,4, 7,2\text{Hz}$), 0,46 (1H, dd, $J = 14,4, 7,2\text{Hz}$), -0,15 (9H, s). MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,26, encontrado 430,09.

[Ejemplo 8]

(S)-2-(trimetilsilil)-1-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanol (IV-a).

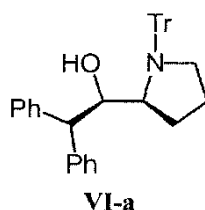


Compuesto **V-a** se obtuvo utilizando **IV-a** en lugar de **II-a** de una manera similar al compuesto **III-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,76 (1H, ddd, $J = 8,8, 5,7, 3,3\text{Hz}$), 3,08 (1H, dt, $J = 7,8, 3,3\text{Hz}$), 3,02-2,87 (2H, m), 2,48 (2H, s a), 1,81-1,58 (4H, m), 0,83 (1H, dd, $J = 14,7, 8,7\text{Hz}$), 0,68 (1H, dd, $J = 14,7, 6,0\text{Hz}$), 0,05 (9H, s); ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ 69,6, 64,3, 46,9, 25,8, 23,9, 22,0, -0,8. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,15, encontrado 188,00.

[Ejemplo 9]

(R)-2,2-difenil-1-((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (VI-a).

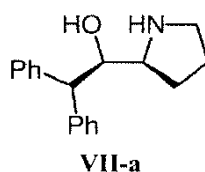


A una solución de difenilmetano (6,7 mL, 40 mmol) en THF anhidro (36 mL) se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (solución 1,67 M de Hexano, 24 mL, 40 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla se añadió lentamente **I-a** (3,41 g, 10 mmol), que se secó mediante co-evaporaciones repetidas con tolueno, en THF anhidro (40 mL) a 0 grados C y se continuó agitando durante 45 min. Luego se añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y Et_2O (100 mL), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 100 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **VI-a** (1,41 g, 28%) en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,01 (23H, m), 6,67-6,61 (2H, m), 4,80 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,63 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,36-3,27 (1H, m), 3,23-3,09 (1H, m), 3,02-2,89 (1H, m), 2,66 (1H, s), 1,90-1,75 (1H, m), 1,32-1,04 (2H, m), 0- -0,18 (1H, m).

[Ejemplo 10]

(R)-2,2-difenil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol (VII-a).

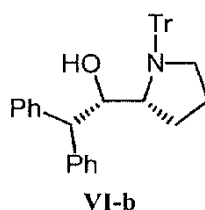


Compuesto **VII-a** se obtuvo utilizando **VI-a** en lugar de **II-a** de una manera similar al compuesto **III-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,38 (2H, m), 7,33-7,14 (8H, m), 4,46 (1H, dd, $J = 9,9, 3,3\text{Hz}$), 3,91 (1H, d, $J = 9,9\text{Hz}$), 3,02-2,88 (2H, m), 2,81-2,69 (1H, m), 2,52 (2H, s a), 1,88-1,56 (4H, m); ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ 142,3, 142,0, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 126,5, 126,4, 73,5, 60,1, 55,8, 46,6, 25,8, 23,4. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,17, encontrado 268,06.

[Ejemplo 11]

(S)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (VI-b).

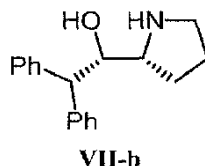


Compuesto **VI-bse** obtuvo utilizando **I-b** en lugar de **I-a** de una manera similar al compuesto **VI-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,37 (6H, m), 7,30-7,01 (17H, m), 6,66-6,61 (2H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,8Hz), 3,63 (1H, d, J = 10,8Hz), 3,36-3,28 (1H, m), 3,22-3,09 (1H, m), 3,01-2,89 (1H, m), 2,66 (1H, s), 1,90-1,75 (1H, m), 1,29-1,04 (2H, m), 0,00-0,19 (1H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 144,2, 142,9, 141,6, 130,0, 128,5, 128,4, 127,9, 127,8, 127,4, 126,4, 126,2, 77,9, 75,9, 61,9, 55,4, 53,4, 24,7, 24,5. MALDI TOF-MS *m/z* Calculado para C₃₇H₃₆NO [M+H]⁺ 510,28, encontrado 510,11.

[Ejemplo 12]

(S)-2,2-difenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol (VII-b).

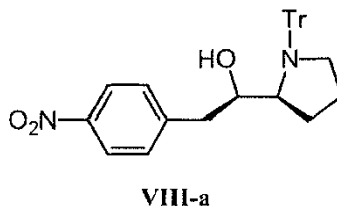


Compuesto **VII-bse** obtuvo utilizando **VI-b** en lugar de **VI-a** de una manera similar al compuesto **VII-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,14 (10H, m), 4,45 (1H, dd, J = 9,9, 3,3Hz), 3,91 (1H, d, J = 9,9Hz), 3,00-2,89 (2H, m), 2,82-2,71 (1H, m), 2,40 (2H, s a), 1,87-1,55 (4H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 142,3, 142,0, 128,5, 128,3, 128,1, 126,3, 126,2, 73,4, 60,1, 55,9, 46,5, 25,8, 23,5. MALDI TOF-MS *m/z* Calculado para C₁₈H₂₂NO [M+H]⁺ 268,17, encontrado 268,03.

[Ejemplo 13]

(R)-2-(4-nitrofenil)-1-((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (VIII-a).

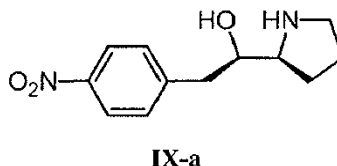


Compuesto **VIII-ase** obtuvo utilizando "cloruro de 4-nitrobencilo" en lugar de "difenilmetano" de una manera similar al compuesto **VI-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,03 (2H, m), 7,49-7,43 (6H, m), 7,28-7,09 (11H, m), 4,23 (1H, ddd, J = 8,3, 5,6, 3,0Hz), 3,43-3,33 (1H, m), 3,23-3,11 (1H, m), 3,07-2,96 (1H, m), 2,83 (1H, s a), 2,74 (1H, dd, J = 13,8, 8,4Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,8, 5,1Hz), 1,83-1,67 (1H, m), 1,41-1,17 (2H, m), 0,27-0,08 (1H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 147,3, 146,3, 144,3, 129,8, 129,6, 127,5, 126,3, 123,4, 77,9, 74,8, 63,5, 53,2, 39,5, 25,0, 24,9. MALDI TOF-MS *m/z* Calculado para C₃₁H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺ 479,23, encontrado 479,08.

[Ejemplo 14]

(R)-2-(4-nitrofenil)-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol (IX-a).

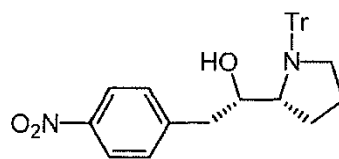


Compuesto **IX-ase** obtuvo utilizando **VIII-a** en lugar de **VI-a** de una manera similar al compuesto **VII-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,7Hz), 3,86-3,79 (1H, m), 3,16-3,07 (1H, m), 2,99-2,68 (6H, m), 1,84-1,68 (4H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 147,4, 146,2, 129,9, 123,2, 72,4, 62,0, 46,6, 40,4, 25,7, 24,4. MALDI TOF-MS *m/z* Calculado para C₁₂H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 237,12, encontrado 237,01.

[Ejemplo 15]

(S)-2-(4-nitrofenil)-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (VIII-b).

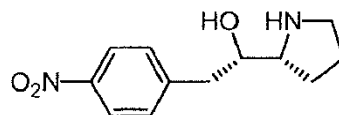
**VIII-b**

Compuesto **VIII-b** se obtuvo utilizando **I-b** en lugar de **I-a** de una manera similar al compuesto **VIII-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,04 (2H, m), 7,49-7,43 (6H, m), 7,28-7,09 (11H, m), 4,22 (1H, ddd, J = 8,4, 5,6, 3,0Hz), 3,43-3,33 (1H, m), 3,24-3,10 (1H, m), 3,08-2,94 (1H, m), 2,81 (1H, s a), 2,75 (1H, dd, J = 14,0, 8,1Hz), 2,49 (1H, dd, J = 14,0, 5,1Hz), 1,81-1,67 (1H, m), 1,40-1,16 (2H, m), 0,26-0,09 (1H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 147,3, 144,3, 129,8, 129,6, 129,4, 126,3, 123,5, 77,9, 74,8, 63,5, 53,2, 39,5, 25,0, 24,9. MALDI TOF-MS m/z Calculado para C₃₁H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺ 479,23, encontrado 479,08.

[Ejemplo 16]

(S)-2-(4-nitrofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol (IX-b).

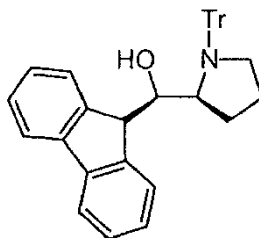
**IX-b**

Compuesto **IX-b** se obtuvo utilizando **VIII-b** en lugar de **VIII-a** de una manera similar al compuesto **IX-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19-8,13 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 3,83 (1H, ddd, J = 7,7, 5,4, 3,9Hz), 3,14 (1H, dt, J = 7,7, 3,9Hz), 3,01-2,87 (2H, m), 2,83 (1H, d, J = 3,3Hz), 2,81 (1H, s), 2,62 (2H, s a), 1,79-1,72 (4H, m); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 147,3, 146,5, 130,0, 123,5, 72,7, 61,7, 46,7, 40,1, 25,8, 24,2. MALDI TOF-MS m/z Calculado para C₁₂H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 237,12, encontrado 237,02.

[Ejemplo 17]

(R)-(9H-fluoren-9-il)((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)metanol (X-a).

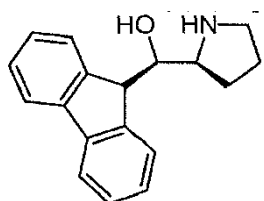
**X-a**

Compuesto **X-a** se obtuvo utilizando "fluoreno" en lugar de "difenilmetano" de una manera similar al compuesto **VI-a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,5Hz), 7,44-7,09 (18H, m), 6,87-6,62 (1H, m), 4,55-4,48 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 7,5Hz), 3,43-3,34 (1H, m), 3,18-3,06 (1H, m), 2,98-2,88 (1H, m), 2,85 (1H, s a), 1,42-1,24 (1H, m), 1,18-1,04 (1H, m), 0,53-0,39 (1H, m), -0,02- -0,20 (1H, m); MALDI TOF-MS m/z Calculado para C₃₇H₃₄NO [M+H]⁺ 508,26, encontrado 508,12.

[Ejemplo 18]

(R)-9H-fluoren-9-(S)-pirrolidin-2-il)metanol (XI-a).

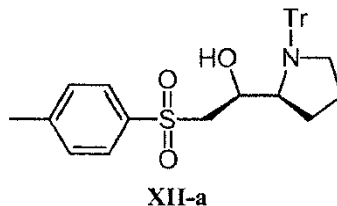
**XI-a**

Compuesto **XI-a** se obtuvo utilizando **X-a** en lugar de **II-a** de una manera similar al compuesto **III-a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,68 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,43-7,35 (2H, m), 7,34-7,25 (2H, m), 4,28 (1H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 4,03 (1H, dd, $J = 6,5, 4,2\text{Hz}$), 3,19-3,11 (1H, m), 2,97-2,88 (1H, m), 2,86-2,76 (1H, m), 2,02 (2H, s a), 1,77-1,53 (3H, m), 1,38-1,23 (1H, m); MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,15, encontrado 266,04.

[Ejemplo 19]

(S)-2-tosil-1-((S)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (XII-a).

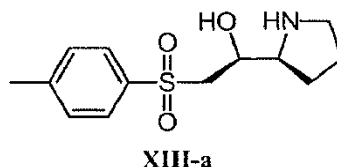


Compuesto **XII-a** se obtuvo utilizando "clorometil *p*-tolil sulfona" en lugar de "clorometildifenilmetilsilano" de una manera similar al compuesto **II-a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,48-7,44 (6H, m), 7,35 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,21-7,13 (9H, m), 4,39-4,36 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,24-3,20 (1H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 2,98-2,92 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,55-1,49 (1H, m), 1,33-1,26 (1H, m), 1,12-1,04 (1H, m), 0,22-0,14 (1H, m); ^{13}C RMN (150,9 MHz, CDCl_3) δ 144,6, 144,5, 136,3, 129,9, 129,5, 128,1, 127,5, 126,2, 78,0, 69,1, 63,9, 60,2, 52,6, 25,5, 24,7, 21,7.

[Ejemplo 20]

(S)-2-tosil-1-((S)-pirrolidin-2-il)etanol (XIII-a).

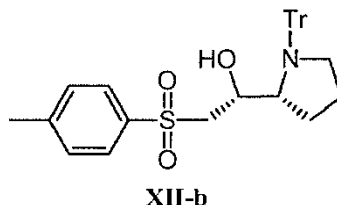


Compuesto **XIII-a** se obtuvo utilizando **XII-a** en lugar de **II-a** de una manera similar al compuesto **III-a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,01 (1H, ddd, $J = 12,0, 5,1, 3,0\text{Hz}$), 3,32 (1H, dd, $J = 14,4, 3,0\text{Hz}$), 3,25 (1H, dd, $J = 14,4, 9,0\text{Hz}$), 3,16 (1H, dt, $J = 7,8, 5,1\text{Hz}$), 2,90-2,82 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,04 (2H, s a), 1,78-1,63 (3H, m), 1,62-1,55 (1H, m); ^{13}C RMN (150,9 MHz, CDCl_3) δ 144,5, 136,7, 129,7, 127,7, 67,4, 61,8, 60,1, 46,7, 25,7, 21,4. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,12, encontrado 270,04.

[Ejemplo 2]

(R)-2-tosil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etanol (XII-b).

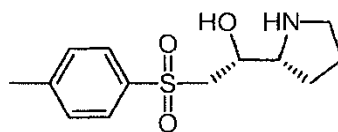


Compuesto **XII-b** se obtuvo utilizando **I-b** en lugar de **I-a** de una manera similar al compuesto **XII-a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,47-7,44 (6H, m), 7,35 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,21-7,13 (9H, m), 4,37 (1H, dt, $J = 8,6, 2,4\text{Hz}$), 3,33 (1H, s), 3,23-3,20 (1H, m), 3,19-3,12 (2H, m), 2,98-2,92 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,56-1,49 (1H, m), 1,32-1,26 (1H, m), 1,11-1,03 (1H, m), 0,23-0,15 (1H, m); ^{13}C RMN (150,9 MHz, CDCl_3) δ 144,6, 144,5, 136,3, 129,9, 129,6, 128,1, 127,6, 126,2, 78,0, 69,1, 63,9, 60,2, 52,6, 25,5, 24,7, 21,7.

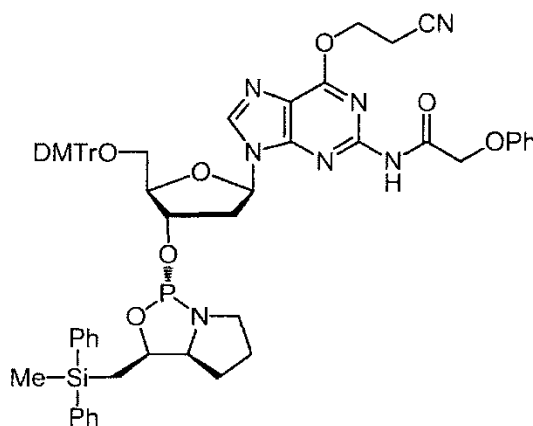
[Ejemplo 21]

(R)-2-tosil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol (XIII-b).

**XIII-b**

Compuesto **XIII-b** se obtuvo utilizando **XII-b** en lugar de **XII-a** de una manera similar al compuesto **XIII-a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,01 (1H, ddd, $J = 9,0, 5,1, 3,0\text{Hz}$), 3,32 (1H, dd, $J = 14,4, 3,0\text{Hz}$), 3,25 (1H, dd, $J = 14,4, 9,0\text{Hz}$), 3,17 (1H, dt, $J = 7,2, 5,1\text{Hz}$), 2,89-2,83 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,04 (2H, s a), 1,79-1,64 (3H, m), 1,62-1,55 (1H, m); ^{13}C RMN (150,9 MHz, CDCl_3) δ 144,8, 136,6, 129,8, 127,9, 67,7, 61,8, 60,1, 46,8, 25,9, 25,8, 21,6. MALDI TOF-MS m/z Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,12, encontrado 270,05.

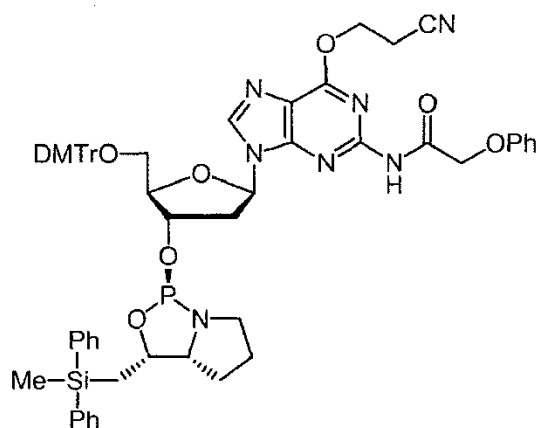
[Ejemplo 22]**Monómero de oxazafosfolidina 3a.****3a**

3a (560 mg, 1,80 mmol) se secó mediante co-evaporaciones repetidas con tolueno seco y se disolvió en dietil éter seco (0,90 mL) bajo argón. Se añadió *N*-metilmorfolina (400 μL , 3,60 mmol) a la solución y la solución resultante se añadió gota a gota a una solución de PCl_3 (160 μL , 1,80 mmol) en dietil éter seco (0,90 mL) a 0 grados C bajo argón con agitación. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El hidrocloruro de *N*-metilmorfolina resultante se eliminó mediante filtración bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el derivado de 2-cloro-1,3,2-oxazafosfolidina bruto. Los materiales brutos se disolvieron en THF recién destilado (3,6 mL) para preparar soluciones 0,5 M, que se utilizaron para sintetizar los nucleósidos 3'-*O*-oxazafosfolidinas sin purificación adicional.

5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(fenoxiacetil)-6-*O*-(cianoetil)guanosina (636 mg, 0,84 mmol) se secó mediante co-evaporaciones repetidas con tolueno seco y se disolvió en THF recién destilado (2,5 mL) bajo argón. Se añadió Et_3N (0,58 mL, 4,2 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 grados C. Una solución 0,5 M del correspondiente derivado de 2-cloro-1,3,2-oxazafosfolidina bruto en THF recién destilado (3,6 mL, 1,80 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (70 mL) y CHCl_3 (70 mL) y la capa orgánica se separó y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 70 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CHCl_3 (70 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **3a** (829 mg, 90%) en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 7,54-6,98 (24H, m), 6,81-6,73 (4H, m), 6,35 (1H, dd, $J = 8,0, 6,3\text{Hz}$), 4,89-4,73 (4H, m), 4,68 (2H, s a), 4,05-3,98 (1H, m), 3,75 (6H, s), 3,62-3,46 (1H, m), 3,41-3,20 (3H, m), 3,18-3,04 (1H, m), 3,08 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,58-2,36 (2H, m), 1,94-1,59 (2H, m), 1,56 (1H, dd, $J = 15,0, 8,7\text{Hz}$), 1,43 (1H, dd, $J = 15,0, 5,7\text{Hz}$), 1,33-1,16 (2H, m), 0,62 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 153,5 (1P, s).

[Ejemplo 23]**Monómero de oxazafosfolidina 3b.**

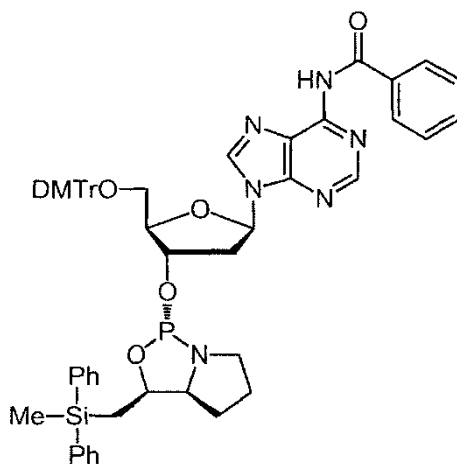
**3b**

Compuesto **3b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,54-6,96 (24H, m), 6,79-6,71 (4H, m), 6,19 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,90-4,73 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,16-4,08 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,60-3,36 (2H, m), 3,29 (1H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 3,27-3,12 (2H, m), 3,09 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,59-2,46 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,94-1,41 (5H, m), 1,36-1,18 (1H, m), 0,65 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,1 (1P, s).

[Ejemplo 24]

Monómero de oxazafosfolidina **1a**.

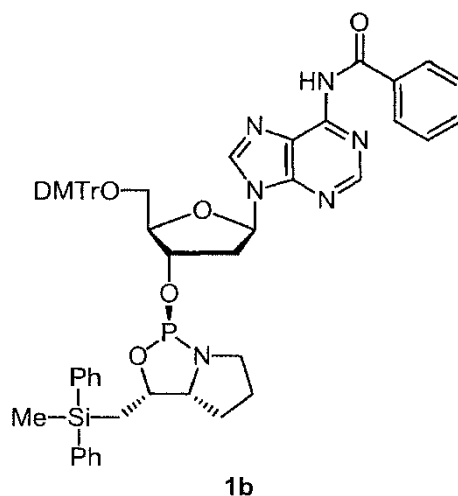
**1a**

Compuesto **1a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-6-N-(benzoyl)adenosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,04 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,62-7,15 (23H, m), 6,80-6,75 (4H, m), 6,37 (1H, dd, $J = 7,8, 6,0\text{Hz}$), 4,94-4,88 (1H, m), 4,80 (1H, ddd, $J = 12,0, 6,0, 5,4\text{Hz}$), 4,07-4,04 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,58-3,49 (1H, m), 3,41-3,34 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J = 10,8, 4,8\text{Hz}$), 3,25 (1H, dd, $J = 10,8, 4,8\text{Hz}$), 3,13-3,06 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m), 2,40-2,35 (1H, m), 1,91-1,84 (1H, m), 1,73-1,66 (1H, m), 1,56 (1H, dd, $J = 15,0, 9,0\text{Hz}$), 1,44 (1H, dd, $J = 15,0, 5,4\text{Hz}$), 1,47-1,41 (1H, m), 1,30-1,23 (1H, m), 0,63 (3H, s); ^{31}P RMN (243,0 MHz, CDCl_3) δ 151,8 (1P, s).

[Ejemplo 25]

Monómero de oxazafosfolidina **1b**.

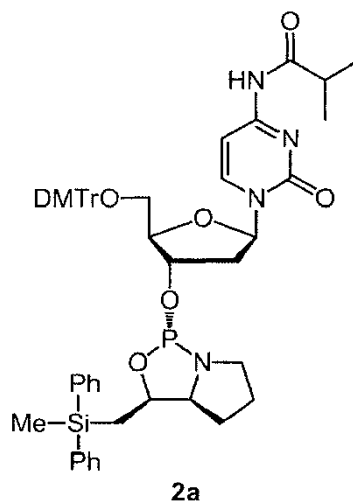


Compuesto **1b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **1a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,07-7,99 (2H, m), 7,64-7,14 (22H, m), 6,83-6,75 (4H, m), 6,25 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,86-4,75 (2H, m), 4,20-4,15 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,61-3,38 (2H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 10,2, 4,2\text{Hz}$), 3,27 (1H, dd, $J = 10,2, 4,2\text{Hz}$), 3,27-3,13 (1H, m), 2,71-2,59 (1H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,94-1,42 (5H, m), 1,36-1,20 (1H, m), 0,67 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,3 (1P, s).

[Ejemplo 26]

Monómero de oxazafosfolidina **2a**.

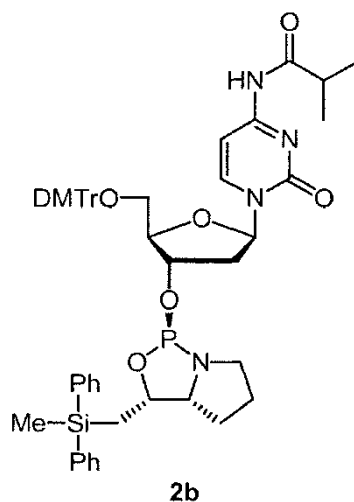


Compuesto **2a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-4-N-(isobutiril)citidina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,52-7,22 (19H, m), 7,07 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,88-6,81 (4H, m), 6,20 (1H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,81-4,64 (2H, m), 3,93-3,87 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,59-3,43 (1H, m), 3,39-3,29 (3H, m), 3,16-3,02 (1H, m), 2,69-2,52 (2H, m), 2,12-2,00 (1H, m), 1,91-1,50 (3H, m), 1,47-1,32 (2H, m), 1,27-1,16 (7H, m), 0,60 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 154,8 (1P, s).

[Ejemplo 27]

Monómero de oxazafosfolidina **2b**.

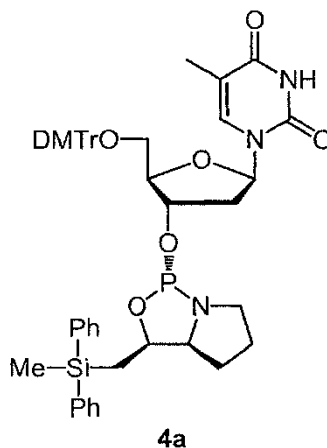


Compuesto **2b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **2a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,23 (1H, s a), 7,57-7,22 (19H, m), 7,12 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,88-6,81 (4H, m), 6,15 (1H, dd, $J = 6,6, 4,2\text{Hz}$), 4,82-4,63 (2H, m), 4,03-3,97 (1H, m), 3,80 (6H, s), 3,55-3,26 (4H, m), 3,19-3,05 (1H, m), 2,59 (1H, quintuplete, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,39-2,27 (1H, m), 2,21-2,10 (1H, m), 1,90-1,56 (3H, m), 1,50-1,32 (2H, m), 1,26-1,17 (7H, m), 0,66 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,2 (1P, s).

[Ejemplo 28]

Monómero de oxazafosfolidina 4a.

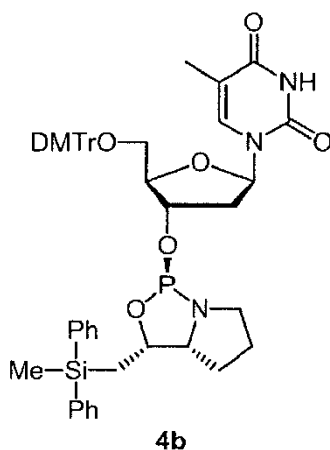


Compuesto **4a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)timidina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,23 (21H, m), 6,86-6,79 (4H, m), 6,35 (1H, dd, $J = 8,1, 5,7\text{Hz}$), 4,79-4,67 (2H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,59-3,43 (1H, m), 3,34 (1H, dd, $J = 10,5, 2,4\text{Hz}$), 3,35-3,24 (1H, m), 3,20 (1H, dd, $J = 10,5, 2,4\text{Hz}$), 3,16-3,02 (1H, m), 2,36-2,26 (1H, m), 2,15-2,02 (1H, m), 1,92-1,77 (1H, m), 1,74-1,59 (1H, m), 1,52 (1H, dd, $J = 14,7, 9,0\text{Hz}$), 1,40 (3H, s), 1,45-1,15 (3H, m), 0,60 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 153,7 (1P, s).

[Ejemplo 29]

Monómero de oxazafosfolidina 4b.

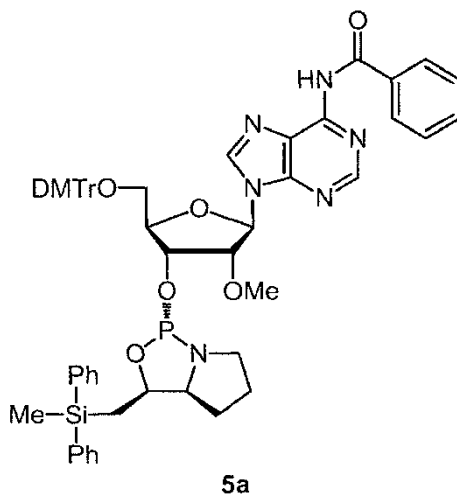


Compuesto **4b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **4a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (1H, s), 7,59-7,20 (20H, m), 6,86-6,79 (4H, m), 6,26 (1H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,78-4,65 (2H, m), 4,01-3,95 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,55-3,40 (1H, m), 3,42 (1H, dd, $J = 10,5, 2,7\text{Hz}$), 3,40-3,28 (1H, m), 3,22 (1H, dd, $J = 10,5, 3,0\text{Hz}$), 3,19-3,06 (1H, m), 2,16-1,95 (2H, m), 1,90-1,54 (3H, m), 1,49-1,35 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,34-1,17 (2H, m), 0,67 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 156,2 (1P, s).

[Ejemplo 30]

Monómero de oxazafosfolidina **5a**.

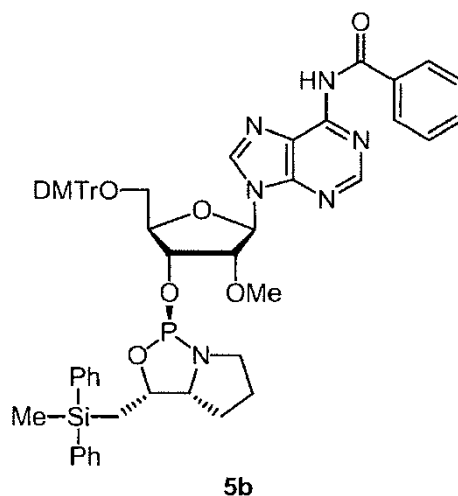


Compuesto **5a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-metil-6-N-(benzoil)adenosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,03 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,64-7,16 (23H, m), 6,79 (4H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,08 (1H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 4,91-4,81 (1H, m), 4,77-4,69 (1H, m), 4,64-4,57 (1H, m), 4,15-4,10 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,60-3,23 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,14-3,00 (1H, m), 1,90-1,19 (6H, m), 0,62 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,8 (1P, s).

[Ejemplo 31]

Monómero de oxazafosfolidina **5b**.

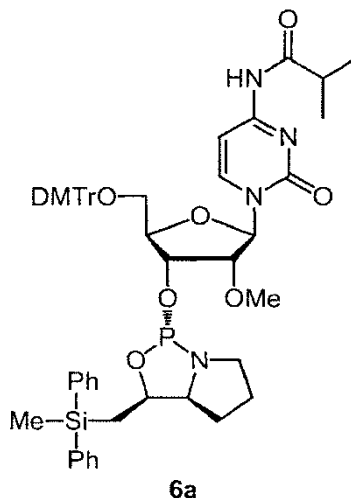


Compuesto **5b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **5a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,07-8,01 (2H, m), 7,62-7,17 (22H, m), 6,83-6,77 (4H, m), 6,12 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,84-4,73 (2H, m), 4,43 (1H, t, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,25-4,19 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,55-3,20 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,16-3,03 (1H, m), 1,90-1,17 (6H, m), 0,65 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,0 (1P, s).

[Ejemplo 32]

Monómero de oxazafosfolidina **6a**.

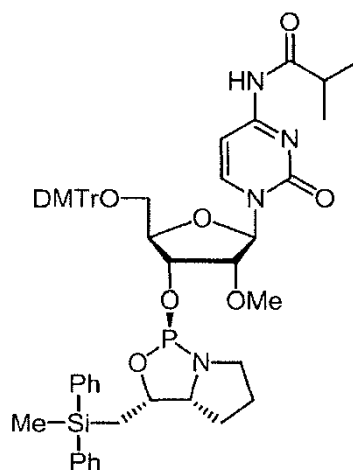


Compuesto **6a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-metil-4-N-(isobutil)citidina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,58-7,20 (19H, m), 6,96 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,90-6,82 (4H, m), 5,98 (1H, s), 4,84 (1H, dd, $J = 13,1, 7,5\text{Hz}$), 4,59 (1H, dt, $J = 8,3, 4,5\text{Hz}$), 4,19-4,13 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,78-3,72 (1H, m), 3,63-3,40 (3H, m), 3,55 (3H, s), 3,36-3,24 (1H, m), 3,09-2,95 (1H, m), 2,59 (1H, septuplete, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,85-1,53 (5H, m), 1,48-1,37 (1H, m), 1,24-1,17 (6H, m), 0,59 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,2 (1P, s).

[Ejemplo 33]

Monómero de oxazafosfolidina **6b**.

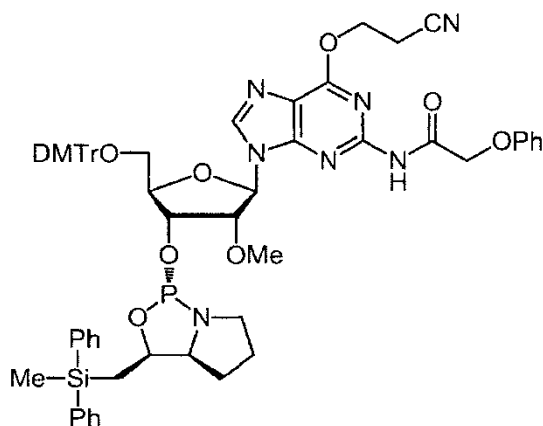
**6b**

Compuesto **6b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **6a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,57-7,23 (19H, m), 7,02 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,89-6,81 (4H, m), 5,92 (1H, s), 4,90 (1H, dt, $J = 9,0, 5,7\text{Hz}$), 4,61 (1H, dt, $J = 8,7, 4,8\text{Hz}$), 4,25-4,17 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,67 (1H, d, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,62-3,25 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,16-3,02 (1H, m), 2,58 (1H, septuplete, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,87-1,40 (6H, m), 1,26-1,14 (6H, m), 0,64 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,2 (1P, s).

[Ejemplo 34]

Monómero de oxazafosfolidina **7a**.

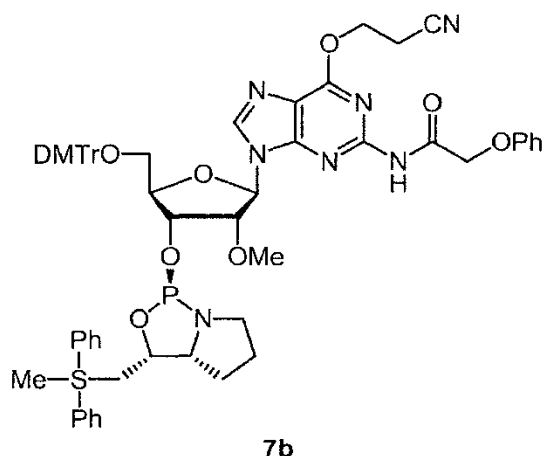
**7a**

Compuesto **7a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-metil-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (1H, s a), 8,01 (1H, s), 7,56-7,16 (24H, m), 6,83-6,74 (4H, m), 6,08 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 4,85-4,76 (1H, m), 4,84 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,65-4,56 (1H, m), 4,59 (2H, s a), 4,48 (1H, dd, $J = 6,6, 5,1\text{Hz}$), 4,09-4,05 (1H, m), 3,75 (6H, s), 3,60-3,42 (2H, m), 3,40-3,26 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,18-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,89-1,49 (3H, m), 1,48-1,16 (3H, m), 0,59 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 156,9 (1P, s).

[Ejemplo 35]

Monómero de oxazafosfolidina **7b**.

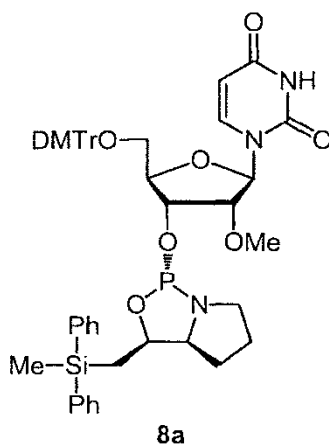


Compuesto **7b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **7a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 7,56-6,94 (24H, m), 6,84-6,71 (4H, m), 6,09 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,83-4,70 (2H, m), 4,83 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,63 (2H, s a), 4,35 (1H, t, $J = 5,0\text{Hz}$), 4,23-4,16 (1H, m), 3,75 (6H, s), 3,58-3,19 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,16-3,04 (1H, m), 3,07 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,90-1,55 (3H, m), 1,48-1,15 (3H, m), 0,64 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 154,6 (1P, s).

[Ejemplo 36]

Monómero de oxazafosfolidina **8a**.

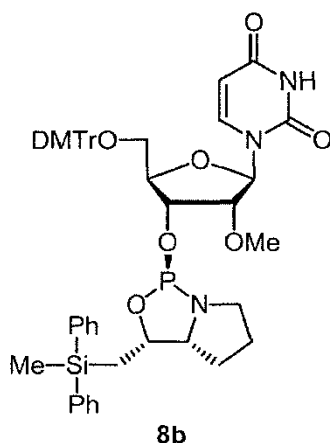


Compuesto **8a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2-O-(metil)uridina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,58-7,20 (19H, m), 6,88-6,80 (4H, m), 5,96 (1H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 5,19 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,88-4,78 (1H, m), 4,66-4,57 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 3,90-3,74 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,77-3,71 (1H, m), 3,58-3,29 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,13-2,82 (2H, m), 1,88-1,53 (3H, m), 1,49-1,16 (3H, m), 0,60 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,3 (1P, s).

[Ejemplo 37]

Monómero de oxazafosfolidina **8b**.

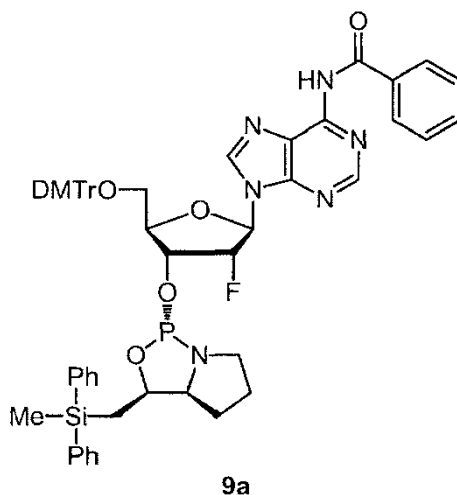


Compuesto **8b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **8a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,58-7,20 (19H, m), 6,87-6,79 (4H, m), 5,89 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,92-4,82 (1H, m), 4,73-4,63 (1H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 3,89-3,73 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,66-3,62 (1H, m), 3,57-3,27 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,17-2,82 (2H, m), 1,89-1,55 (3H, m), 1,55-1,40 (1H, m), 1,35-1,15 (2H, m), 0,66 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,5 (1P, s).

[Ejemplo 38]

Monómero de oxazafosfolidina **9a**.

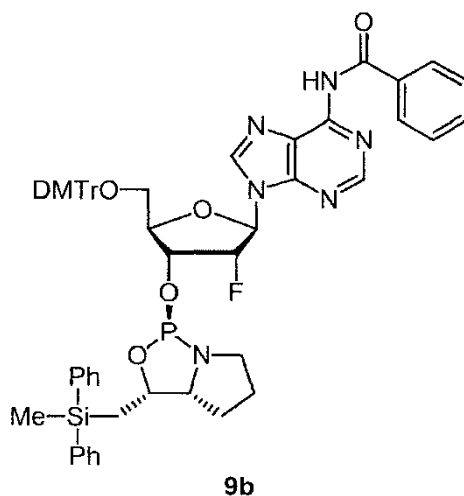


Compuesto **9a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-desoxi-2'-fluoro-6-N-(benzoyl)adenosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,06-8,01 (2H, m), 7,63-7,07 (23H, m), 6,78-6,70 (4H, m), 6,12 (1H, dd, $J = 18,0, 2,4\text{Hz}$), 5,24-5,01 (2H, m), 4,94-4,84 (1H, m), 4,17-4,06 (1H, m), 3,73 (6H, s), 3,55-3,40 (3H, m), 3,30-3,22 (1H, m), 3,03-2,88 (1H, m), 1,92-1,19 (6H, m), 0,62 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 150,5 (1P, d, $J = 7,7\text{Hz}$).

[Ejemplo 39]

Monómero de oxazafosfolidina **9b**.

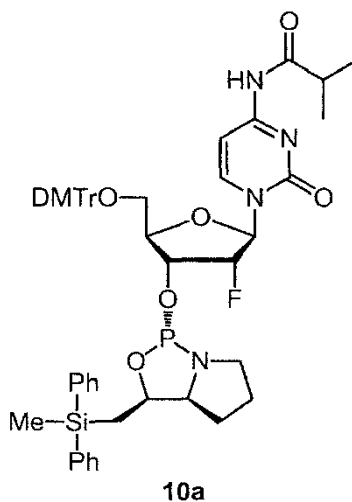


Compuesto **9b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **9a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (1H, s a), 8,80 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08-8,01 (2H, m), 7,66-7,15 (22H, m), 6,81-6,75 (4H, m), 6,14 (1H, dd, $J = 18,0, 1,8\text{Hz}$), 5,16-4,91 (3H, m), 4,28-4,21 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,57-3,11 (5H, m), 1,82-1,16 (6H, m), 0,65 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,8 (1P, d, $J = 5,6\text{Hz}$).

[Ejemplo 40]

Monómero de oxazafosfolidina **10a**.

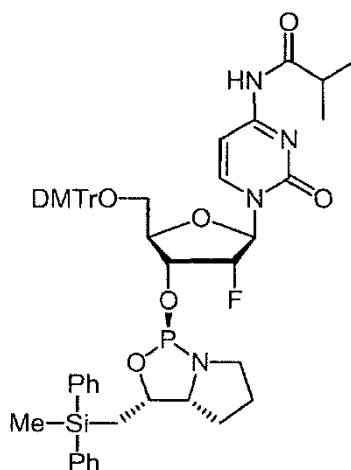


Compuesto **10a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-desoxi-2'-fluoro-4-N-(isobutiril)citidina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (1H, s a), 8,41 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,55-7,20 (19H, m), 7,01 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,89-6,81 (4H, m), 6,06 (1H, d, $J = 15,9\text{Hz}$), 4,85 (1H, dd, $J = 51,4, 3,9\text{Hz}$), 4,84 (1H, dd, $J = 12,9, 7,5\text{Hz}$), 4,77-4,59 (1H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,63-3,29 (4H, m), 3,10-2,96 (1H, m), 2,65 (1H, septuplete, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,85-1,53 (3H, m), 1,48-1,17 (3H, m), 1,21 (3H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 1,19 (3H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 0,59 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,5 (1P, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

[Ejemplo 41]

Monómero de oxazafosfolidina **10b**.

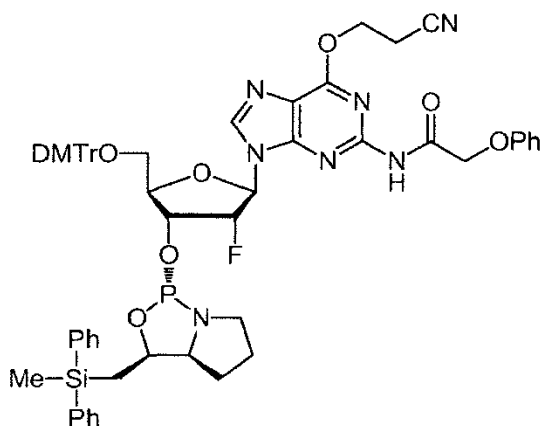
**10b**

Compuesto **10b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **10a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,57-7,23 (20H, m), 7,10 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,89-6,81 (4H, m), 6,10 (1H, d, $J = 15,9\text{Hz}$), 5,00-4,92 (1H, m), 4,84 (1H, dd, $J = 51,5, 3,3\text{Hz}$), 4,75-4,58 (1H, m), 4,24 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 3,81 (6H, s), 3,65-3,39 (3H, m), 3,32-3,06 (2H, m), 2,59 (1H, septuplete, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,88-1,53 (4H, m), 1,49-1,34 (2H, m), 1,27-1,18 (6H, m), 0,65 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 159,0 (1P, d, $J = 4,4$).

[Ejemplo 42]

Monómero de oxazafosfolidina **11a**.

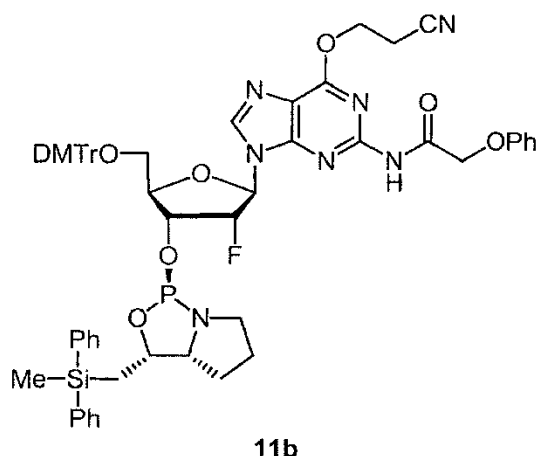
**11a**

Compuesto **11a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (1H, s a), 8,03 (1H, s), 7,55-6,94 (24H, m), 6,80-6,69 (4H, m), 6,21 (1H, dd, $J = 14,9, 3,6\text{Hz}$), 5,34 (1H, dt, $J = 52,3, 3,6\text{Hz}$), 5,01-4,75 (2H, m), 4,84 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,62 (2H, s a), 4,15-4,07 (1H, m), 3,73 (6H, s), 3,59-3,29 (4H, m), 3,15-3,00 (1H, m), 3,07 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,90-1,49 (3H, m), 1,47-1,12 (3H, m), 0,58 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,6 (1P, d, $J = 10,9\text{Hz}$).

[Ejemplo 43]

Monómero de oxazafosfolidina **11b**.

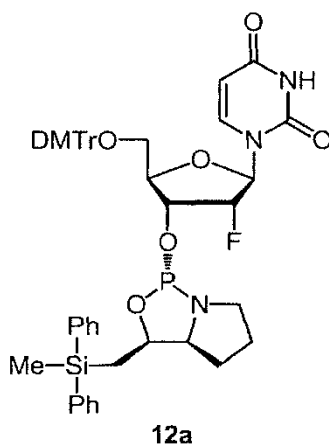


Compuesto **11b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **11a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (1H, s a), 8,06 (1H, s), 7,55-6,95 (24H, m), 6,77-6,69 (4H, m), 6,06 (1H, d, $J = 17,1\text{Hz}$), 5,24-5,08 (1H, m), 5,04-4,80 (2H, m), 4,87 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,62 (2H, s a), 4,25-4,19 (1H, m), 3,73 (6H, s), 3,58-3,02 (5H, m), 3,10 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,90-1,56 (3H, m), 1,50-1,15 (3H, m), 0,63 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,0 (1P, d, $J = 4,4\text{Hz}$).

[Ejemplo 44]

Monómero de oxazafosfolidina **12a**.

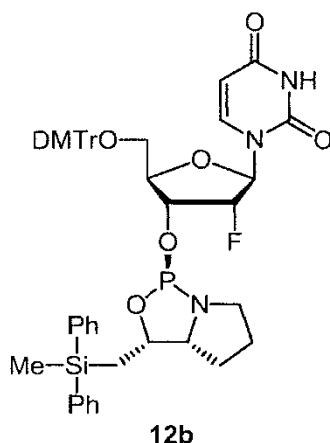


Compuesto **12a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-desoxi-2'-fluorouridina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,58-7,20 (19H, m), 6,87-6,79 (4H, m), 5,98 (1H, d, $J = 16,5\text{Hz}$), 5,23 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,86-4,61 (3H, m), 3,99 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,76 (6H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,56-3,34 (4H, m), 3,10-2,96 (1H, m), 1,88-1,74 (1H, m), 1,72-1,52 (2H, m), 1,48-1,16 (3H, m), 0,61 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 154,3 (1P, d, $J = 8,9\text{Hz}$).

[Ejemplo 45]

Monómero de oxazafosfolidina **12b**.

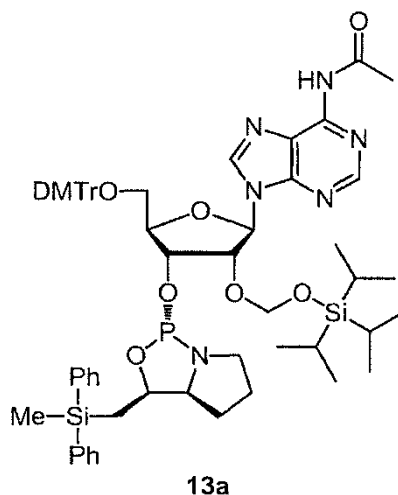


Compuesto **12b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **12a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,58-7,20 (19H, m), 6,87-6,79 (4H, m), 6,03 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,29 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,96 (1H, dd, J = 13,1, 7,5Hz), 4,80-4,54 (2H, m), 4,15 (1H, d, J = 9,0Hz), 3,78 (6H, s), 3,61-3,39 (3H, m), 3,37-3,25 (1H, m), 3,23-3,09 (1H, m), 1,91-1,56 (3H, m), 1,51-1,13 (3H, m), 0,66 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 158,9 (1P, d, J = 4,4Hz).

[Ejemplo 46]

Monómero de oxazafosfolidina 13a.

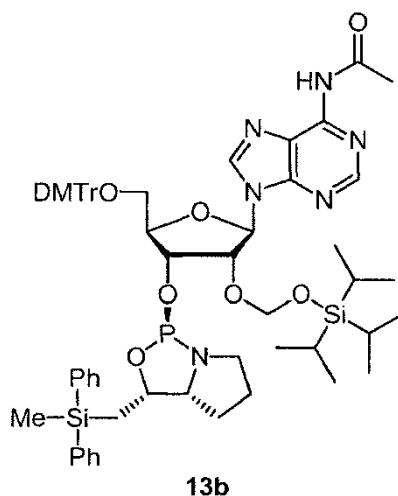


Compuesto **13a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-TOM-6-N-(acetil)adenosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N--(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (1H, s a), 8,49 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,58-7,17 (19H, m), 6,83-6,73 (4H, m), 6,11 (1H, d, J = 6,6Hz), 5,15 (1H, dd, J = 6,6, 5,4Hz), 4,98-4,77 (4H, m), 4,18-4,11 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,59-3,25 (4H, m), 3,16-3,02 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,91-1,53 (3H, m), 1,49-1,18 (3H, m), 0,96-0,80 (3H, m), 0,90 (18H, s), 0,62 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 156,7 (1P, s).

[Ejemplo 47]

Monómero de oxazafosfolidina 13b.

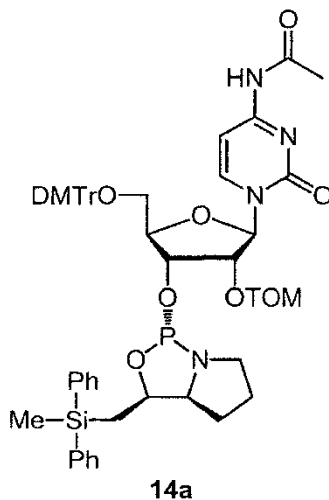


Compuesto **13b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **13a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,57-7,17 (19H, m), 6,82-6,73 (4H, m), 6,16 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 5,06 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 4,81-4,69 (2H, m), 4,27-4,19 (1H, m), 3,76 (6H, s), 3,55-3,40 (2H, m), 3,33-3,16 (2H, m), 3,12-2,97 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,88-1,52 (3H, m), 1,45-1,16 (3H, m), 0,91-0,79 (3H, m), 0,86 (18H, s), 0,64 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 154,8 (1P, s).

[Ejemplo 48]

Monómero de oxazafosfolidina **14a**.

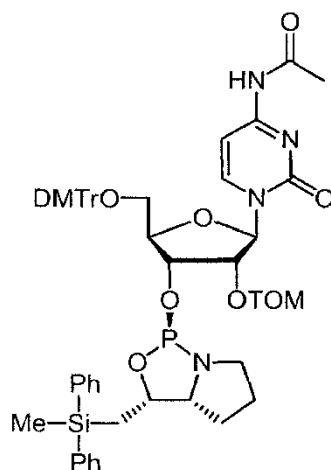


Compuesto **14a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-TOM-4-N-(acetil)citidina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N--(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,04 (1H, s a), 8,30 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,51-7,21 (19H, m), 6,99 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,89-6,81 (4H, m), 6,12 (1H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 5,07 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,84-4,75 (1H, m), 4,62-4,52 (1H, m), 4,31-4,25 (1H, m), 4,08-4,01 (1H, m), 3,78 (6H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,55-3,23 (4H, m), 3,10-2,96 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,84-1,49 (3H, m), 1,46-0,96 (24H, m), 0,58 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 156,5 (1P, s).

[Ejemplo 49]

Monómero de oxazafosfolidina **14b**.

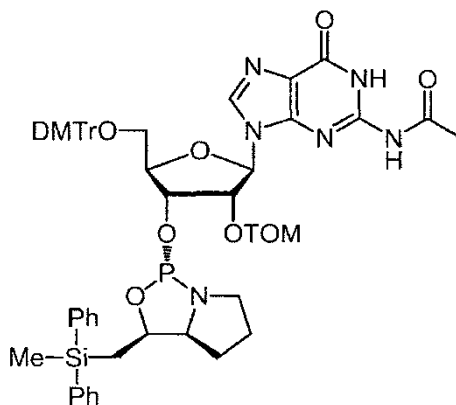
**14b**

Compuesto **14b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **14a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,19 (1H, s a), 8,46 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,54-7,23 (19H, m), 7,01 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,88-6,79 (4H, m), 6,19 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 5,11 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,07 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,81-4,71 (1H, m), 4,60-4,51 (1H, m), 4,26-4,18 (2H, m), 3,79 (6H, s), 3,63-3,55 (1H, m), 3,48-3,28 (2H, m), 3,21-2,94 (2H, m), 2,26 (3H, s), 1,81-1,49 (3H, m), 1,43-0,96 (24H, m), 0,62 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 156,4 (1P, s).

[Ejemplo 50]

Monómero de oxazafosfolidina 15a.

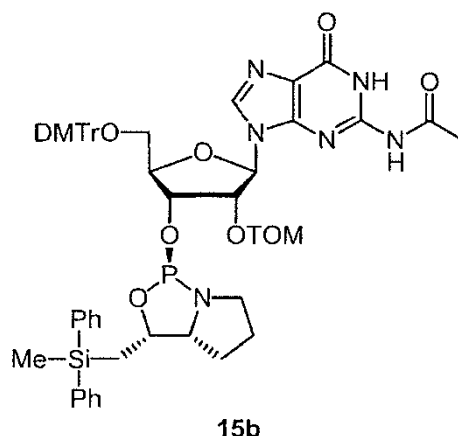
**15a**

Compuesto **15a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-TOM-2-N-(acetil)guanosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N--(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (1H, s), 7,63-7,13 (21H, m), 6,84-6,76 (4H, m), 5,77 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,41-5,33 (1H, m), 4,90 (2H, s), 4,78-4,68 (2H, m), 3,86 (1H, s a), 3,75 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,56-3,41 (2H, m), 3,32-2,90 (3H, m), 1,92-1,10 (9H, m), 0,97-0,87 (21H, m), 0,52 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,1 (1P, s).

[Ejemplo 51]

Monómero de oxazafosfolidina 15b.



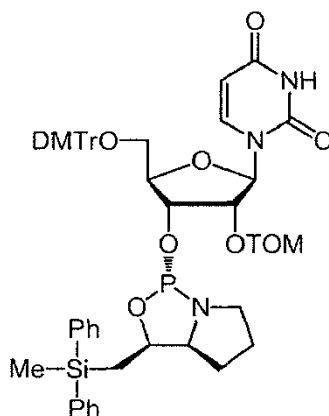
15b

Compuesto **15b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **15a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (1H, s), 7,56-7,15 (21H, m), 6,82-6,75 (4H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,5Hz), 5,26-5,17 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,85 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,78-4,71 (1H, m), 4,59-4,49 (1H, m), 4,10-4,05 (1H, m), 3,74 (6H, s), 3,52-3,37 (2H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 3,11-2,85 (2H, m), 1,85-1,15 (9H, m), 0,93-0,84 (21H, m), 0,62 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 152,3 (1P, s).

[Ejemplo 52]

Monómero de oxazafosfolidina 16a.



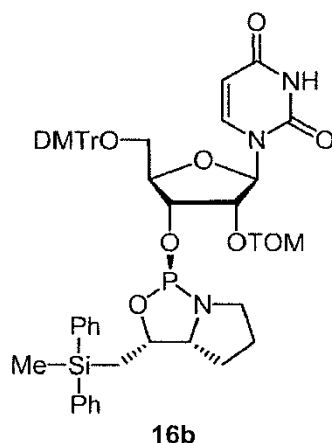
16a

Compuesto **16a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-TOM-uridina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.55-7.18 (20H, m), 6.88-6.80 (4H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 5.32 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.84-4.75 (1H, m), 4.54-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, t, *J* = 5.7Hz), 3.87-3.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.56-3.42 (1H, m), 3.39-3.28 (1H, m), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7Hz), 3.16-3.03 (1H, m), 1.88-1.12 (6H, m), 1.08-0.97 (21H, m), 0.59 (3H, s); ³¹P RMN (121.5 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (1P, s).

[Ejemplo 53]

Monómero de oxazafosfolidina 16b.

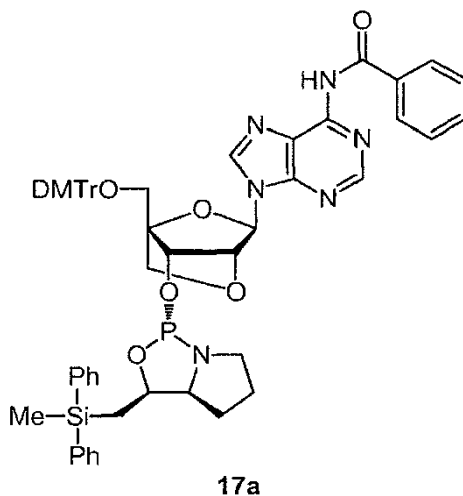


Compuesto **16b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **16a**.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,52-7,48 (4H, m), 7,38-7,21 (16H, m), 6,83-6,79 (4H, m), 6,14 (1H, d, J = 4,8Hz), 5,33 (1H, d, J = 7,8Hz), 4,99 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,89 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,67 (1H, dd, J = 13,8, 7,2Hz), 4,52 (1H, dt, J = 10,4, 4,8Hz), 4,31 (1H, t, J = 4,8Hz), 4,06-4,03 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,4, 2,4Hz), 3,47-3,39 (1H, m), 3,22-3,17 (2H, m), 3,00 (1H, ddd, J = 19,5, 10,4, 4,8Hz), 1,82-1,74 (1H, m), 1,68-1,58 (1H, m), 1,56 (1H, dd, J = 14,4, 8,4Hz), 1,38 (1H, dd, J = 14,4, 7,2Hz), 1,31-1,25 (1H, m), 1,26-1,17 (1H, m), 1,08-0,98 (21H, m), 0,63 (3H, s); ³¹P RMN (243,0 MHz, CDCl₃) δ 154,3 (1P, s).

[Ejemplo 54]

Monómero de oxazafosfolidina **17a**.

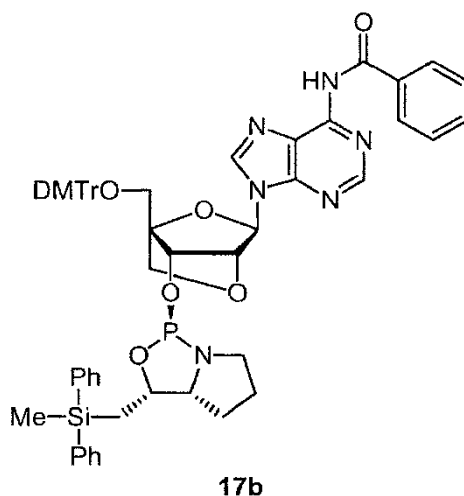


Compuesto **17a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O,4'-C-metileno-6-N-(benzoi)adenosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (1H, s a), 8,76 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 7,2Hz), 7,64-7,18 (22H, m), 6,84 (4H, d, J = 8,7Hz), 6,10 (1H, s), 4,76 (1H, d J = 6,9Hz), 4,58 (1H, s), 4,61-4,51 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,77 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,75 (6H, s), 3,50 (1H, s), 3,47-3,33 (1H, m), 3,31-3,19 (1H, m), 3,03-2,88 (1H, m), 1,84-1,09 (6H, m), 0,51 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 152,9 (1P, s).

[Ejemplo 55]

Monómero de oxazafosfolidina **17b**.

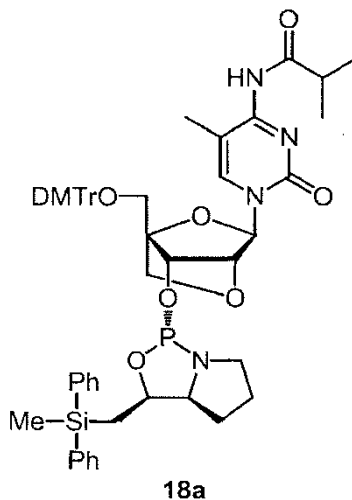


Compuesto **17b**se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **17a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,07-8,00 (2H, m), 7,64-7,17 (22H, m), 6,12 (1H, s), 4,81-4,72 (1H, m), 4,62 (1H, d J = 7,2Hz), 4,57 (1H, s), 3,94 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,89 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,77 (6H, s), 3,48 (2H, s), 3,46-3,32 (1H, m), 3,24-3,13 (1H, m), 3,10-2,97 (1H, m), 1,84-1,49 (3H, m), 1,42-1,09 (3H, m), 0,58 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 157,3 (1P, s).

[Ejemplo 56]

Monómero de oxazafosfolidina 18a.

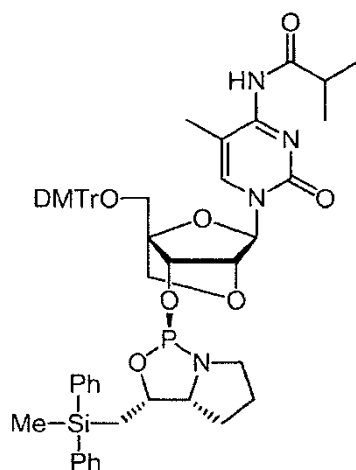


Compuesto **18a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O,4'-C-metileno-4-N-(isobutiril)-5-metilcitosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (1H, s a), 7,58-7,18 (20H, m), 6,88-6,80 (4H, m), 5,65 (1H, s), 4,69-4,60 (1H, m), 4,52 (1H, d, *J* = 6,6Hz), 4,49 (1H, s), 3,81-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,64 (1H, d, *J* = 8,1Hz), 3,56 (1H, d, *J* = 11,1Hz), 3,53 (1H, d, *J* = 8,1Hz), 3,46 (1H, d, *J* = 11,1Hz), 3,56-3,40 (1H, m), 3,32-3,20 (1H, m), 3,14-3,00 (1H, m), 1,85-1,12 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,19 (6H, d, *J* = 6,9Hz), 0,55 (3H, s); ³¹P RMN (121,5 MHz, CDCl₃) δ 155,9 (1P, s).

[Ejemplo 57]

Monómero de oxazafosfolidina 18b.

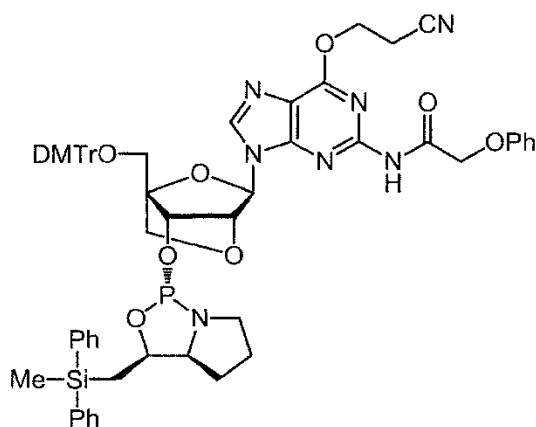
**18b**

Compuesto **18b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **18a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (1H, s a), 7,56-7,19 (20H, m), 6,88-6,79 (4H, m), 5,69 (1H, s), 4,86-4,76 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,45 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,80-3,75 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,74 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,69 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,51 (1H, d, $J = 11,1\text{Hz}$), 3,44-3,30 (1H, m), 3,39 (1H, d, $J = 11,1\text{Hz}$), 3,29-3,17 (1H, m), 3,11-2,97 (1H, m), 1,86-1,52 (3H, m), 1,64 (3H, s), 1,45-1,10 (3H, m), 1,21 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 0,62 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,2 (1P, s).

[Ejemplo 58]

Monómero de oxazafosfolidina **19a**.

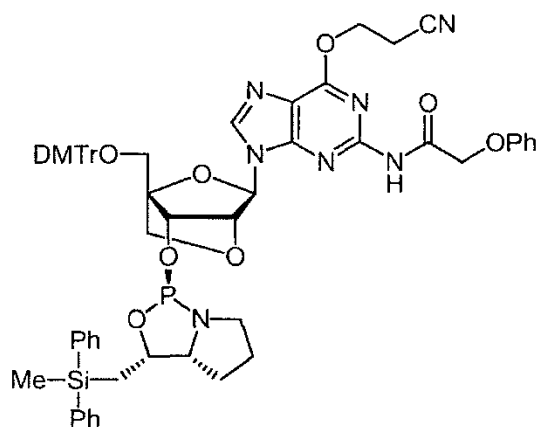
**19a**

Compuesto **19a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O,4'-C-metileno-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (1H, s a), 8,16 (1H, s), 7,50-7,17 (21H, m), 7,09-7,01 (3H, m), 6,86-6,79 (4H, m), 6,03 (1H, s), 4,84 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,72 (2H, s), 4,68 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,55-4,46 (1H, m), 4,50 (1H, s), 3,90 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,77 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,75 (6H, s), 3,51 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,47 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,45-3,21 (2H, m), 3,08 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,03-2,89 (1H, m), 1,80-1,08 (6H, m), 0,47 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 153,2 (1P, s).

[Ejemplo 59]

Monómero de oxazafosfolidina **19b**.

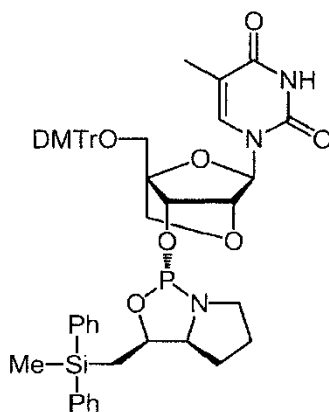
**19b**

Compuesto **19b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **19a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,55-7,17 (21H, m), 7,08-6,98 (3H, m), 6,95-6,78 (4H, m), 6,01 (1H, s), 4,86 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,82-4,73 (1H, m), 4,70 (2H, s), 4,64 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 4,49 (1H, s), 3,94 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,89 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,77 (6H, s), 3,46 (2H, s), 3,45-3,30 (1H, m), 3,24-3,12 (1H, m), 3,09 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,09-2,96 (1H, m), 1,81-1,50 (3H, m), 1,41-1,06 (3H, m), 0,58 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,4 (1P, s).

[Ejemplo 60]

Monómero de oxazafosfolidina 20a.

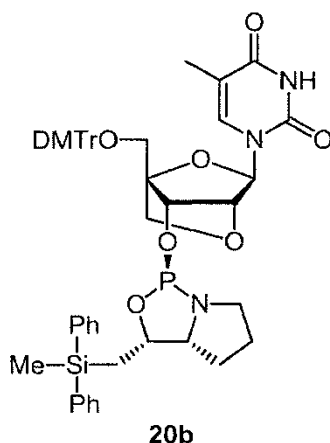
**20a**

Compuesto **20a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O,4'-C-metileno-5-metiluridina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (1H, d, $J = 0,9\text{Hz}$), 7,50-7,17 (20H, m), 6,87-6,80 (4H, m), 5,61 (1H, s), 4,69-4,60 (1H, m), 4,55 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 4,41 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,64 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,55 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,53 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,46 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,56-3,42 (1H, m), 3,35-3,24 (1H, m), 3,13-3,00 (1H, m), 1,85-1,45 (3H, m), 1,55 (3H, d, $J = 0,9\text{Hz}$), 1,41-1,12 (3H, m), 0,56 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,1 (1P, s).

[Ejemplo 61]

Monómero de oxazafosfolidina 20b.

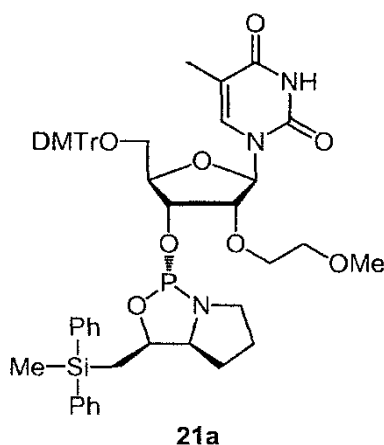


Compuesto **20b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **20a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (1H, s), 7,56-7,19 (20H, m), 6,88-6,79 (4H, m), 5,66 (1H, s), 4,87-4,77 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,40 (1H, s), 3,78 (6H, s), 3,74 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,68 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,50 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,46-3,32 (1H, m), 3,39 (1H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,30-3,19 (1H, m), 3,12-2,98 (1H, m), 1,85-1,56 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,46-1,12 (3H, m), 0,63 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,1 (1P, s).

[Ejemplo 62]

Monómero de oxazafosfolidina **21a**.

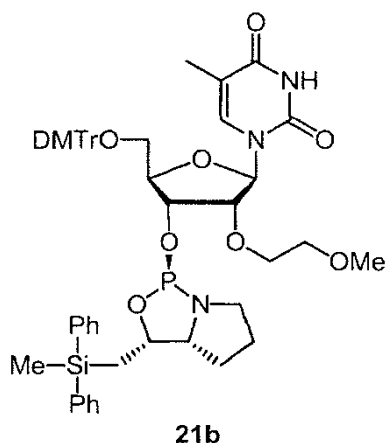


Compuesto **21a** se obtuvo utilizando "5'-O-(DMTr)-2'-O-metoxietil-5-metiluridina" en lugar de "5'-O-(DMTr)-2'-N-(fenoxiacetil)-6-O-(cianoetil)guanosina" de una manera similar al compuesto **3a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62-7,18 (21H, m), 6,84 (4H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,07 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 4,86-4,76 (1H, m), 4,63-4,54 (1H, m), 4,20 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 3,95-3,89 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,71 (2H, m), 3,60-3,48 (2H, m), 3,44-3,02 (5H, m), 3,31 (3H, s), 1,88-1,15 (6H, m), 1,35 (3H, s), 0,58 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 156,3 (1P, s).

[Ejemplo 63]

Monómero de oxazafosfolidina **21b**.

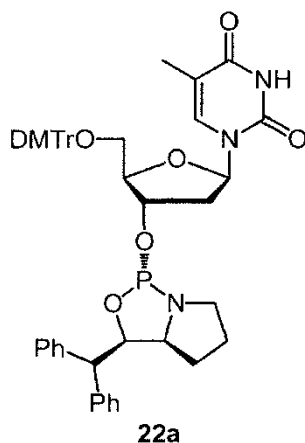


Compuesto **21b** se obtuvo utilizando **III-b** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **21a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,55-7,22 (20H, m), 6,86-6,78 (4H, m), 5,99 (1H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 4,78-4,62 (2H, m), 4,13-4,08 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,77-3,70 (1H, m), 3,65-3,56 (1H, m), 3,52-3,36 (4H, m), 3,33-3,14 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,08-2,94 (1H, m), 1,86-1,72 (1H, m), 1,71-1,55 (2H, m), 1,30 (3H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 1,47-1,16 (3H, m), 0,64 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 155,6 (1P, s).

[Ejemplo 64]

Monómero de oxazafosfolidina **22a**.

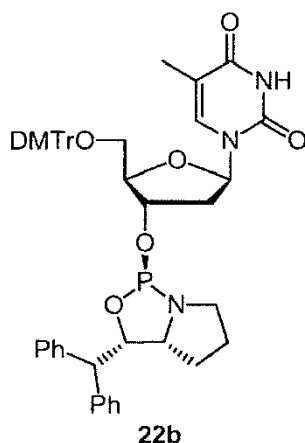


Compuesto **22a** se obtuvo utilizando **VII-a** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **4a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (1H, d, $J = 0,9\text{Hz}$), 7,37-6,94 (20H, m), 6,87-6,78 (4H, m), 6,48 (1H, dd, $J = 8,6, 5,7\text{Hz}$), 5,42 (1H, dd, $J = 11,0, 5,1\text{Hz}$), 4,81-4,71 (1H, m), 4,02 (1H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 3,83 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 3,79 (6H, s), 3,61-3,41 (2H, m), 3,24-3,09 (1H, m), 3,16 (1H, dd, $J = 10,8, 2,4\text{Hz}$), 3,02 (1H, dd, $J = 10,8, 2,4\text{Hz}$), 2,54-2,44 (1H, m), 2,34-2,22 (1H, m), 1,94-1,79 (1H, m), 1,74-1,56 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,38-1,28 (2H, m); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 160,9 (1P, s).

[Ejemplo 65]

Monómero de oxazafosfolidina **22b**.

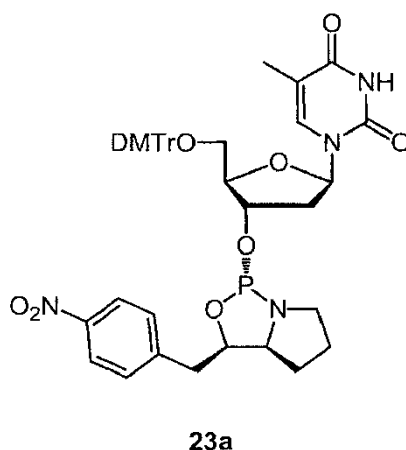


Compuesto **22b** se obtuvo utilizando **VII-b** en lugar de **VII-a** de una manera similar al compuesto **22a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,43-7,11 (20H, m), 6,85-6,78 (4H, m), 6,48 (1H, dd, $J = 7,5, 5,7\text{Hz}$), 5,58 (1H, dd, $J = 11,4, 5,1\text{Hz}$), 4,82-4,73 (1H, m), 4,17-4,02 (2H, m), 3,78 (6H, s), 3,56-3,40 (3H, m), 3,32 (1H, dd, $J = 10,7, 2,4\text{Hz}$), 3,22-3,07 (1H, m), 2,26-2,04 (2H, m), 1,95-1,81 (1H, m), 1,74-1,56 (1H, m), 1,40 (3H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 1,44-1,34 (2H, m); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 162,2 (1P, s).

[Ejemplo 66]

Monómero de oxazafosfolidina 23a.

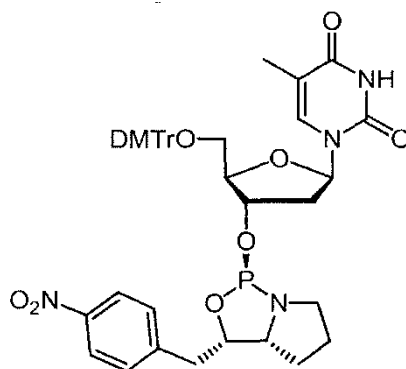


Compuesto **23a** se obtuvo utilizando **IX-a** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **4a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (1H, s a), 8,05-7,99 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,41-7,19 (11H, m), 6,87-6,79 (4H, m), 6,37 (1H, dd, $J = 8,4, 5,7\text{Hz}$), 4,88-4,75 (2H, m), 3,86-3,80 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,64-3,49 (2H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,97 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,51-2,41 (1H, m), 2,33-2,20 (1H, m), 2,03-1,75 (2H, m), 1,72-1,59 (1H, m), 1,46-1,36 (1H, m), 1,40 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 157,5 (1P, s).

[Ejemplo 67]

Monómero de oxazafosfolidina 23b.

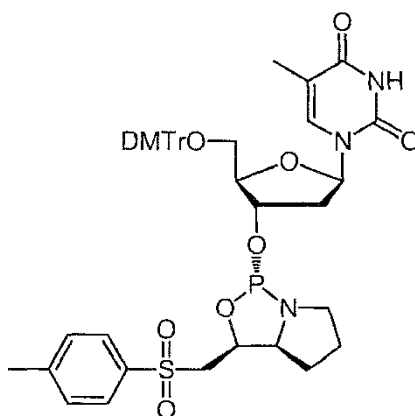
**23b**

Compuesto **23b** se obtuvo utilizando **IX-b** en lugar de **IX-a** de una manera similar al compuesto **23a**.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (1H, s a), 8,18-8,11 (2H, m), 7,57 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,47-7,22 (11H, m), 6,86-6,79 (4H, m), 6,29 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,87 (1H, dt, $J = 7,5, 5,7\text{Hz}$), 4,80-4,72 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,67-3,47 (2H, m), 3,43 (1H, dd, $J = 10,8, 2,7\text{Hz}$), 3,27 (1H, dd, $J = 10,8, 2,4\text{Hz}$), 3,25-3,13 (1H, m), 3,07-2,99 (2H, m), 2,19-2,12 (2H, m), 2,03-1,62 (3H, m), 1,46-1,30 (1H, m), 1,41 (3H, s); ^{31}P RMN (121,5 MHz, CDCl_3) δ 158,1 (1P, s).

[Ejemplo 68]

Monómero de oxazafosfolidina **24a**.

**24a**

Compuesto **24a** se obtuvo utilizando **XIII-a** en lugar de **III-a** de una manera similar al compuesto **4a**.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,32-7,23 (10H, m), 6,85 (4H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,41 (1H, dd, $J = 8,4, 5,4\text{Hz}$), 4,94 (1H, dd, $J = 12,3, 5,4\text{Hz}$), 4,84-4,79 (1H, m), 4,03-4,01 (1H, m), 3,79 (6H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 3,52-3,44 (2H, m), 3,41 (1H, dd, $J = 14,7, 7,2\text{Hz}$), 3,37-3,30 (2H, m), 3,13 (1H, ddd, $J = 19,3, 10,3, 4,1\text{Hz}$), 2,50-2,44 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,35-2,29 (1H, m), 1,91-1,72 (2H, m), 1,64-1,59 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,12-1,05 (1H, m); ^{31}P RMN (243,0 MHz, CDCl_3) δ 154,2 (1P, s).

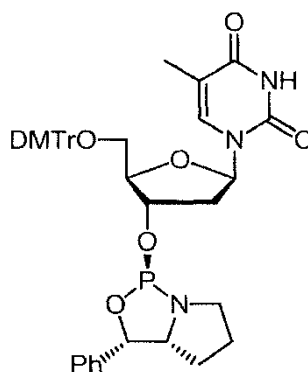
Procedimiento general para la síntesis de oligos quirales:

La síntesis automatizada en fase sólida de oligos quirales se realizó de acuerdo con los ciclos mostrados en la Tabla 1. Después de la síntesis, la resina se trató con una solución acuosa de NH_3 al 25% (1 mL) durante 12 ha 55 grados C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la resina se eliminó mediante filtración con membrana. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en H_2O (3 mL) y se analizó mediante RP-UPLC-MS con un gradiente lineal de acetonitrilo (0-50%/30 min) en tampón de acetato de trietilamonio 0,1 M (pH 7,0) a 50 grados C a un caudal de 0,3 mL/min.

Tabla. 1

etapa	operación	reactivos y disolvente	volumen	espera
1	destritilación	3% DCA/DCM	1,6 mL	20 s
2	acoplamiento	monómero 0,1 M/MeCN + 1 M	0,5 mL	5 min
3	rematado	Ac ₂ O/THF-piridina + 16% /THF	0,5 mL	30 s
4	oxidación / urización	CSO/MeCN 0,5 M o MeCN 0,1 M	0,5 mL	90 s

5 [Ejemplo Comparativo 1]



25

10 El Compuesto **25**, anterior, que representa un monómero convencional, se utilizó para producir oligos. La Figura 2 muestra una tabla de productos obtenidos mediante el Ejemplo Comparativo 1.

Análisis

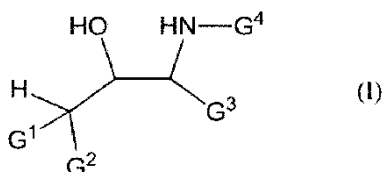
15 Los monómeros de los ejemplos de trabajo fueron químicamente estables. El rendimiento aislado de los monómeros fue superior al 80%, superior al del método convencional.

20 Los autores de la invención sintetizaron derivados de oligonucleótidos utilizando los reactivos quirales de los ejemplos de trabajo anteriores basados en el segundo procedimiento general y los monómeros de los ejemplos de trabajo anteriores basados en el primer procedimiento general. Como se muestra en la Figura 2, el monómero convencional provoca productos de desprotección incompletos, productos secundarios y secuencias de fallo. Por otro lado, el método de la invención provoca pocos productos de desprotección incompletos y pocos productos secundarios, aunque provoca secuencias de fallo como se muestra en la Figura 1. Es obvio que el método de la invención puede disminuir los productos de desprotección incompletos, y productos secundarios. Fue fácil aislar los derivados de oligonucleótidos diana, porque la presente invención puede reducir los productos indeseables.

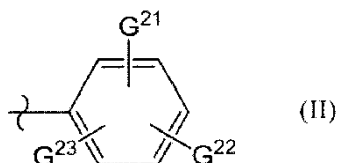
25

REIVINDICACIONES

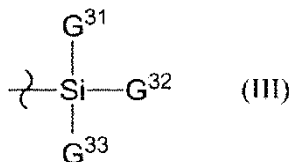
1. Un reactivo quiral o una sal del mismo, teniendo el reactivo quiral la siguiente fórmula química (I),



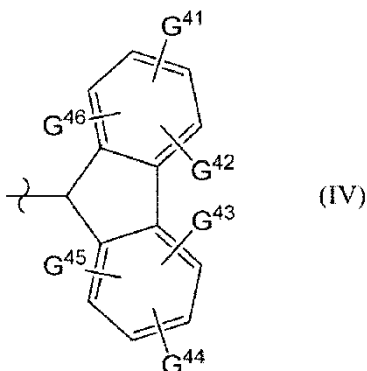
en donde G^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), G^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), o tanto G^1 como G^2 se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV),



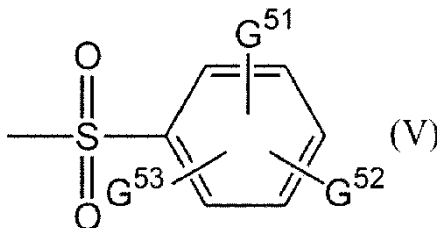
en donde G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} ,



en donde G^{31} a G^{33} son independientemente grupo alquilo C_{1-4} , grupo alcoxi C_{1-4} , grupo arilo C_{6-14} , grupo aralquilo C_{7-14} , grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} ,



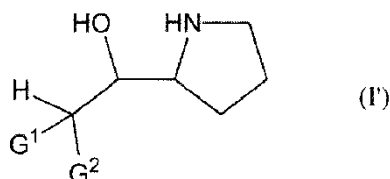
en donde G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} ,



en donde G^{51} a G^{53} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} oxi y

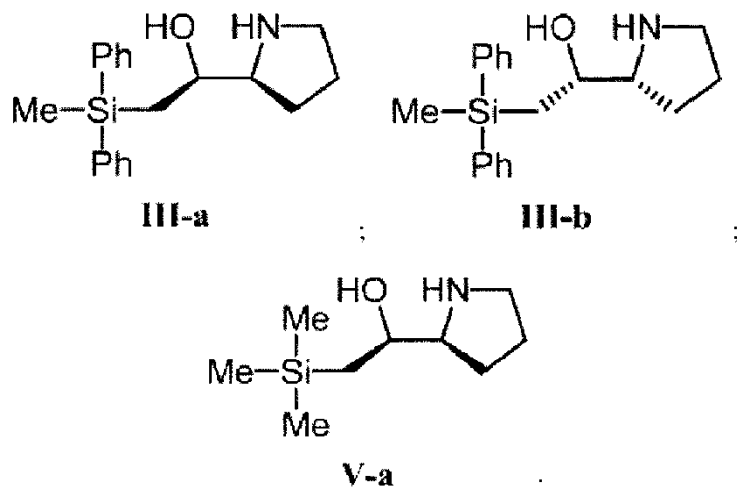
G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono.

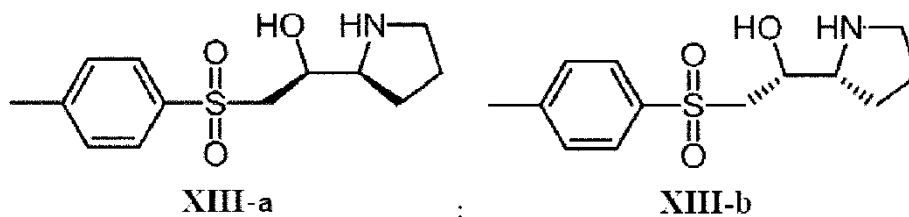
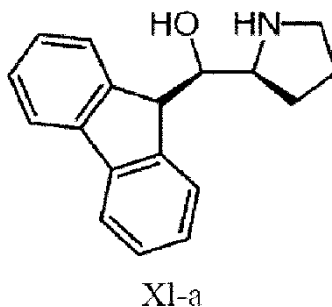
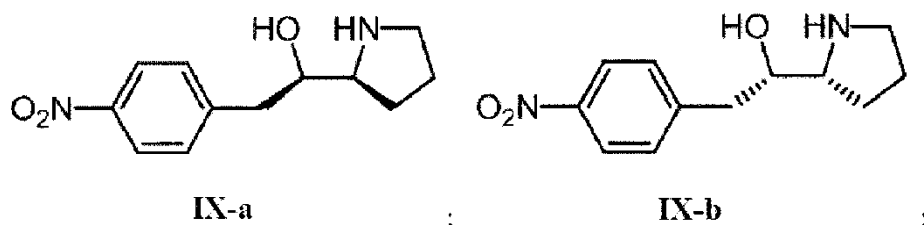
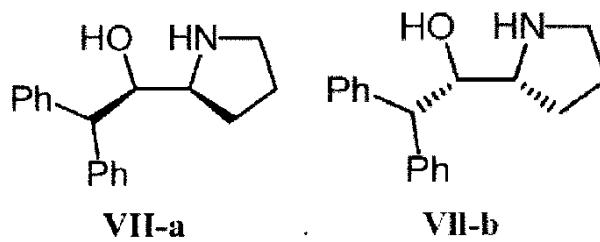
2. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I'),



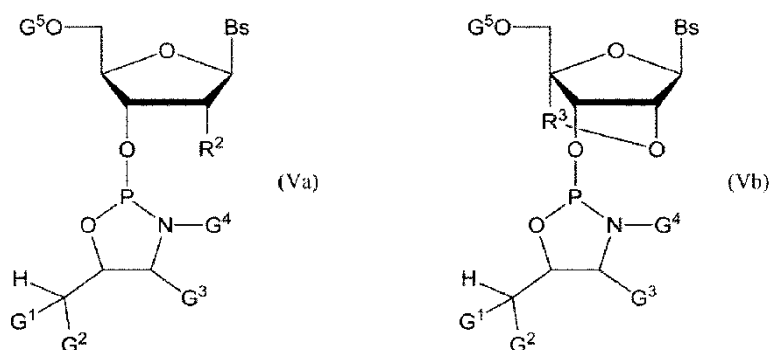
3. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada uno de G¹ y G² es un grupo de fórmula (II), en donde G²¹ a G²³ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁₋₃; o en donde cada uno de G¹ y G² es un grupo de fórmula (II), en donde cada uno de G²¹ a G²³ es un átomo de hidrógeno; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (II), en donde G²¹ a G²³ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁₋₃; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (II), en donde cada uno de G²¹ y G²² es un átomo de hidrógeno y G²³ es un grupo nitro; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (III), y G³¹ a G³³ son independientemente un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₄, un grupo alquil C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄, un grupo alcoxi C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄ o un grupo aril C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₄; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (III), y G³¹ a G³³ son independientemente un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo arilo C₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo alquil C₁₋₄ arilo C₆, un grupo alcoxi C₁₋₄ arilo C₆ o un grupo aril C₆ alquilo C₁₋₄; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (III), en donde G³¹ a G³³ son independientemente un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo arilo C₆; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (III), en donde G³¹ a G³³ son independientemente un grupo alquilo C₁₋₄; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (III), en donde G³¹ y G³³ son un grupo arilo C₆ y G³² es un grupo alquilo C₁₋₄; o en donde G¹ y G² se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV), en donde G⁴¹ a G⁴⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁₋₃; o en donde G¹ y G² se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV), en donde cada uno de G⁴¹ a G⁴⁶ es un átomo de hidrógeno; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (V), en donde G⁵¹ a G⁵³ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi; o en donde G¹ es un átomo de hidrógeno y G² es un grupo de fórmula (V), en donde cada uno de G⁵¹ y G⁵³ es un átomo de hidrógeno y G⁵² es un grupo 4-metilo.

4. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el reactivo quiral está representado por III-a, III-b, Va, VII-a, VII-b, IX-a, IX-b, XI-a, XIII-a o XIII-b:

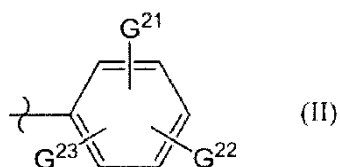




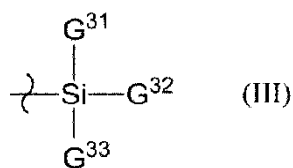
5. Un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita que está representado por la fórmula (Va) o (Vb),



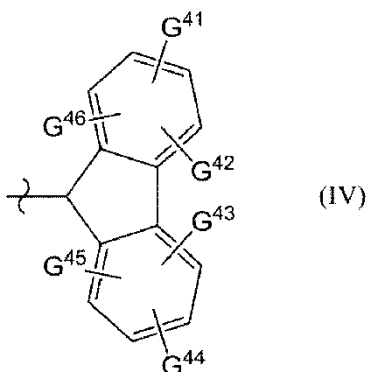
en donde G^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), G^2 es un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), o tanto G^1 como G^2 se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV),



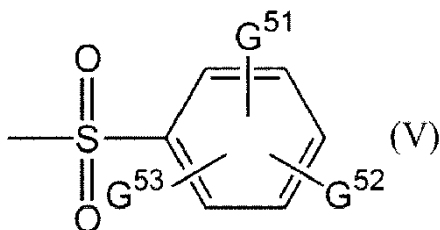
en donde G^{21} a G^{23} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} ,



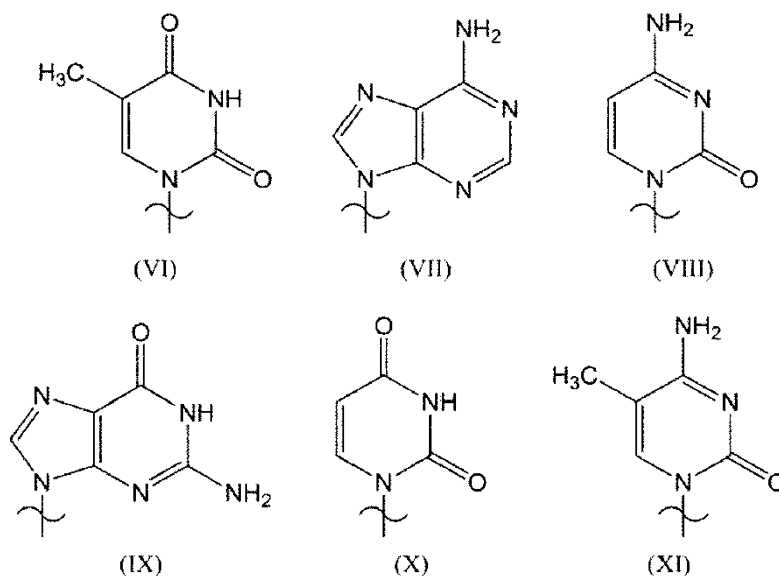
5 en donde G^{31} a G^{33} son independientemente grupo alquilo C_{1-4} , grupo alcoxi C_{1-4} , grupo arilo C_{6-14} , grupo aralquilo C_{7-14} , grupo alquil C_{1-4} arilo C_{6-14} , grupo alcoxi C_{1-4} arilo C_{6-14} o grupo aril C_{6-14} alquilo C_{1-4} ,



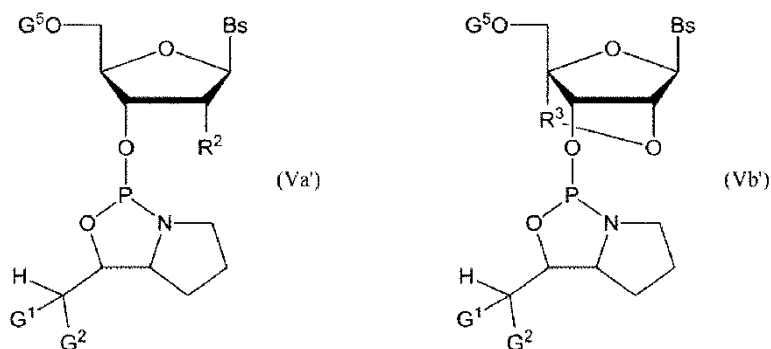
10 en donde G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} ,



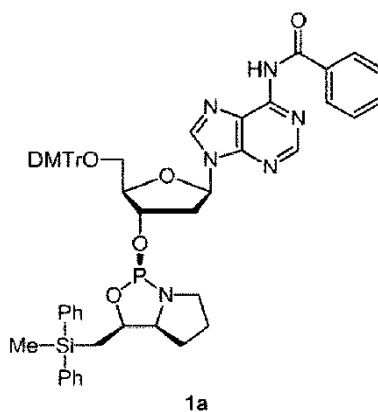
15 en donde G^{51} a G^{53} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alquil C_{1-30} xi,
 G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono,
 G^5 es un grupo protector de un grupo hidroxilo,
 20 R^2 es hidrógeno, -OH, -SH, -NR^dR^d, -N₃, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil-Y¹-, alquenil-Y¹-, alquinil-Y¹-, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, -OR^b o -SR^b, en donde R^b es un resto de bloqueo,
 Y^1 es O, NR^d, S o Se,
 R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo, sililo sustituido, carbamato, -P(O)(R^e)₂ o -HP(O)(R^e),
 25 R^e es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, alquil-Y²-, alquenil-Y²-, alquinil-Y²-, aril-Y²- o heteroaril-Y²- o un catión que es Na⁺, Li⁺ o K⁺,
 Y^2 es O, S o NR^d, en donde R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo, sililo sustituido o carbamato,
 R^3 es un grupo representado por -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂NH- o -CH₂N(CH₃)-, y
 30 Bs es un grupo seleccionado de los grupos representados por las siguientes fórmulas (VI) a (XI) o derivados de las mismas.

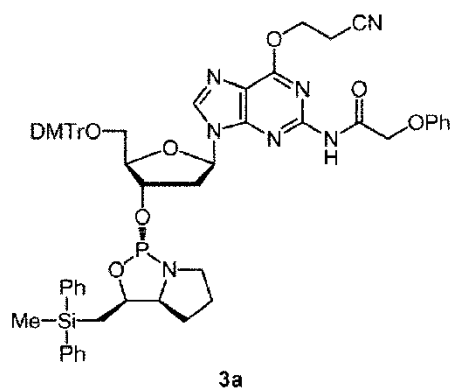
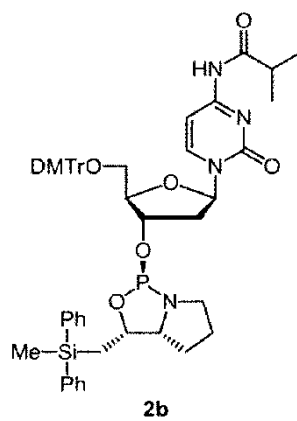
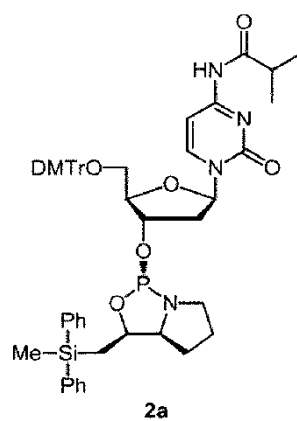
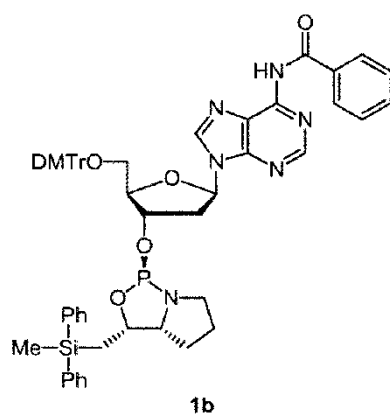


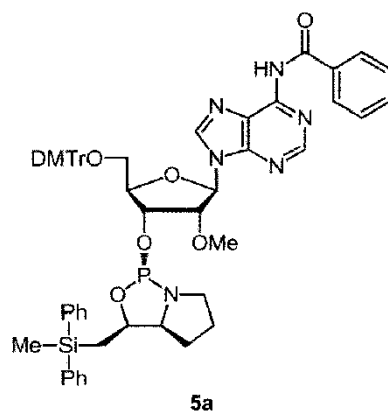
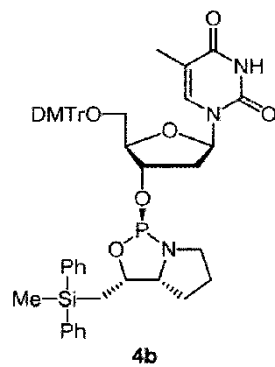
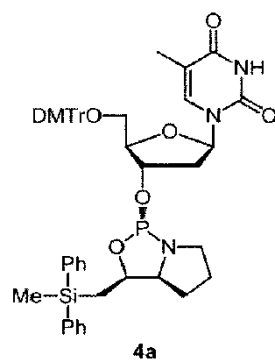
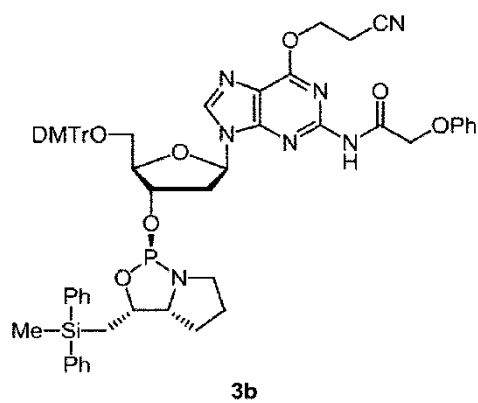
- 5 6. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula (Va') o (Vb').

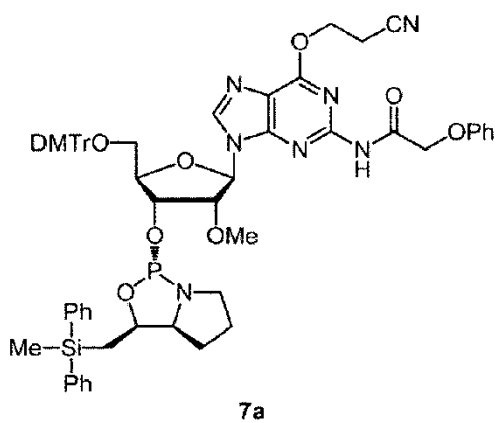
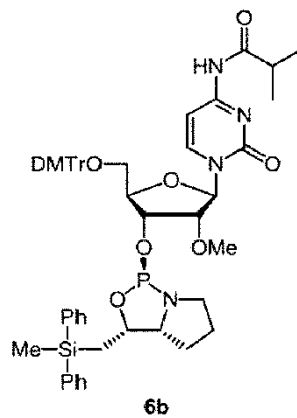
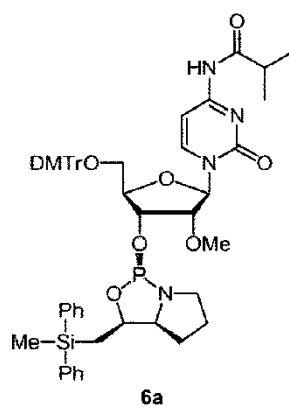
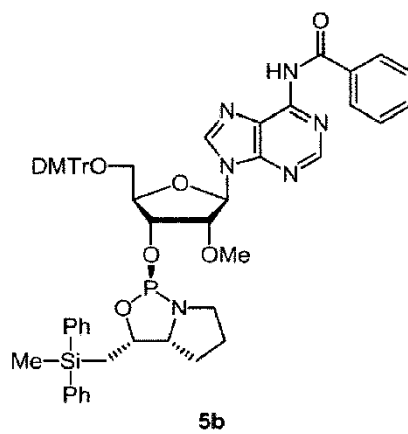


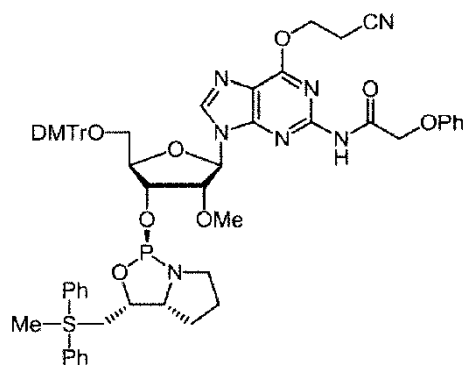
- 10 7. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b, 12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 15a, 15b, 16a, 16b, 17a, 17b, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 21b, 22a, 22b, 23a, 23b o 24a,



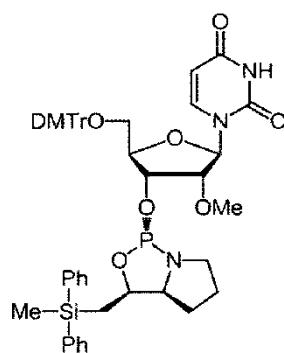




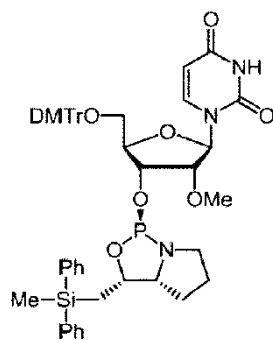




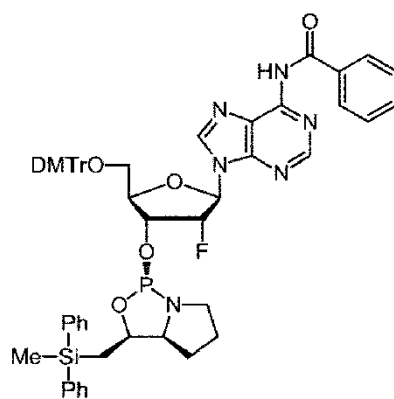
7b



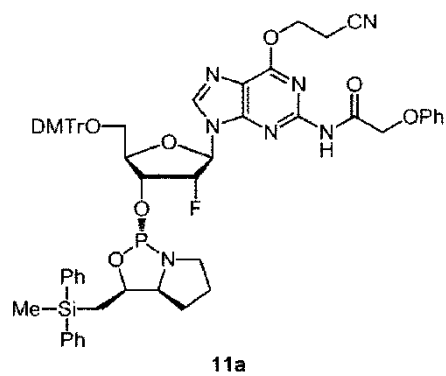
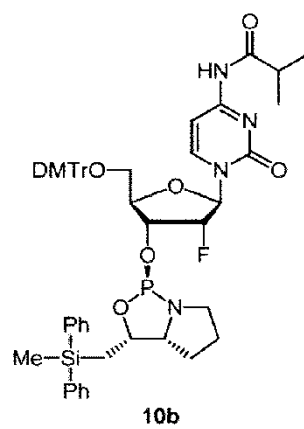
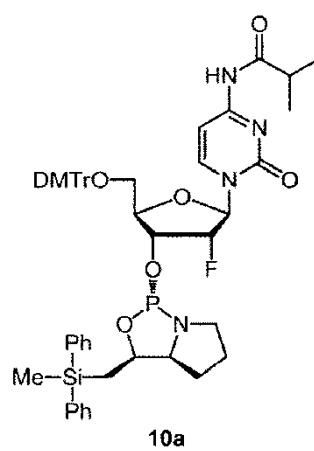
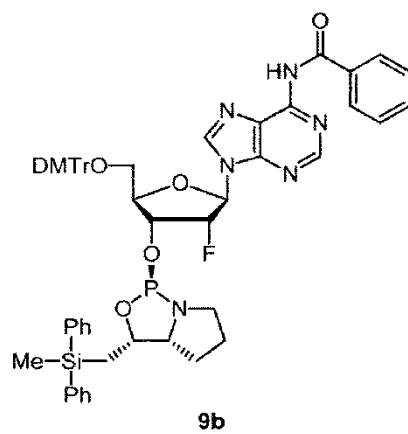
8a

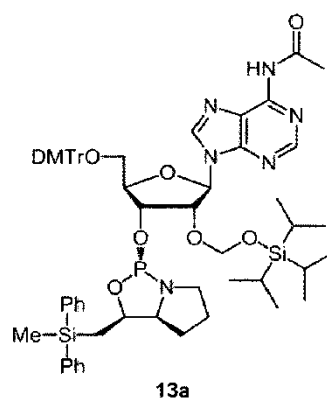
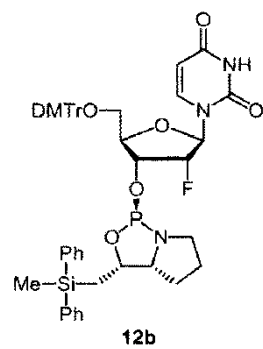
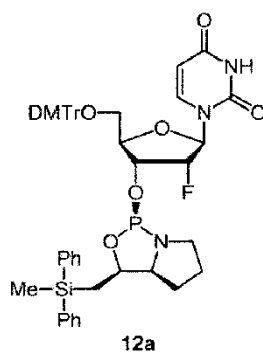
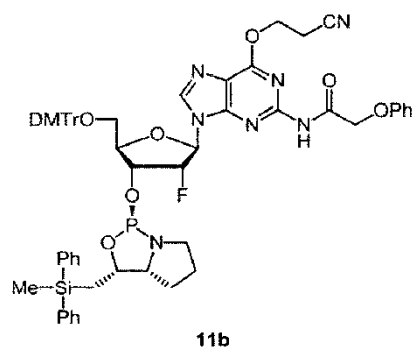


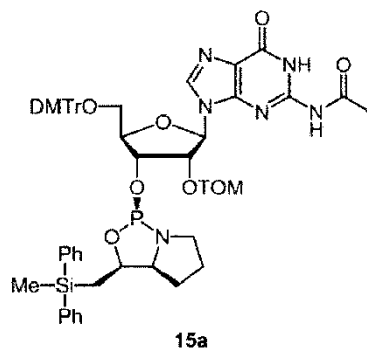
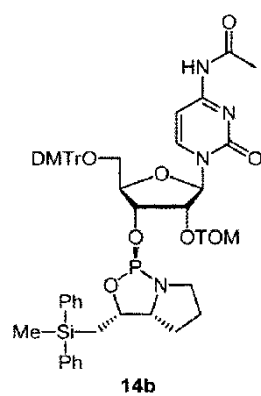
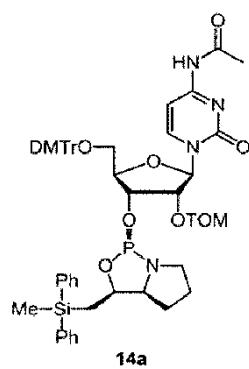
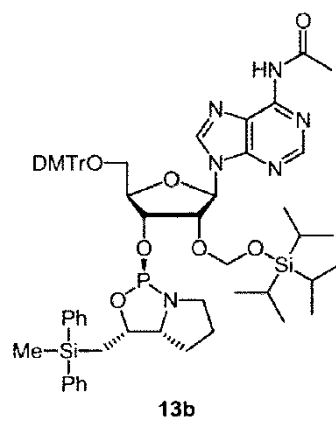
8b

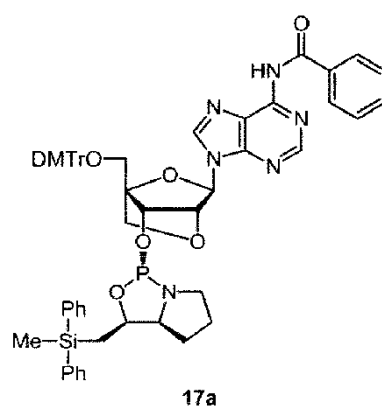
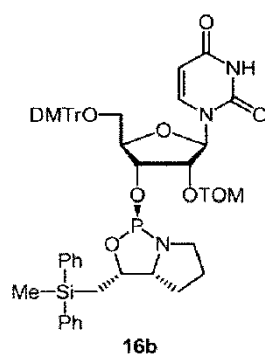
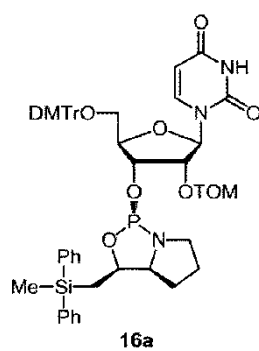
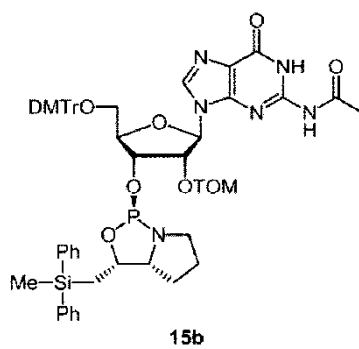


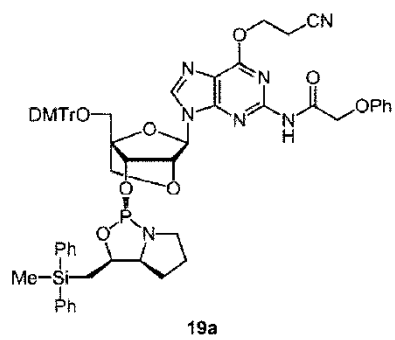
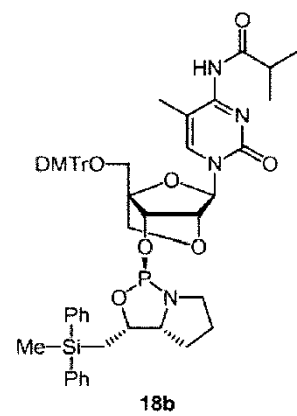
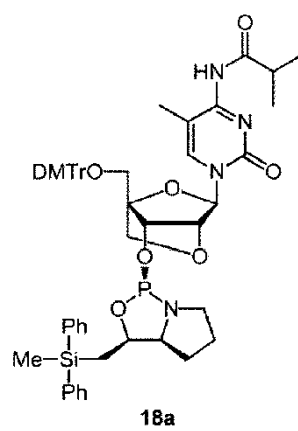
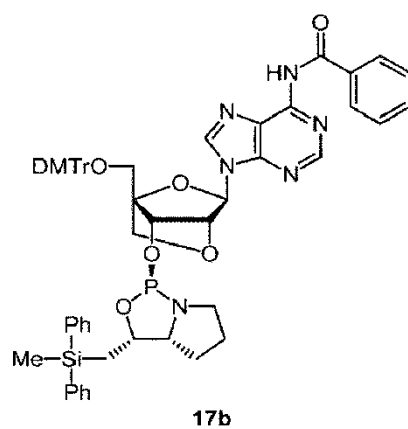
9a

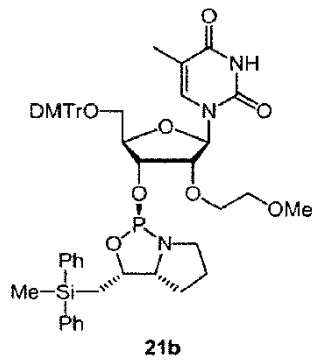
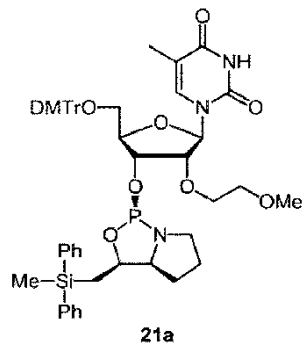
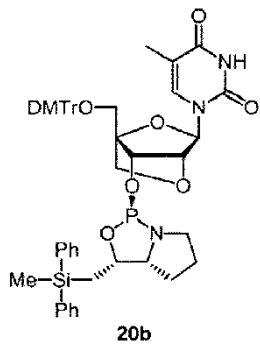
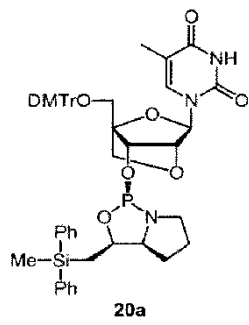
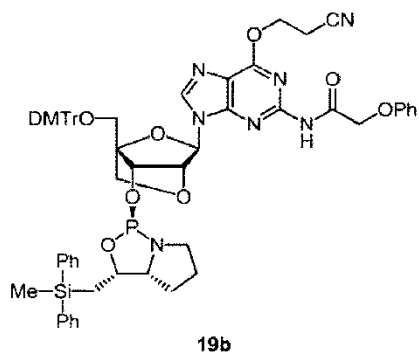


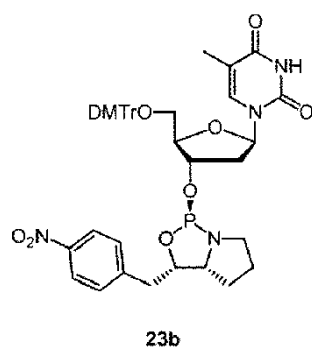
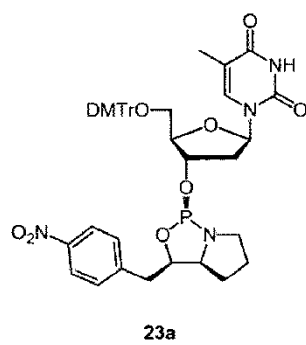
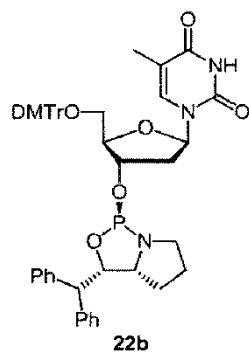
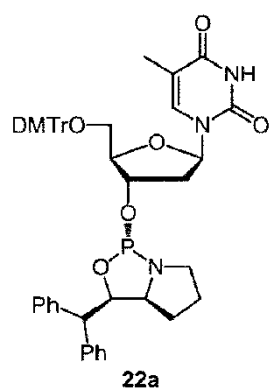


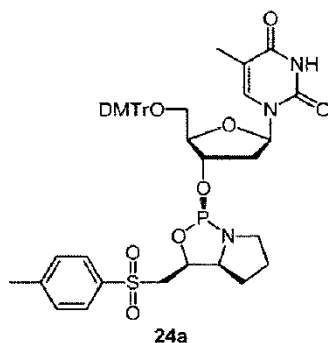






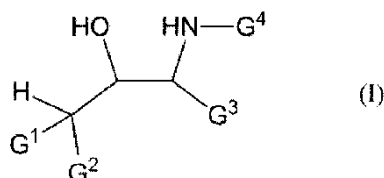




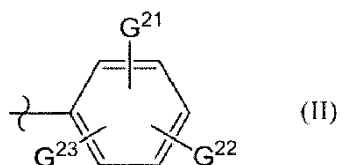


en donde DMTr representa un grupo 4,4'-dimetoxitritilo y TOM representa un grupo triisopropilsiloximetilo.

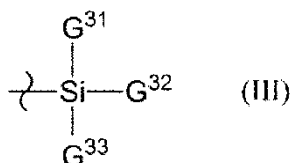
- 5 8. Un método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados, que comprende las etapas de:
 hacer reaccionar una molécula que comprende un resto *H*-fosfonato aquiral, un reactivo quiral o una sal del mismo para formar un monómero de un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita,
 hacer reaccionar el monómero y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado; y
 10 convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral, en donde el reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I),



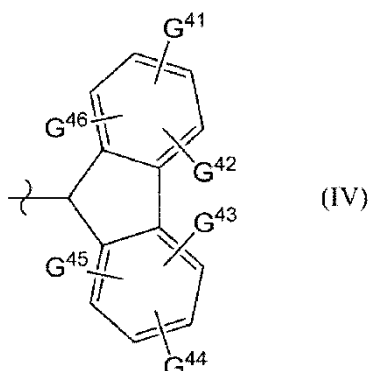
- 15 en donde G¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), G² es un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o un grupo de fórmula (II), (III) o (V), o tanto G¹ como G² se toman juntos para formar un grupo de fórmula (IV),



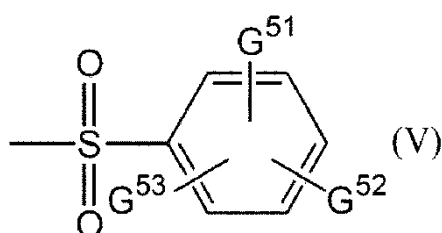
- 20 en donde G²¹ a G²³ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁₋₃,



- 25 en donde G³¹ a G³³ son independientemente grupo alquilo C₁₋₄ o grupo arilo C₆₋₁₄, grupo alcoxi C₁₋₄, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₄, grupo alquil C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄, grupo alcoxi C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄ o grupo aril C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₄,



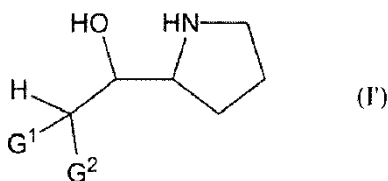
en donde G^{41} a G^{46} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-3} ,



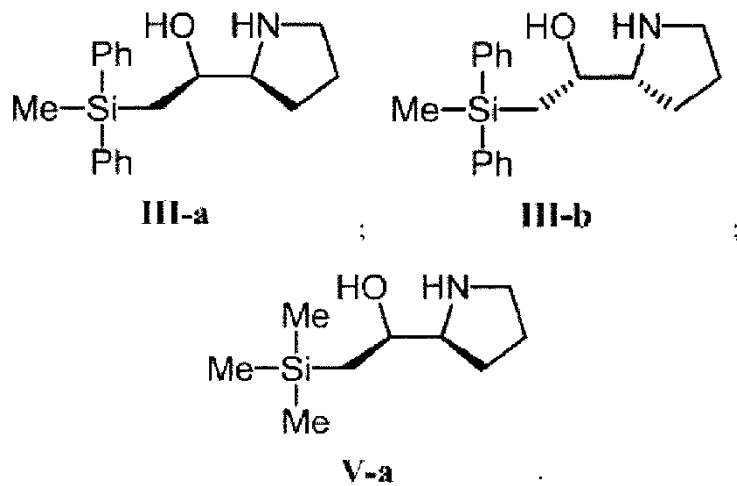
en donde G^{51} a G^{53} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} oxi y

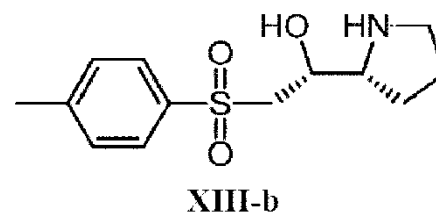
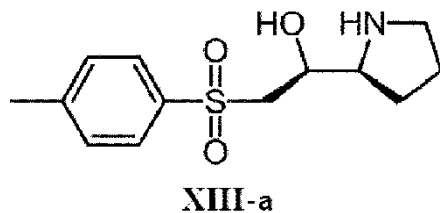
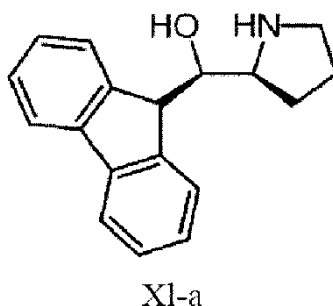
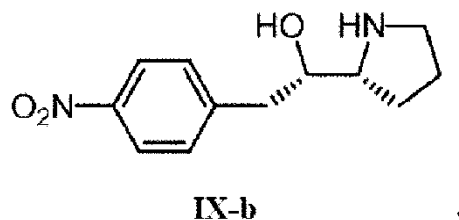
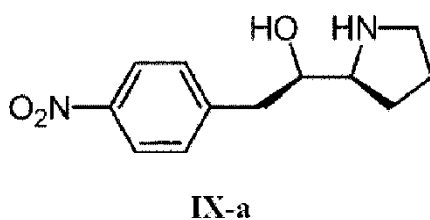
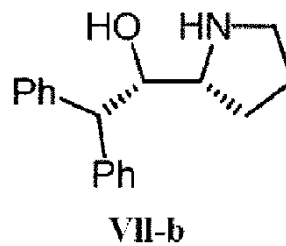
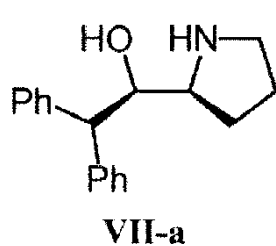
G^3 y G^4 se toman juntos para formar un anillo que contiene heteroátomos que tiene de 3 a 16 átomos de carbono.

9. El método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el reactivo quiral tiene la siguiente fórmula química (I').



10. El método para la síntesis de un derivado de oligonucleótido modificado con átomo de fósforo estereocontrolado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el reactivo quiral está representado por III-a, III-b, Va, VII-a, VII-b, IX-a, IX-b, XI-a, XIII-a o XIII-b:





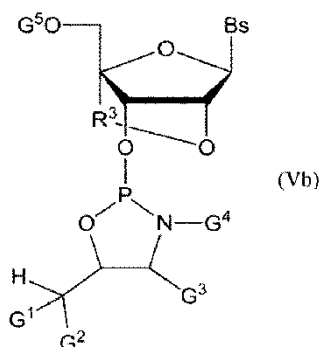
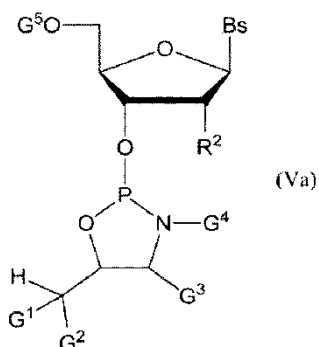
5

11. Un método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados, que comprende las etapas de:

10

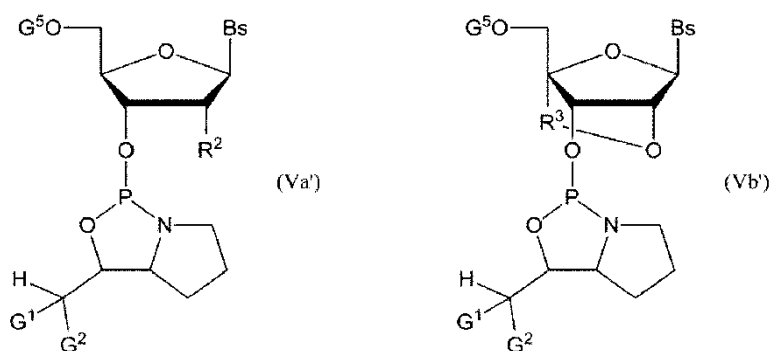
hacer reaccionar un derivado de nucleósido 3'-fosforamidita que está representado por la fórmula (Va) o (Vb) de acuerdo con la reivindicación 5, con un reactivo de activación y un nucleósido para formar un compuesto intermedio condensado; y convertir el compuesto intermedio condensado en el ácido nucleico que comprende un resto X-fosfonato quiral.

15

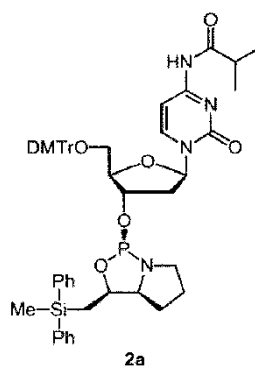
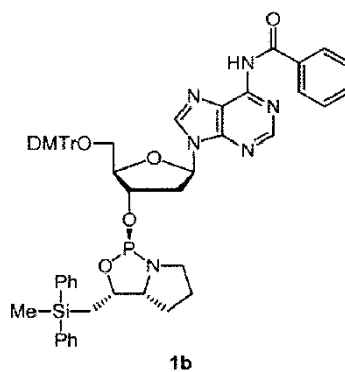
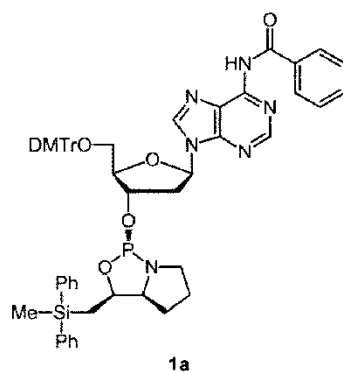


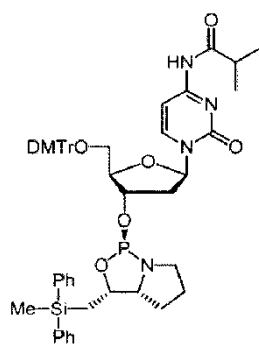
12. El método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula (Va') o (Vb') de acuerdo con la reivindicación 6.

20

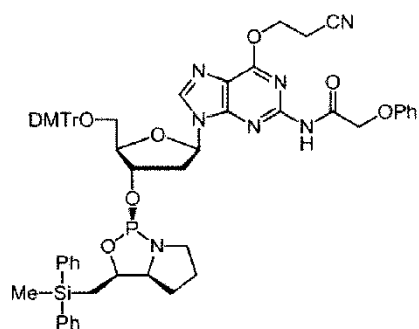


13. El método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita está representado por la fórmula 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b, 12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 15a, 15b, 16a, 16b, 17a, 17b, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 21b, 22a, 22b, 23a, 23b o 24a,

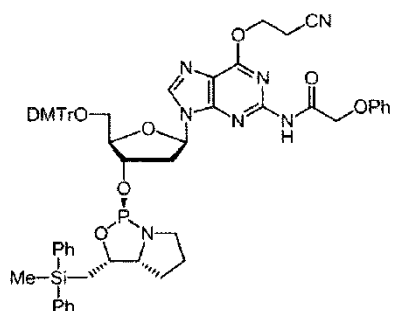




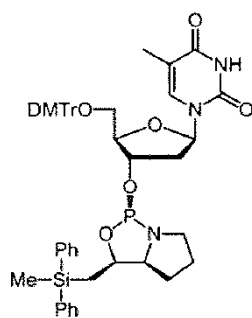
2b



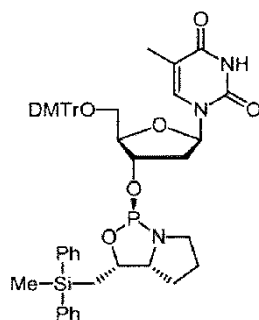
3a



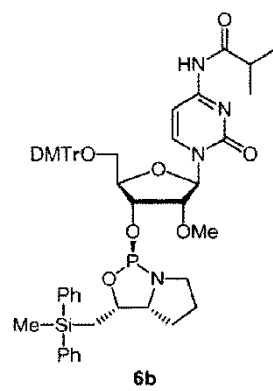
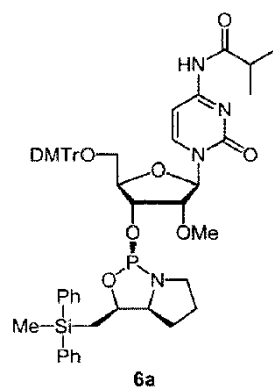
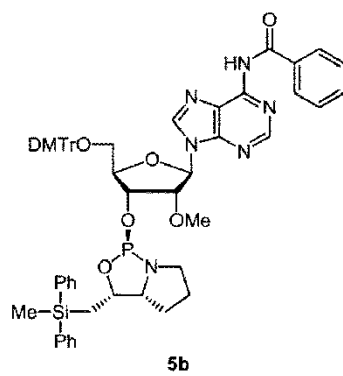
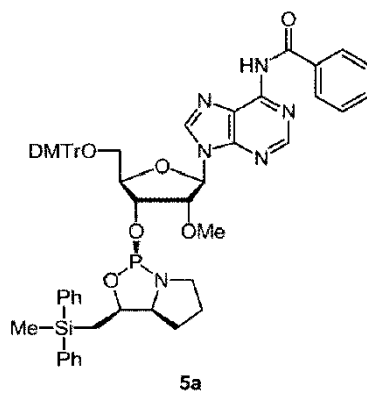
3b

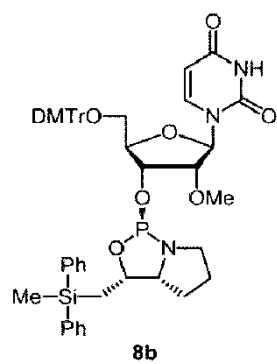
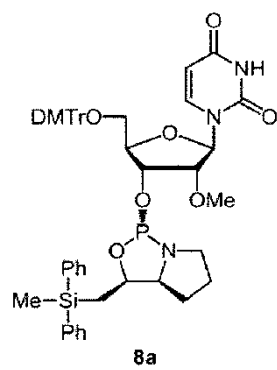
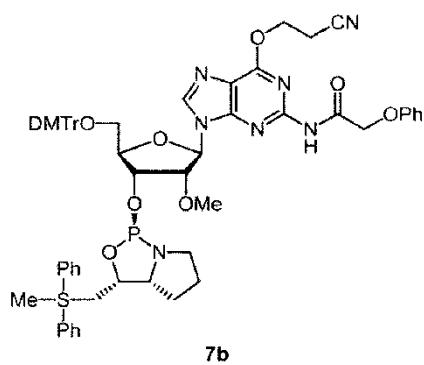
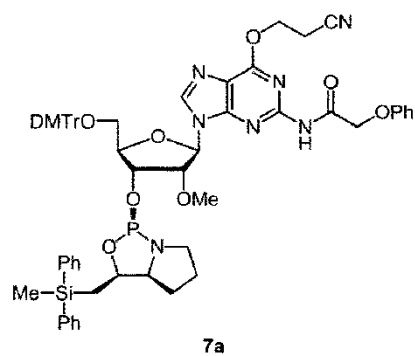


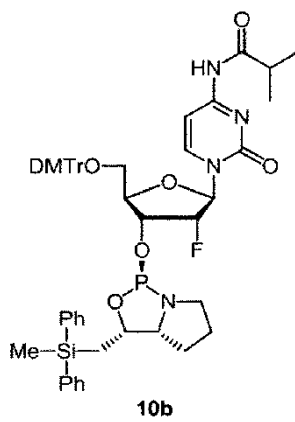
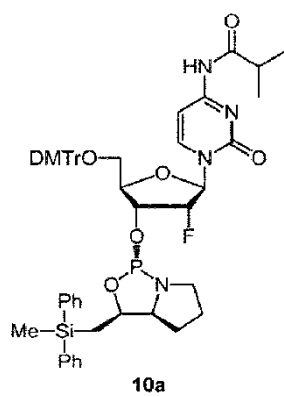
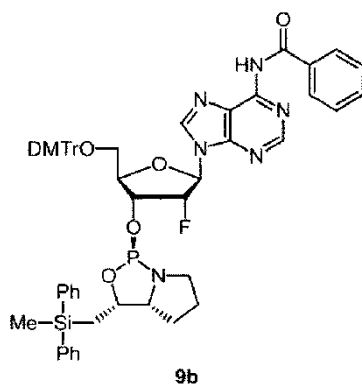
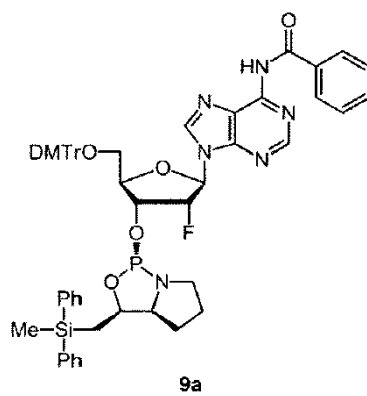
4a

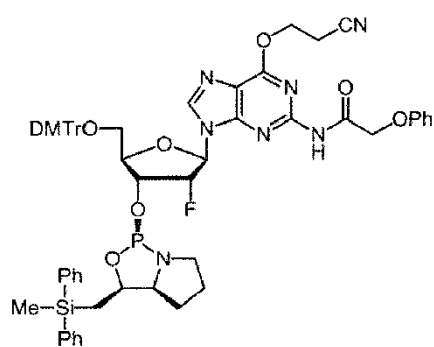


4b

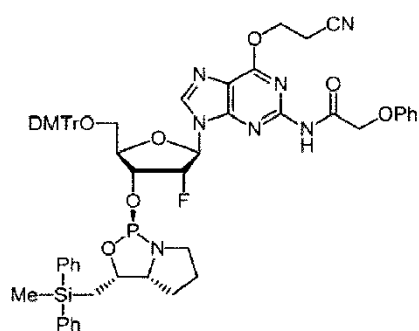




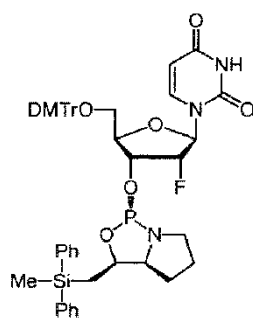




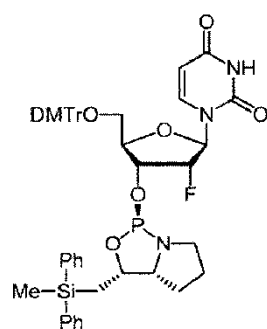
11a



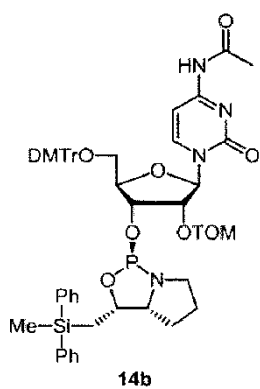
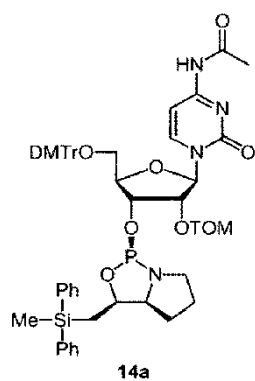
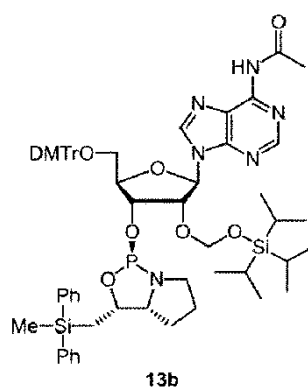
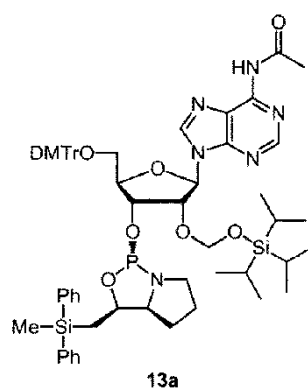
11b

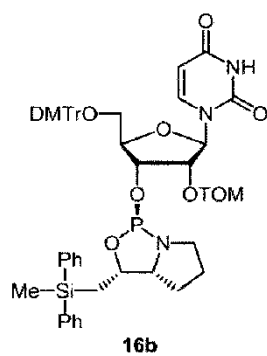
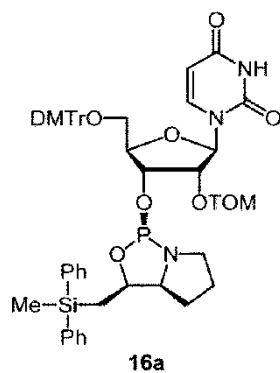
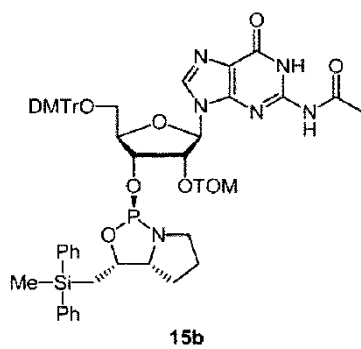
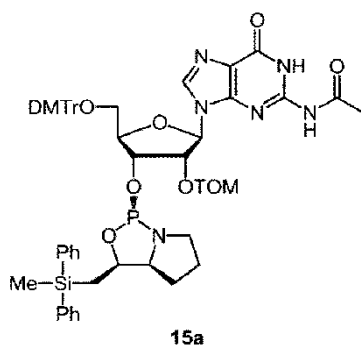


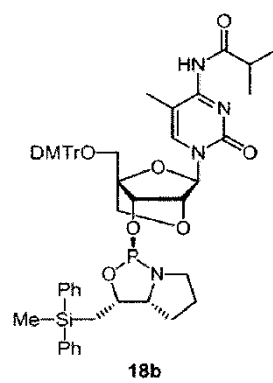
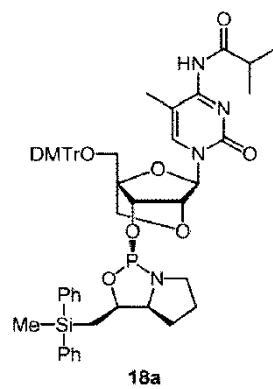
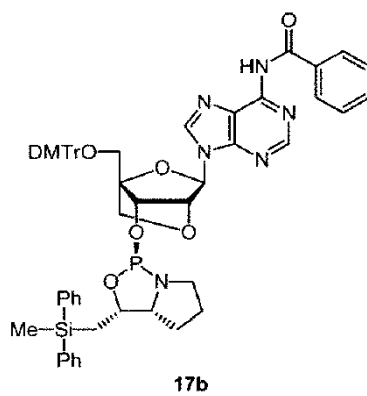
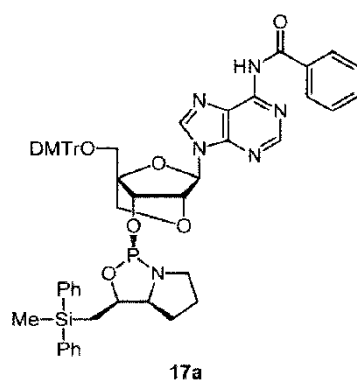
12a

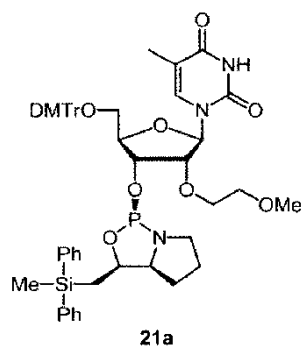
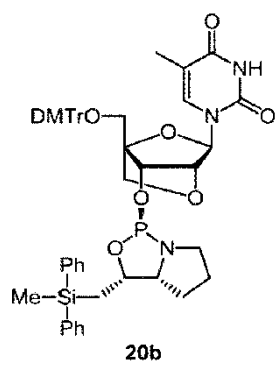
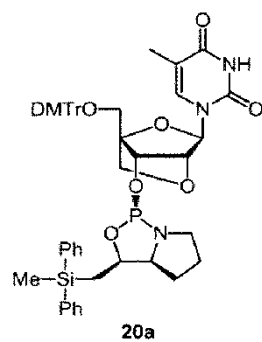
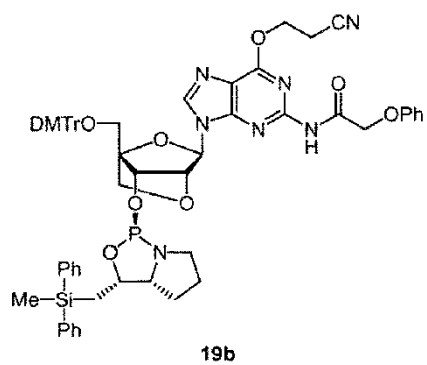
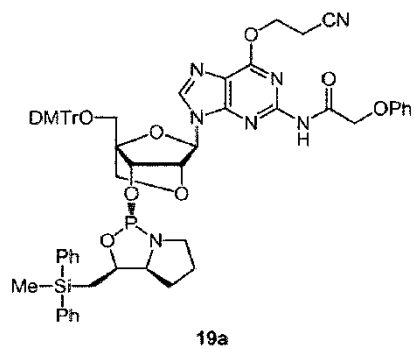


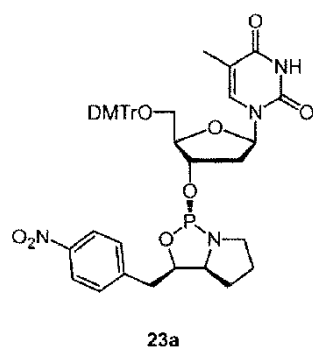
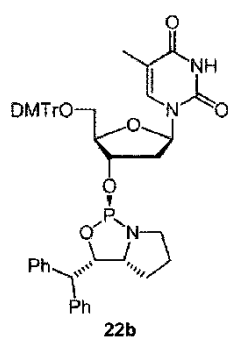
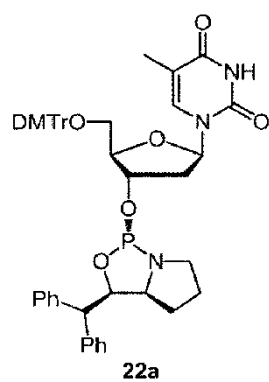
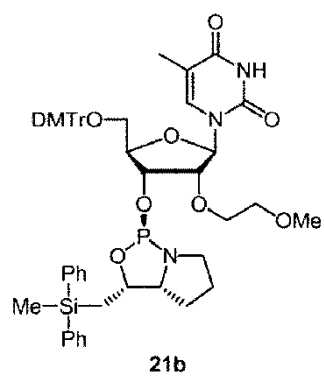
12b

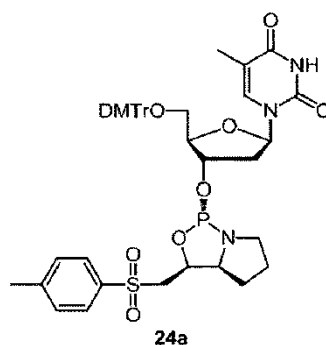
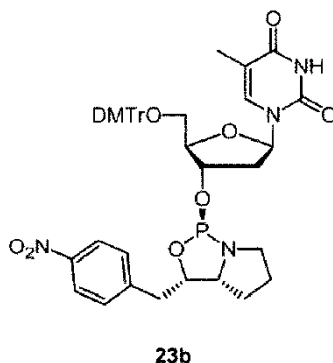










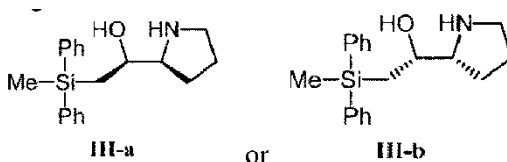


5 en donde DMTr representa un grupo 4,4'-dimetoxitritilo y TOM representa un grupo triisopropilsiloximetilo.

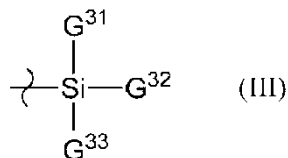
14. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde G¹ es un átomo de hidrógeno, G² es un grupo de fórmula (III), en donde G³¹ y G³³ son un grupo arilo C₆ y G³² es un grupo alquilo C₁₋₄.

10 15. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en donde G³² es metilo.

16. El reactivo quiral o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el reactivo quiral es

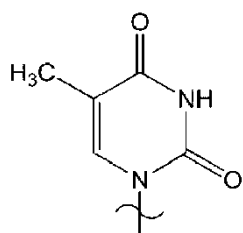


15 17. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita de la reivindicación 6, en donde:
G¹ es hidrógeno, G² es un grupo de fórmula (III):

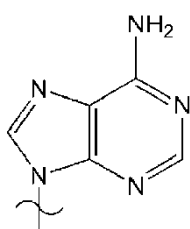


20 en donde G³¹ a G³³ son independientemente grupo alquilo C₁₋₄, grupo alcoxi C₁₋₄, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₄, grupo alquil C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄, grupo alcoxi C₁₋₄ arilo C₆₋₁₄ o grupo aril C₆₋₁₄ alquilo C₁₋₄.

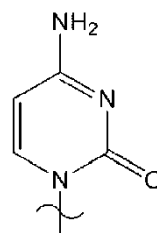
25 18. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita de la reivindicación 17, en donde G³¹ y G³³ son grupos arilo C₆ y G³² es un grupo alquilo C₁₋₄,
R² es hidrógeno, -OH, halógeno u -OR^b, en donde R^b es un resto de bloqueo, y
Bs es un grupo seleccionado de los grupos representados por las siguientes fórmulas (VI) a (XI) o derivados de las mismas,



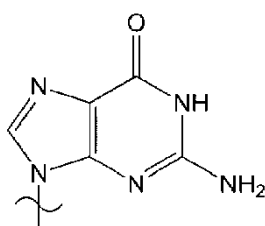
(VI)



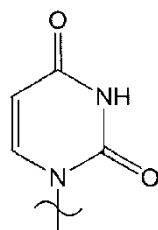
(VII)



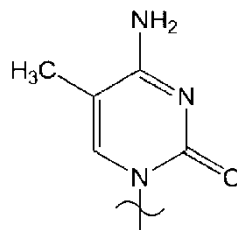
(VIII)



(IX)

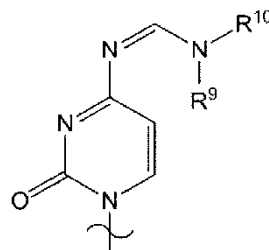
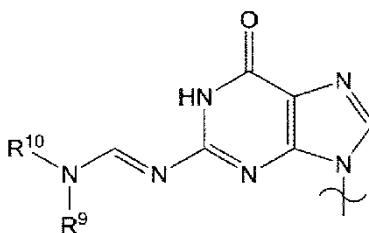
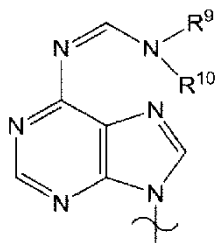
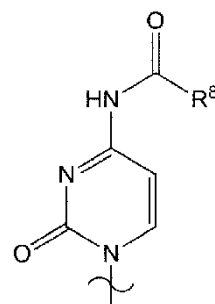
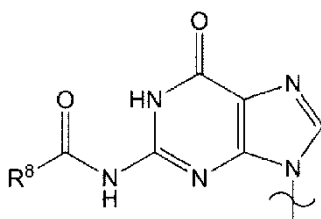
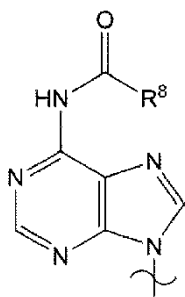


(X)



(XI)

5 en donde un derivado se selecciona de:



10 en donde cada uno de R^8 a R^{10} es independientemente alquilo C_{1-10} , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_6-C_{10} o aril C_6-C_{10} oxialquilo.

19. El derivado de nucleósido 3'-fosforamidita de la reivindicación 6, 17 o 18, en donde G^{31} y G^{33} son fenilo y G^{32} es metilo.

20. El método para la síntesis de un derivado de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el el reactivo quiral es un reactivo quiral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16.

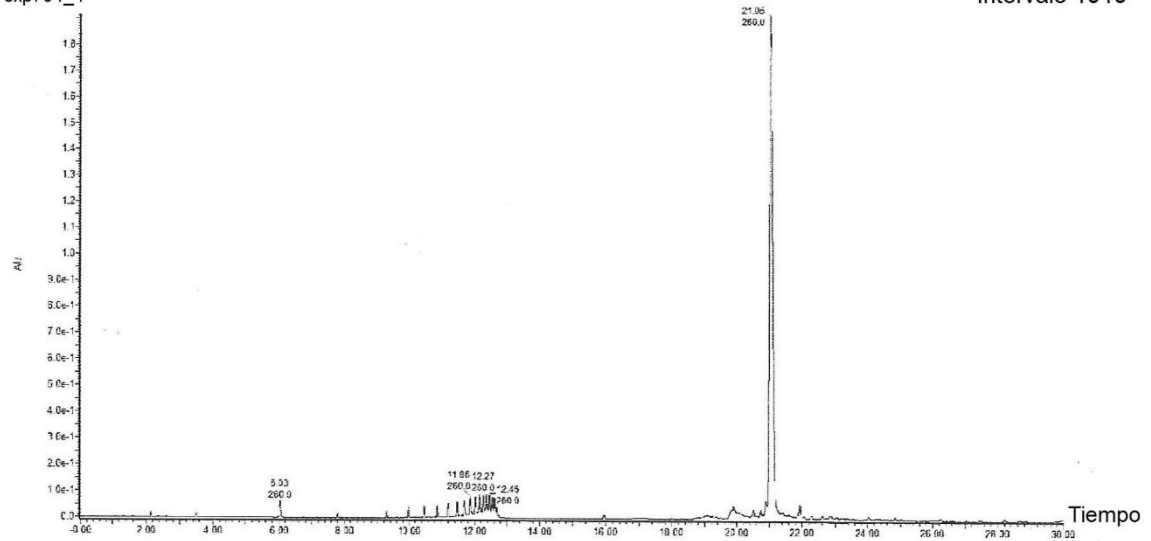
21. El método para la síntesis de derivados de oligonucleótidos modificados con átomos de fósforo estereocontrolados de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el derivado de nucleósido 3'-fosforamidita es un derivado de nucleósido 3'-fosforamidito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-19.

[Fig. 1]

Figura 1

exp794_4

3. Matriz de Diodos
Intervalo 1919



[Fig. 2]

Figura 2

TÉCNICA ANTERIOR

3. Matriz de Diodos
Intervalo 8.986e-1

exp794_3

