



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**220 423 B1**

(21) A bejelentés ügyszám: P 96 02040  
(22) A bejelentés napja: 1995. 01. 17.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
9401446.1 1994. 01. 26. GB  
9412526.7 1994. 06. 22. GB  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/00156  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/20597

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C 07 H 21/00**  
A 61 K 31/7125  
C 12 Q 1/68

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2002. 01. 28.

(72) Feltalálók:

Bevierre, Marc-Olivier, Mulhouse (FR)  
De Mesmaeker, Alain, Känerkinden (CH)  
Lebreton, Jacques, Marseille (FR)  
Lesueur, Cathérine, Zürich (CH)  
Waldner, Adrian, Allschwil (CH)

(73) Szabadalmas:

Novartis AG, Bázél (CH)

(74) Képvisező:

ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti  
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

## Módosított oligonukleotidok

### KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű oligonukleotid, ahol

U egy természetes vagy szintetikus nukleozid azonos vagy különböző gyöke, és

n a legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló (IIa) vagy (IIb) általános képletű szerkezetet, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;

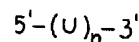
R<sub>3</sub>' és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, vagy O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

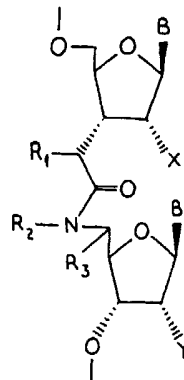
Y jelentése hidrogénatom vagy O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, és

B egy purincsoport, pirimidincsoport vagy annak analógja, azzal a feltétellel, hogy X vagy Y hidrogénatom, és X vagy Y egymástól eltérőek,

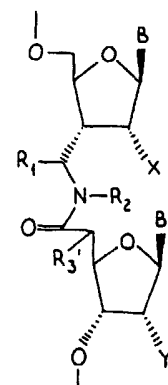
tartalmazó monomer egységek száma, amely 2 és 200 közé esik, képezi. Szintén a találmány tárgyát képezik ezen oligonukleotidokat felépítő dimerek, ezek előállítása, valamint az oligonukleotidok előállítása és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények.



(I)



(IIa)



(IIb)

**HU 220 423 B1**

A találmány tárgyát legalább egy, módosított vázzal rendelkező nukleotid dimert tartalmazó oligonukleotidok, a módosított nukleotid dimerek, eljárások a módosított oligonukleotidok vagy nukleotid dimerek előállítására, a módosított oligonukleotidok vagy a nukleotid dimerek használata és a módosított oligonukleotidokat tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A nukleozidok és az oligonukleotidok nagy teret hódítottak vírusellenes hatásuknak és a nukleinsavakkal szembeni reakciókészségüknek (antiszensz oligonukleotidok) valamint ezzel kapcsolatos biológiai aktivitásuknak köszönhetően, ld. Uhlman E., Peyman A., *Chemical Reviews* 90:543–584 (1990). Hogy új tulajdonságokkal rendelkező nukleozidokat nyerjünk, vagy hogy javítsuk az antiszensz oligonukleotidok természetes nukleinsavakkal való kölcsönhatását és nukleázokkal szembeni stabilitását, a nukleozidok cukorgyökeit (vagy az oligonukleotidokban lévő nukleotidegységeket) vagy az oligonukleotidokban lévő nukleotidok közötti foszfátkötést sokféleképpen módosították, ld. például Marquez V. E., Lim. M.-I., *Medicinal Research Reviews* 6: 1–40 (1986); Héléne C., Toulmé J. J., *Biochimica et Biophysica Acta* 1049: 99–125 (1990), Englisch U., Gauss D. H., *Angewandte Chemie* 103: 629–646 (1991) Matteucci M. D., Bischofberger N., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 26: 287–296 (1991) valamint a WO 91/16556 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi leírás.

A WO 92/20823 számú nemzetközi közzétételi iratban módosított vázzal rendelkező oligonukleotidanalógokat írnak le, ahol a vad típusú oligonukleotidokban talált cukron belüli foszfodiészter-kötéseket, csoportokat és azonos 2'-szubsztituenseket összekötő négy atommal helyettesítik. A WO 92/05186 számú nemzetközi közzétételi irat olyan módosított oligonukleotidokat ír le, ahol a foszfodiészter-kötéseket egy 2–4 atomból felépülő nukleozidok közötti kötés helyettesíti, ahol az atomok legalább egyike nitrogén, oxigén vagy kén és ahol a 2' helyzetű szubsztituensek különbözők lehetnek. Itt olyan kötések leírását találhatjuk meg, ahol a heteroatom a cukor 3'-pozíciójában található, valamint olyan dimereket, ahol mindkét nukleotid helyettesítetlen.

Az így módosított oligonukleotidok RNS/DNS hibridizációs karakterisztikája valamint nukleázokkal szembeni ellenálló képessége azonban nem kielégítő.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy olyan oligonukleotidok, melyek nukleázokkal szemben erősen ellenállóak, és amelyek nagyfokú hibridizációra képesek a target RNS-hez vagy DNS-hez, előállíthatók oly módon, hogy az oligonukleotidokba olyan nukleotid dimereket építünk be amelyeknél 2'-helyzetben csak az egyik szubsztituált, vagy ahol a 2' -helyzetek különbözően szubsztituáltak, és ahol a foszfodiészter-kötést egy négytagú amid- vagy butilén-csoport hozza létre.

A találmány tárgyát olyan (I) általános képletű oligonukleotidok képezik, ahol

U egy természetes vagy szintetikus nukleozid azonos vagy különböző gyöke, és

n a legalább egy, két konsekutív nukleozidból álló (IIa) vagy (IIb) általános képletű szerkezetet, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;

R'<sub>3</sub> és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

5 X jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

10 B egy purinyök vagy annak analógja, azzal a feltétellel, hogy X vagy Y hidrogénatom és X és Y egymástól eltérőek, tartalmazó monomer egységek száma, mely 2 és 200, előnyösen 2 és 100, előnyösebben 2 és 50, még előnyösebben 2 és 20 közé esik.

15 Alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-csoportok melyek előnyösen 1–6 szénatomosak lehetnek, például a metil- vagy etilcsoport, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecil-izomerek valamint megfelelő alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök. Az alkil-, 20 alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök előnyösen 1–4 szénatomosak. Előnyös alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök a metil-, etil-, n- és i-propil-, n-, i- és t-butil-, metoxi-, etoxi-, metil-tio- és etil-tio-, amino-metil-, amino-etil-, hidroxil-metil és hidroxil-etil-csoportok.

25 Amino-alkil-csoportok lehetnek például az amino-metil-, amino-etil-, 1-amino-prop-2-il- vagy -3-il-, 1-amino-but-2-il- vagy -3-il- vagy -4-il-, N-metil-, vagy N,N-dimetil-, vagy N-etil-, vagy N,N-di-til- vagy N-2-hidroxi-etil- vagy N,N-di-2-hidroxi-etil-amino-metil- vagy -amino-etil- vagy -amino-propil- vagy -amino-butil-csoportok. Hidroxil-alkil-csoportok lehetnek például a hidroxil-etil-, 1-hidroxi-et-2-il-, 1-hidroxi-prop-2- vagy -3-il-, 1-hidroxi-but-2-il- vagy -3-il- vagy -4-il- 35 csoportok.

A 6–10 szénatomos arilcsoportok lehetnek például naftil- és fenilcsoportok de előnyösen fenilcsoport. A heteroarilcsoport előnyösen 1–3 heteroatomot tartalmaz, mely oxigén, kén és nitrogén lehet.

40 A jelen találmány szerinti illesztő (interkalátor) előnyösen valamilyen linkerrel szubsztituált antrakionon, mely linker előnyösen 2–7 atomos, szén-, nitrogén- és/vagy oxigénből álló lánc.

45 Amennyiben B jelentése purinyök vagy annak analógja, akkor az (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) vagy (IVe) általános képletű gyök lehet, ahol

R<sub>4</sub> jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom vagy hidroxicssoport, vagy 1–12 szénatomos -O-alkilcsoport és R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicssoport, SH, NH<sub>2</sub>, NHNH<sub>2</sub>, NHOH, NHO–1–12 szénatomos alkil-, –N=CH–N(1–12 szénatomos alkil)<sub>2</sub>-csoport, fluor-, klór-, vagy brómatom, 1–12 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil- vagy amino-alkil- vagy alkoxi vagy alkil-tio-csoportok, ahol 50 a hidroxil- és az aminocsoportok helyettesítetlenek vagy egy védőcsoporttal helyettesítettek, fenil- vagy benzil-csoport, 1–20 szénatomos primer amino- vagy 2–30 szénatomos szekunder aminocsoport és

55 R<sub>11</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport.

A védőcsoportok, valamint a hidroxicsoporthoz ilyen csoportokkal történő védési eljárása a cukor- és nukleotidkémiaiban általánosan ismertek és leírtak, így például: B. T. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York (1991). Ilyen védőcsoportok lehetnek például az egyenes láncú vagy elágazó 1–8, különösen 1–4 szénatomos alkilcsoportok, mint például metil-, etil-, n- és i-propil-, n-, i- és t-butilcsoport, 7–18 szénatomos aralkilcsoportok, mint például benzil-, metil-benzil-, dimetil-benzil-, metoxi-benzil-, dimetoxi-benzil-, bróm-benzil-, difenil-metil-, di-(metil-fenil)-metil-, di-(dimetil-fenil)-metil-, di-(metoxi-fenil)-metil-, di-(dimetoxi-fenil)-metil-, tritil-, tri-(metil-fenil)-metil-, tri-(dimetil-fenil)-metil-, metoxi-fenil-(difenil)-metil-, di-(metoxi-fenil)-fenil-metil-, tri-(metoxi-fenil)-metil-, tri-(dimetoxi-fenil)-metil-csoport, az alkilcsoportokban 1–20 előnyösen 1–12 különösen előnyösen 1–8 szénatomot tartalmazó trifenil-szilil-, alkil-difenil-szilil-, dialkil-fenil-szilil- és trialkil-szilil-csoport, így például trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tri-n-propil-szilil-, i-propil-dimetil-szilil-, t-butil-dimetil-szilil-, t-butil-difenil-szilil-, (1,1,2,2-tetrametil-etil)-dimetil-szilil-csoport,  $-(1-8 \text{ szénatomos alkil})_2\text{-Si-O-Si-(1-8 szénatomos alkil)}_2$ -csoport, ahol az alkilcsoport például metil-, etil-, n- vagy i-propil-, n-, i- vagy t-butilcsoport, 2–12, különösen 2–8 szénatomos acilcsoport, így például acetyl-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, benzoil-, metil-benzoil-, metoxi-benzoil-, klór-benzoil- és bróm-benzoil-csoport,  $R_4\text{-SO}_2$ -képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése 1–12, különösen 1–6 szénatomos alkil-, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, benzil-, 1–12 szénatomos különösen 1–4 szénatomos alkil-fenil-, vagy 1–12 szénatomos és különösen 1–4 szénatomos alkil-benzil- vagy halofenil- vagy halobenzilcsoport így például metil-, etil-, propil-, butil-, fenil-, benzil-, p-bróm-, p-metoxi- vagy p-metil-fenil-szulfonil-csoport, helyettesítetlen vagy fluor-, klór-, bróm-, 1–4 szénatomos alkoxi-, tri-(1–4 szénatomos alkil)-szilil- vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal helyettesített 1–12, előnyösen 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, így például metoxi-, etoxi-, n- vagy i-propoxi- vagy n-, i- vagy t-butoxi-karbonil-, 2-trimetil-szilil-etoxi-karbonil-, 2-metil-szulfonil-etoxi-karbonil- vagy fenoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil-csoport, mely az alkoxi-karbonil-csoportnál leírtaknak megfelelően helyettesítetlen vagy helyettesített, így például metil-, vagy metoxi- vagy klór-fenoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil- valamint 9-fluorenil-metil-oxi-karbonil-csoport. Ha a védőcsoport alkilcsoport, akkor az lehet fluor-, klór- brómatommal, 1–4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, klór-fenoxi-, metoxi-fenoxi-, benzil-oxi-, metoxi-benzil-oxi- vagy klór-fenoxi-csoporttal helyettesített.

A találmány egy előnyös formájánál a védőcsoportok egymástól függetlenül, egyenes láncú vagy elágazó 1–4 szénatomos alkil-, 7–18 szénatomos aralkil-, az alkil-láncban 1–12 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-,  $-(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2\text{-Si-O-Si-(1-4 szénatomos alkil)}_2$ -, 2–8 szénatomos acil- vagy  $R_4\text{-SO}_2$ -csoport, ahol

$R_4$  jelentése 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, 1–4 szénatomos alkil-fenil-, 1–4 szénatomos alkil-benzil-, halofenil- vagy halobenzil- vagy 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil- vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport.

A találmány egy különösen előnyös formájánál a védőcsoport metil-, etil-, n- vagy i-propil-, n-, i-, vagy t-butil-csoport, benzil-, metil-benzil-, dimetil-benzil-, metoxi-benzil-, dimetoxi-benzil-, bróm-benzil-, difenil-metil-, di-(metil-fenil)-metil-, di-(dimetil-fenil)-metil-, di-(metoxi-fenil)-metil-, di-(dimetoxi-fenil)-metil-, tritil-, tri-(metil-fenil)-metil-, tri-(dimetil-fenil)-metil-, tri-(metoxi-fenil)-metil-, tri-(dimetoxi-fenil)-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tri-n-propil-szilil-, i-propil-dimetil-szilil-, t-butil-dimetil-szilil-, t-butil-difenil-szilil-, n-oktil-dimetil-szilil-, (1,1,2,2-tetrametil-etil)-dimetil-szilil-,  $-(\text{CH}_3)_2\text{-Si-O-Si-(CH}_3)_2\text{-}$ ,  $-(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{-Si-O-Si-(i-C}_3\text{H}_7)_2\text{-}$ , acetyl-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, benzoil-, metil-benzoil-, metoxi-benzoil-, klór-benzoil- és bróm-benzoil-csoport, metil-, etil-, propil-, butil-, fenil-, benzil-, p-bróm-, p-metoxi- és p-metil-fenil-szulfonil-csoport, metoxi-, etoxi-, n- vagy i-propoxi- vagy n-, i- vagy t-butoxi-karbonil-csoport, vagy fenoxi-karbonil-, vagy benzil-oxi-karbonil-, metil vagy metoxi vagy klór-fenoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport.

Előnyös védőcsoportok az 1–8 szénatomos acilcsoportok, így például acetyl-, propionil-, butiroil-, és benzoilcsoport.  $R_{11}$  jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport.

A primer aminocsoport előnyösen 1–12 és különösen előnyösen 1–6 szénatomot, a szekunder aminocsoport előnyösen 2–12, különösen előnyösen 2–6 szénatomot tartalmaz.

Alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-csoportok melyek előnyösen 1–6 szénatomosak lehetnek, például a metil- vagy etilcsoport, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecil-izomerek valamint megfelelő alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök. Az alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök előnyösen 1–4 szénatomosak. Előnyös alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-alkil- és amino-alkil-gyökök a metil-, etil-, n- és i-propil-, n-, i- és t-butil-, metoxi-, etoxi-, metil-tio- és etil-tio-, amino-metil-, amino-etil-, hidroxil-metil- és hidroxil-etil-csoportok.

A primer és szekunder aminocsoportok lehetnek például az  $R_8R_9N$  képletű vegyület gyökei, ahol

$R_8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  $R_9$  és

$R_9$  jelentése 1–20 előnyösen alkil-, amino-alkil- vagy hidroxil-alkil-, előnyösen 1–12 alkil-, amino-alkil- vagy hidroxil-alkil-, és különösen előnyösen 1–6 szénatomos alkil-, amino-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport, karboxil-alkil- vagy olyan karbalkoxi-alkil-csoport, ahol a karbalkoxicsoporthoz előnyösen 2–8 szénatomos és az alkilcsoport 1–6, előnyösen 1–4 szénatomos; 2–20, előnyösen 2–12 és különösen előnyösen 2–6 szénatomos alkenil-csoport; fenil-, mono- vagy di-(1–4 szénatomos alkil-

vagy alkoxi)-fenil, benzil-, mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil- vagy -alkoxi)-benzil-csoport; vagy 1,2-, 1,3-, vagy 1,4-imidazolil-1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  $R_8$  és  $R_9$  jelentése együtt tetra- vagy pentametilén-, 3-oxa-1,5-pentilén-,  $-\text{CH}_2-\text{NR}_{10}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  vagy  $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_{10}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -csoport, ahol

$R_{10}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport.

Az amino-alkil-csoportban lévő aminocsoport helyettesíthető egy vagy két 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil-csoporttal. A hidroxil-alkil-csoportban lévő hidroxilcsoportot 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet éteresíteni.

Az alkilcsoportra lehetséges példákat az előzőekben ismertettük. Amino-alkil-csoport lehet például az amino-metil-, amino-etil-, 1-amino-prop-2-il- vagy -3-il-, 1-amino-but-2-il vagy -3-il- vagy -4-il-, N-metil- vagy N,N-dimetil- vagy N-etil- vagy N,N-dietil- vagy N-2-hidroxi-etil- vagy N,N-di-2-hidroxi-etil-amino-metil- vagy -amino-etil- vagy -amino-propil- vagy -amino-butil-csoport. Hidroxil-alkil-csoport lehet például a hidroxil-metil, 1-hidroxil-et-2-il-, 1-hidroxil-prop-2- vagy -3-il-, 1-hidroxil-but-2-il- vagy -3-il- vagy -4-il-csoport. Karboxil-alkil-csoport lehet például a karboxil-metil-, karboxil-etil-, karboxil-propil- és karboxil-butil-csoport, karboxil-alkil-csoport lehet például ezen karboxil-alkil-csoportok metil- vagy etilcsoporttal észterezett változatai. Alkenilcsoportok lehetnek például az allil-, but-1-én-3-il- vagy -4-il-, pent-3 vagy -4-én-1-il- vagy -2-il-, hex-3- vagy -4- vagy -5-én-1-il vagy -2-il-csoportok. Alkil- és alkoxi-fenil- vagy benzilcsoport lehet például a metil-fenil-, dimetil-fenil-, etil-fenil-, dietil-fenil-, metil-benzil-, dimetil-benzil-, etil-benzil-, dietil-benzil-, metoxi-fenil-, dimetoxi-fenil-, etoxi-fenil-, dietoxi-fenil-, metoxi-benzil-, dimetoxi-benzil-, etoxi-benzil-, dietoxi-benzil-csoport. Imidazolil-alkil-csoportok, melyekben az alkilcsoport 2-4 szénatomos például az 1,2-, 1,3- vagy 1,4-imidazolil-etil- vagy -n-propil- vagy -n-butil-csoport.  $R_{10}$  jelentése előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport.

A primer és szekunder aminocsoport előnyösen például metil-, etil-, dimetil-, dietil-, allil-, mono- vagy di-(1-hidroxil-et-2-il)-, fenil- és benzil-amino-, acetyl-amino-, izobutiril-amino- és benzoil-amino-csoport.

A találmány egy előnyös formájánál  $R_4$  jelentése hidrogénatom. A találmány szerinti, egy másik előnyös formánál  $R_7$  jelentése hidrogénatom. Egy további előnyös formánál  $R_5$  és  $R_6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, vagy brómatom, hidroxil-, SH-,  $\text{NH}_2$ -,  $\text{NHOH}$ -,  $\text{NHNH}_2$ - metil-amino-, dimetil-amino-, benzoil-amino-, izobutiril-amino-, metoxi-, etoxi- és metil-tio-csoport.

A purinon kívül a purinsorozat analógjai lehetnek például az adenin, N-metil-adenin, N-benzoil-adenin, 2-metil-tio-adenin, 2-amino-adenin, 6-hidroxil-purin, 2-amino-6-klór-purin, 2-amino-6-metil-tio-purin, guanin és N-izobutiril-guanin. Különösen előnyösek az adenin, 2-amino-adenin és a guanin, valamint ezek bázisvédtett származékai.

Ha a (II) általános képletű vegyületben B jelentése pirimidinanalóg gyök, úgy az előnyösen (V), (Va) és

(Vb) általános képletű uracil-, timin- vagy citozinyökök, ahol

$R_{11}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, és

5  $R_{12}$  és  $R_{13}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1-12 szénatomos alkil-, propargil- vagy hidroxil-alkil- vagy amino-alkil- vagy alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, ahol a hidroxil- és amino-csoportok egy helyettesítetlenek vagy egy védőcsoporttal helyettesítettek, fenil-, benzil-, 1-20 szénatomos primer amino- vagy 2-30 szénatomos szekunder amino-csoport, és

10 az (Vb) általános képletű vegyületben az  $\text{NH}_2$ -csoport hidrogénjei helyettesítetlenek vagy 1-6 szénatomos alkil-, benzoil- vagy benzilcsoporttal és az (V), (Va) és (Vb) általános képletű vegyületek dihidroszármazékai-val helyettesítettek.

$R_{11}$  jelentése előnyösen hidrogénatom.

15  $R_{12}$  jelentése előnyösen hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport.

$R_{13}$  jelentése előnyösen hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -alkoxi- vagy -hidroxil-alkil-csoport.

25 Pirimidinanalóg lehet például az uracil, timin, citozin, 5-fluor-uracil, 5-klór-uracil, 5-bróm-uracil, dihidro-uracil és 5-metil-citozin.

Az előnyös (I) általános képletű oligonukleotid legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló (IIa) általános képletű szerkezeti egységet tartalmaz, ahol

30  $R_1$  jelentése hidrogénatom,

$R_2$  jelentése fenilcsoport;

$R_3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

35 X jelentése hidrogénatom, vagy O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

Y jelentése hidrogénatom, O-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,

B jelentése puringyök, pirimidinyökök, vagy annak analógja.

40 Az (I) általános képletű oligonukleotidok legelőnyösebb csoportja legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló (IIa) általános képletű szerkezeti egységet tartalmaz, ahol

45  $R_1$  jelentése hidrogénatom,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport,

$R_3$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy O- $\text{CH}_3$ -csoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy O- $\text{CH}_3$ -csoport, és

50 B jelentése puringyök vagy annak analógja.

A találmány tárgya továbbá egy (IIIa) vagy (IIIb), általános képletű nukleotid dimer, ahol

$R_1$  jelentése hidrogénatom,

$R_2$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport

55  $R_3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

$R_3'$  jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, O-(1-4 szénatomos alkil)- vagy O-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) $_n$ R'''-csoport,

R' és R'' jelentése hidrogénatom vagy OH-védőcsoport vagy R''' jelentése egy foszfortartalmú, nukleotidhidat képező gyök,

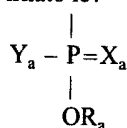
R''' jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport, 5

Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és

B jelentése puringyök vagy pirimidingyök, vagy annak analógja, azzal a feltétellel, hogy X vagy Y hidrogénatom és X és Y egymástól eltérőek. 10

A foszfort tartalmazó, nukleotidhid az alábbi képlettel írható le:



ahol

Y<sub>a</sub> jelentése hidrogénatom, 1–12 szénatomos alkil-, 6–12 szénatomos aril-, 7–20 szénatomos aralkil-, 7–20 szénatomos alkaril-, –OR<sub>b</sub>, –SR<sub>b</sub>, –NH<sub>2</sub>, primer amino-, szekunder amino-, O–M<sup>+</sup>- vagy S–M<sup>+</sup>-csoport, 20

X<sub>a</sub> jelentése oxigén- vagy kénatom,

R<sub>a</sub> jelentése hidrogénatom, M<sup>+</sup>-, 1–12 szénatomos alkil-, 2–12 szénatomos alkenil- vagy 6–12 szénatomos arilcsoport vagy az 25

R<sub>a</sub>O csoport jelentése 1–3 nitrogénatomot tartalmazó 5 tagú N-heteroaril-N-il gyűrű,

R<sub>b</sub> jelentése hidrogénatom, 1–12 szénatomos alkil- vagy 6–12 szénatomos arilcsoport, és

M<sup>+</sup> jelentése nátrium-, kálium-, lítium- vagy ammóniumion vagy primer-, szekunder-, terciér vagy kvaterner ammóniumion, valamint ahol az

Y<sub>a</sub>, R<sub>a</sub> és R<sub>b</sub>-ben lévő alkil-, aril-, aralkil- és alkarilcsoportok helyettesíthetnek vagy alkoxi-, alkil-tio-csoporttal, halogénatommal, ciano-, nitro-, fenil-, nitro-fenil- vagy halo-fenil-csoporttal helyettesítettek. 30

Előnyös hidrocsoport a –P(O)O–csoport, mely a természetes oligonukleotidokban fordul elő. További hidrocsoportok lehetnek például a –P(O)S–, –P(S)S–, 40 –P(O)R<sub>16</sub>–, –P(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>– vagy –CH<sub>2</sub>-csoportok, ahol R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

R<sub>17</sub> és R<sub>18</sub> jelentése egymástól függetlenül R<sub>16</sub>.

A találmány egy formájánál a nukleotid dimerek (IIIa) általános képletűek, ahol 45

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, 50

X jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

B jelentése puringyök vagy pirimidingyök, vagy annak analógja. 55

Legelőnyösebbek azok a (IIIa) általános képletű dimerek, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport, 60

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, X jelentése hidrogénatom vagy O–CH<sub>3</sub>-csoport, Y jelentése hidrogénatom vagy O–CH<sub>3</sub>-csoport, és B jelentése puringyök, pirimidingyök vagy annak analógja.

A találmány tárgya továbbá eljárás (IIIa) és (IIIb), általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy

a) egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,

R' jelentése hidrogénatom vagy OH-védőcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

B jelentése puringyök vagy annak analógja, egy (VII) általános képletű vegyülettel, ahol 15

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;

R<sub>3</sub> és R<sub>3</sub>' jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R'' jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoprot vagy egy foszfort tartalmazó, nukleotidhidat alkotó gyök, Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és 20

B jelentése puringyök vagy pirimidingyök, vagy annak analógja reagáltatunk, vagy

b) egy (VIII) általános képletű vegyületet, ahol

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű vegyülettel, ahol

R<sub>3</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti, reagáltatunk, vagy

c) egy (X) általános képletű vegyületet, ahol 30

R<sub>1</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (XI) általános képletű vegyülettel, ahol

R<sub>3</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti, és

Z jelentése halogénatom, például fluor-, klóratom vagy nátriumatom, reagáltatunk, vagy

d) egy (XII) általános képletű vegyületet, ahol

R<sub>1</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (XIII) általános képletű vegyülettel, ahol

R<sub>2</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti reagáltatunk.

A (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy előállíthatók például De Mesmaker A., Waldner A., Lebreton J., Hoffmann P., Fritsch V., Wolf R. M., Freier S. M., Angew. Chemie Int. Ed. Engl. 33: 226–229 (1994) vagy Pudlo J. S., Townsend L. B., Tetrahedron Lett. 31: 3101 (1990) szerint. 45

Az előállítási reakció hőmérséklete –80 és +150 °C, előnyösen 0 és 100 °C között van.

Általában protikus és/vagy aprotikus, különösen előnyösen dipoláros oldószereket használunk. Ilyen oldószerek, melyeket önmagukban vagy legalább egy, másfajta oldószerezrel keverve alkalmazhatunk, lehetnek éterek, így dibutil-éter, tetrahidrofurán, dioxán, dietilenglikol-dimetil-éter, etilenglikol-dimetil- vagy dietil-éter, dietilenglikol-dietil-éter, trietilenglikol-dietil-éter; halogénezett szénhidrogének, így metilénklorid, kloroform, 1,2-diklór-etán, 1,1,1-triklór-etán, 1,1,2,2-tetraklór-etán; karboxilsav-észterek és laktónok, így etil-acetát, metil-propionát, etil-benzoát, 2-metoxi-etil-acetát, metoxi-metil-acetát, γ-butirolakton, δ-valerolakton, pivalolakton; karboxamidok és

laktámok, így N,N-dimetil-formamid, N,N,-dietyl-formamid, N,N-dimetil-acetamid, tetrametil-karbamid, hexametil-foszforamid,  $\gamma$ -butirolaktám,  $\epsilon$ -kaprolaktám, N-metil-pirrolidon, N-acetil-pirrolidon, N-metil-kaprolaktám; szulfoxidok, így dimetil-szulfoxid; szulfonok, így dimetil-szulfon, dietyl-szulfon, trimetilén-szulfon, tetrametilén-szulfon; terciér aminok, így trietyl-amin, N-metil-piperidin, N-metil-morfolin; aromás szénhidrogének, például benzol vagy szubsztituált benzolszármazékok, így klórbenzol, o-diklórbenzol, 1,2,4-triklór-benzol, nitrobenzol, toluol, xilol; nitrilek, így acetonitril, propionitril, benzonitril, fenilacetitril; valamint alifás vagy cikloalifás szénhidrogének is, így pentán, petróleum éter, hexán, ciklohexán és metil-ciklohexán.

A jelen találmány további tárgya a (IIIa) és (IIIb) általános képletű dimerek alkalmazása egy vagy több azonos vagy különböző (IIIa), (IIIb), (IIIc) és/vagy (IIId) általános képletű dimer egységet tartalmazó oligonukleotidok előállítására.

A találmány szerinti oligonukleotidok önmagukban ismert módon számos eljárás szerint előállíthatók, előnyösen szilárd hordozón. További részletekért lásd például: Gait M. J.: Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford (1984).

Az találmány szerinti (I) általános képletű oligonukleotidok vírus- és sejtburjánzás-ellenes tulajdonságokkal rendelkeznek és ennek megfelelően gyógyszerként használhatók. A találmány szerinti oligonukleotidok meglepően nagy stabilitást mutatnak nukleázok bontó hatásával szemben. Megfigyelések szerint nagyon jó a komplementer nukleinsavszálakkal, különösen az A típusú RNS-sel történő párosítás. A találmány szerinti oligonukleotidok ezért különösen alkalmasak az antiszensz technológiában történő alkalmazásra, azaz a nukleinsavak megfelelő komplementer nukleotidszekvenciáinak összekapcsolódása folytán keletkező nemkívánatos proteintermékek expressziójának gátlására (lásd az EP 266,099, WO 87/07300 és WO 89/08146 számú szabadalmi leírásokat). Alkalmazhatók gyulladások és betegségek kezelésére például a bioaktív proteinek nukleinsavszinten történő expressziójának gátlásával (például onkogének). A találmány szerinti oligonukleotidok felhasználhatók továbbá diagnosztikumként és egy- vagy kétszálú nukleinsavszinten történő szelektív reakció segítségével vírusfertőzés vagy genetikai eredetű megbetegedések felderítésére alkalmas génpróbaként. A diagnosztikai felhasználás – a nukleázokkal szembeni nagy stabilitásnak köszönhetően nemcsak in vitro, hanem in vivo módon is lehetséges, így például szövetmintaként, vérplazmaként és vérszérumként. Ilyen típusú felhasználási lehetőségeket ismertet például a WO 91/06556 számú szabadalmi leírás.

A találmány tárgya továbbá egy hatásos mennyiségben (I) általános képletű oligonukleotidot tartalmazó gyógyászati készítmény, vagy annak más aktív összetevőkkel, szokásos mennyiségű gyógyászati hordozóval és amennyiben szükséges, kötőanyagokkal képzett keveréke.

A találmány szerinti, gyógyászati aktív oligonukleotidok parenterálisan beadható készítmények vagy infúziós oldatok formájában használhatók fel. Az ilyen típusú oldatok előnyösen izotónikus vizes oldatok vagy szuszpenziók, melyek előállításához közvetlenül felhasználásuk előtt lehetséges, így például, a liofilizált készítmények esetében, melyek az aktív összetevőt önmagában vagy egy hordozóval – például mannitollal – együtt tartalmazzák. A gyógyászati készítmények sterilizálhatók vagy kötőanyagokat így például tartósítókat, stabilizálókat, nedvesítő- és/vagy emulgeálószerkeket, szolubilizálókat, ozmózisnyomást szabályozó sókat és/vagy puffereket tartalmaznak. A gyógyászati készítmények, melyek, amennyiben kívánatos, további, gyógyászati aktív összetevőt így például antibiotikumokat tartalmazhatnak, önmagukban ismert módon – így például hagyományos oldási vagy liofilizáló módszerekkel – állíthatók elő, és 0,1–90%, különösen 0,5–30%, így például 1–5% aktív összetevőt tartalmaznak.

DMT:	dimetoxi-tritil
ME:	metil
nBu <sub>4</sub> NF:	tetrabutyl-ammónium-fluorid
O-Ac:	acetát
pMeOBOM:	p-metoxi-benzil-oxi-benzil
T:	timin
tBuPh <sub>2</sub> Si:	terc-butyl-difenil-szilil
Ts:	tozil
TTTr:	trisz-terc-butyl-tritil

#### Példák

##### „A” példák

##### Dimerek előállítása

##### A1 példa

A 12. számú vegyület előállítása:

Az (a)–(e) lépéseket száraz argonatmoszférában végezzük.

(a) 5,12 g (0) képletű vegyületet 70 ml száraz acetónitrilben oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten 1,599 g benzil-oxi-metil-kloridot és 1,556 g 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ént adunk. Az elegyet 40 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk, 70 ml vizes NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-tal, majd kétszer, telített, vizes NaCl-oldattal mossuk. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk. Az oldószer elpárolgatása után a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (hexán/ecetsav-észter arány: 6:1) és végtermékként az (1) képletű vegyületet kapjuk.

<sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,91 (3 H<sub>7</sub>, d, J<sub>6-7</sub>=1,0); 4,01 (H<sub>5</sub>, dd, J<sub>5-5'</sub>=13,0, J<sub>5-4</sub>=3,0); 4,06 (H<sub>4</sub>, ddd); 4,19 (H<sub>5''</sub>, dd, J<sub>5-4'</sub>=2,5); 4,40 (H<sub>3</sub>, dd, J<sub>3-2</sub>=5,1; J<sub>3-4'</sub>=8,6); 4,72 (OCH<sub>2</sub>Ph, s); 5,48 és 5,51 (NCH<sub>2</sub>O, AB, J=9,9; 5,72 (H<sub>1</sub>, d, J<sub>1-2</sub>=1,0). MS (FD) (m/e): 620 (M<sup>+</sup>).

(b) Az (1) képletű vegyület 12,87 g-ját 100 ml metiljodidban oldjuk. Az oldathoz szobahőmérsékleten 40,32 g ezüst(I)-oxidot adunk. A szuszpenziót 45 °C-on két napig fénytől elzárva kevertetjük. A metil-jodi-

dot kidesztilláljuk, a maradékot  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal összekeverjük és leszűrjük. Az ezüst(I)-oxidot óvatosan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal mossuk és az oldószert elpárologtatva a (2) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,92 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,68 (Ome, s); 3,97 ( $\text{H}_5$ , dd,  $J_{5-5'}=13,2$ ,  $J_{5-4'}=2,5$ ); 4,11 ( $\text{H}_4$ , dd); 4,24 ( $\text{H}_5''$ , d); 5,72 ( $\text{H}_1$ , s). MS (FD) (m/e): 635 ( $\text{M}^+$ ).

(c) A (2) képletű vegyület 0,771 g-jának 20 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,182 g ecetsavat és 0,698 g tetrabutil-ammónium-floridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük. Az elegyhez 0,169 ml trietil-amint adunk és toluollal háromszor bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (ecetsav-észter/metanol arány: 30:1), így a (3) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,97 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,58 (Ome, s); 3,87 ( $\text{H}_5$ , ddd,  $J_{5-5'}=10,2$ ,  $J_{5-4'}=2,5$ ); 4,32 ( $\text{H}_3$ , ddd); 5,73 ( $\text{H}_1$ , d). MS (FD) (m/e): 392 ( $\text{M}^+$ ).

(d) 0,772 g trifetil-foszfín és 0,54 g (3) képletű vegyület keverékét szobahőmérsékleten 5:1 arányú toluol/tetrahidrofurán elegyben oldunk. Az elegyhez először 0,338 g  $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot 2$  piridin-t majd lassan 0,556 g dietil-azo-dikarboxilátot adunk. Négy óra elteltével az oldatot szobahőmérsékleten szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (hexán/ecetsav-észter arány: 1:1) a (4) képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,97 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,63 (Ome, s); 3,69 ( $\text{H}_5$ , dd); 4,15 ( $\text{H}_3$ , m); 5,90 ( $\text{H}_1$ , d). MS (FD) (m/e): 417 ( $\text{M}^+$ ). IR:  $2100 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

(e) A (4) képletű vegyület 0,472 g-ját száraz dimetilformamidban oldjuk. Az oldathoz 0,777 g terc-butil-difenil-klór-szilánt, 0,138 g dimetil-amino-piridint és 0,228 g trietil-amint adunk. Az elegyet  $50^\circ\text{C}$ -ra melegítjük és 18 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyhez 20 ml telített  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldatot adunk és az oldószereket nagy vákuummal leszívjuk. A maradékot  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk és  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot szilikagélen kromatografálva a (5) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,08 (t-Bu, 9H, s); 1,84 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,37 (Ome, s); 5,90 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2}=2,0$ ).

(f) Az (5) képletű vegyület 0,62 g-ját 5 ml metanolban oldjuk és az elegyet 0,427 g  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  15 ml metanolal készített oldatához adjuk. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A pH-értéket vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal 8-ra állítjuk be. A metanolt elpárologtatjuk és a vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal háromszor extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk és az oldószert eltávolítjuk. Kromatográfiát alkalmazva a (6) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,11 (t-Bu, 9H, s); 1,80 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 2,70 ( $\text{H}_5$ , dd,  $J_{5-5'}=14,0$ ,  $J_{5-4'}=4,1$ ); 2,79 ( $\text{H}_5''$ , dd,  $J_{5''-4'}=3,0$ ); 3,99 ( $\text{H}_3$ , dd,  $J_{3-4'}=8,0$ ;  $J_{3-2'}=5,0$ ); 5,89 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2'}=1,0$ ). MSCFD(m/e): 630 ( $\text{M}^+$ ).

(g) A De Mesmaeker A., Waldner A., Lebretton J., Hoffmann P., Fritsch V., Wolf R. M., Freier S. M., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:226–229 (1994) szerint készített (7) képletű vegyület 1,123 g-ját 30 ml száraz acetonitrilben oldjuk. Az oldathoz 0,239 g N-metil-morfolint, 0,758 g O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluoroborátot és 0,145 g N-hidroxibenzotriazol adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük, majd 1,353 g (6) képletű vegyületet és 0,326 g N-metil-morfolint, majd további 20 óra elteltével telített  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldatot adunk hozzá. A szerves oldószert vákuummal távolítjuk el. A vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk, a szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítva a (8) képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,09 (t-Bu, 9H, s); 1,10 (t-Bu, 9H, s); 1,62 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=0,9$ ); 1,89 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=0,9$ ); 3,14 (Ome, s); 5,14 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2'}=3,8$ ); 6,10 ( $\text{H}_1$ , dd,  $J_{1-2'}=5,1$ ,  $J_{1-2''}=6,1$ ) MS (FD) (m/e): 1133 ( $\text{M}^+$ ).

(h) A (8) képletű vegyület 1,95 g-ját 15 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldathoz 0,309 g ecetsavat és 4,7 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük, majd 0,263 ml trietil-amint adunk hozzá és az oldószert toluollal háromszor bepároljuk. Szilikagél-kromatográfiával a (9) képletű vegyülethez jutunk.

(i) A (9) képletű vegyület 1,08 g-ját 20 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 1,08 g Pd/C katalizátort adunk. Az elegyet hidrogénatmoszféra alatt 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A katalizátort kiszűrjük, metanollal és  $\text{CHCl}_3$ -mal mossuk és az egyesített szűrleteket bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (ecetsav-észter/metanol arány: 9:1) a (10) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,87 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 1,90 (3  $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,48 (Ome, s); 5,78 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2'}=4,0$ ); 6,05 ( $\text{H}_1'$ , dd,  $J_{1-2'}=3,1$ ,  $J_{1-2''}=6,9$ )

(j) A (10) képletű vegyület 0,755 g-ját 10 ml száraz piridinben oldjuk. Az elegyhez 0,954 g p-dimetoxi-tritil-kloridot adunk két részletben. Az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán át kevertetjük. A piridint toluollal vákuum alatt bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (ecetsav-észter, metanol+1% trietil-amin; 100:1–10:1) a (11) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz, J(Hz)]: 1,42 (3  $\text{H}_7$ , d); 1,91 (3  $\text{H}_7$ , d); 3,51 (Ome, s); 5,24 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2'}=3,0$ ); 6,24 ( $\text{H}_1$ , dd,  $J_{1-2'}=6,0$ ). M.S. (C. I.) m/e: 839  $\text{M}^+$

(k) A (11) képletű vegyület 0,361 g-ját 12 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk. 0,143 g 2-ciano-etil-N,N,N',N'-tetraizopropil-foszfamidit és 0,088 g N,N-diizopropil-ammónium-tetrazolidet adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal és  $\text{NaHCO}_3$ -tal hígítjuk. A szerves fázist telített NaCl-os oldattal mossuk, majd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagélen kromatografálva (ecetsav-észter, metanol+1% N-metil-morfolin, 50:1–9:1) a (12) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,47 (3 H, m); 3,40 (OMe, s); 3,46 (OMe, s); 3,80 (2 ArOMe, s); 5,24 ( $\text{H}_{1,2}$ , d,  $J_{1,2}=6,0$ ); 5,29 ( $\text{H}_{1,2}$ , d,  $J_{1,2}=5,5$ );  $^{31}\text{P-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 101 Mhz,  $\delta$  (ppm)]: 150,3, 151,2.

#### A2 példa

A (26) képletű vegyület előállítás

(a) A Pudlo J. S., Townsend L. B., *Tetrahedron Lett.* 31:3101 (1990) szerint előállított (13) képletű vegyület 1,47 g-jának 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal készített oldatát egy 2,23 g Dess–Martin-reagens 35 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal készített oldatához adjuk. Az elegyet 15 percig 0 °C-on majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután az elegyet 100 ml, 12,5 g  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -t tartalmazó, telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldatba öntjük. A szerves részt extraháljuk,  $\text{NaHCO}_3$ -tal és telített  $\text{NaCl}$ -os oldattal mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén szűrve a (14) képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,44 (3H, Me, s); 1,52 (3H, Me, s); 4,43 ( $\text{H}_2$ , d); 6,11 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1,2}=4,6$ ); 7,95 (2 H-Ar, dd,  $J=8,2$ ,  $J'=1,5$ ). M.S. (FD) (m/e): 292  $\text{M}^+$

(b) A (14) képletű vegyület 1,18 g-jának 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal készített oldatához 1,74 g (benzil-oxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórat adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert vákuummal eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva (hexán/ecetsav-észter arány: 4:1) a (15) képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 5,19 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5,23 (2 H, d,  $J_{\text{AB}}=12,2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5,98 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1,2}=4,5$ ); 6,01 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1,2}=4,9$ ); 6,07 (=CH, t,  $J=1,8$ ); 6,28 (=CH, t,  $J=2,0$ ) MS (CI) (m/e): 442 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$

(c) A (15) képletű vegyület 5 g-ját hidrogénatmoszféra alatt 0,25g 10%-os Pd/C katalizátor 30 ml metanollal készített oldatához adjuk. Az elegyet két órai kevertetés után celit fölött szűrjük és bepároljuk, végtermékként (16) képletű vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,33 (3H, Me, s); 1,52 (3H, Me, s); 2,55 (CH-COOH, dd,  $J=4,5$ ,  $J'=17,2$ ); 5,88 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1,2}=4,0$ ); 7,95 (2 H-Ar, dd,  $J=8,2$ ,  $J'=1,5$ ). MS (CI) (m/e): 336 ( $\text{M}^-$ ).

(d) A (16) képletű vegyület 1,0 g-jának 40 ml acetonitrillel készített oldatához szobahőmérsékleten 0,36 ml N-metil-morfolint, majd 0,203 g száraz hidroxibenzotriazol és 1,076 g O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluoroborátot adunk. Az elegyhez 15 perc múlva 1,42 g, 5'-azido-5'-dezoxi-timidin 3'-védése és 5'-azido hidrogénezéssel történő redukciója útján nyert amin, és 0,49 ml N-metil-morfolin 8 ml acetonitrillel készített oldatának keverékét adjuk. Az elegyet egy teljes éjszakán át kevertetjük, vizes  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -ot adunk hozzá, majd az acetonitrilt bepárlás útján eltávolítjuk. A vizes részt háromszor  $\text{CHCl}_3$ -mal extraháljuk, az elegyített szerves extraktumokat telített  $\text{NaCl}$ -os oldattal mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Az így kapott terméket szilikagélén kromatografálva (hexán/ecetsav-észter arány: 1:1-1:4) a (17) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,09 (9H, s, t-Bu); 1,18 (3 H, s, Me); 1,50 (3H, s, Me); 5,82 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1,2}=4,0$ ); 6,00 ( $\text{H}_{1,2}$ , dd,  $J_{1,2}=8,0$ ,  $J_{1,2}=7,6$ ); 6,49 (NHCO, m); 7,02 ( $\text{H}_6$ , d,  $J=1,0$ ). MS (CI) (m/e) 797 ( $\text{M}^+$ ).

A (17) képletű vegyület 0,5 g-ját 0 °C-on egy 7,2 ml  $\text{CF}_3\text{COOH}$ -ból és 3,94 ml tiofenolból készített oldathoz adjuk, száraz argonatmoszféra alatt. A reakció 30 perc múlva szobahőmérsékletűvé válik, ezután az elegyet 6 órán át erőteljesen kevertetjük. Az elegyhez egyidejűleg 30 ml  $\text{CHCl}_3$ -ot és 30 ml telített  $\text{NaCl}$ -os oldatot adunk. Az elegyet  $\text{NaHCO}_3$  hozzáadásával lassan semlegesítjük. A vizes részt telített  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk, megszáritjuk, leszűrjük, és bepároljuk. A terméket szilikagélén kromatografálva a (18) képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,12 (9H, s, t-Bu); 5,41 ( $\text{H}_1$ , dd,  $J_{1,2}=7,0$ ); 6,98 ( $\text{H}_6$ , d,  $J=1,0$ ). MS (CI) (m/e) 850 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(f) A (18) képletű vegyület 0,18 g-jának 1 ml piridinnel készített oldatához 0,2 ml ecetsavanhidridet adunk. Az elegyről 18 órai szobahőmérsékleten történő kevertetés után az oldószert toluollal vákuumban bepároljuk. A maradékot  $\text{CHCl}_3$ -mal hígítjuk,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -tal és telített  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk szűrjük és bepároljuk. A terméket szilikagélén kromatografálva (toluol/ecetsav-észter arány: 1:1) a (19) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,08 (9H, s, t-Bu); 1,92 (3 H, d,  $J=1,6$ , Me); 5,43 ( $\text{H}_1$ , s); 5,92 ( $\text{H}_{1,2}$ , dd,  $J_{1,2a}=6,0$ ,  $J_{1,2b}=8,2$ ); 6,51 (1H, m, NHCO). MS (FD) (m/e) 892 ( $\text{M}^+$ ).

(g) A (19) képletű vegyület 0,12 g-ját és 0,095  $\text{NaIO}_4$ -ot 2,8 ml 1:1 arányú víz-dioxán elegyben oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten 72 órán át kevertetjük. A dioxánt bepároljuk és a maradékot  $\text{CHCl}_3$ -mal hígítjuk, telített  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket szilikagélén kromatografálva (toluol/ecetsav-észter arány: 1:2) a (20) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,08 (9H, s, t-Bu); 1,90 (3 H, d,  $J=1,6$ , Me); 4,65 ( $\text{H}_{1,2}$ , s); 5,78 ( $\text{H}_{1,2}$ , dd,  $J_{1,2a}=6,5$ ,  $J_{1,2b}=7,8$ ); 6,69 (1H, m, NHCO). MS (FD) (m/e): 906 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

(h) 0,011 g timin 0,5 ml  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ -vel készített oldatához 0,025 ml (0,17 mmol)  $\text{CH}_3\text{C}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ -t adunk és az elegyet 90 °C-on tartjuk. Egy óra elteltével újabb, 2,2 ekvivalens  $\text{CH}_3\text{C}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ -t adunk az elegyhez. További 3 óra elteltével az oldatot szobahőmérsékletűre hűtjük és egy 0,07 g (20) képletű vegyületből, 0,5 ml  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ -ből és 0,014 ml trimetil-szilil-trifluor-metán-szulfonátból álló keveréket adunk hozzá. Az elegyet 20 perc elteltével 0 °C-ra hűtjük és 0,012 ml trietil-amint adunk hozzá. A  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hozzáadása után az elegyet  $\text{NaHCO}_3$ -tal és telített  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk. Szárítás és szűrés után az oldószert bepároljuk. A terméket szilikagélén kromatografálva (toluol/ecetsav-észter arány: 1:3) a (21) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CHCl}_3$ , 250 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,08 (9H, s, t-Bu); 2,1 (3H, s,  $J=1,6$ , Me); 5,43 ( $\text{H}_{1,2}$ , dd); 5,8 ( $\text{H}_{1,2}$ , s); 5,92 (1H, t, NHCO); 9,32 és 9,56 (1H, br. s, NH)

(i) A (21) képletű vegyület 0,680 g-ját (0748 mmol) szobahőmérsékleten 0,084 g nátrium-metanolat (1,56 mmol) 5 ml metanollal készített oldatához adjuk. A reakció 3 óra alatt játszódik le (vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:metanol arány: 9:1). Az oldatot Amberlyst 15 (H<sup>+</sup>) adagolásával semlegesítjük. A gyantát leszűrjük, az oldószert vákuum alatt bepároljuk. A maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát/metanol; gradiens 100:1 10:1), így a (22) képletű vegyülethez jutunk, (kitermelés: 0,44 g, 0,584 mmol, 78%)

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 250 Mhz, J(Hz)]: 1,06 (9H, t-Bu, s); 1,82 (3H Me, d, J=1,5); 1,87 (3H Me, d, J=1,5); 5,67 (H<sub>1</sub>, s); 5,89 (H<sub>1</sub>, dd); 6,99 (H<sub>6</sub>, q); 7,95 (H<sub>6</sub>, q).

(j) 0,245 g (0,72 mmol) dimetoxi-tritil-kloridot 0,55 g (0,72 mmol) (22) képletű vegyület 10 ml piridinnel készített oldatához adunk. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd öt, egyenként 0,074 g-os (0,3 ekvivalens) dimetoxi-tritil-klorid-adagot adunk hozzá 4 órás időközönként. Az elegyet 40 órás szobahőmérsékleten történő keverés után CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk, vizes NaHCO<sub>3</sub>-tal, telített vizes NaCl-oldattal mossuk. Az oldatot Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A megmaradt piridint vákuumban toluollal pároljuk be. A fehér maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 25:1, 1% trietil-ammónium) és végtermékként a (23) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 0,851 g, 5,46 mmol, 76%).

(k) A (23) képletű vegyület 0,564 g-ját (0,529 mmol) 10 ml száraz piridinben oldjuk. Az elegyhez 15 ml ecetsavhidridet adunk és 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk és vizes NaHCO<sub>3</sub>-tal mossuk. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-os szárítás után az oldószereket vákuumban bepároljuk. A maradék piridint vákuumban toluollal pároljuk be. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk (hexán:etil-acetát; gradiens 4:1 1:3+1% trietil-amin) és végtermékként a (24) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,283 g, 0,306 mmol). <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,08 (9H, s); 1,45 (3H<sub>7</sub>, d, J<sub>6-7</sub>=1,0); 1,88 (3H<sub>7\*</sub>, d, J<sub>6\*-7\*</sub>=1,0); 2,02 (3H Oac, s); 2,11 (H<sub>9</sub>, dd, J<sub>9-9\*</sub>=15,0, J<sub>9-3</sub>=6,7); 2,18 (H<sub>2\*</sub>, ddd, J<sub>2-2\*</sub>=14,0, J<sub>2\*-3\*</sub>=2,7, J<sub>2\*-1\*</sub>=6,4); 2,21 (H<sub>9</sub>, dd, J<sub>9-3</sub>=8,4); 2,39 (H<sub>2\*</sub>, ddd, J<sub>2\*-3\*</sub>=6,3, J<sub>2\*-1\*</sub>=7,8); 3,04-3,16 (3H, m); 3,25 (H<sub>5</sub>, dd, J<sub>4-5</sub>=3,3, J<sub>5-5\*</sub>=10,8); 3,46 (H<sub>5</sub>, dd, J<sub>5-4</sub>=2,2); 3,79 (6H Ome, s); 3,96-4,02 (H<sub>4</sub>, H<sub>4\*</sub>, m); 4,30 (H<sub>3\*</sub>, ddd); 5,57 (H<sub>2</sub>, dd, J<sub>2-1</sub>=3,9, J<sub>2-3</sub>=6,6); 5,83 (H<sub>1\*</sub>, dd); 5,96 (H<sub>1</sub>, d); 6,55 (H<sub>10</sub>, dd, J<sub>10-5\*</sub>=J<sub>10-5\*</sub>=5,0); 6,83 (4H<sub>11</sub>, J<sub>11-12</sub>=8,0); 6,96 (H<sub>6\*</sub>, q); 7,60-7,64 (4H<sub>12</sub>, m); 8,26 (NH, m); 8,62 (Nh, m).

MS(FAB): m/e: 1140 (M<sup>+</sup>+Cl<sup>-</sup>); 1105 (M<sup>+</sup>).

(l) A (24) képletű vegyület 0,219 g-ját (0,197 mmol) 8 ml száraz tetrahydrofuranban oldjuk. Az elegyhez 0,218 ml (0,217 mmol, 1,1 ekvivalens) 1 mólos, tetrahydrofuranos tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot adunk. A keveréket 0 °C-on 2 órán át kevertetjük, majd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk. Az oldatot háromszor NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-tal és telített vizes NaCl-oldattal mossuk. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, az oldószerek csökkentett nyomáson végzett elpárolgatása után a maradékot

gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:etanol arány: 4:1+1% trietil-amin) a (25) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,154 g, 0,175 mmol, 89%)

5 <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,46 (3H<sub>7</sub>, d); 1,90 (3H<sub>7</sub>, d); 2,14(3H Oac, s); 3,79 (6H Ome, s); 5,63 (NH, m); 5,81 (H<sub>1</sub>, dd); 5,88 (H<sub>1</sub>, s); 7,08 (H<sub>6</sub>, q); 7,59 (H<sub>6</sub>, q).

MS (FAB): m/e: 866 (M<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>), 902(M<sup>+</sup>+Cl<sup>-</sup>).

10 (m) A (25) képletű vegyület 0,144 g-ját (0,166 mmol) 10 ml száraz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk. Az oldathoz 0,068 g (0,398 mmol) N,N-diizopropil-ammónium-tetrazolidot és 0,11 g (0,364 mmol) 2-ciano-etil-N,N,N',N'-tetraizopropil-foszforamidit adunk. Az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd telített vizes NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, vizes NaHCO<sub>3</sub> és telített vizes NaCl-oldattal mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson végzett elpárolgatása után a maradékot gyors

20 szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:etanol; gradiens 100:1 20:1+1% trietil-amin) a (26) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,15 g, 0,139 mmol, 84%)

25 <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,46 (3H<sub>7</sub>, d, J<sub>6-7</sub>=1,0); 1,47 (3H<sub>7</sub>, d, J<sub>6-7</sub>=1,0); 1,92 (6H<sub>7</sub>, d); 2,11 (Oac, s); 3,79 (6H Ome, s); 5,60 (H<sub>2</sub>, dd); 5,74 (H<sub>1</sub>, dd); 5,89 (H<sub>1</sub>, dd); 5,95 (H<sub>1</sub>, d, J<sub>1-2</sub>=2,8); 5,96 (H<sub>1</sub>, d, J<sub>1-2</sub>=2,8). <sup>31</sup>P NMR [CDCl<sub>3</sub>, 101 Mhz, δ (ppm)]: 149,7 és 150,2.

MS (FAB): m/e: 1067 (M<sup>+</sup>), 1066 (M<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>).

30

A3 példa

A (43) képletű vegyület előállítás

(a) A Codington J. F., Doerr I. L., Fox J. F., J. Org. Chem. 29: 558 (1964) szerint előállított (27) képletű vegyület 5,05 g-jának 105 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal készített oldatához 4,26 ml piridint, 2,94 ml trietil-amint, 1,29 g dime-til-amino-piridint, majd 2,86 ml o-fenil-klór-tioformátot adunk. Az elegyhez 24 órai kevertetés után újra az előzőekkel megegyező mennyiségű reagenseket adunk. 56 óra elteltével a terméket a A2 (g) példában leírtak szerint dolgozzuk fel, beleértve a nyerstermék kromatografálását is, melynek eredményeképpen a (28) képletű vegyületet kapjuk.

45 <sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,92 (3 H, d, J=1,3, Me); 4,66 (1H, t, J<sub>4'-5a'</sub>=J<sub>4'-5b'</sub>=6,9, H<sub>4'</sub>); 5,49 (1H, d, J<sub>2'-1'</sub>=5,8, H<sub>2'</sub>); 5,96 (1H, br. s, H<sub>3'</sub>); 6,25 (1H, d, J<sub>1'-2'</sub>=5,8, H<sub>1'</sub>). MS (FD) (m/e): 615 (M<sup>+</sup>)

(b) A (28) képletű vegyület 4,36 g-jának 70,9 ml benzollal készített, kevert oldatához 0,58 g azo-bisz-izobutironitrilt, majd 10,7 ml tributil-allil-sztannátot adunk. A reakció hőmérsékletét 18 órán keresztül 80 °C-on tartottuk, majd további 0,29 g azo-bisz-izobutironitrilt adunk hozzá. Az elegyet 22 óra elteltével besűrítjük és a terméket szilikagélén kromatografálva (hexán/ecetsav-észter arány: 2:1 tiszta ecetsav-észterre vonatkoztatva, majd ecetsav-észter/metanol, arány: 10:1) a (29) képletű vegyülethez jutunk.

60 <sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 250 Mhz, J(Hz)]: 1,00 (9 H, s, t-Bu); 1,91 (3H, d, J=1,3, Me); 5,06 (1H, dd, H<sub>2</sub>); 5,75 (1H, m, CH=C); 6,00 (1H, d, J<sub>1-2</sub>=5,5, H<sub>1</sub>).

(c) A (29) képletű vegyület 0,5 g-ját 6,4 ml frissen desztillált tetrahidrofuranban oldjuk és 3,2 ml vízhez adjuk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük és 0,96 ml 2 n NaOH-ot adunk hozzá, majd az így kapott elegyet 1, majd 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot 1 n só-

savval semlegesítjük és CHCl<sub>3</sub>-mal négyszer extraháljuk. A szerves részeket telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva a (30) képletű vegyülethez jutunk.

<sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,12 (9H, s, t-Bu); 1,71 (3H, d, J=1,4, Me); 4,16 (1H, m, H<sub>2</sub>); 6,00 (1H, d, J<sub>1'-2'</sub>=4,0, H<sub>1</sub>). MS (FD) (m/e): 521 (M<sup>+</sup>).

(d) A (30) képletű vegyület 0,44 g-jának 4 ml acetonitrillel készített, kevert oldatához 0,15 ml 1,5-di-azabicyclo[5,4,0]-undec-5-ént és 0,13 ml benzil-oxi-metil-kloridot adunk. Az elegyhez 18 óra elteltével szobahőmérsékleten vizes NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-oldatot adunk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk és a vizes fázist CHCl<sub>3</sub>-mal extraháljuk. A szerves részt telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk és besűrítjük. A terméket szilikagélen kromatografálva a (31) képletű vegyülethez jutunk.

<sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,12 (9H, s, t-Bu); 1,74 (3H, d, J=1,6, Me); 4,19 (1H, dt, J<sub>2'-OH</sub>=8,5, J<sub>1'-2'</sub>=J<sub>2'-3'</sub>=3,8, H<sub>2</sub>); 5,51 (2 H, AB, J=13,2, NCH<sub>2</sub>O); 6,03 (1H, d, J<sub>1'-2'</sub>=3,8, H<sub>1</sub>). MS (FD) (m/e): 641 (M<sup>+</sup>).

(e) 2,23 g trifenil-foszfin és 1,73 ml diizopropil-azodikarboxilát 30 ml száraz toluollal készített oldatát 1 órán át 0 °C-on argonatmoszféra alatt kevertetjük. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és 2,18 g (31) képletű vegyület 15 ml toluollal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyhez 10 perc elteltével 0,96 klórecetsavat adunk és 56 órán át kevertetjük, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva a (32) képletű vegyületet kapjuk.

(f) A (32) képletű vegyület 0,24 g-ját 10 ml metanolban oldjuk és 10 ml nátrium-metanolát-oldatot (0,009 g Na/1 ml metanol) adunk hozzá szobahőmérsékleten, argonatmoszféra alatt. Az elegyet 30 perc elteltével H<sup>+</sup>-ioncserélő gyanta lassú hozzáadásával semlegesítjük. Az elegyet szűrve és bepárolva a (33) képletű vegyülethez jutunk.

<sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,10 (9H, s, t-Bu); 1,57 (3H, s, Me); 4,28 (1H, dd, J<sub>2'-3'</sub>=5,3, J<sub>1'-2'</sub>=1,01, H<sub>2</sub>); 5,49 (2H, s, NCH<sub>2</sub>O); 5,65 (1H, d, J<sub>1'-2'</sub>=1,0 H<sub>1</sub>). MS (FD) (m/e): 641 (M<sup>+</sup>).

(g) Egy 0,69 g Ag<sub>2</sub>O-ból és 0,19 g (33) képletű vegyület 5 ml metil-jodiddal készített oldatának szuszpenzióját 20 órán át 45 °C-on tartjuk. A felesleges metil-jodidot kidesztilláljuk és a maradékot CHCl<sub>3</sub>-mal hígítjuk, majd szűrjük és besűrítjük. Szilikagél-kromatográfiával a (34) képletű vegyülethez jutunk.

<sup>1</sup>H-NMR [CHCl<sub>3</sub>, 500 Mhz, J(Hz)]: 1,10 (9 H, s, t-Bu); 1,46 (3 H, d, J=1,6, Me); 3,60 (3H, s, MeO); 4,72 (2 H, s, PhCH<sub>2</sub>O); 5,06 (2H, m, C=CH<sub>2</sub>); 5,87 (1H, d, J<sub>1'-2'</sub>=1,0 H<sub>1</sub>).

(h) Egy 0,084 g NaH-ból és 6 ml tetrahidrofuranból készített, kevert oldathoz 0,83 g (33) képletű vegyületet adunk 0 °C-on. Egy óra elteltével az elegyhez 0,12 ml

metil-jodidot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyből 18 óra elteltével az oldószert vákuum alatt eltávolítjuk, és a maradékot CHCl<sub>3</sub>-mal hígítjuk, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-tal, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-tal és telített NaCl-oldattal mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva a (34) képletű vegyületet kapjuk.

(i) A (34) képletű vegyület 0,83 g-ját 4:1 arányú aceton/víz elegyben oldjuk és az elegyhez keverés közben 0,188 g 4-metil-morfolin-4-oxid-monohidrátot, majd 0,032 g OsO<sub>4</sub>-ot adunk szobahőmérsékleten. Az oldószert 17 óra elteltével vákuum alatt eltávolítjuk. A maradékot CHCl<sub>3</sub>-mal hígítjuk, telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva a (35) képletű vegyületet kapjuk.

(j) A (35) képletű vegyület 0,735 g-ját 10 ml metanolban oldjuk, 0,735 g Pd/C katalizátort rakunk bele és szobahőmérsékleten, hidrogénatmoszféra alatt egy éjszaka át kevertetjük. Az oldatot szűrjük és vákuum alatt bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva a (36) képletű vegyületet kapjuk.

(k) A (36) képletű vegyület 0,49 g-ját és 0,203 g NaIO<sub>4</sub>-ot 5 ml 3:1 arányú dioxán/víz elegyben oldunk és szobahőmérsékleten 18 órán át kevertetjük. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot CHCl<sub>3</sub>-mal hígítjuk, telített NaCl-oldattal mossuk, majd szárítjuk. Bepárlás után a az anyagot szilikagélen kromatografálva a (37) képletű vegyületet kapjuk.

(l) A (37) képletű vegyület 0,37 g-ját 2,3 ml t-butanolban oldjuk és kevertetjük, közben szobahőmérsékleten 0,374 g NaClO<sub>2</sub>-t, 0,29 ml 2-metil-2-butént és egy 0,381 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-ból és 1,4 ml vízből készült elegyet adunk hozzá. Az oldatot 30 perc elteltével vákuum alatt bepároljuk. A maradékot telített NaCl-oldatban oldjuk és CHCl<sub>3</sub>-mal háromszor extraháljuk. A szerves fázist szárítva és bepárolva a (38) képletű vegyülethez jutunk.

(m) A (38) képletű vegyület 0,33 g-ját 3 ml acetonitrilben oldjuk, és szobahőmérsékleten 0,073 ml N-metil-morfolint, 0,041 g hidroxibenzotriazol, majd 0,22 g (1-H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónium-tetrafluoroborátot adunk hozzá. Az elegyhez 0,29 g (39) képletű 5'-azido-5'-deoxi-timidin 3'-védése és 5'-azido hidrogénezéssel történő redukciója útján nyert vegyület oldatát és 1,5 ekvivalens N-metil-morfolinnal 2 ml acetonitrillel készített oldatát adjuk. Az elegyhez 17 óra elteltével vizes NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-ot adunk. Az acetonitrilt vákuumban távolítjuk el. A vizes fázist CHCl<sub>3</sub>-mal extraháljuk, a szerves fázist telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Szilikagél-kromatográfiával a (40) képletű vegyületet kapjuk.

(n) A (40) képletű vegyület 0,42 g-ját 4 ml tetrahidrofuranal készített oldatához szobahőmérsékleten 0,06 ml ecetsavat és 0,91 ml 1 mólos, tetrahidrofuranos tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot adunk. Az elegyhez 16 óra elteltével trietil-amint adunk és az így kapott keveréket toluollal bepároljuk. Az elegyet szilikagélen kromatografálva a (41) képletű vegyülethez jutunk.

(o) A (41) képletű vegyület 0,19 g-jának (0,353 mmol) 6 ml száraz piridinnel készített, kevert oldatához 0,146 g

(0,424 mmol) dimetoxi-tritil-kloridot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyhez négy-szer, 6 óránként további, 0,036 g (0,106 mmol) dimetoxi-tritil-kloridot adunk. Az oldatot  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal hígítjuk, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -tal és telített vizes  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk és  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószereket vákuumban bepárolva és a maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 20:1+1% trietil-amin) végtermékként a (42) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,245 g, 0,289 mmol, 82%)

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 400 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,48 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{7-6}=1,0$ ); 1,89 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,1$ ); 3,66 (Ome, s); 3,79 (Ome, s); 3,80 (Ome, s); 5,86 ( $\text{H}_1$ , s); 5,95 ( $\text{H}_1$ , dd,  $^3J_{1-2}=7,0$ ,  $^3J_{1-2}=7,5$ ); 7,15 ( $\text{H}_6$ , q); 7,66 ( $\text{H}_6$ , q).

MS (FAB): m/e: 874 ( $\text{M}^+ + \text{Cl}^-$ ), 838 ( $\text{M}^+ - \text{H}^+$ ).

(p) A (42) képletű vegyület 0,23 g-ját (0,273 mmol) 10 ml száraz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk. Az elegyhez 0,112 g (0,657 mmol) N,N-diizopropil-ammónium-tetrazolidot és 0,182 g (0,602 mmol) 2-ciano-etil-N,N,N',N'-tetraizopropil-foszforamidit adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertetjük, majd telített vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk és vizes  $\text{NaHCO}_3$ -tal és telített vizes  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk, majd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban történő bepárlása után a maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 97:3, +1% trietil-amin) a (43) képletű vegyülethez jutunk (kitermelés: 0,21 g, 0,202 mmol, 74%).

$^{31}\text{P}$  NMR [ $\text{CDCl}_3$ , 101 Mhz,  $\delta$  (ppm)]: 148,7 és 149,6.

#### A4 példa

Az (51) képletű vegyület előállítás

(a) A (44) képletű vegyület 26,84 g-ját (0,0501 mol) 80 ml száraz piridinben oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten 18,44 g (0,0751 mol) 4-klór-fenil-foszfordiklorátot és 10,47 g (0,1503 mol) 1,2,4-triazolt adunk. A reakcióelegyet 24 órán át 50 °C-on tartjuk, majd  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal hígítjuk, vizes  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -tal és telített, vizes  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk. A szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. A maradékot tisztítás nélkül alakítjuk tovább. A maradékot 100 ml dioxánban oldjuk. Az oldathoz 50 ml tömény (25%-os, vizes) ammóniaoldatot adunk. Az elegyet 23 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk. A vizes fázist  $\text{NaCl}$ -dal telítjük és  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk. A szerves fázisokat  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk (metanol gradiens 50:1 9:1), végtermékként a (45) képletű vegyületet kapjuk.

(b) A (45) képletű vegyület 0,251 g-ját (0,465 mmol) 5 ml száraz piridinben oldjuk, majd az oldathoz 0,136 g (0,938 mmol) N-metil-pirrolidon-dimetil-acetált adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertetjük. A piridint vákuum alatt toluóllal háromszor bepároljuk. A maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 20:1 10:1) végtermékként a (46) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,276 g, 0,445 mmol, 95%)

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,10 (9H, tBu, s); 1,88 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 2,04 (2 $\text{H}_9$ , m); 3,06 (3H, Nme, s); 3,13 ( $\text{H}_{10}$ , m); 3,17 ( $\text{H}_{10}$ , m); 3,30 ( $\text{H}_2$ , dd,  $J_{2-3}=5,1$ ,  $J_{1-2}=1,0$ ); 3,43 ( $\text{H}_5$ , dd,  $J_{5-4}=3,5$ ); 3,43-3,47 (2 $\text{H}_8$ , m); 3,45 (H, OMe, s); 3,75 ( $\text{H}_5$ , dd,  $J_{5-5'}=13,4$ ,  $J_{5'-4}=2,9$ ); 4,02 ( $\text{H}_3$ , dd,  $J_{3-4}=8,6$ ); 4,20 ( $\text{H}_4$ , ddd); 5,95 ( $\text{H}_1$ , d); 7,30 ( $\text{H}_6$ , q).

(c) A (46) képletű vegyület 4 g-ját (6,49 mmol) 60 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 0, 60, illetve 90 perc elteltével egyenként 1,466 g (6,49 mmol)  $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t adunk. Kétórás erőteljes, szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyhez telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatot adunk. Az oldat pH-értékét 9-re állítjuk be. A metanolt vákuumban bepároljuk. A vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk, a szerves fázist telített, vizes  $\text{NaCl}$ -oldattal mossuk és  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az így kapott (47) képletű nyersanyagot tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben (kitermelés: 3,50 g, 5,9 mmol, 91%)

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 250 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,10 (9H, tBu, s); 1,86 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,05 (3H, Nme, s); 3,48 (H, OMe, s); 5,91 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2}=1,3$ );

(d) A (48) képletű vegyület 1,104 g-ját (1,588 mmol) 20 ml száraz acetonnitrilben oldjuk. Az oldathoz 0,176 g (1,74 mmol) trietil-amin, 0,561 g (1,74 mmol) O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluoro-borátot és 0,107 g (0,79 mmol) N-hidroxibenzotriazol adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A keverékhez 0,935 g (1,588 mmol) (47) képletű vegyületet, majd 0,241 g (2,38 mmol) trietil-amin adunk. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a reakcióedénybe telített  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldatot adunk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk és a szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk. Az oldószert elpárologtatása után maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 10:1) végtermékként a (49) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 1,407 g, 1,106 mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz,  $J(\text{Hz})$ ]: 1,10 (9H, tBu, s); 1,30 (27H tBu, s); 1,35 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 1,96 (3 $\text{H}_7$ , d,  $J_{6-7}=1,0$ ); 3,05 (3H Nme, s); 3,08 (H, OMe, s); 5,18 ( $\text{H}_1$ , d,  $J_{1-2}=5,9$ ); 6,10 ( $\text{H}_1$ , dd,  $J_{1-2}=3,1$ ,  $J_{1-2'}=7,0$ ).

MS (FAB); m/e: 1265 ( $\text{M}^+$ )

(e) A (49) képletű vegyület 0,470 g-ját (0,371 mmol) 20 ml száraz tetrahydrofuranban oldjuk. Az oldathoz 0,107 g tetrabutil-ammónium-fluoridot (0,408 ml 1 mólos tetrahydrofurános oldat) adunk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 10:1) végtermékként a (50) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,81 g, 0,304 mmol, 82%).

(f) Az (50) képletű vegyület 0,24 g-ját (0,233 mmol) 10 ml száraz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk. Az oldathoz 0,096 g (0,56 mmol) N,N-didizopropil-ammónium-tetrazolidot és 0,155 g (0,513 mmol) 2-ciano-etil-N,N,N',N'-tetraizopropil-foszforamidit adunk. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatot adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk és vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal, majd telített, vizes

NaCl-oldattal mossuk és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékot gyors szilikagél-kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:metanol; gradiens 100:1 25:1) végtermékként a (51) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 0,225 g, 0,184 mmol, 79%).

<sup>31</sup>P NMR [CDCl<sub>3</sub>, 101 Mhz, δ (ppm)]: 150,7 és 151,3

#### A5 példa

A (71) képletű vegyület előállítás

(a) Az (52) képletű vegyület 47,5 g-ját (0,182 mol) 70 ml tetrahydrofuranban oldjuk, és 0 °C-on 8,76 g (0,201 mol), 55%-os, hexánnal mosott NaH és 110 ml tetrahydrofuran elegyéhez öntjük. Az elegyet 1 órán át 0 °C-on, majd fél órán át 25 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyhez 46,7 g (0,273 mol) benzil-bromidot és 3,36 g (9,1 mmol) tetrabutil-ammónium-jodidot adunk és a keverést 25 °C-on további 1 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet telített, vizes NH<sub>4</sub>Cl-oldatba öntjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves részeket telített, vizes NaCl-oldattal mossuk és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, majd bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 20%-os, hexános etil-acetát-oldat), végtermékként az (53) képletű vegyületet kapjuk.

R<sub>f</sub>=0,30 (szilika, 30%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,45–7,30 (m, 5H, aromás H); 5,77 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,79, 4,60 (2d, J=12 Hz, 2H, benzil H); 4,59 [dd, részlegesen fedett, J=4,4 Hz, 1H, H-C(2')]; 4,38 [ddd, J=7,7, 3 Hz, 1H, H-C(5')]; 4,15 [dd, J=9,3 Hz, 1H, H-C(4')]; 4,00 [m, 2H, H-C(6')]; 3,90 [dd, J=9, 4 Hz, 1H, H-C(3')]; 1,60, 1,40, 1,38, 1,37 (4s, 12H, CH<sub>3</sub>) MS(FD): 350 (M)

(b) Az (53) képletű vegyület 55 g-ját (0,157 mol) 1105 ml, 9:1 arányú AcOH/víz elegyben oldjuk és az elegyet 40 °C-on 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet besűrítjük, majd toluollal háromszor bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 65%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (54) képletű diolt kapjuk.

R<sub>f</sub>=0,29 (szilika, 80%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,28 (m, 5H, aromás H); 6,78 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,80, 4,56 (2d, J=12 Hz, 2H, benzil H); 4,62 [dd, J=4,4 Hz, 1H, H-C(2')]; 4,12 [dd, J=9,4 Hz, 1H, H-C(4')]; 4,01 [m, 1H, H-C(5')]; 3,94 [dd, J=9, 4 Hz, 1H, H-C(3')]; 3,70 [m, 2H, H-C(6')]; 2,57, 2,49 (2bs, 2H, OH); 1,60, 1,37 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>)

MS (FD): 310 (M)

(c) Az (54) képletű vegyület 29 g-ját (93,5 mmol) 250 ml piridinben oldunk, majd az oldatot 0 °C-on 25,0 g (130,9 mmol) toluol-4-szulfonil-kloriddal és 1,1 g (9,4 mmol) dimetil-amino-piridinnel reagáltatjuk. Az elegyet 4 órán át 25 °C-on kevertetjük, majd a reakciót 11 ml metanol hozzáadásával megállítjuk és keverést további 18 percen át folytatjuk. Az így kapott terméket besűrítjük, toluollal kétszer bepároljuk és gyorskromatográfiás tisztítással az (55) képletű vegyülethez jutunk (kitermelés: 36,8 g, 85%).

R<sub>f</sub>=0,50 (szilika, 25%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,7 (m, 2H, aromás H); 7,39–7,29 (m, 2H, aromás H); 5,71 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,55 [dd, 1H, H-C(2')]; 4,72, 4,52 (2d, AB, J=12 Hz, 2H, benzil H); 4,13 [m, 2H, H-C(5'-6')]; 4,05 [dd, J=11,9 Hz, 1H, H-C(6')]; 4,00 [dd, J=9,4 Hz, 1H, H-C(4')]; 3,88 [dd, J=9, 4 Hz, 1H, H-C(3')]; 2,44 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,35 (d, J=3 Hz, 1H, OH); 1,57, 1,35 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>)

MS(FD): 464 (M)

(d) Az (55) képletű vegyület 11,7 g-ját (25,3 mmol) 83 ml argonnal fertőtlenített dimetoxi-etánban oldunk és az elegyet 11,4 g (76,0 mmol) nátrium-jodiddal, 11,1 g (38 mmol) tritil-ón-hidriddel és 410 g (0,25 mmol) azoizobutironitrillel reagáltatjuk és 80 °C-on 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet szilikagélre adszorbeáltatjuk, besűrítjük és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 30%-os, hexános etil-acetát) és végtermékként az (56) képletű vegyületet kapjuk, (kitermelés: 7,5 g, 73%)

R<sub>f</sub>=0,13 (szilika, 25%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,35 (m, 5H, aromás H); 5,74 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,76, 4,57 (2d, J=12 Hz, 2H, benzil H); 4,58 [m, 1H, H-C(2')]; 4,08–3,80 (m, 2H, H-C(4'-5')); 3,88 (dd, J=8, 4 Hz, 1H, H-C(3')); 2,14 (d, J=2Hz, 1H, OH); 1,60, 1,37 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,23 (dd, J=6 Hz, 3H, H-C(6'))

MS(Cl): 312 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 254 (M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

(e) Az(56) képletű vegyület 12,5 g-ját (42,6 mmol) 125 ml piridinben oldunk, és az elegyet 20,3 g (106 mmol) toluol-4-szulfonil-kloriddal és 520 g (4,3 mmol) dimetil-amino-piridinnel reagáltatjuk. Az elegyet lassan 70 °C-ra melegítjük és 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet vizes, telített NH<sub>4</sub>Cl-oldatba öntjük, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal háromszor extraháljuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 25–30%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (57) képletű vegyületet kapjuk, (kitermelés: 15,19 g, 84%)

R<sub>f</sub>=0,31 (szilika, 33%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,76–7,25 (m, 10H, aromás H); 5,42 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,85 [dq, J=6 Hz, 1H, H-C(5')]; 4,73, 4,55 (2d, J=11 Hz, 2H, benzil H); 4,48 [dd, J=4,4 Hz, 1H, H-C(2')]; 4,01 [dd, J=8,2 Hz, 1H, H-C(4')]; 3,85 [dd, J=8, 4 Hz, 1H, H-C(3')]; 2,43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 1,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,34 [dd, J=6 Hz, 3H, H-C(6')] 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

MS(Cl): 448 (M-), 357 (M-PhCH<sub>2</sub>)

(f) Az (57) képletű vegyület 15,9 g-ját (36 mmol) 120 ml dimetil-formamidban oldjuk és 4,6 g (71,2 mmol) NaN<sub>3</sub>-dal reagáltatjuk, majd az elegyet 80 °C-on 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet telített vizes NaCl-oldatba öntjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves részeket Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 20%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (58) képletű vegyületet kapjuk, (kitermelés: 10,6 g, 93%)

R<sub>f</sub>=0,42 (szilika, 20%-os, hexános etil-acetát)

<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,38 (m, 5H, aromás H); 5,77 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1')]; 4,78 és 4,57 (2d, J=12 Hz, 2H, benzil H); 4,58 [dd, J=4,4 Hz, 1H,

- H-C(2''); 3,99 [dd, J=9, 3 Hz, 1H, H-C(4'')]; 3,83 [dd, J=9, 4 Hz, 1H, H-C(3'')]; 3,47 [dq, J=7,3 Hz, H-C(5'')]; 1,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,44 [dd, J=7 Hz, 3H, H-C(6'')] 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
MS (Cl): 320 (M+H<sup>+</sup>)
- (g) Az (58) képletű vegyület 5 g-ját (15,7 mmol) 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk és 0 °C-on 2,9 ml vizet és 5,8 ml CF<sub>3</sub>COOH-t adunk hozzá. Az reakcióelegyet 25 °C-on 9 órán át kevertetjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és óvatosan szilárd NaHCO<sub>3</sub>-ot adunk hozzá. Az elegyet 18 percig kevertetjük, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal mosuk. A vizes fázist kétszer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal extraháljuk, az elegyített szerves részeket Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítva és bepárolva az (59) képletű vegyülethez jutunk (kitermelés: 4,4 g, 100%). A végtermék egy kis részét gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 3%-os, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os metanol) és analitikai célokra használjuk fel.  
R<sub>f</sub>=0,35, 0,27 (szilika, 4%-os, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os metanol)
- (h) A nyers (59) képletű vegyület 4,4 g-ját (15,8 mmol) 50 ml piridinben oldjuk és az elegyhez 8,1 g (79 mmol) ecetsavanhidridet és 0,2 g (1,6 mmol) dimetil-aminopiridint adunk. A reakcióelegyet fél órán át 25 °C-on kevertetjük, majd telített, vizes NH<sub>4</sub>Cl-oldatba öntjük és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves részeket Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 15–20%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (60) képletű vegyületet kapjuk, [kitermelés: 4,7 g, 92%, anomer keverék (<sup>1</sup>H-NMR-rel 3,5:1)]  
R<sub>f</sub>=0,41, 0,31 (szilika, 33%-os, hexános etil-acetát)  
<sup>1</sup>H-NMR a kevésbé poláros fő anomerre (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,35 (m, 4H, aromás H); 6,17 [s, 1H, H-C(1'')]; 5,34 [dd, J=5 Hz, 1H, H-C(2'')]; 4,64 és 4,47 (2d, J=11 Hz, 2H, benzil H); 4,29 [dd, J=8, 5 Hz, 1H, H-C(3'')]; 4,01 [dd, J=8, 3 Hz, 1H, H-C(4'')]; 3,32 [dq, J=7, 3 Hz, H-C(5'')]; 2,14, 2,11 (2s, 6H, Oac); 1,41 [dd, J=7 Hz, 3H, H-C(6'')]  
MS(Cl): 363 (M)
- (i) A (60) képletű vegyület 4,1 g-ját (12,0 mmol) és 2,1 g (16,8 mmol) timint 40 ml CH<sub>3</sub>CN-ban oldunk, az oldathoz 5,8 g (28,4 mmol) N,O-bisz-(trimetil-szilil)-acetamidot adunk, majd az így kapott elegyet 50 °C-on fél órán át kevertetjük. Ezután az elegybe 5,7 g (25,8 mmol) trimetil-szilil-fluorometán-szulfonátot adunk és a keverést további 3 órán át folytatjuk 50 °C-on. Ezt követően az elegyet 25 °C-ra hűtjük, telített, vizes NaHCO<sub>3</sub>-oldatba öntjük és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 50%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (61) képletű vegyületet kapjuk, (kitermelés: 4,42 g, 80%)  
R<sub>f</sub>=0,30 (szilika, 50%-os, hexános etil-acetát)  
<sup>1</sup>H-NMR (250 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=8,24 (bs, 1H, NH); 7,32 (m, 6H, aromás H); 5,94 [d, 1H, H-C(1'')]; 5,32 [dd, 1H, H-C(2'')]; 4,62 (d, 1H, benzil H); 4,45 (d, 1H, benzil H); 4,22 [dd, 1H, H-C(3'')]; 3,90 [dd, 1H, H-C(4'')]; 3,59 [dq, 1H, H-C(5'')]; 2,15 (s, 3H, OAc); 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,42 [d, 3H, H-C(6'')]
- (j) A (61) képletű vegyület 10,6 mg-ját (24,6 mmol) 70 ml dimetil-formamidban oldjuk majd az oldathoz 0 °C-on 7,5 g (49,2 mmol) 1,5-diaza-biciklo[5.4.0]undec-5-ént és 8,3 g (44,3 mmol) p-metoxi-benzil-oximetil-klorid 30 ml dimetil-formamidmal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 30–50%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (62) képletű vegyületet kapjuk, (kitermelés: 12,3 g, 87%)  
R<sub>f</sub>=0,27 (szilika, 33%-os, hexános etil-acetát)
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (250 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,30 [m, 8H, aromás H, H-C(6'')]; 6,88 (m, 2H, aromás H); 5,92 [d, 1H, H-C(1'')]; 5,45 (2d, AB, 2H, NCH<sub>2</sub>O); 5,38 [dd, 1H, H-C(2'')]; 4,68–4,40 (m, 4H, benzil H); 4,20 [dd, 1H, H-C(3'')]; 3,89 [dd, 1H, H-C(4'')]; 3,60 [dq, 1H, H-C(5'')]; 2,15 (s, 3H, OAc); 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,42 [d, 3H, H-C(6'')].
- 15 (k) A (62) képletű vegyület 12,3 g-ját (21,3 mmol) 120 ml metanolban oldjuk, 0 °C-on 4,6 g (85,2 mmol) nátrium-metanolátot adunk hozzá, majd az elegyet 1 órán át 0 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet vizes, telített NH<sub>4</sub>Cl-oldatba öntjük, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal háromszor extraháljuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, szilikagélén adszorbeáltatjuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (50%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (63) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 10,8 g, 94%)  
R<sub>f</sub>=0,31 (szilika, 50%-os, hexános etil-acetát)  
<sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,43–7,28 (m, 7H, aromás H); 7,24 [d, J=1 Hz, 1H, H-C(6)]; 6,86 (m, 2H, aromás H); 5,77 [d, J=4 Hz, 1H, H-C(1'')]; 5,46 (dd, J=9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>O); 4,64 (dd, J=11 Hz, 2H, benzil H); 4,62 (s, 2H, benzil H); 4,26 [m, 1H, H-C(2'')]; 4,13 [m, 1H, H-C(3'')]; 3,93 [dd, J=6, 4 Hz, 1H, H-C(4'')]; 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,58 [dq, J=7, 4 Hz, 1H, H-C(5'')]; 2,91 (d, J=6 Hz, OH); 1,94 (d, J=1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,40 [d, J=7 Hz, 3H, H-C(6'')].  
MS(Cl): 555 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 538 (M+H<sup>+</sup>)
- 30 (l) A (63) képletű vegyület 10,3 g-ját (19,1 mmol) 100 ml tetrahydrofuranban oldjuk, majd az elegyhez 0 °C-on 2,3 g (57,3 mmol) NaH-et adunk és az elegyet fél órán át kevertetjük ugyanezen a hőmérsékleten. Ezután az elegyhez metil-jodidot adunk és a keverést további 1 órán át folytatjuk ugyancsak az előbbi hőmérsékleten. A reakcióelegyet telített, vizes NH<sub>4</sub>Cl-oldatba öntjük, háromszor CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (szilika, 30%-os, hexános etil-acetát), végtermékként az (64) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 10,8 g, 100%)  
R<sub>f</sub>=0,43 (szilika, 50%-os, hexános etil-acetát)
- 40 <sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): d=7,50 [d, J=1 Hz, 1H, H-C(6)]; 7,40–7,30 (m, 7H, aromás H); 6,87 (m, 2H, aromás H); 5,90 [d, J=2 Hz, 1H, H-C(1'')]; 5,46 (2d, J=9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>O); 4,64 (s, 2H, benzil H); 4,61 (2d, AB, J=11 Hz, 2H, benzil H); 4,03 [dd, J=8, 2 Hz, 1H, H-C(4'')]; 3,92 [dd, J=8, 5 Hz, 1H, H-C(3'')]; 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,8 [1H, H-C(5'')]; 3,78 [dd, J=5, 2 Hz, 1H, H-C(2'')]; 1,94 (d, J=1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,47 [d, J=7 Hz, 3H, H-C(6'')].
- 45 MS(Cl): 569 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 552 (M+H<sup>+</sup>)
- 60

- (m) A (64) képletű vegyület 2,0 g-ját (3,63 mmol) 3 ml metanolban oldjuk, majd az oldathoz 0 °C-on 0,983 g  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t adunk, és az elegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatba öntjük, majd  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (5%-os,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol), végtermékként az (65) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 1,41 g, 71%)  
 $R_f=0,27$  (szilika, 7%-os,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol)  
 $^1\text{H-NMR}$  (500 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,66$  [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 7,40–7,30 (m, 7H, aromás H); 6,86 (m, 2H, aromás H); 5,85 [d,  $J=2$  Hz, 1H, H-C(1')]; 5,47 (2d,  $J=9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 4,68, 4,55 (2d,  $J=11$  Hz, 2H, benzil H); 4,64 (s, 2H, benzil H); 3,97–3,87 (m, 3H, H-C(2',3',4')); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,54 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,1 [bs, 1H, H-C(5')]; 1,91 (d,  $J=1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,22 [d,  $J=7$  Hz, H-C(6')].  
 MS (CI): 526 (M+H<sup>+</sup>)
- (n) A (66) képletű karboxilsav 1,42 g-ját (2,5 mmol),  $\text{P}_2\text{O}_5$  fölött, nagy vákuumban szárítva 16 órán keresztül 12 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$ -ban oldjuk és 273 mg (2,7 mmol) trietil-amint, 867 mg (2,7 mmol) O-(1-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluoroborátot és 166 mg (1,3 mmol) hidroxibenzotriazol adunk hozzá. A reakcióelegyet másfél órán át kevertetjük, majd 1,31 g (2,5 mmol,  $\text{P}_2\text{O}_5$  fölött, nagy vákuumban, 16 órán keresztül szárítva) (65) képletű aminvegyületet, 15 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$ -ot és 373 mg (3,6 mmol) trietil-amint adunk hozzá és további 24 órán át kevertetjük. Az elegyet telített vizes  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldatba öntjük. A vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal háromszor extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat telített vizes  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldattal és telített vizes  $\text{NaCl}$ -oldattal mosva,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítva, bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva végtermékként az (67) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 2,20 g, 85%).  
 $R_f=0,61$  (szilika, 5%-os,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol)  
 $^1\text{H-NMR}$  (500 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,52$  [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 7,39–7,22 (m, 9H, aromás H); 6,83 (m, 4H, aromás H); 7,05 [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 6,13 [dd,  $J=6,6$  Hz, 1H, H-C(1'A)]; 5,49 (dd,  $J=10$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 5,41 (dd,  $J=10$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 5,17 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-C(1'B)); 4,60 (m, 6H, benzil H); 4,32 [dd,  $J=6, 4$  Hz, 1H H-C(2'B)]; 4,27 [m, 1H, H-C(5'B)]; 4,11 [dd,  $J=6, 6$  Hz, 1H, H-C(3'B)]; 4,01 [dd,  $J=6, 2$  Hz, 1H, H-C(4'B)]; 3,90 [dd,  $J=13, 3$  Hz, 1H, H-C(5'A)]; 3,78 (2s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,66 [m, 1H, H-C(4'A, 5'A)]; 3,42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,72 [m, 1H, H-C(3'A)]; 2,4–2,10 (m, 4H, H-C(6'A, 2'A)]; 1,65 (hept,  $J=6$  Hz, 1H  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 1,22 [d,  $J=6$  Hz, 3H, H-C(6'B)]; 0,88 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ ); 0,18 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ )  
 MS (EI): 1082 (M-H<sup>+</sup>)
- (o) A (67) képletű vegyület 2,20 g-ját (2,03 mmol) 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  és 3 ml víz elegyében oldjuk, és az oldathoz 2 óra alatt, részletekben 1,89 g (8,67 mmol) 1,2-diklór-4,5-diciano-3,6-kinont adunk és a reakcióelegyet további fél órán át kevertetjük. Az elegyet celiten
- leszűrve, bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva  
 $R_f=0,61$  (szilika, 5%-os,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol)  
 $R_f=0,15$  (szilika, 2,5%-os  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol)  
 $^1\text{H-NMR}$  (500 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8,97$  (bs, 1H, NH); 8,14 (bs, 1H, NH); 7,52 [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 7,38–7,23 (m, 4H, aromás H); 7,02 [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 6,23 [dd,  $J=6, 6$  Hz, 1H, H-C(1'A)]; 5,12 [d,  $J=4$  Hz, H-C(1'B)]; 4,63 (2d,  $J=11$  Hz, 2H, benzil H); 4,30 [m, 2H, H-C(2'B, 5'B)]; 4,09 [dd,  $J=6, 6$  Hz, 1H, H-C(3'B)]; 4,01 [dd,  $J=6, 2$  Hz, 1H, H-C(4'B)]; 3,91 (dd,  $J=11, 2$  Hz, 1H, H-C(5'A)]; 3,8 [ddd,  $J=5, 2, 2$  Hz, 1H, H-C(4'A)]; 3,74 [dd,  $J=11, 3$  Hz, 1H, H-C(5'A)]; 3,42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,85 [m, 1H, H-C(3'A)]; 2,43 [dd,  $J=14, 5$  Hz, 1H, H-C(6'A)]; 2,25 [dd,  $J=14, 10$  Hz, 1H, H-C(6'A)]; 2,13 [m, 2H, H-C(2'A)]; 1,96, 1,94 (2d,  $J=1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,66 (m, 1H  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 1,20 [d,  $J=7$  Hz, H-C(6'B)]; 0,90 (m, 4H,  $\text{CH}_3$ ); 0,18 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  
 MS (CI): 801 (M+ $\text{NH}_4^+$ ), 784 (M+H<sup>+</sup>)
- (p) A (68) képletű vegyület 650 mg-ját (0,83 mmol) 6 ml tetrahydrofuranban oldjuk és az elegyhez 1,25 ml (1,25 mmol) 1 mólos, tetrahydrofurános n-tetrabutil-amónium-fluorid-oldatot adunk, majd a keveréket 25 °C-on 24 órán át kevertetjük. Az elegyet telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatba öntjük és  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal háromszor extraháljuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (2–7%-os  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol), végtermékként az (69) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 505 mg, 84%).
- (q) A (69) képletű vegyület 310 mg-ját (0,48 mmol) argonnal gázmentesítjük, 62 mg, 10%-os Pd/C katalizátort adunk hozzá, és hidrogénatmoszféra alatt másfél órán át kevertetjük. A reakcióedényt argonnal árasztjuk el, a terméket celiten szűrve és bepárolva a (70) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 267 mg, 92%)
- (r) A (70) képletű vegyület 186 mg-ját (0,34 mmol) 2 ml piridinben oldjuk és 200 mg  $3 \cdot 10^{-7}$  mm-es molekulaszitát, 171 mg (0,51 mmol) 4,4'-dimetoxi-trifenil-kloridot és 102 mg (1,01 mmol) trietil-amint adunk hozzá, majd a keveréket 2 órán át 25 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -oldatba önt-

jük,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal háromszor extraháljuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, besűrítjük, toluollal kétszer bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk (5%-os  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol, 1% trietil-amin), végtermékként az (71) képletű vegyületet kapjuk. (kitermelés: 274 mg, 95%).

$R_f=0,20$  (szilika, 12,5%-os  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -os metanol)

$^1\text{H-NMR}$  (500 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,63$  [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 7,44 (m, 2H, aromás H); 7,34–7,20 (m, 7H, aromás H); 7,06 [d,  $J=1$  Hz, 1H, H-C(6)]; 6,86 (m, 4H, aromás H); 6,27 [dd,  $J=6, 6$  Hz, 1H, H-C(1'A)]; 5,12 [d,  $J=4$  Hz, 1H, H-C(1'B)]; 5,43 [m, 3H, H-C(2'B, 3'B, 5'B)]; 3,84 [m, 2h, H-C(4'A, 4'B)]; 3,79 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,46 [dd,  $J=11, 2$  Hz, 1H, H-C(5'A)]; 3,29 [dd,  $J=11, 3$  Hz, 1H, H-C(5'A)]; 2,79 [m, 1H, H-C(3'A)]; 2,73 (bs, 1H, OH); 2,39 [m, 2H, H-C(2'A, 6'A)]; 2,23 [m, 2H, H-C(2'A, 6'A)]; 1,94 (d,  $J=1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,41 (d,  $J=1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,16 [d,  $J=7$  Hz, 3H, H-C(6'B)]; MS (CI): 853 (M<sup>-</sup>)

#### A6 példa

A (80) képletű vegyület előállítás

(a) 5,46 g 2'- $\alpha$ -metoxi-timidin és 9,86 g trisz-t-butyl-tritil-kloridot 60 ml száraz piridinben oldunk, majd a szuszpenzióhoz 2,23 g trietil-amint adunk. Az elegyet 96 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd szárazra pároljuk és a maradékot toluolban oldjuk. Bepárlás után az olajos maradékot éterben oldjuk és kétszer mossuk telített, vizes NaCl-oldattal. A szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot hexánban oldjuk, és a keletkező kristályos terméket leszűrjük, végtermékként a (72) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 12,66 g, 96%).

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

(b) A (72) képletű vegyület 12,62 g-ját és 2,77 g imidazol 20 ml száraz dimetil-formamidban oldunk. Az elegyhez 5 perc alatt, cseppenként 5,59 g terc-butildifenil-klor-szilánt adunk. Az szuszpenziót 3 óra eltelté után éterrel hígítjuk és vízzel háromszor mossuk. A szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk és bepároljuk, majd hexánnal kezeljük. Végtermékként fehér kristályok formájában a (73) képletű vegyületet kapjuk (kitermelés: 12,87 g, 76%).

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 0,98 (s, 9H, t-Bu).

(c) A (73) képletű vegyület 16,74 g-ját 360 ml, 80%-os, vizes ecetsavban oldjuk és 60 °C-ra melegítjük. Egy óra elteltével a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol arány: 100-95%/5%) a (74) képletű vegyülethez jutunk.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,10 (s, 9H, t-Bu).

(d) A (74) képletű vegyület 8,0 g-ját 80 ml 1:1 arányú piridin/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  elegyben oldjuk. Az elegyhez részletekben 3,58 g tozil-kloridot adunk és egy éjszakán át kevertjük, majd újabb 2,99 g tozil-klorid hozzáadása után a keverést további 48 órán át folytatjuk. Az oldószerek eltávolítása után a maradékot  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk és vízzel mossuk. Bepárlás után a maradékot kromatográfiá-

val tisztítva 9 g (75) képletű vegyülethez jutunk. A vékonyréteg-kromatográfiával kapott tiszta termék a tozilátból és a megfelelő kloridból áll. A keveréket a következő lépésben leírtak szerint dolgozzuk fel.

5 (e) Az A6 (d) lépésben kapott keverék 9 g-ját 12,35 ml anilinben oldjuk és az elegyhez 75 mg tetrabutyl-ammónium-jodidot adunk. Az elegyet lezárt csőben 12 órán át 100 °C-on tartjuk. Az anilint vákuumban kidesztilláljuk, a maradékot  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk és vízzel mossuk. Szárítás és az oldószerek elpárologtatása után a maradék 8,39 g-ját szilikagélen kromatografálva (toluol/etil-acetát) 6,8 g, (76) képletű vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,14 (s, 9H, t-Bu).

15 (f) A De Mesmaeker A., Waldner A., Lebreton J., Hoffmann P., Fritsch V., Wolf R. M., Freier S. M., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:226–229 (1994) szerint előállított (77) képletű savvegyület 360 mg-ját, 250 mg (76) képletű anilinvegyületet és 165 mg 2-klór-N-metil-piridinium-jodidot száraz  $\text{CH}_3\text{CN}$ -ban oldunk. Az elegyhez 130 mg trietil-amint adunk és a kapott oldatot reflux alatt 4 órán át melegítjük. A nyers reakcióelegyet bepárlás után kromatografálva (toluol/etil-acetát; gradiens 8:2 1:1) végtermékként 290 mg (78) képletű vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 1,30 (s, 27H, 3 t-Bu); 5,45 (2d,  $J=8$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ). MS (FD): 1261.

(g) A (78) képletű vegyület 1,46 g-ját 20 ml 20:1 arányú  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /víz elegyében oldjuk és az oldathoz egy perc alatt 0,94 g 1,2-diklór-4,5-diciano-3,6-kinont adunk. Az oldatot 90 perc múlva leszűrjük, és a szűrletet telített  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -tal mossuk. Szárítás és bepárlás után a maradék kromatográfiás tisztítása 0,84 g, (79) képletű vegyületet eredményez.

35  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,03 (s, 9H, t-Bu). MS (FD): 1261.

(h) Egy, tetrahydrofuranban oldott tetrabutyl-ammónium-fluoridból és ecetsavból készült keverékhez (1:1, 4 ekvivalens) 0,84 g (79) képletű vegyületet adunk. A reakció két óra alatt teljesen lejátszódik. Bepárlás után a kromatográfiás tisztítás végeredményeként 0,65 g (80) képletű vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 500 Mhz, J (Hz)]: 3,34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). MS (FD): 1023.

#### A7 példa

A (96) képletű vegyület előállítás.

(a) A (81) képletű aldehid 14,2 g-ját 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk és 0 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 11,2 g (33,5 mmol) metoxi-karbonil-metilén-trifenil-foszfóránt adunk részletekben és másfél órán keresztül 0 °C-n kevertjük. A keveréket vízzel mossuk, és a vizes fázist  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -dal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk, végeredményként a (82) képletű olefint kapjuk.

(b) A (82) képletű olefin 14,7 g-ját (26,1 mmol) 200 ml metanolban oldjuk és argonnal gázmentesítjük. Az keverékhez 1,4 g 10%-os Pd/C katalizátort adunk és a reakcióelegyen 10 percig hidrogéngázt buborékoltatunk ke-

resztül. Az elegyet 20 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomás alatt 20 órán át gyorsan kevertetjük. A hidrogén-atmoszférát argonatmoszférával helyettesítjük majd a reakcióelegyet celiten leszűrjük, toluollal kétszer bepároljuk, végtermékként a (83) képletű terméket kapva.

(c) A (83) képletű vegyület 14,7 g-ját (26,1 mmol) 70 ml dimetil-formamidban oldjuk és 0 °C-ra hűtjük. Az reakcióelegyhez 8,0 g (52,1 mmol) diaza-biciklo-undecént és 7,8 g (41,8 mmol) 15 ml dimetil-formamidban oldott p-metoxi-benzil-oxi-metil-kloridot adunk. Az elegyet 25 °C-on 25 órán át kevertetjük, besűrítjük, toluollal kétszer bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk. Végtermékként a (84) képletű vegyületet kapjuk.

(d) A (84) képletű metil-észter vegyület 15,3 g-ját (21,4 mmol) 500 ml tetrahydrofuranban oldjuk, 0 °C-ra hűtjük és 320 ml, 0,2 mólos, vizes NaOH-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk és telített, vizes NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-oldattal mossuk. A vizes fázist a továbbiakban CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítva, és gyorskromatográfiával tisztítva a (85) képletű vegyülethez jutunk.

(e) A (85) képletű karboxilsav 8,0 g-ját (11,4 mmol) 60 ml 1,2-diklór-etánban oldjuk, 0 °C-ra hűtjük és az oldathoz 1,7 g (12,5 mmol) 1-klór-N,N,2-trimetil-propenil-amint adunk. Egy óra leteltével 0 °C-on az elegyhez 1,8 g (12,5 mmol) szilárd 2-merkaptó-piridin-N-oxidnátriumsót adunk és az elegyet ezen a hőmérsékleten fénytől elzárva 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet 290 ml 1,2 diklór-etánnal hígítjuk és argonnal gázmentesítjük. Az elegyhez 22,8 g (114,0 mmol) bróm-triklór-metánt adunk és a keveréket 5 percig kvarclámpával besugározzuk. A reakcióelegyet bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva a (86) képletű vegyülethez jutunk.

(f) A (86) képletű bromidvegyület 4,2 g-ját (5,7 mmol), 1,8 g (11,4 mmol) NaI-t és 3,0 g (11,4 mmol) trifenilfoszfint CH<sub>3</sub>CN-ban oldunk és az elegyet 65 °C-on 36 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva a (87) képletű vegyülethez jutunk.

(g) A (87) képletű vegyület 2,3 g-ját (2,45 mmol) 20 ml tetrahydrofuranban oldjuk és a keveréket -78 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 2,7 ml (2,7 mmol) 1 mólos, tetrahydrofuranos (TMS)<sub>2</sub>NNa-oldatot adunk. Egy perc múlva az elegyhez 1,37 g (2,45 mmol) (88) képletű vegyület 7 ml tetrahydrofuranal készített oldatát adjuk majd az elegyet további 1 órán át -78 °C-on és további negyedórán át 25 °C-on kevertetjük. A reakciót víz hozzáadásával megállítjuk, az elegyet további 20 percen át kevertetjük, etil-acetáttal hígítjuk és telített, vizes NaCl-oldattal mossuk. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítva gyorskromatográfiával tisztítva, végtermékként a (89) képletű vegyületet kapjuk.

(h) A (89) képletű vegyület 2,2 g-ját (1,83 mmol) 10 ml 20:1 arányú CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/víz elegyben oldjuk, a keverékhez 2,9 g (12,4 mmol) 1,2-diklór-4,5-diciano-3,6-kinont adunk részletekben, majd az így kapott elegyet 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet celiten szűrve, bepárol-

va és gyorskromatográfiával tisztítva, végtermékként a (90) képletű vegyületet kapjuk.

- (i) A (90) képletű vegyület 1,5 g-ját (1,67 mmol) 15 ml gázmentesített benzolban oldjuk és a keverékhez öt részletben, négyóránként, összesen 91 mg (0,83 mmol) tiofenolt és 41 mg (0,25 mmol) azo-izobutironitrilt adunk. A reakcióelegyet bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva, végtermékként transz- és cisz-izomerkeverék formájában a (91) képletű vegyülethez jutunk.
- (j) A (91) képletű vegyület 1,20 g-ját (1,33 mmol) 15 ml tetrahydrofuranban oldjuk, és 3,1 ml (3,1 mmol) 1 mólos, tetrahydrofuranos n-tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 16 órán át 25 °C-on kevertetjük, végül a reakcióelegyet bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva, végtermékként transz- és cisz-izomerkeverék formájában a (92) képletű diolt kapjuk.
- (k) A (92) képletű diol 600 mg-ját (1,15 mmol) 5 ml piridinben oldjuk, majd 349 mg (3,45 mmol) trietil-amint és 750 mg (1,73 mmol) trisz-(terc-butil)-tritol-kloridot adunk hozzá és a reakcióelegyet 60 °C-on kevertetjük. Az elegyhez 3, illetve 6 óra múlva további 240 mg (0,86 mmol), illetve 131 mg (0,42 mmol) trisz-(terc-butil)-tritol-kloridot adunk. A reakcióelegyet 7 óra múlva besűrítjük, toluollal háromszor bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk, végtermékként transz- és cisz-izomerkeverék formájában a (93) képletű vegyülethez jutunk.
- (l) A (93) képletű vegyület 950 mg-ját (1,02 mmol) 4 ml dimetil-formamidban oldjuk 0 °C-on, majd az elegyhez 620 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo-undecént és 570 mg (3,06 mmol) p-metoxi-benzil-oxi-metil-klorid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 3,5 órán át 25 °C-on kevertetjük, majd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal hígítjuk, vizes NaHCO<sub>3</sub>-oldattal mossuk, és a vizes fázist CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-dal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fölött szárítjuk, besűrítjük, toluollal kétszer bepároljuk, majd a nyersterméket gyorskromatográfiával tisztítva egy transz-cisz izomerkeverékhez jutunk. Az izomereket gyorskromatográfiával választjuk el egymástól (AgNO<sub>3</sub>-tal impregnált SiO<sub>2</sub>). Ismételt kromatográfiával a (94) képletű tiszta transz-izomer-vegyülethez jutunk.
- (m) A (94) képletű vegyület 340 mg-ját (0,276 mmol) 2,8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk és az oldathoz 0,2 ml vizet és 626 mg (2,76 mmol) 1,2-diklór-4,5-diciano-3,6-kinont adunk. A reakcióelegyet 42 percen keresztül 25 °C-on kevertetjük, 25 csepp telített vizes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-oldattal semlegesítjük, celiten szűrjük, majd a kapott anyagot bepárolva és gyorskromatográfiával tisztítva a (95) képletű vegyületet kapjuk.
- (n) A (95) képletű alkohol 118 mg-ját (0,127 mmol) és 108,7 mg (0,635 mmol) diizopropil-ammónium-tetra-zolidot 2 órán át nagy vákuumban, 60 °C-on szárítunk, majd a szárított anyagokat 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk és a keverékhez 114,6 mg (0,381 mmol) ciano-etoxi-bisz-diizopropil-amino-foszfint adunk. A reakcióelegyet másfél órán át 25 °C-on kevertetjük, majd besűrítjük, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk hideg pentánban kicsapatjuk. Az anyalúgot bepároljuk és a maradék terméket kicsapatjuk. A csapadékokat pentánnal mossuk és gyorskroma-

tográfiaival tisztítjuk, végtermékként a (96) képletű foszforamiditet kapjuk.

#### A8 példa

A (99) képletű vegyület előállítás.

(a) A (90) képletű vegyület 620 mg-ját (0,689 mmol) 3 ml tetrahydrofuranban oldjuk, majd a keverékhez 1,59 ml (1,59 mmol) 1 mólos tetrahydrofurános n-tetra-butil-ammónium-fluorid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 50 °C-on kevertetjük, majd bepároljuk és a kapott terméket gyorskromatográfiával tisztítva a (97) képletű diolhoz jutunk.

(b) A (97) képletű diol 340 mg-ját (0,654 mmol) és 439 mg (0,982 mmol) trisz-(terc-butil)-tritol-kloridot 4 órán át nagy vákuumban, 60 °C-on szárítunk, majd a szárított anyagokat 2 ml piridinben oldjuk és az oldathoz 200 mg (1,96 mmol) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 50 °C-on 2 órán át kevertetjük, majd további 440 mg (0,982 mmol) trisz-(terc-butil)-tritol-kloridot adunk hozzá és a keverést ugyanazon a hőmérsékleten további 16 órán át folytatjuk. Az elegyet besűrítjük, toluallal kétszer bepároljuk, majd gyorskromatográfiával a (98) képletű vegyületet kapjuk.

(c) A (98) képletű alkohol 176 mg-ját (0,189 mmol) és 162 mg (0,950 mmol) diizopropil-ammónium-tetrazolidot két órán át nagy vákuumban, 60 °C-on szárítunk, majd a szárított anyagokat 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk és az oldathoz 171 mg (0,567 mmol) ciano-etoxibisz-diizopropil-amino-foszfit adunk. Az elegyet 25 °C-on másfél órán át kevertetjük, bepároljuk és gyorskromatográfiával tisztítjuk. A frakciókat tartalmazó terméket CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban oldjuk és hideg pentánban lecsapatjuk. Az anyalúgot bepároljuk és a maradék terméket is lecsapatjuk. A csapadékokat pentánnal mosva, diasztereomer keverékként a (99) képletű foszforamidit vegyületet kapjuk.

#### B példa

Oligonukleotidok előállítása.

Minden oligonukleotidot ABI 390 DNS-szintetizálón állítunk elő a Gait M. J., Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford (1984) szerinti általános foszforamidit kémiának megfelelően, azzal a különbséggel, hogy meghosszabbított – 10 perc – kapcsolási időt alkalmazunk. A dimetil-oxi-tritol oligonukleotidokat fordított fázisú HPLC-vel tisztítjuk (oszlop: Nucleosil RPC<sub>18</sub>, 10 μ, 10×250 mm; A eluens: 50 mmólos trietil-ammónium-acetát (TEAA), pH: 7,0; B eluens: 50 mmólos TEAA, pH: 7,0, 70%-os acetonitrilben oldva, elúciós gradiens: 15%-45% B 45 perc alatt. A HPLC-n történő tisztítás után az oligo-dezoxi-nukleotidokat kapilláris gélelektroforézissel kontrolláljuk [koncentráció: 1 OD=ml, befecskendezés: 2 kV, 3 másodperc, elválasztás: 9 kV, kapilláris: effektív hossz: 30 cm, belső átmérő: 100 μm, poliakril-amid 10% T, puffer: 100 mmólos H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 100 mmólos Tris, 2 mmólos EDTA, 7 mmólos karbamid (pH=8,8)] Az oligonukleotidok molekulatömegét tömegspektroszkópiás módszerrel ellenőrizzük [MALDI-TOF: Pieles U., Zürcher W., Schär M., Moser H., Nucl. Acids Res. 21:3191 (1993)].

A oligo-dezoxi-nukleotidokat mátrixként (negatív töltésű ionok felismerése) 2,4,6-trihidroxi-acetofenont és adalékként diammónium-hidrogén-citrátot használva deszorbeáltattuk (végső koncentráció: 25 mmol).

5 Szintetizált oligonukleotidok:

1. szekvencia:

TpTpTpTbTpCpTpCpTpCpTpCpTpCpT

2. szekvencia:

GpCpGpTbTpTbTpTbTpTbTpTbTpGpCpG

10 3. szekvencia:

CpGpApCpTpApTpGpCpApTbTpTbTpC

TbT: (a) képletű csoport

Az 1. szekvencia MALDI-TOF tömegspektrométerrel készített analízise:

15 számított érték: 4416,036 mért érték: 4416,19

#### C példa

Az oligonukleotidok tulajdonságai:

20 C1 példa

Olvasáspontok

A DNS/RNS hibridek hődenaturációja ( $T_m$ ) 260 nm-nél figyelhető meg, Gilford Response II spektrofotométert használva (Ciba-Corning Diagnostics Corp., Oberlin, OH). Az abszorbancia-hőmérséklet profilok mérésénél a láncok 4 μmólját adtuk 10 mmol foszfáthoz (pH: 7,0 (Na-sók), teljes Na<sup>+</sup>-ion koncentráció: 100 mmol, (NaCl-ként pótolva), 0,1 mmol EDTA). A  $T_m$  értékeket az abszorbancia-hőmérséklet görbék egy kétállapotú, ferde lineáris alapvonallal rendelkező modellhez való illeszkedéséből nyertük [Freier S. M., Albergo D. D., Turner D. H., Biopolymers 22:1107–1131 (1982)]. Az értékeket legalább három kísérleti eredmény átlagaként kaptuk. A  $T_m$  értékek abszolút mérési hibája +/-0,5 °C.

35 Az 1. szekvencia duplexének és a komplementer RNS-láncnak a hőmérséklete:  $T_m=54,3$  °C

Ugyanez a hőmérséklet a vad típusra (duplex az 1 szekvenciájú DNS-sel):  $T_m=52,2$  °C

$T_m$  változás/1 változtatás: +2,1 °C

C2 példa

3-exonukleázokkal szembeni ellenállás

Részletes kísérleti eredményeket lásd: Hoke G. D., Draper K., Freier S. M., Gonzalez C., Driver V. B., Zounes M.C., Ecker D. J., Nucl. Acid Res. 19:5743 (1991).

C3 példa

50 Biológiai aktivitás – a c-raf kináz expressziójának gátlása

T-24 sejteket nem módosított vagy a találmány szerint módosított oligonukleotiddal kezelünk 10 μg/ml lipofektint tartalmazó, szérummentes közegben (az oligonukleotidokat közvetlenül a közegbe adjuk). Az oligonukleotidot tartalmazó közeget 4 órai, 37 °C-on történő inkubálás után normál, oligonukleotidmentes közegre cseréljük (McCoys-közeg+10% FCS).

24 óra elteltével a sejtek RNS-ét kiextraháljuk és guadinium-izotiocianát módszer segítségével elválasztjuk, melyet a c-raf RNS expresszió radiojelölt humán

c-DNS „szonda” segítségével történő meghatározása követ. A c-raf RNS mennyiségi meghatározására foszfoimagert használunk.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű oligonukleotid, ahol  
 U egy természetes vagy szintetikus nukleozid azonos vagy különböző gyöke, és  
 n a legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló (IIa) vagy (IIb) általános képletű szerkezetet, ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;  $R_3$ , és  $R_3$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 X jelentése hidrogénatom, vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
 Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és  
 B egy purincsoport vagy pirimidincsoport vagy annak analógja, azzal a feltétellel, hogy X vagy Y hidrogénatom, és X és Y egymástól eltérőek, tartalmazó monomer egységek száma, amely 2 és 200 közé esik.
2. Az 1. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy az illesztő (interkalátor) egy linkerrel kapcsolt antrakinon.
3. A 2. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy az illesztő (interkalátor) egy szén-, nitrogén- és/vagy oxigénatomokat tartalmazó 2–7 tagú lánc.
4. Az 1. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy  
 B jelentése egy (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) vagy (IVe) általános képletű puringyök, ahol  $R_4$  jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom vagy hidroxicsoport, vagy 1–12 szénatomos -O-alkilcsoport és  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoport, SH,  $NH_2$ ,  $NHNH_2$ , NHOH, NHO–1–12 szénatomos alkil-,  $-N=CH-N(1-12 \text{ szénatomos alkil})_2$ -csoport, fluor-, klór- vagy brómatom, 1–12 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil- vagy amino-alkil- vagy alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok, ahol a hidroxil- és az aminocsoportok helyettesíthetetlenek vagy egy védőcsoporttal helyettesítettek, fenil- vagy benzilcsoport, 1–20 szénatomos primer amino- vagy 2–30 szénatomos szekunder aminocsoport, és  $R_{11}$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.
5. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxil- és aminocsoportok védőcsoportja 1–8 szénatomos acilcsoport.
6. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a primer aminocsoport 1–12, a szekunder aminocsoport 2–12 szénatomos.
7. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a primer és szekunder aminocsoportok az  $R_8R_9N$  képletű vegyület gyökei, ahol  $R_8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy  $R_9$ , és  $R_9$  jelentése 1–20, előnyösen 1–12 és különösen előnyösen 1–6 szénatomos alkil-, -amino-alkil- vagy -hidroxil-alkil-csoport, karboxil-alkil- vagy olyan karbalkoxil-alkil-csoport, ahol a karbalkoxil-csoport előnyösen 2–8 szénatomos, és az alkilcsoport előnyösen 1–4 szénatomos; 2–20, előnyösen 2–12 és különösen előnyösen 2–6 szénatomos alkenilcsoport; fenil-, mono- vagy di-(1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxil)-fenilbenzil-, mono- vagy di-(1–4 szénatomos alkil-alkoxil)-benzil-csoport; vagy 1,2, 1,3-, vagy 1,4-imidazolil-(1–6 szénatomos alkilcsoport vagy  $R_8$  és  $R_9$  jelentése együtt tetra- vagy pentametilén-, 3-oxa-1,5-pentilén- $CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$  vagy  $CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ -csoport, ahol  $R_{10}$  jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és az amino-alkil-csoportban lévő aminocsoport helyettesíthető egy vagy két 1–4 szénatomos alkil- vagy -hidroxil-alkil-csoporttal, és a hidroxil-alkil-csoportban lévő hidroxilcsoport szabad vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal éteresíthető.
8. A 6. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a primer- és szekunder aminocsoportok metil-, etil-, dimetil-, dietil-, allil-, mono- vagy di(hidroxil-et-2-il)-, fenil-, benzil-, acetil-, izobutilil- és benzoil-amino-csoport.
9. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) és (IVe) általános képletű vegyületben  $R_4$  jelentése hidrogénatom.
10. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a (IVd) általános képletű vegyületben  $R_7$  jelentése hidrogénatom.
11. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) és (IVe) általános képletű vegyületekben  $R_5$  és  $R_6$  jelentések egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxil-, tio-, amino-, NHOH-,  $NHNH_2$ -, metil-amino-, dimetil-amino-, benzoil-amino-, metoxil-, etoxil- és metil-tio-csoport.
12. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy B jelentése puringyök vagy az adenin, N-metil-adenin, N-benzoil-adenin, 2-metil-tio-adenin, 2-amino-adenin, 6-hidroxil-purin, 2-amino-6-klór-purin, 2-amino-6-metil-tio-purin, guanin és N-izobutilil-guanin purinanalóg sorozat valamelyike.
13. A 4. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxil-védőcsoport egyenes láncú vagy elágazó 1–8 szénatomos alkil-, 7–18 szénatomos aralkil, az alkilcsoportokban 1–20 szénatomot tartalmazó trifenil-szilil-, alkil-difenil-szilil-, dialkil-fenil-szilil- vagy trialkil-szilil-csoport, -(1–8 szénatomos alkil) $_2$ -Si-O-Si- (1–8 szénatomos alkil) $_2$ -csoport, 2–12 szénatomos acilcsoport,  $R_{14}-SO_2$ -képletű csoport, ahol  $R_{14}$  jelentése 1–12 szénatomos alkil-, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkil-, fenil-, benzil-, 1–12 szénatomos alkil-fenil-, 1–12 szénatomos alkil-benzil-csoport vagy helyettesíthetetlen vagy fluor-, klór-, vagy brómatom-

mal, 1–4 szénatomos alkoxi-, tri-(1–4 szénatomos alkil)-szilil vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1–12 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, metil-fenoxi-karbonil-, vagy metil-benzil-oxi-karbonil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxil-védőcsoport egyenes láncú vagy elágazó 1–4 szénatomos alkil, 7–18 szénatomos aralkil, az alkilcsoportokban 1–20 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-csoport, (1–8 szénatomos alkil)<sub>2</sub>-Si-O-Si-(1–8 szénatomos alkil)<sub>2</sub>-csoport, -(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-Si-O-Si-(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-csoport, 2–8 szénatomos acilcsoport, R<sub>14</sub>-SO<sub>2</sub>-képletű csoport, ahol R<sub>14</sub> jelentése 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, 1–4 szénatomos alkil-fenil-, 1–4 szénatomos alkil-benzil-, halofenil- vagy halobenzilcsoport, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil- vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport.

15. A 13. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxil-védőcsoport metil-, etil-, n- és i-propil-, n-, i- és t-butilcsoport, benzil-, metil-benzil-, dimetil-benzil-, metoxi-benzil-, dimetoxi-benzil-, brómbenzil-, difenil-metil-, di-(metil-fenil)-metil-, di-(dimetil-fenil)-metil-, di-(metoxi-fenil)-metil-, di-(metoxi-fenil)-metil-, tritil-, tri-(metil-fenil)-metil-, tri-(dimetil-fenil)-metil-, tri-(metoxi-fenil)-metil-, tri-(dimetoxi-fenil)-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tri-n-propil-szilil-, i-propil-dimetil-szilil-, t-butil-dimetil-szilil-, t-butil-difenil-szilil-, n-oktil-dimetil-szilil-, (1,1,2,2-tetrametil-etil)-dimetil-szilil-csoport, -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Si-O-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -(iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-Si-O-Si-(iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-, acetyl-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, benzoil-, metil-benzoil-, metoxi-benzoil-, klór-benzoil- vagy bróm-benzoil-csoport, metil-, etil-, propil-, butil-, fenil-, benzil-, p-bróm-, p-metoxi- vagy p-metil-fenil-szulfonil-csoport, metoxi-etoxi-, n- vagy i-propoxi- vagy n-, i- vagy t-butoxi-karbonil-, vagy fenoxi-karbonil-benzoxi-karbonil-, metil- vagy metoxi- vagy klórfenoxi-karbonil- vagy -benzil-oxi-karbonil- vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport.

16. Az 1. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló (IIa) általános képletű szerkezetet tartalmaz, ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,  
R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;  
R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,  
X jelentése hidrogénatom vagy O-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
Y jelentése hidrogénatom vagy O-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
B egy purinyök, pirimidingyök vagy annak analógja.

17. A 16. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy

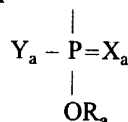
R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,  
R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport,  
R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,  
X jelentése hidrogénatom vagy O-CH<sub>3</sub>-csoport,  
Y jelentése hidrogénatom vagy O-CH<sub>3</sub>-csoport, és

B jelentése purinyök, pirimidingyök vagy annak analógja.

18. A (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű nukleotid dimerek, *azzal jellemezve*, hogy

5 R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,  
R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;  
R'<sub>3</sub> és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
R' és R'' hidrogénatom vagy OH-védőcsoport vagy  
10 R'' jelentése egy foszfortartalmú nukleotidhidat képező gyök,  
X jelentése hidrogénatom vagy O-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
Y jelentése hidrogénatom vagy O-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és  
15 B jelentése purinyök, pirimidingyök vagy annak analógja, *azzal a feltétellel*, hogy X vagy Y hidrogénatom és X és Y egymástól eltérőek.

19. A 18. igénypont szerinti dimer, *azzal jellemezve*, hogy a foszfort tartalmazó nukleotidhid az alábbi képlettel írható le:



25 ahol

Y<sub>a</sub> jelentése hidrogénatom, 1–12 szénatomos alkil-, 6–12 szénatomos aril-, 7–20 szénatomos aralkil-, 7–20 szénatomos alkaril-, -OR<sub>b</sub>-, -SR<sub>b</sub>-, -NH<sub>2</sub>-, primer amino-, szekunder amino-, O-M<sup>+</sup>- vagy S-M<sup>+</sup>-csoport,

X<sub>a</sub> jelentése oxigén- vagy kénatom,

R<sub>a</sub> jelentése hidrogénatom, M<sup>+</sup>-1–12 szénatomos alkil-, 2–12 szénatomos alkenil- vagy 6–12 szénatomos arilcsoport vagy az

30 R<sub>a</sub>O csoport jelentése 1–3 nitrogénatomot tartalmazó 5 tagú N-heteroaril-N-il gyűrű

R<sub>b</sub> jelentése hidrogénatom, 1–12 szénatomos alkil- vagy 6–12 szénatomos arilcsoport, és

40 M<sup>+</sup> jelentése nátrium-, kálium-, lítium vagy ammóniumion vagy primer-, szekunder-, terciar vagy kvaternar ammóniumion, valamint ahol az

45 Y<sub>a</sub>, R<sub>a</sub> és R<sub>b</sub>-ben lévő alkil-, aril-, aralkil- és alkarilcsoportok helyettesíthetetlenek vagy alkoxi-, vagy alkiltio-csoporttal, halogénatommal, ciano-, nitro-, fenil-, nitro-fenil- vagy halogén-fenil-csoporttal helyettesítettek.

20. A 18. igénypont szerinti dimer, *azzal jellemezve*, hogy

50 R'' hídcsoporthoz tartozó -P(O)O<sup>-</sup>-, -P(O)S<sup>-</sup>-, P(S)S<sup>-</sup>-, -P(O)R<sub>16</sub>-, P(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>-csoportok, ahol R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, és

R<sub>17</sub> és R<sub>18</sub> jelentése egymástól függetlenül R<sub>16</sub>.

55 21. A 20. igénypont szerinti dimer, *azzal jellemezve*, hogy

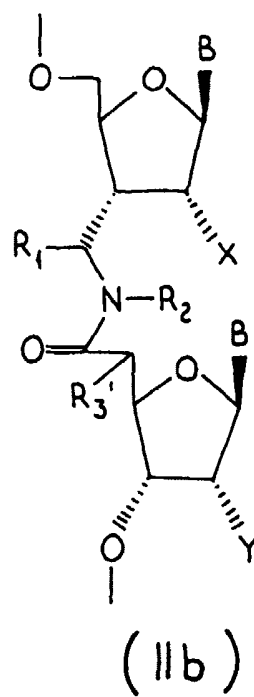
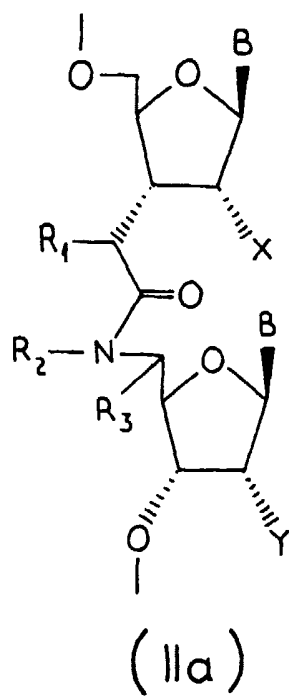
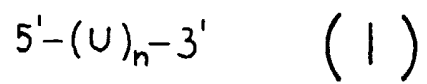
R'' hídcsoporthoz tartozó -P(O)O<sup>-</sup>-csoport.

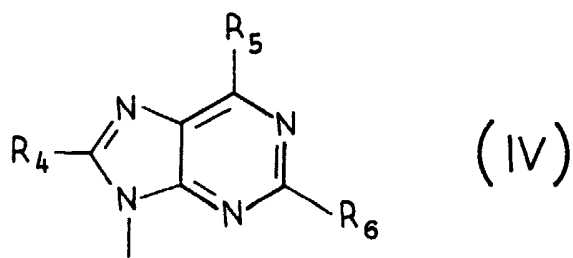
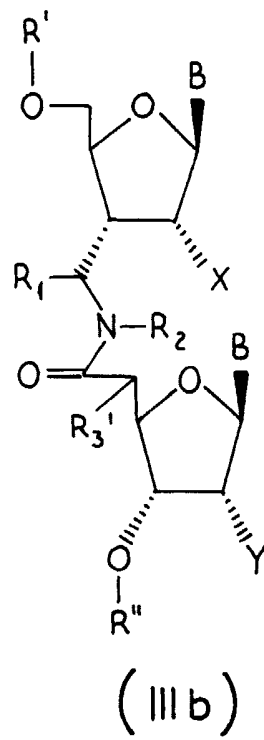
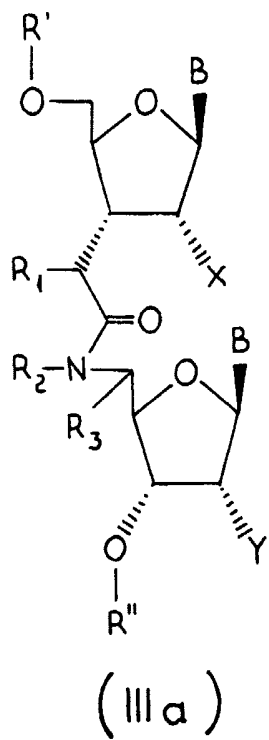
22. A 18. igénypont szerinti (IIIa) általános képletű dimerek, *azzal jellemezve*, hogy

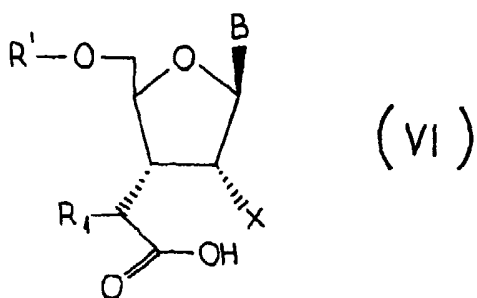
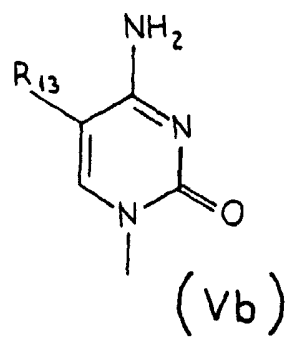
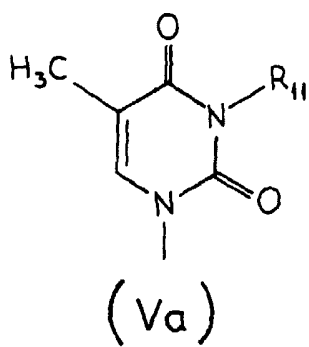
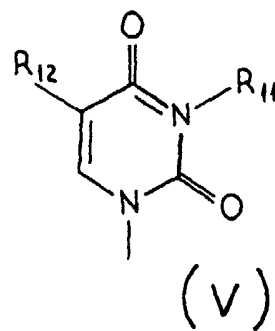
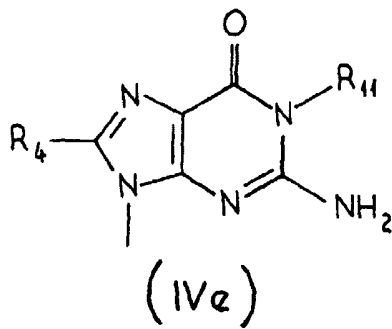
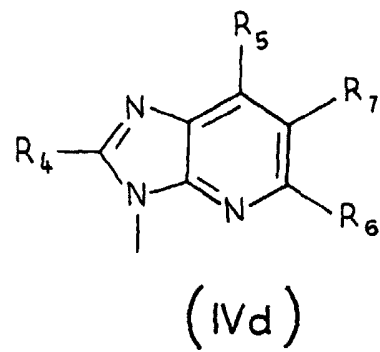
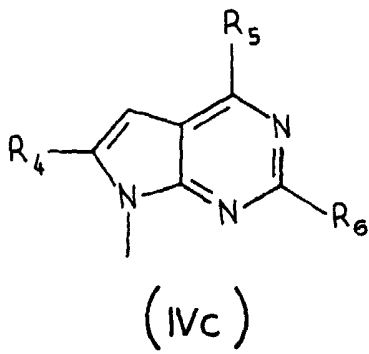
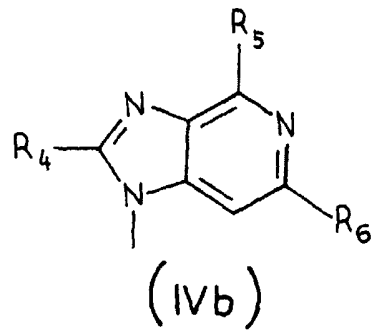
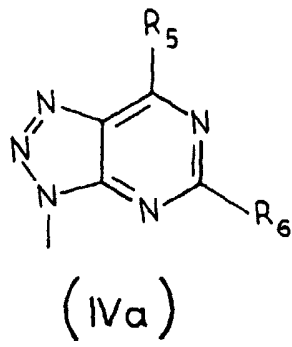
60 R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom

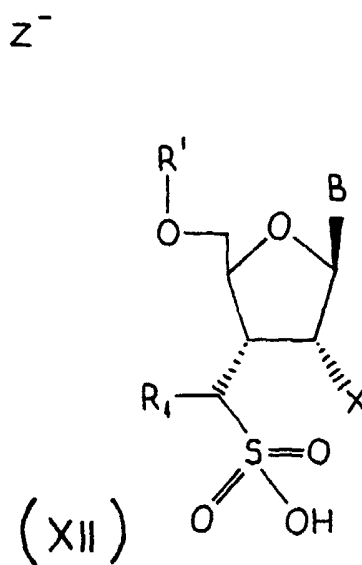
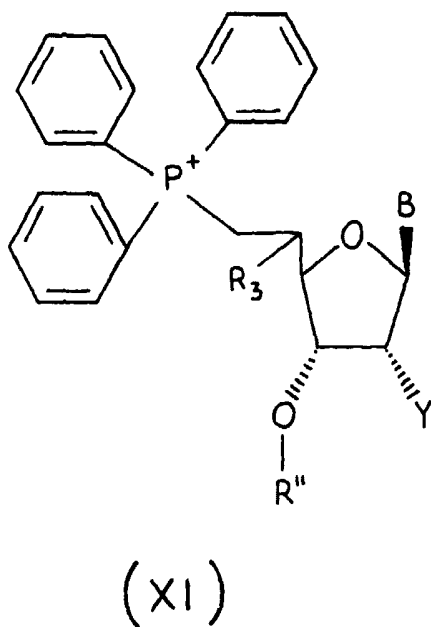
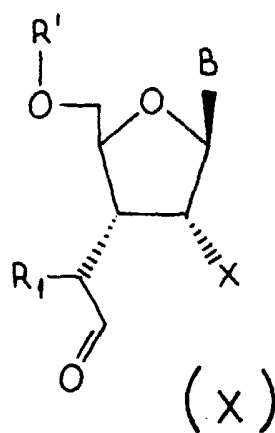
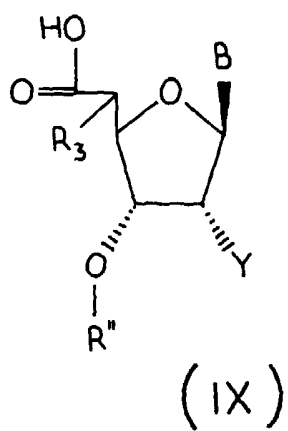
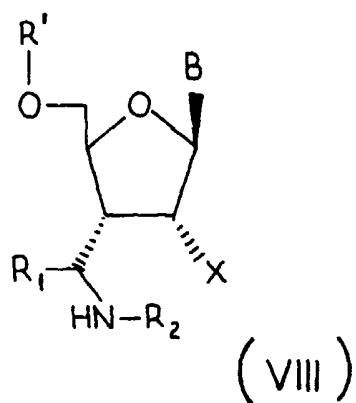
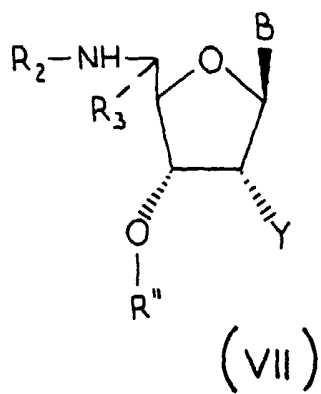
R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;  
 R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 R' és R'' jelentése hidrogénatom vagy OH-védőcsoport vagy R'' jelentése egy foszfortartalmú nukleotidhidat képező gyök,  
 X jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
 Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és  
 B jelentése puringyök, pirimidingyök vagy annak analógja.  
 23. A 22. igénypont szerinti dimer, *azzal jellemezve*, hogy  
 R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,  
 R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, vagy fenilcsoport,  
 R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,  
 X jelentése hidrogénatom vagy O–CH<sub>3</sub>-csoport, és  
 Y jelentése hidrogénatom vagy O–CH<sub>3</sub>-csoport,  
 B jelentése puringyök, pirimidingyök vagy annak analógja.  
 24. Eljárás a 18. igénypont szerinti dimerek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy  
 a) egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol  
 R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom,  
 R' jelentése hidrogénatom vagy OH-védőcsoport,  
 X jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport,  
 R jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport, és  
 B jelentése puringyök, pirimidingyök, vagy annak analógja,  
 egy (VII) általános képletű vegyülettel, ahol  
 R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;  
 R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 R'' jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport vagy egy foszfort tartalmazó, nukleotidhidat alkotó gyök,  
 R'<sub>3</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 Y jelentése hidrogénatom vagy O–(1–4 szénatomos alkil)-csoport  
 B jelentése puringyök, pirimidingyök, vagy annak analógja,  
 reagáltatunk, vagy  
 b) egy (VIII) általános képletű vegyületet, ahol

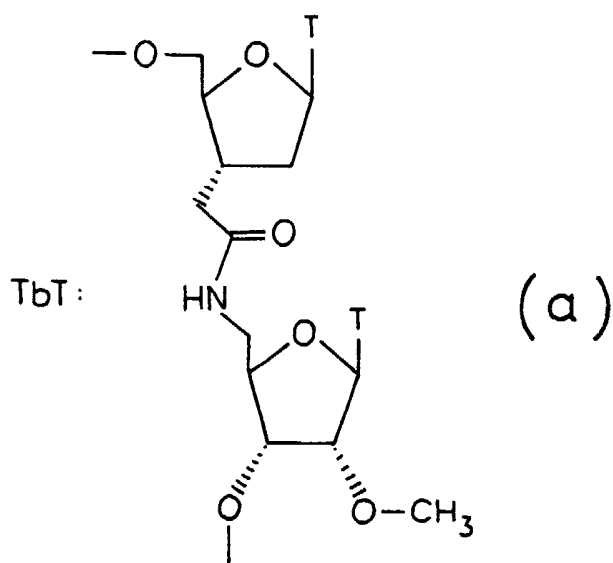
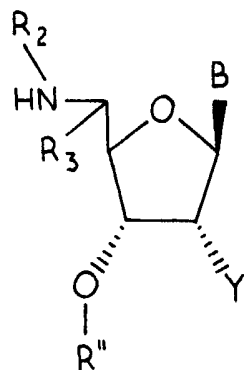
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű vegyülettel, ahol  
 R<sub>3</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti, reagáltatunk, vagy  
 c) egy (X) általános képletű vegyületet, ahol  
 5 R<sub>1</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (XI) általános képletű vegyülettel, ahol  
 R<sub>3</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti, és  
 Z jelentése halogénatom, például fluor-, klóratom vagy nátriumatom, reagáltatunk, vagy  
 10 d) egy (XII) általános képletű vegyületet, ahol  
 R<sub>1</sub>, R', X és B jelentése a fenti, egy (XIII) általános képletű vegyülettel, ahol  
 R<sub>2</sub>, R'', Y és B jelentése a fenti, reagáltatunk.  
 25. A 18. igénypont szerinti dimer alkalmazása egy  
 15 vagy több, azonos vagy egymástól különböző, (IIIa) és/vagy (IIIb) általános képletű dimert tartalmazó, 2–200 monomer egységből álló oligonukleotidok előállítására.  
 26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás 2–100 monomer egységből álló oligonukleotidok előállítására.  
 27. A 26. igénypont szerinti alkalmazás 2–50 monomer egységből álló oligonukleotidok előállítására.  
 28. A 27. igénypont szerinti alkalmazás 2–20 monomer egységből álló oligonukleotidok előállítására.  
 25 29. Gyógyászati készítmény, mely hatásos mennyiségben az 1. igénypont szerinti oligonukleotidot tartalmazza más aktív összetevőkkel, gyógyászati hordozóval, és amennyiben szükséges, kötőanyagokkal együtt.  
 30 30. Az 1. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló, (IIa), vagy (IIb) általános képletű szerkezeti egységet tartalmaz.  
 31. A 30. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló, (IIa) általános képletű szerkezeti egységet tartalmaz.  
 32. A 30. igénypont szerinti oligonukleotid, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, két konzekutív nukleozidból álló, (IIb) általános képletű szerkezeti egységet tartalmaz.  
 33. A 18. igénypont szerinti (IIIa) általános képletű dimer.  
 34. A 18. igénypont szerinti (IIIb) általános képletű dimer.  
 45

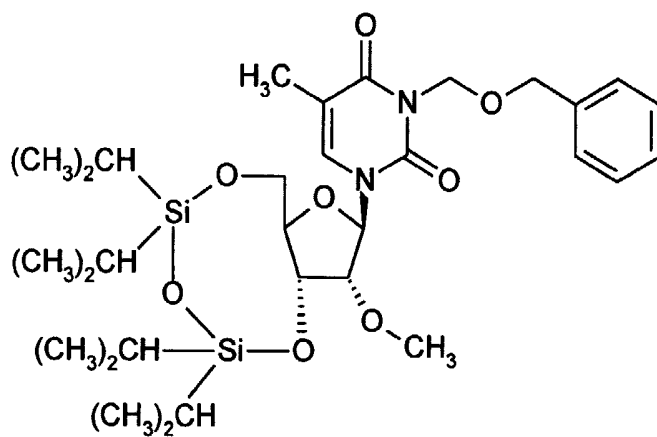
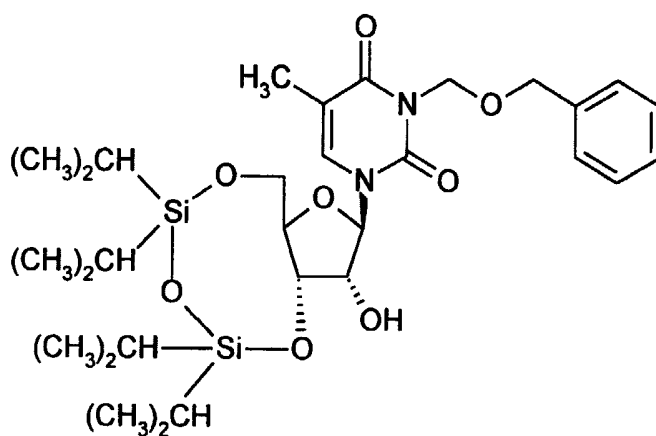
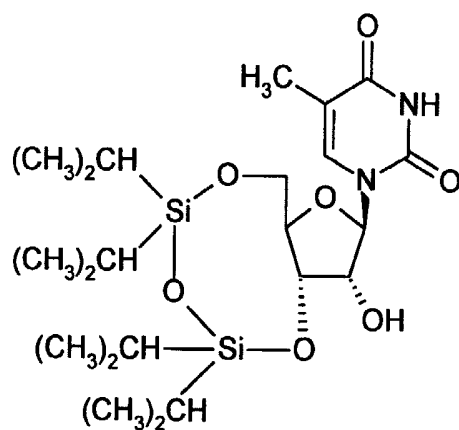


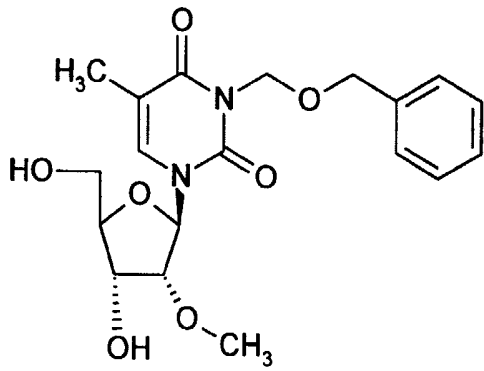




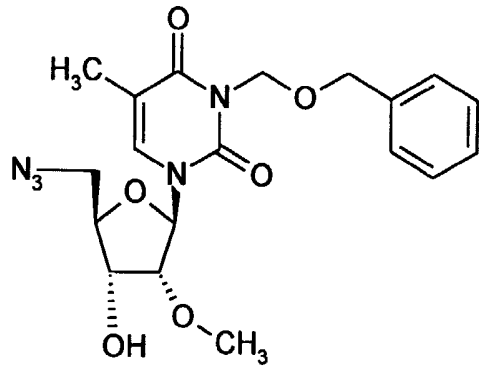




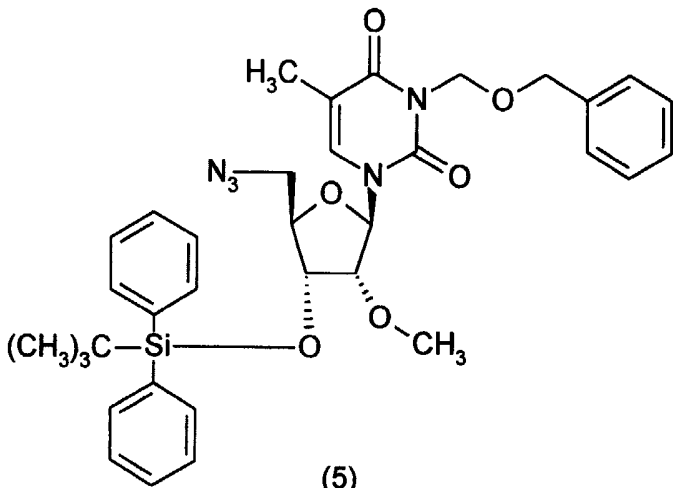




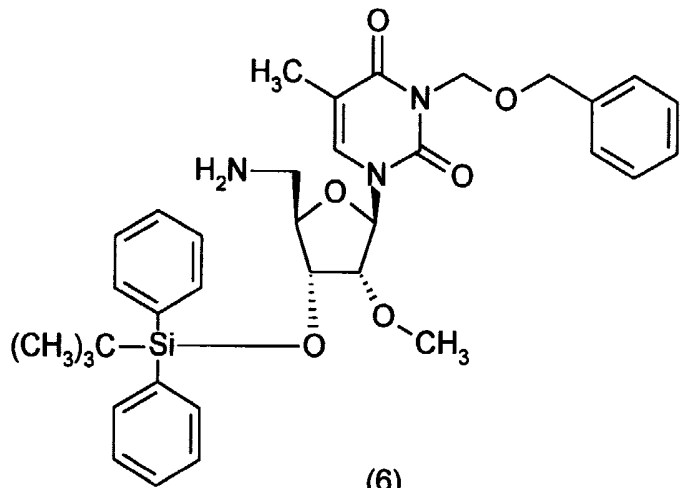
(3)



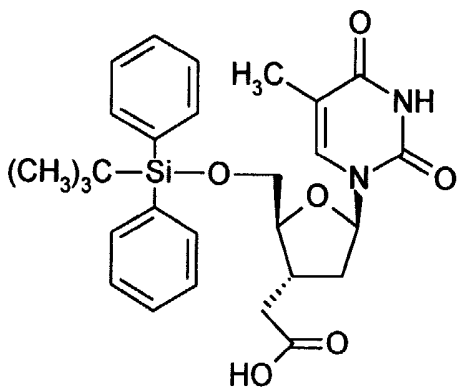
(4)



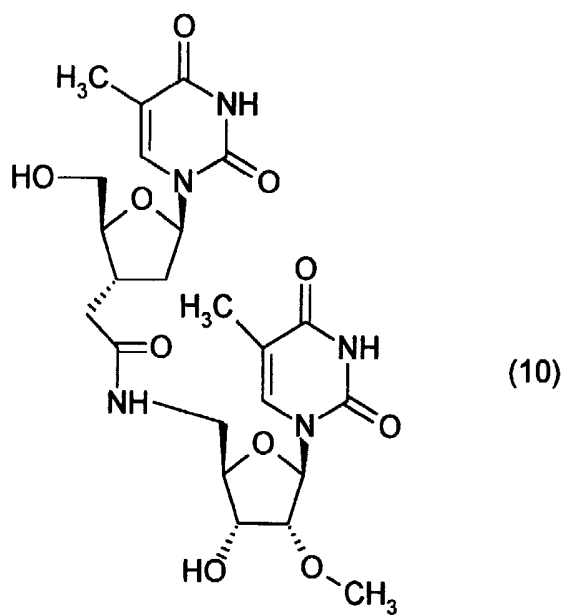
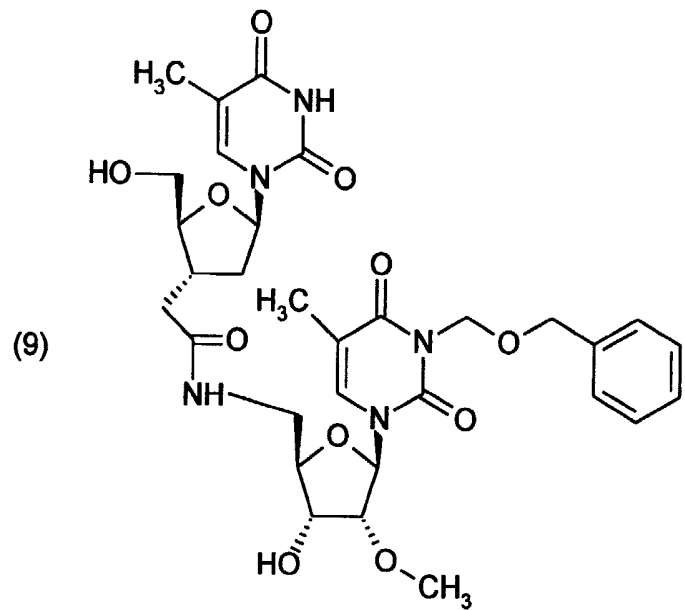
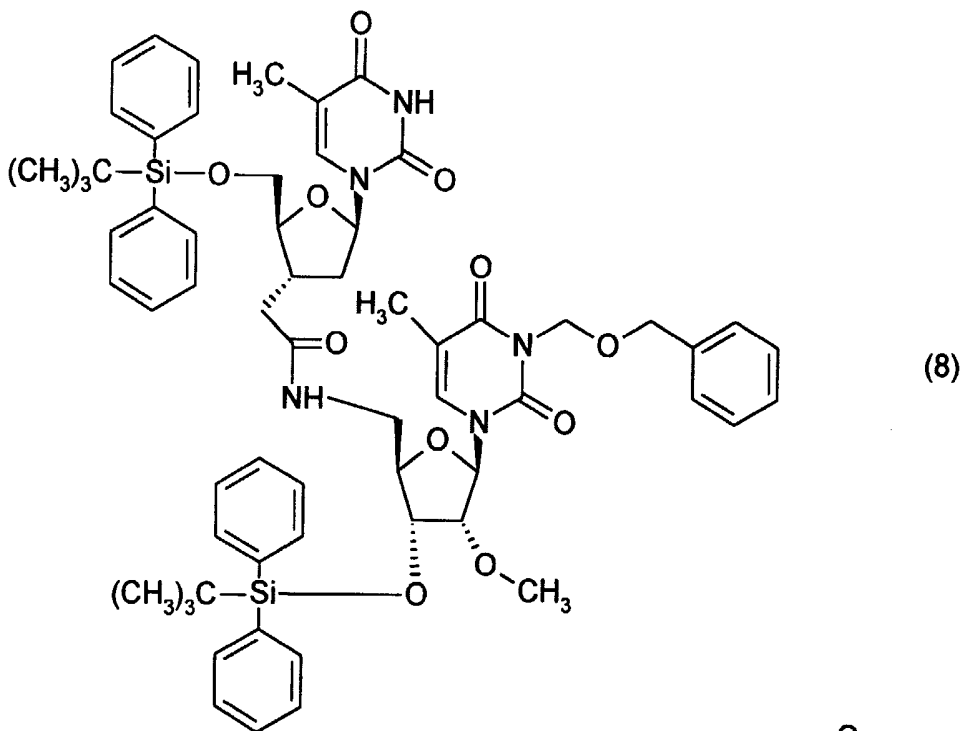
(5)

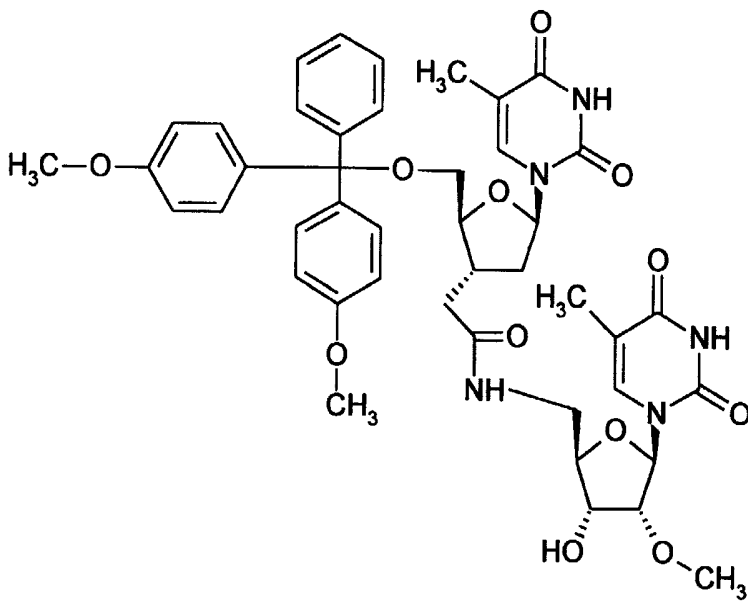


(6)

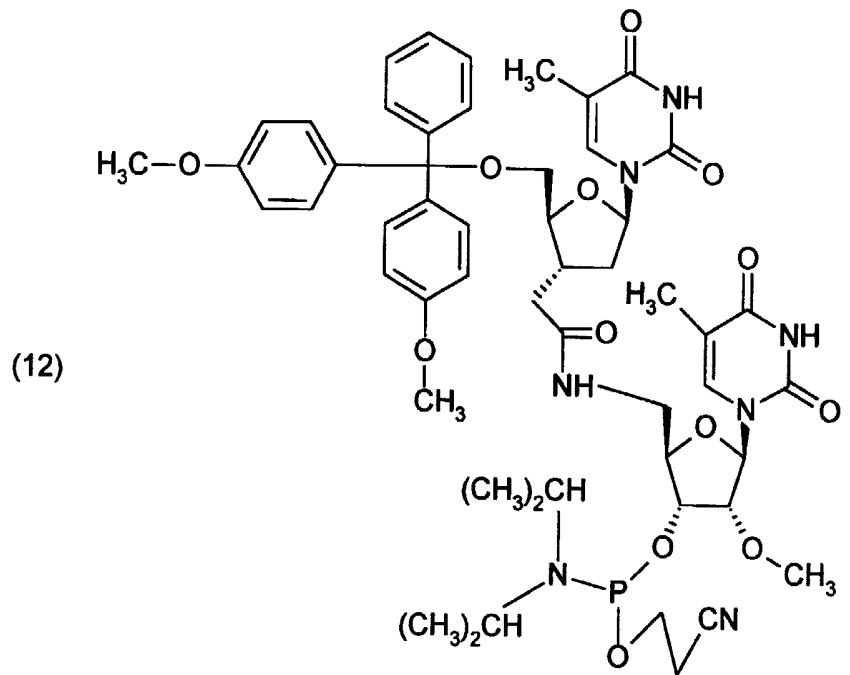


(7)

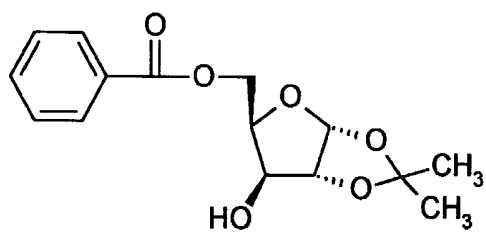




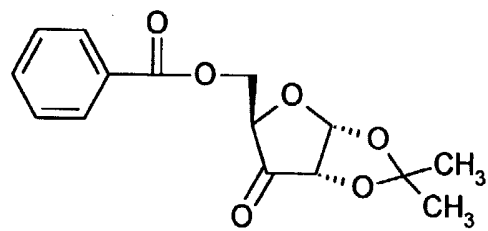
(11)



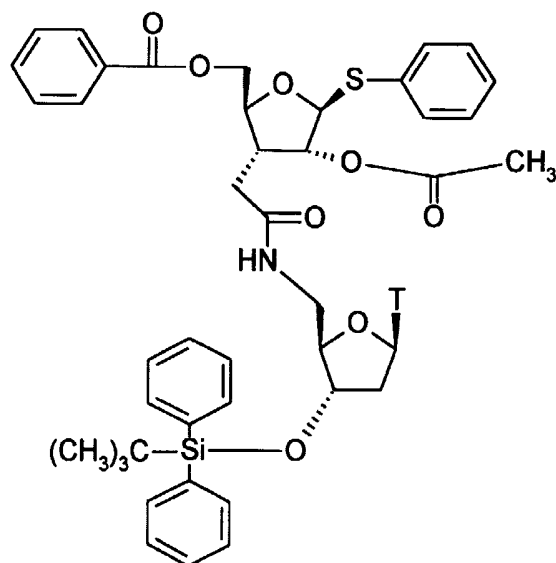
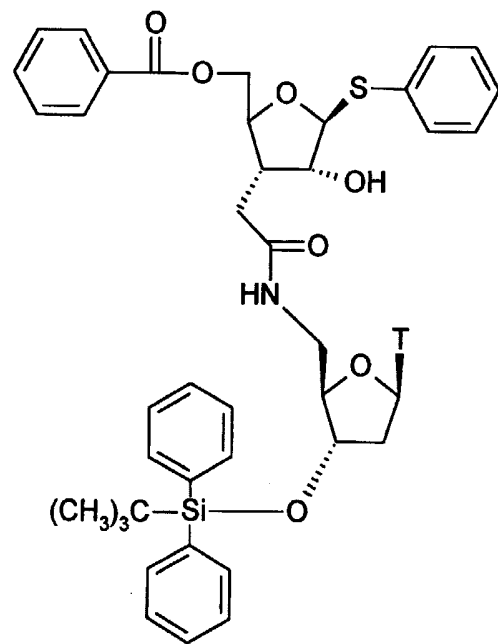
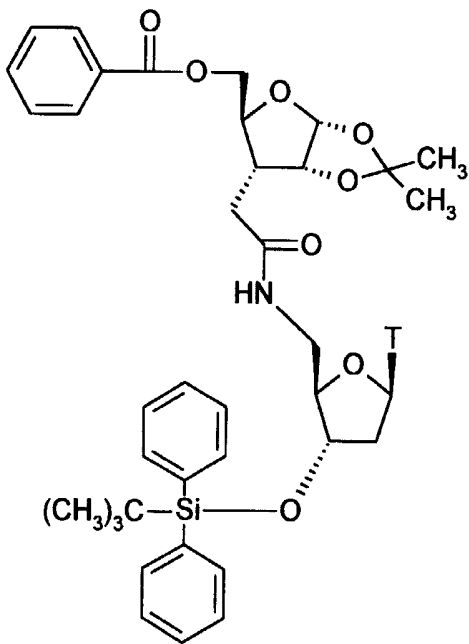
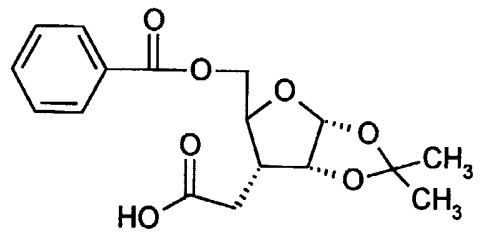
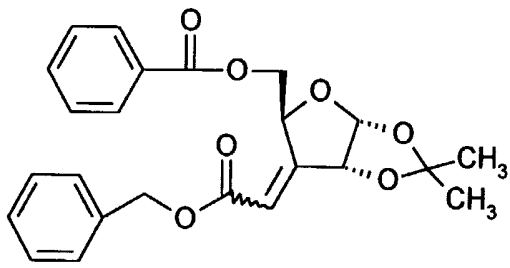
(12)



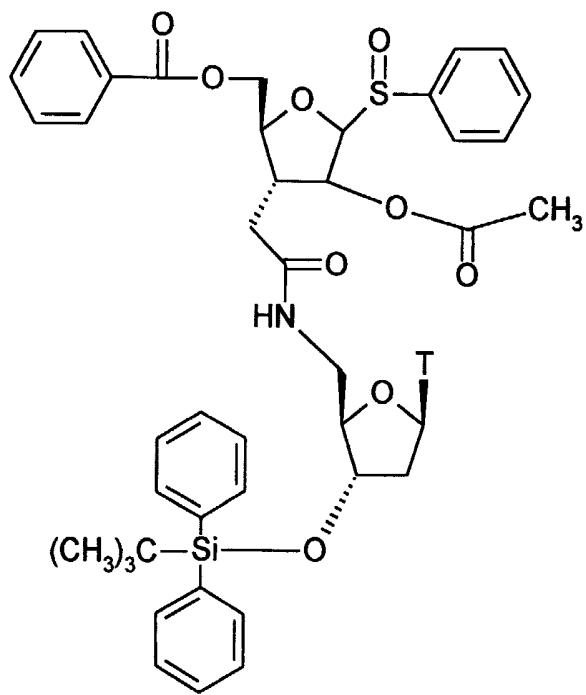
(13)



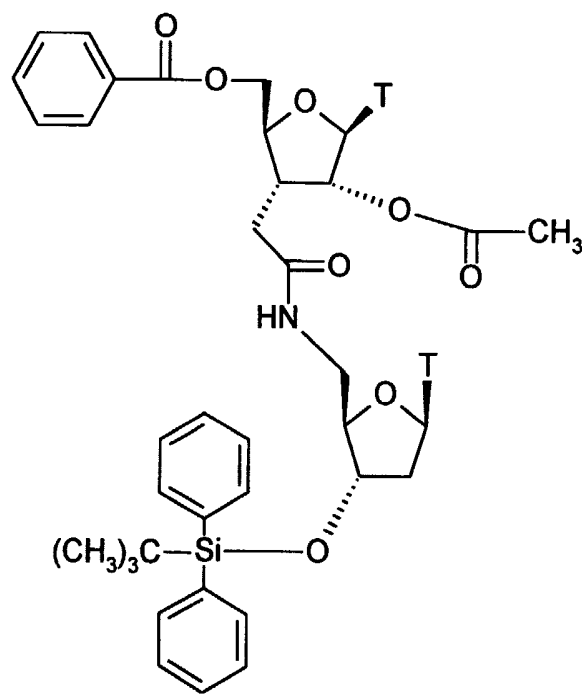
(14)



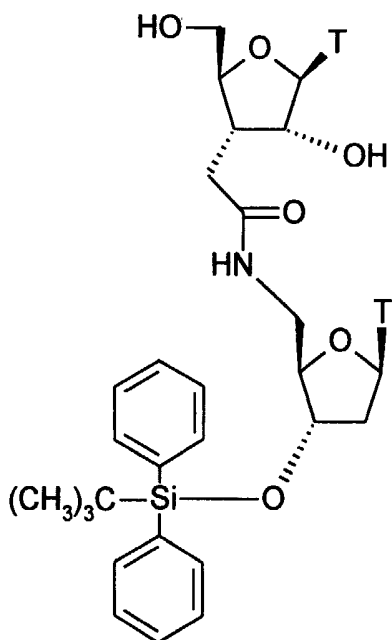
(19)



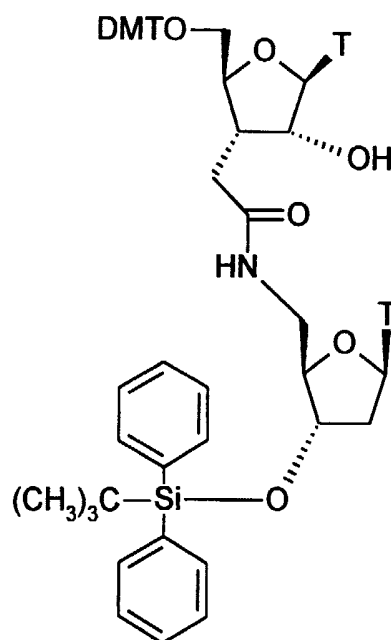
(20)



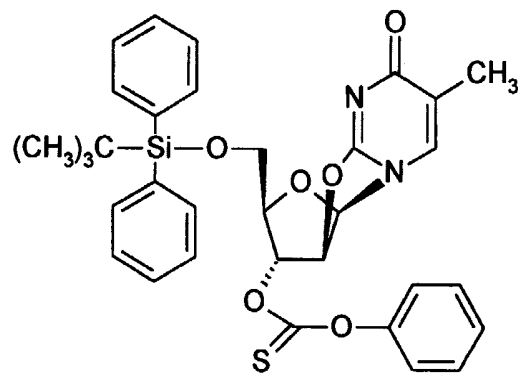
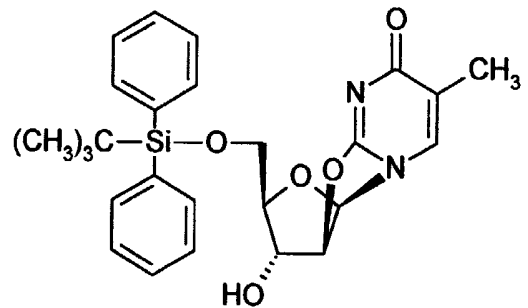
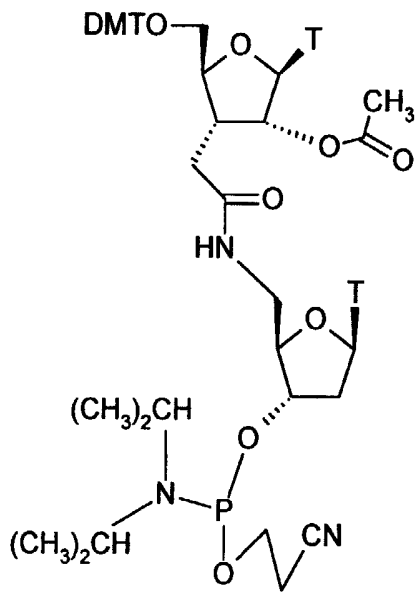
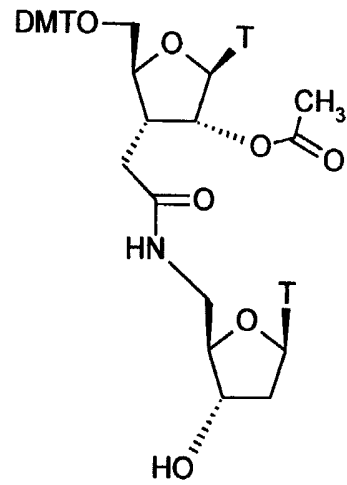
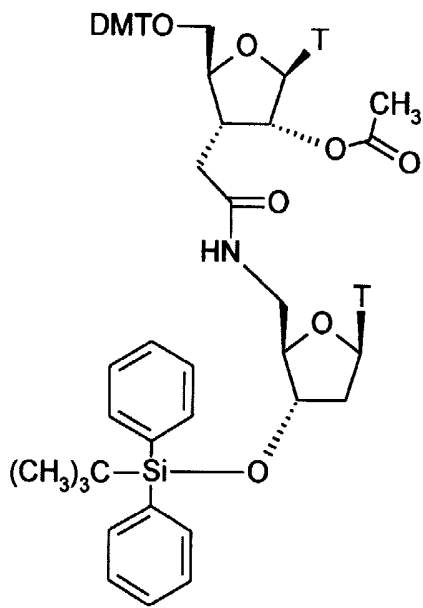
(21)

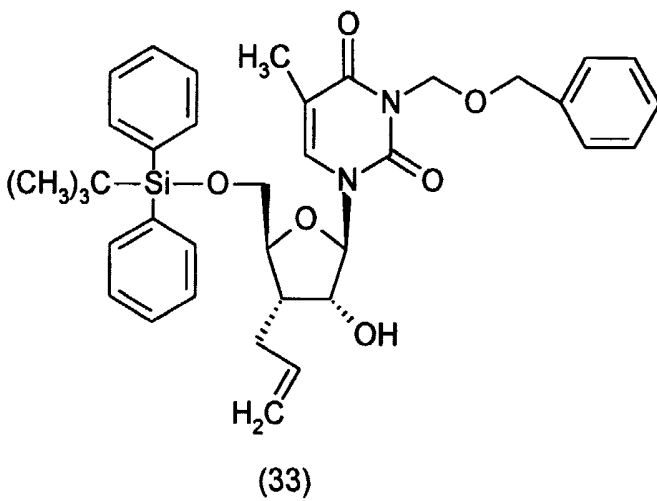
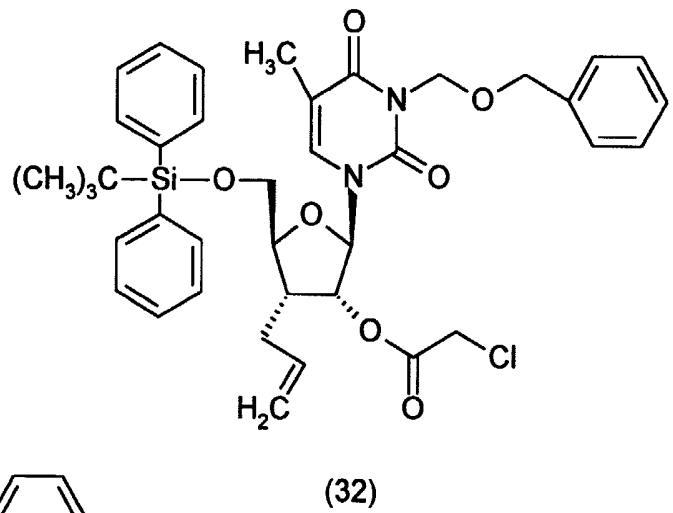
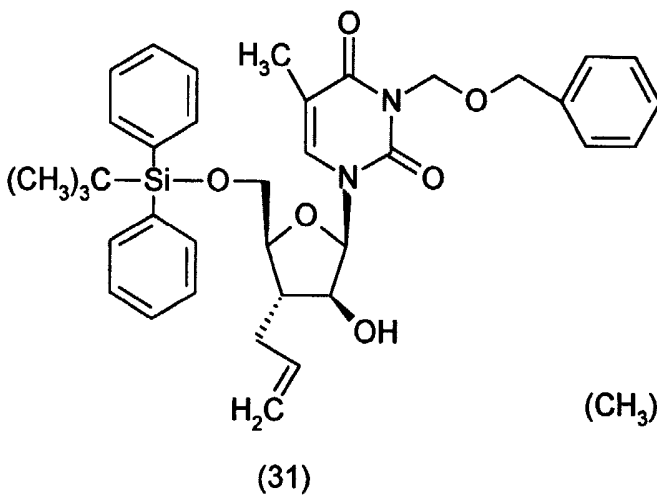
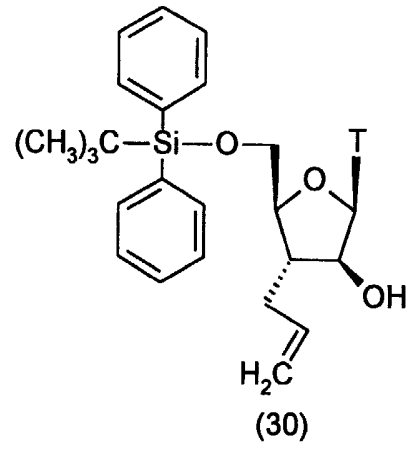
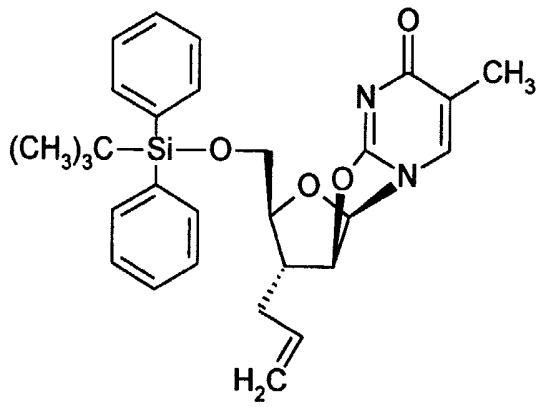


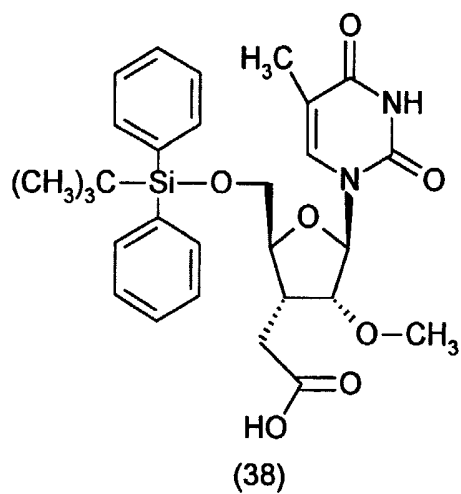
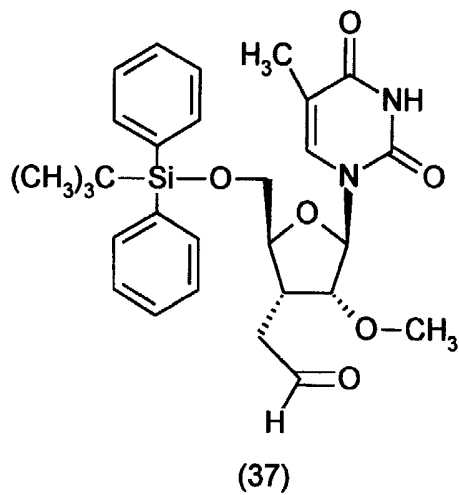
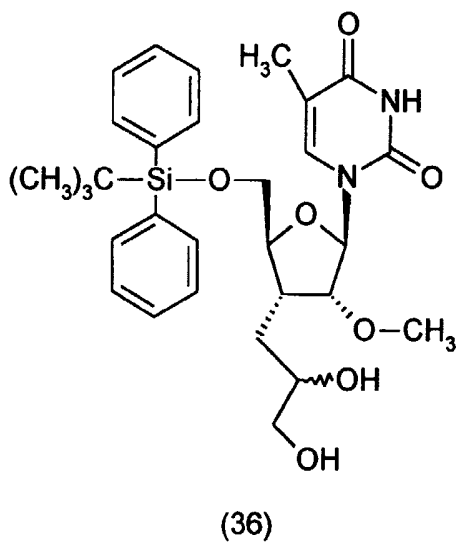
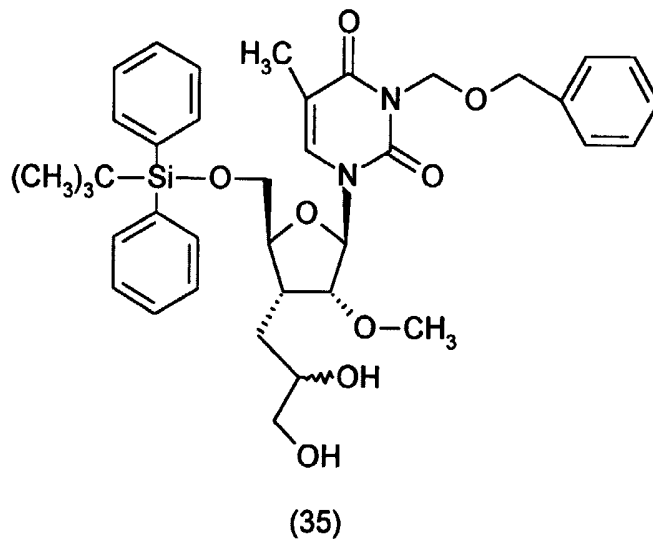
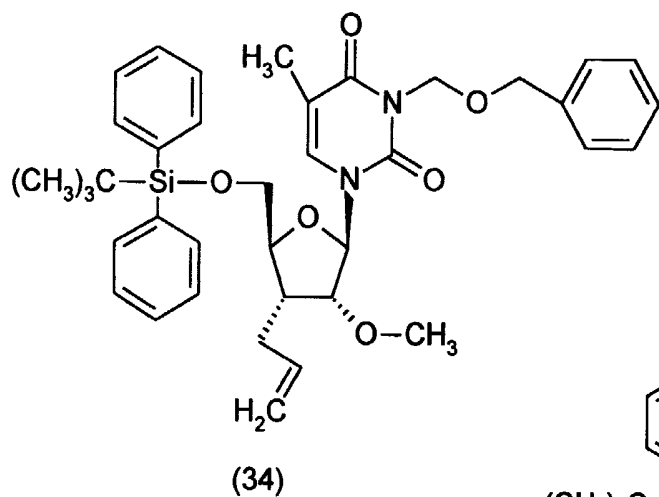
(22)

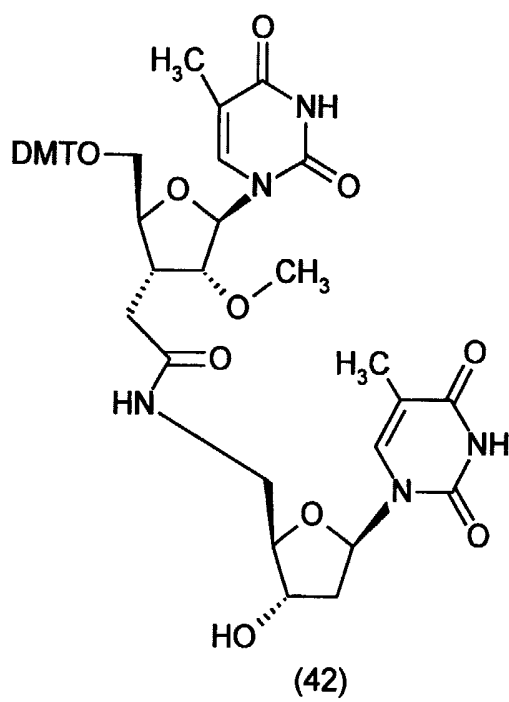
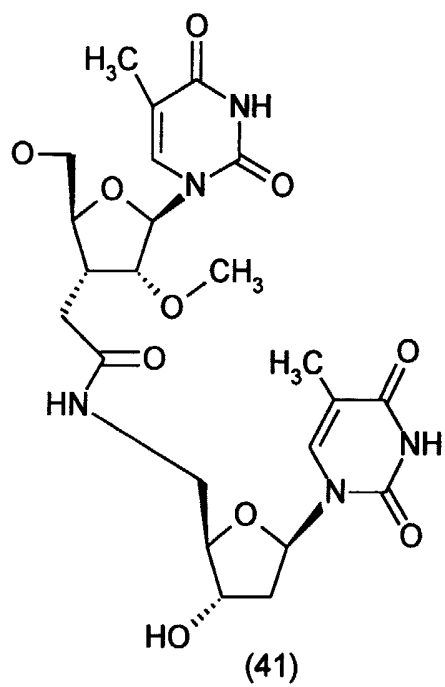
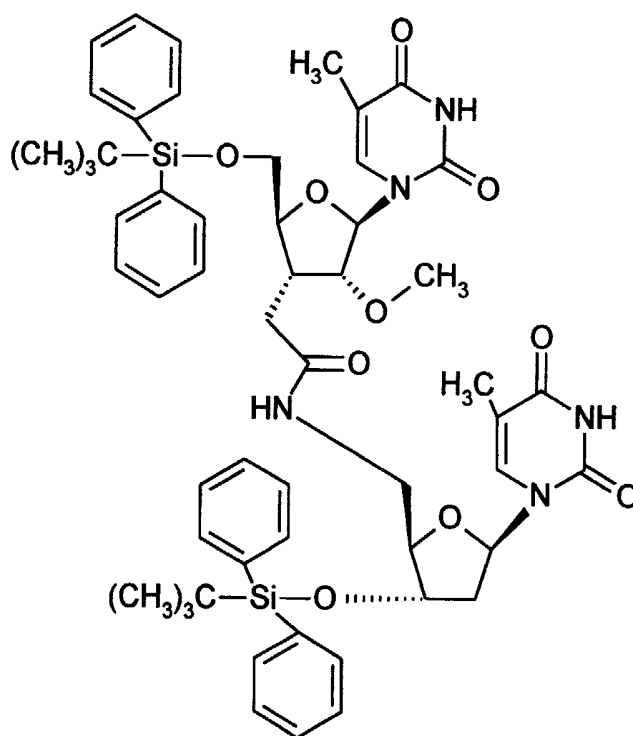
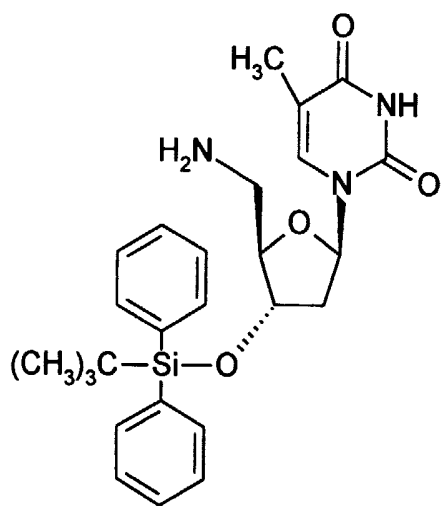


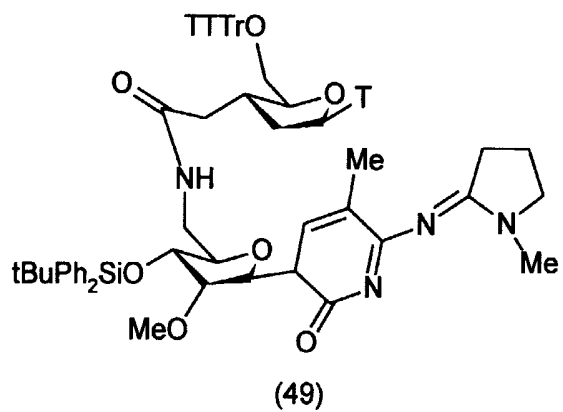
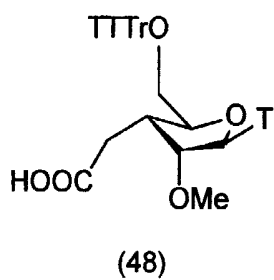
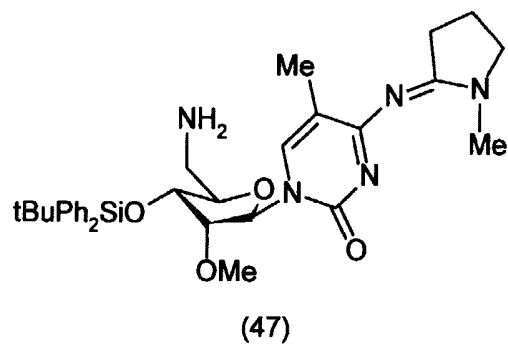
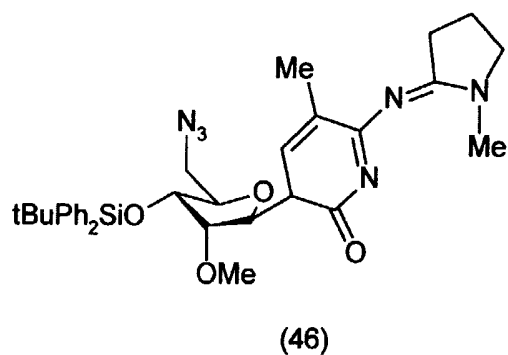
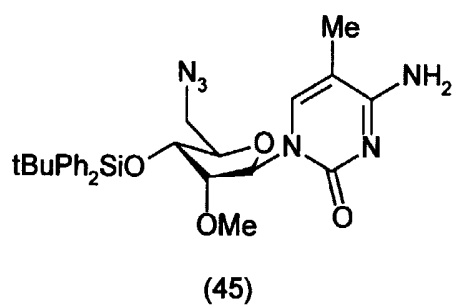
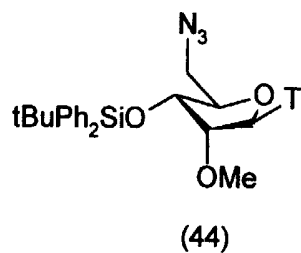
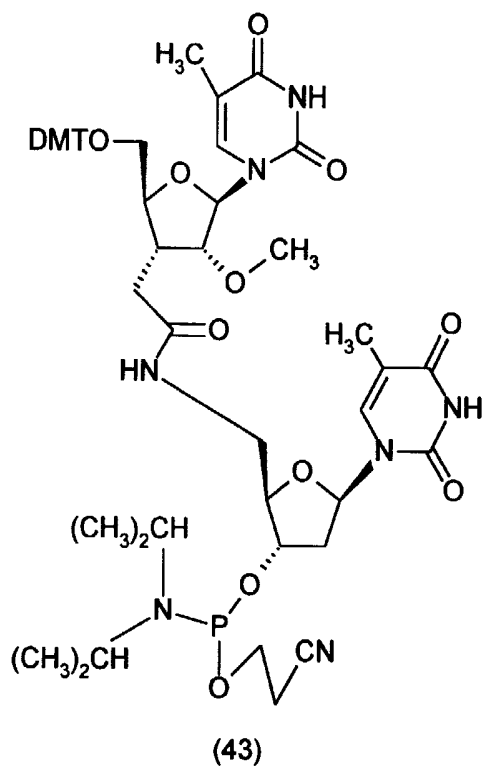
(23)

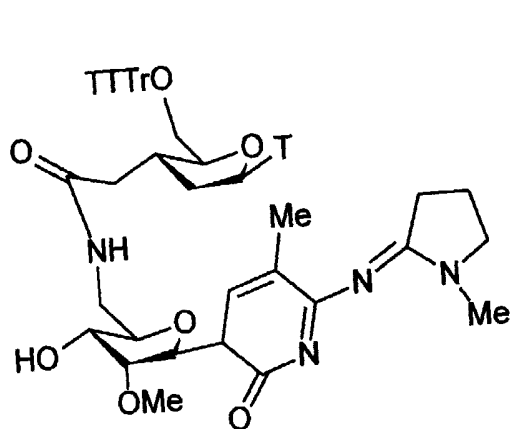




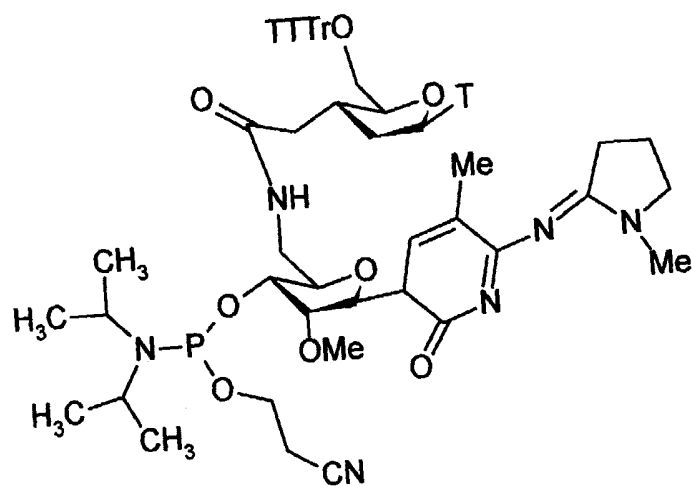




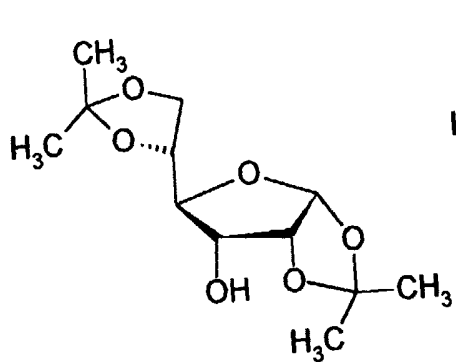




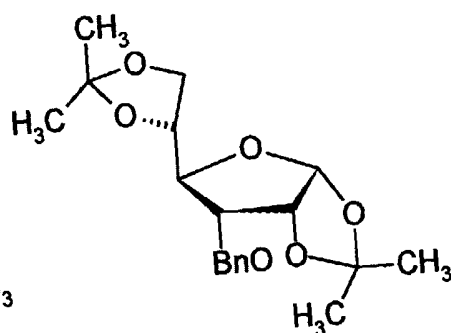
(50)



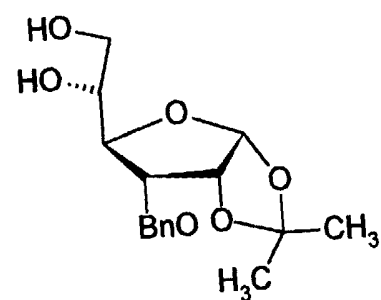
(51)



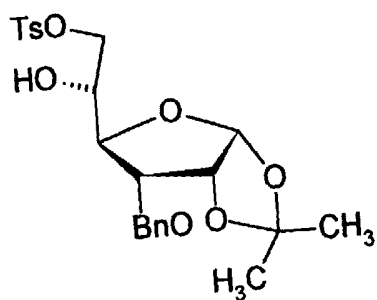
(52)



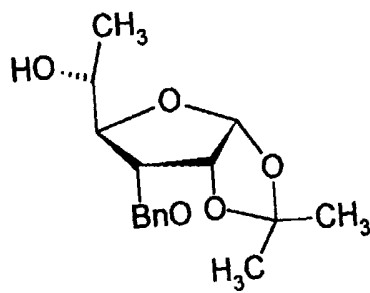
(53)



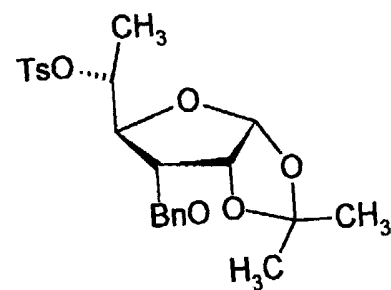
(54)



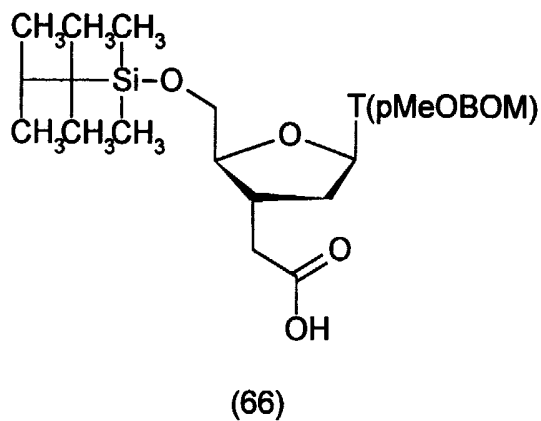
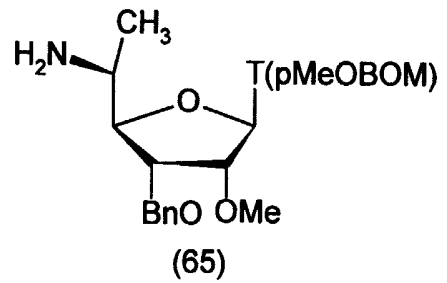
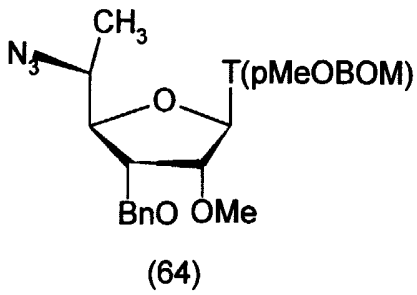
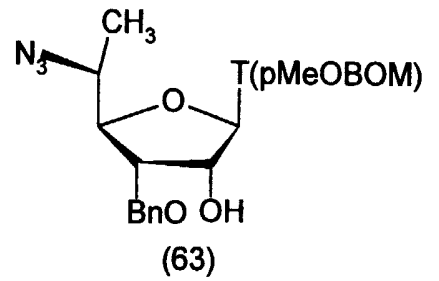
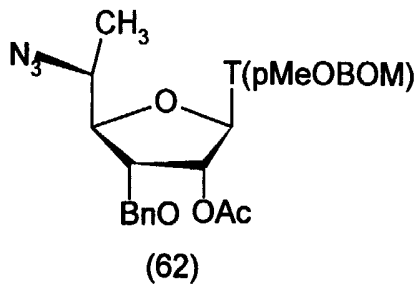
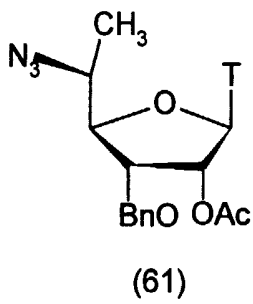
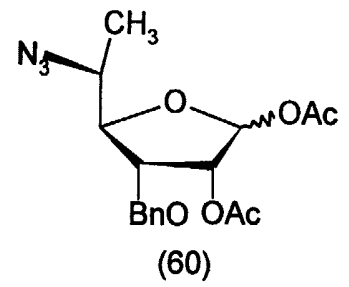
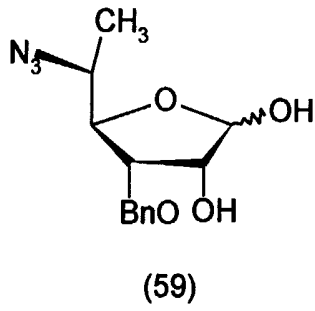
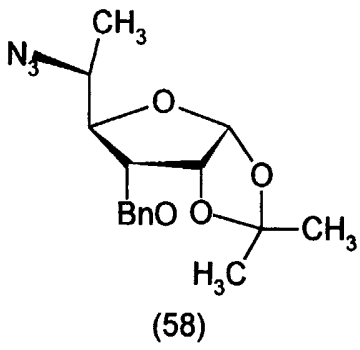
(55)

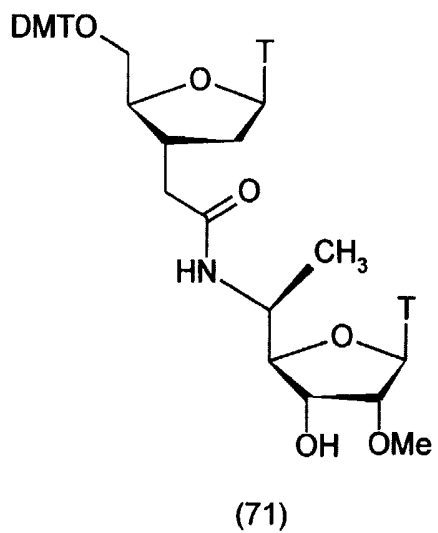
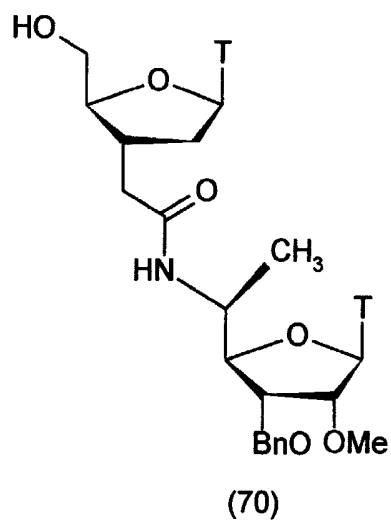
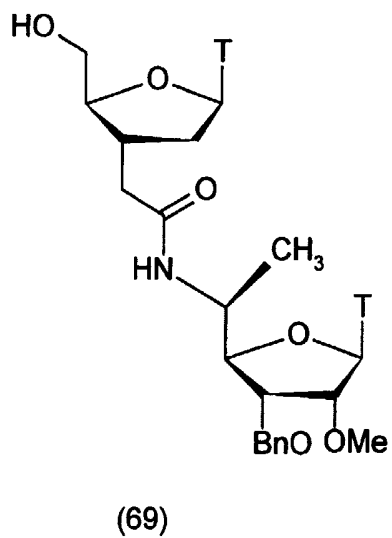
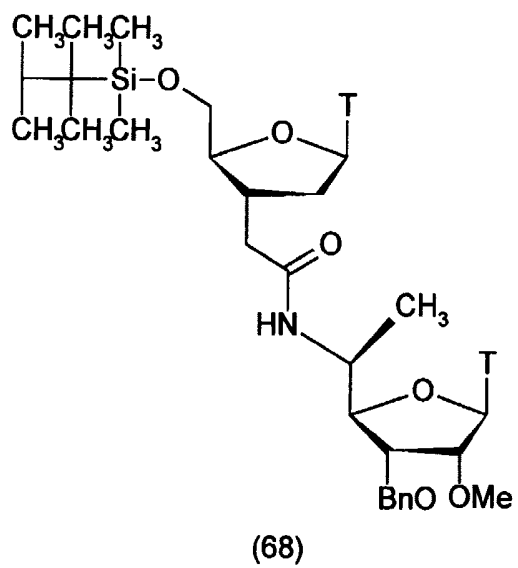
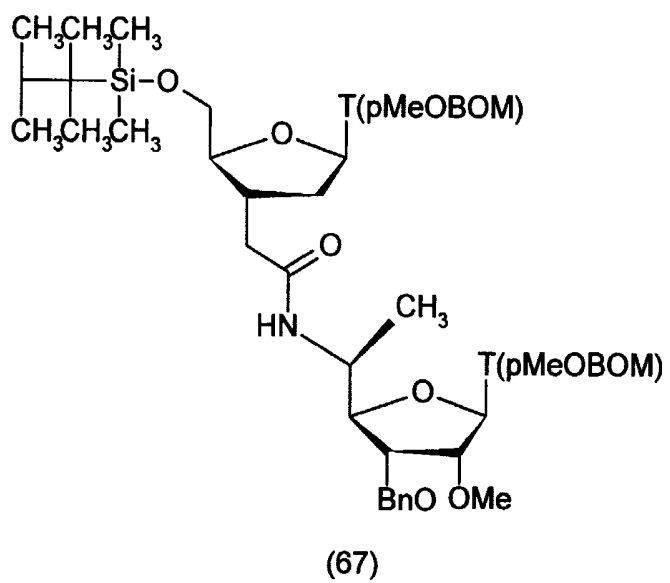


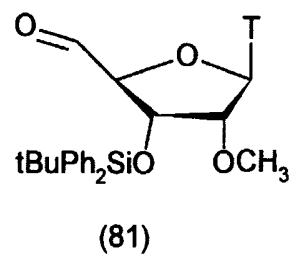
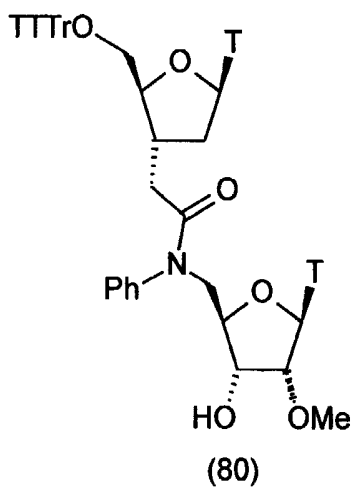
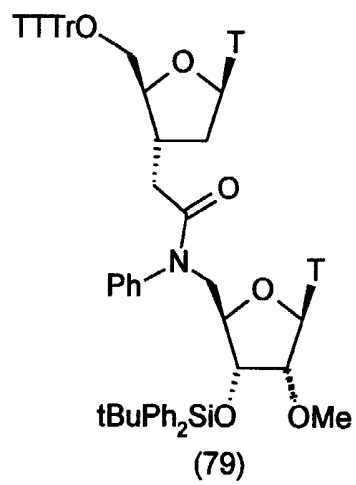
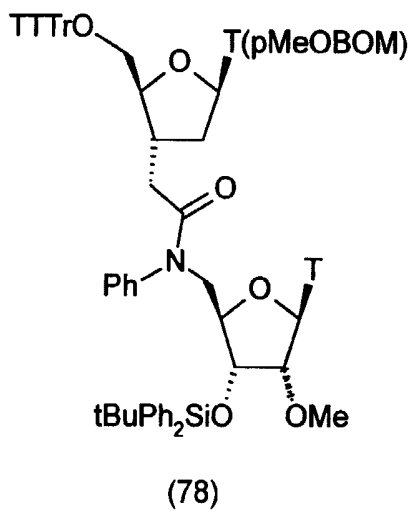
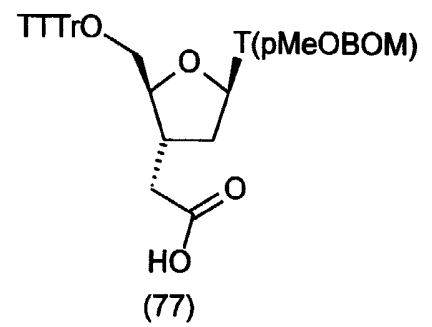
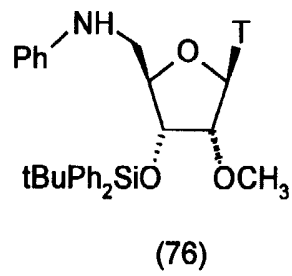
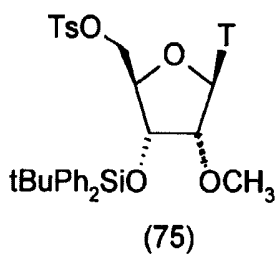
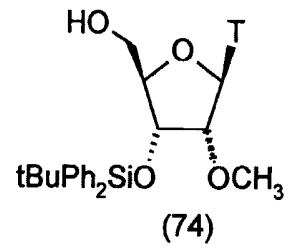
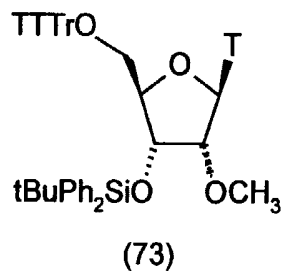
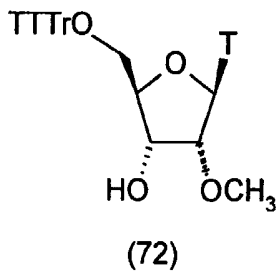
(56)

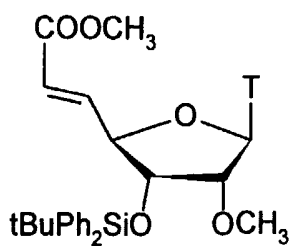


(57)

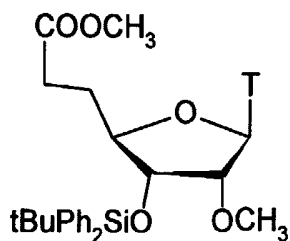




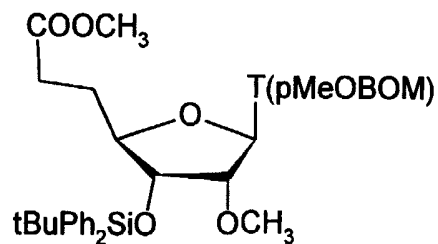




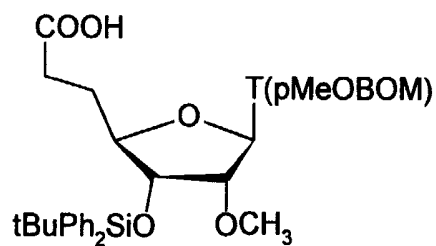
(82)



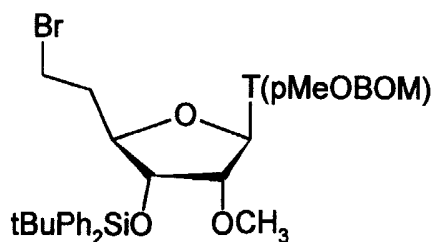
(83)



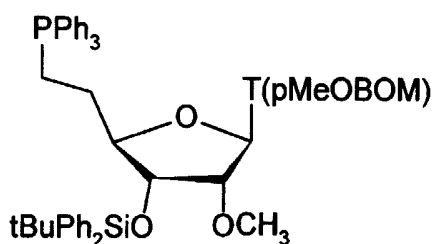
(84)



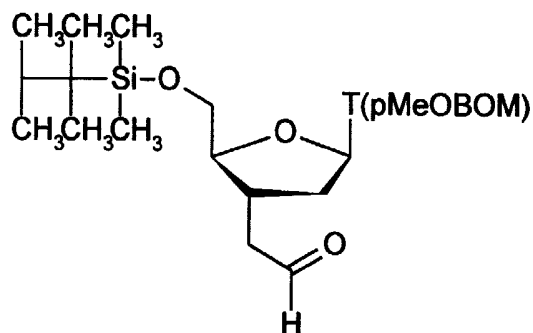
(85)



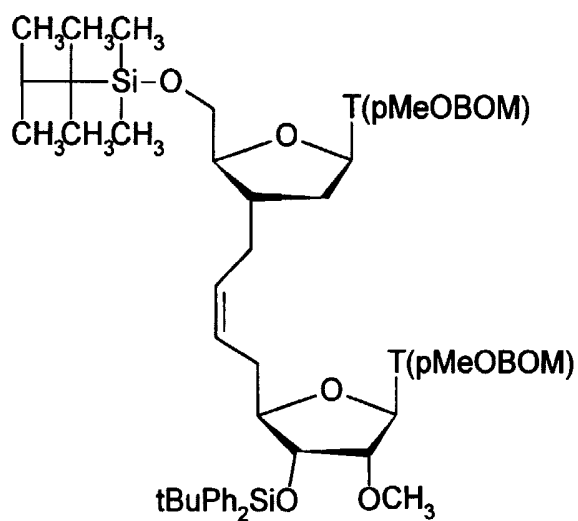
(86)



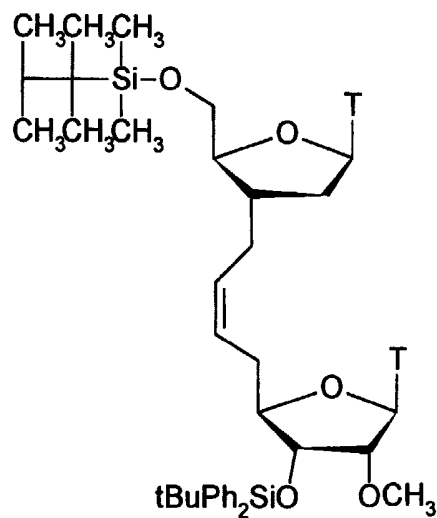
(87)



(88)



(89)



(90)

