



A2

P04 1615

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS L-RIBAVIRIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

5

Kivonat

A találmány tárgya eljárás L-ribavirin előállítására, amely szerint

(a) a (I) általános képletű triazolt – ahol a képletben

10 R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, aril-alkoxi-karbonil-, karboxil-, ciano-, karboxi-amid-csoport –

egy (II) általános képletű védett L-ribofuranózzal reagáltatják – ahol a képletben

Pg jelentése a hidroxil funkciós csoportot védő csoport és

15 R₁ jelentése egy kilépő csoport a következők köréből kiválasztva: 1-4 szénatomos acil-oxi-, aril-oxi-csoport és halogénatom

– egy (IV) általános képletű Lewis-sav és egy oldószer jelenlétében, és

(b) a Pg csoportokat eltávolítják és adott esetben a terméket a kapott (III) általános képletű vegyület R₂ csoportjának karboxamid-csoportjává alakítják – ahol a képletben

Pg és R₂ jelentése a fentiekben meghatározott –,

20 így L-ribavirint kapnak.

PK

felvezető ábra: (i), (ii), (iii), ált. képletek



5

ELJÁRÁS L-RIBAVIRIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás ribavirin, konkrétan a ribavirin L-izomerének előállítására. A ribavirin vagy az 1- β -D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid kémiai nevű vegyület (Merck Index 11. kiadás), amely az (A) szerkezeti képletű vegyület, ismert vírusellenes hatóanyag, amelyet általában alfa-2b-interferonnal együtt adnak be krónikus hepatitis-C-ben szenvedő betegek kezelésére. Azonban a ribavirin, amely igen érdekes T-sejt-szabályozott immunszabályozó aktivitást mutat, erősen toxikus.

15 Felismerték, hogy a ribavirin L-izomerje (1- β -L-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid), amelyet ICN17261 kódszámú vegyületnek vagy L-ribavirinnek vagy levovirinnek is neveznek [lásd: J. Med. Chem., 43, 1019-1028 (2000) szakirodalmi helyet, (B) szerkezeti képletű vegyület] csökkent toxicitást és vírusellenes hatásokat mutat az immunszabályozó aktivitás megmaradása mellett, és ezért igen ígéretes második-generációs ribavirin helyettesítőt jelent.

20 Ez idáig a levovirint a ribavirin előállítására alkalmazott szintézis-eljárásokkal azonos eljárások alkalmazásával állították elő, amint azt a 6 130 326 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban is ismertetik.

25 Különösen fontosak a ribavirin szintetikus előállítására irányuló eljárások körében azok a reakciók, amelyekben az előzetesen előállított triazol-magot egy cukor védett származékával kapcsolják össze.

Az ilyen eljárások az előzetesen kiválasztott triazol-mag aktiválását szokásosan szililező szerekkel biztosítják és az intermedier szilil-tiazol ezt követő reakcióját a megfelelő védett ribofuranózzal, az 1. reakcióvázlatban ismertetett általános eljárás szerint foglalják magukban. A reakcióvázlatban

30 R^1 jelentése általában egy O-acetil-csoport vagy halogénatom,



Pg jelentése a hidroxil-funkciós csoportot védő csoport, így például acetil- vagy benzoilcsoport,

R² jelentése előnyösen karbometoxi-csoport és

R jelentése alkilcsoport-, előnyösen metilcsoport.

5 A ribavirint azután szokásosan a (III) általános képletű intermedier termékből a cukor védőcsoport-mentesítésével és az észtercsoport amiddá történő átalakításával kapják.

A fent megadott eljárás, amelyet például a J. Med. Chem. **15**, 1150-1154 (1972) szakirodalmi helyen ismertetnek, könnyen alkalmazható levovirin előállítására a fenti
10 D-ribofuranóz [(II) általános képletű vegyület] egy megfelelően védett L-ribofuranózzal történő helyettesítése útján.

Azonban az eljárásnak vannak hátrányai, amelyek azt kevésbé alkalmazhatóvá teszik. Valójában a kérdéses glikolizálási reakcióban olyan nyers termék képződik, amely a triazol-nitrogénatomon az 1-es helyzetben glikozilezett kívánt (III) termék és a
15 nitrogénatomon a 2-es helyzetben glikozilezett régió-izomer 1:1 arányú elegyből áll.

Ennélfogva nem csak a végső reakcióhozam kevesebb jelentősen az elméletileg számítottnál, de mindenekelőtt a nagymennyiségű melléktermék jelenléte szükségessé teszi a (III) általános képletű intermedier kromatográfiás eljárás útján történő tisztítását, amely együtt jár mindazon problémával, amelyet az említett technika hordoz, különö-
20 sen az ipari alkalmazás esetében.

Ennek megfelelően a ribavirin fent ismertetett szintézisére irányuló eljárást számos tanulmányban vizsgálták, amelyből különböző variánsok születtek, amelyek lényegében a szililező szer *in situ* előállításából [Rev. Roum. Chim. **32**, 329-333 (1987)] vagy egy megfelelő savkatalizátor alkalmazásából állnak. Az utóbbi szililezési-
25 glikozilezési reakció savkatalizátor, különösen Friedel-Crafts katalizátorok vagy Lewis-savak jelenlétében általános eljárást jelent nukleozidok előállítására [Chem. Ber. **114**, 1256-1268 (1981)] és különböző esetekben ezt konkrétan ribavirin előállítására alkalmazták.

E célból Vorbrüggen és munkatársai a Chem. Ber. **114**, 1234-1255 (1981)
30 szakirodalmi helyen vizsgálták szilil-triflátok katalitikus hatását a konvencionálisabb Lewis-savakhoz képest, így például az SnCl₄-hez képest trimetil-szilil-triazolok kondenzációjában ribavirin-prekursorok előállítása érdekében.



Az említett szintézis-eljárás speciális alkalmazásának másik példáját – azon eljárást, amelyet HgBr_2 alkalmazásával katalizálnak – a Nucl. Acid. Chem. **1**, 255-260 (1978) szakirodalmi helyen ismertetik.

Továbbá, ribavirin előállítására irányuló analóg szintézist – amelyet konkrét savkatalízis ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{SO}_3\text{SiMe}_3$) jelenlétében hajtanak végre – egy szimpózium alkalmával ismertettek [Nucleosides Nucleotides **10**, 619-20 (1991)].

A ribavirin fent ismertetett szintézise mellett kitartó szakirodalom általános értékeléséből az 1972-ben végrehajtott első munkától kezdve az 1991-ben ismertetett újabb munkáig a kitanítás egyértelműen kiemeli, hogy a triazol glikozilezésén keresztül a ribavirin előállítása érdekében szükséges annak előzetes aktiválása szililezés útján.

Valójában, a fent említett publikációkat a szilil-triazol állandó alkalmazása jellemzi a kérdéses konkrét glikozilezési reakcióhoz, míg a kísérleti aktivitás a savkatalízisnek a reakcióhozamra és a végső nyers termék összetételére gyakorolt hatásának értékelésére irányult.

Az eddig ismertetett szililezési-glikozilezési reakciótól eltérően, a ribavirin szintézise végrehajtható egy alternatív, meglehetősen drasztikus fúziós eljárás szerint is. Például a korábban már ismertetett szakcikk [J. Med. Chem. **15**, 1150-1154 (1972)] ismerteti a ribavirin előállítását 160-165 °C hőmérsékleten 1:1 arányú 3-karbometoxitriazolnak és tetra-acetilribóznak bisz-(p-nitrofenil)-foszfát jelenlétében történő fúziója útján. Levovirint is szintetizáltak az említett fúziós reakcióval, amint azt a már említett 6 130 326 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

Ezt az eljárást azonban – bár a hozam meglehetősen magas – nehéz ipari szinten alkalmazni a meglehetősen kritikus reakciókörülmények, így például az olvadéokban történő reakció és a nagy hőmérséklet miatt.

Új eljárást találtunk az L-ribavirinnek ipari méretekben történő előállítására, különösen egyszerű reakciókörülmények között és nagy hozammal.

A technika állásában ismertetett eljárásokhoz képest találmányunk lehetővé teszi a (III) általános képletű intermedier-termék előállítását, előnyösen a triazolrendszernek előzetes szililezése nélkül és olyan tisztasággal, amely lehetővé teszi a nyers reakciótermék alkalmazását a rákövetkező lépésekben, ezáltal elkerülve a fárasztó tisztítási eljárásokat.

Továbbá, a meglehetősen enyhe reakciókörülmények a találmány szerinti eljárást különösen alkalmassá teszik ipari alkalmazásra.

A következőkben ismertetjük találmányunkat.

A találmány tárgya eljárás L-ribavirin előállítására, amely szerint

(a) a (I) általános képletű triazolt – ahol a képletben

R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, aril-alkoxi-karbonil-, karboxil-,
5 ciano-, karboxi-amid-csoport –

egy (II) általános képletű védett L-ribofuranózzal reagáltatjuk – ahol a képletben

P_g jelentése a hidroxil funkciós csoportot védő csoport és

R₁ jelentése egy kilépő csoport a következők köréből kiválasztva: 1-4 szénatomos
acil-oxi-, aril-oxi-csoport és halogénatom

10 – egy (IV) általános képletű Lewis-sav és egy oldószer jelenlétében, és

(b) a P_g csoportokat eltávolítjuk és adott esetben a terméket a kapott (III) általános
képletű vegyület R₂ csoportjának karboxamid-csoportjává alakítjuk – ahol a képletben

P_g és R₂ jelentése a fentiekben meghatározott-,

így a (III/A) általános képletű L-ribavirint kapjuk.

15 A (I) általános képletű kiindulási triazol általában előállítható ismert eljárások,
például a 3 798 209 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismer-
tetett eljárás alkalmazásával. Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek-
ben R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, különösen azok, amelyekben
R₂ jelentése karbometoxi-csoport.

20 A (II) általános képletű védett L-ribofuranóz előállítható L-ribózból cukrok vé-
delmére konvencionális eljárások szerint, vagy a kereskedelmi forgalomban kapható.

Találmányunk szerint P_g jelentése a hidroxil-funciós csoportot védő csoport.
Megfelelő védőcsoportok körébe tartoznak általában éterek, észterek, ketálok és vala-
mennyi, a szénhidrátkémia területén általában alkalmazott csoport [lásd: például a T.
25 Green and P. Wuts „Protecting Groups in Organic Synthesis” 3. kiadás, 17. oldal, 2.
fejezet, (1999) szakirodalmi helyen ismertetett csoportokat]. Előnyös védőcsoportok
körébe tartoznak az acetil-, a benzoil- és a benzilcsoport. Ezzel összefüggésben különö-
sen előnyös az acetilcsoport.

30 A (II) általános képletű vegyület R₁ csoportja az 1-4 szénatomos acil-oxi-, az
aril-oxi-csoport és halogénatom, előnyösen a klóratom, a brómatom és az 1-4 szénato-
mos acil-oxi-csoport, még előnyösebben az acetoxi-csoport köréből kiválasztott kilépő
csoportot jelent.



A találmány szerinti kapcsolási reakciót egy (IV) általános képletű Lewis-sav jelenlétében hajtjuk végre. A „Lewis-sav” szakkifejezés meghatározásához lásd: például a J. March „Advanced Organic Chemistry” 3. kiadás, 227. oldal szakirodalmi hivatkozást. Találmányunk szerinti előnyös Lewis-savak körébe tartoznak a következők:
5 AlCl₃, SbCl₅, BF₄, SnCl₄ és FeCl₃, különösen előnyösnek bizonyul az SnCl₄.

A találmány szerinti kapcsolási reakcióban alkalmazható oldószerek általában halogénezett szénhidrogének, éterek vagy aromás szénhidrogének. A halogénezett szénhidrogének, így például a diklór-metán, a kloroform, a triklór-etán és a nagyobb szénatomszámú homológok előnyösek. A diklór-metán különösen előnyös.

10 Találmányunkban a (I) általános képletű triazol, a (II) általános képletű védett L-ribofuranózt és a (IV) általános képletű Lewis-savat általában a következő molarányokban alkalmazzuk: 1-2 mól (I) általános képletű vegyület és 1-1,5 mól (IV) általános képletű vegyület minden mól (II) általános képletű vegyületre. A találmány szerinti eljárásban előnyösen a következő moláris reakcióarányokat alkalmazzuk: 1-1,2
15 mól (I) általános képletű vegyület és 1-1,1 mól (IV) általános képletű vegyület minden mól (II) általános képletű vegyületre.

A találmány szerinti kapcsolási reakciót általában -10°C és az oldószer visszafolyási hőmérséklete közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen a reakcióelegyet 5°C és 20°C közötti hőmérsékletre hűtjük le a Lewis-sav hozzáadása alatt, majd visszafolyási hőmérsékletre melegítjük azt.
20

A (III) általános képletű vegyület kapcsolási reakciójának termékét szokásosan izoláljuk konvencionális, a szakterületen jártas szakember számára ismert eljárások – például megfelelő oldószerekkel történő extrahálás, a szerves fázisnak bepárlással történő töményítése és az így kicsapódott nyers termék szűrése – alkalmazásával. A nyers
25 terméket előnyösen változtatás nélkül használjuk fel a következő lépésekben, vagy alternatív megoldásként az tisztítható például kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással.

A találmány szerinti L-ribavirin előállítására irányuló eljárás szerint végül a Pg védőcsoportokat eltávolítjuk és adott esetben a (III) általános képletű intermedier termék R₂ csoportját karboxamid-csoporttá alakítjuk.
30

A Pg védőcsoportok eltávolítását általános reakciókörülmények között hajtjuk végre, amelyek változhatnak magának a csoportnak a kémiai természetétől függően. Általában az eltávolítási reakciókörülményekre lásd: T. Green és P. Wuts fentebb idé-

zett, „Protecting Groups in Organic Synthesis”, 3. kiadás, 17. oldal, 2. fejezet szakirodalmi hivatkozását. Például abban az esetben, ahol a védőcsoport egy észter, annak eltávolítását végrehajtjuk alkoholízissel bázikus katalitikus körülmények között. Konkrétan, amikor a Pg csoport egy acetyl csoport, a védőcsoport-mentesítést metanollal, előnyösen nátrium-metilát jelenlétében hajtjuk végre.

Végül, ha R_2 jelentése CONH_2 -csoporttól eltérő, az L-ribavirin szintézisét végrehajthatjuk a (III) általános képletű intermedier termék R_2 csoportjának, a már a cukor részleten védőcsoport-mentesített anyagnak egy karboxamid-csoporttá történő konverzióján keresztül.

Az említett konverziót R_2 jelentésétől függően különböző, és a szakterületen jártas szakember számára jól ismert reakciókon keresztül hajthatjuk végre, és ezek nem jelentenek megszorítást a találmány céljait tekintve. Például említhetők a J. March „Advanced Organic Chemistry” 3. kiadás, 1152. oldal (1985) szakirodalmi helyen ismertetett, amidok előállítására ismertetett reakciók.

Konkrétan, amikor R_2 jelentése karbometoxi-csoport, a (III) általános képletű védőcsoport-mentesített intermedier termék előbb említett átalakítását előnyösen ammóniával metanolban történő kezeléssel hajtjuk végre. Az ammonalízis ezen reakcióját végrehajthatjuk 101,325-405,300 kPa, előnyösen 192,5715-253,3125 kPa nyomáson.

Alternatív megoldásként az eljárás végrehajtható a cukor védőcsoport-mentesítésével és a (III) általános képletű vegyület R_2 csoportjának egyidejűleg karboxamid-csoporttá történő átalakításával, így közvetlenül kapunk L-ribavirint.

Például L-ribavirin előállítható közvetlenül a (III) általános képletű intermedier terméknek – ahol képletben Pg jelentése acetyl csoport és R_2 jelentése karbometoxi-csoport – ammóniával metanolban történő kezelése útján, amint azt a ribavirinre a J. Med. Chem., Vol. 15, No. 11, 1150-1154 (1972) szakirodalmi helyen ismertetik.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint a (I) általános képletű triazol és a (II) általános képletű védett L-ribóz egy előre kiválasztott oldószerben előhűtött szuszpenziójához keverés mellett közömbös atmoszférában, a hőmérsékletnek 20°C alatt tartása mellett a (IV) általános képletű Lewis-savat hozzáadjuk.

A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet visszafolyási hőmérsékletre melegítjük, amíg a reakció befejeződik. A reakciót savanyított víz hozzáadásával befejezzük, figyelve arra, hogy a hőmérséklet nem haladja meg a 20°C hőmérsékletet. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist ismét savanyított vízzel mossuk és a vizes fázist



többször szerves oldószerrel mossuk. A szerves fázisokat vákuumban töményítjük és a (III) általános képletű nyers terméket csapadékképzés útján izoláljuk egy oldószer-elegy hozzáadásával, részleges bepárlással és a szilárd anyag szűrésével.

Az így kapott szilárd anyagot az előzetesen kiválasztott alkoholban felvesszük és konvencionális technikák szerint védőcsoport-mentesítjük, előnyösen alkoholízissal a megfelelő nátrium-alkoholát jelenlétében, majd ammonolízissel, alkoholos közegben L-ribavirinné alakítjuk. Ezután az L-ribavirint kristályosítással, előnyösen vizes metanolból izoláljuk; a találmány legjobb megvalósítási módja szerint a kristályosítást 50°C alatti hőmérsékletre hűtéssel és a víz térfogategységére számított 2-5 térfogategység metanol alkalmazásával hajtjuk végre.

Amint az a következő példákból – amelyeket nem szabad a találmány tárgyára nézve korlátozónak tekinteni – látható, a találmány szerinti eljárás lehetővé teszi L-ribavirin előállítását nagy hozamokkal és tisztaságokban a triazol-gyűrű aktiválása mindennemű előzetes állapotának szükségessége nélkül, nyilvánvaló előnyökkel az idő, a tisztaság és a nyers anyagok tekintetében.

PÉLDÁK

1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-L-ribofuranozil)-1H-1,2,4-triazol-3-karbonsav metil-észterének szintézise

(triacetil-L-ribavirin, 3-karbometoxi, L-TARC, III, Pg jelentése CH₃CO-csoport, R₂ jelentése COOCH₃-csoport)

250 ml térfogatú, hőmérővel, hűtővel és mechanikai keverővel felszerelt 4-nyakú, vízmentes reaktorba keverés és nitrogéngáz áram mellett 42 ml diklórmétánt, 10,0 g L-tetra-acetil-ribózt (Fluka) és 4,6 g 3-karbometoxi-triazolt helyezünk.

Az elegyet körülbelül 5°C hőmérsékletre hűtjük és keverés mellett 9,0 g óntetrakloridot adunk a szuszpenzióhoz.

A reakció exoterm hatását jégfürdővel történő hűtéssel szabályozzuk úgy, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 15-20 °C-ot és amikor a hozzáadást befejeztük, a reakcióelegyet 2 órára visszafolyási hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet 15 percig 20 °C hőmérsékletre hűtjük jeges vízfürdővel.

Ezután +20 °C alatti hőmérsékleten 4,4 ml 30%-os sósavat és 38 ml vizet adunk és a keverést 45 percig folytatjuk; az elegyet 15 percre engedjük szeparálódni, majd a



felső vizes fázist elkülönítjük a termékben gazdag szerves fázistól, amelyet ezután 4,4 ml 30%-os sósavval és 38 ml vízzel kezelünk.

45 perc keverés múlva az elegyet 15 percre engedjük szeparálódni és a felső vizes fázist elválasztjuk a termékben gazdag szerves fázistól, amelyet azután 4,4 ml 30%-os sósavval és 38,0 ml vízzel kezelünk.

45 perc keverés után az elegyet 15 percre engedjük szeparálódni és a fázisokat elkülönítjük: a szerves fázist atmoszférikus nyomáson desztilláljuk (a belső hőmérséklet közelítőleg 45 °C), és az olajos maradékhoz 75 ml toluolt adunk és az elegyet vákuumban körülbelül 200 Pa maradék nyomáson keverhető, nedves pasztává desztilláljuk. A terméket 2 óráig 5-10 °C hőmérsékletre hűtjük és 2 x 5,0 ml toluóllal történő mosás közben Büchner-szűrőn keresztül szűrjük.

12,5 g nedves terméket kapunk, amely 9,8 g száraz terméknek felel meg.

1-β-L-ribofuranozil-1H-1,2,4-tiazol-3-karbonsav metil-észterének szintézise

(L-ribavirin metil-észtere, L-RIBEST, III, Pg jelentése H-atom, R₂ jelentése COOCH₃-csoport)

Az így kapott nedves szilárd maradékhoz 50,0 ml metanolt adunk és ellenőrizzük, hogy a nedvességtartalom 0,2% alatt van. Az elegyet 10 °C hőmérsékletre hűtjük és 30 perc alatt 0,9 g 30%-os metanolban lévő nátrium-metoxidot adunk hozzá.

Tiszta, sárga színű oldatot kapunk, amelyet keverés mellett 3 óráig 10 °C hőmérsékleten közömbös atmoszférában tartunk. Ezután 0,3 g jégecetet adunk hozzá és az elegyet vákuumban (300-50 Pa) 30-35 °C hőmérsékleten olajos maradékká desztilláljuk. A maradékot ismét metanollal felvesszük, vákuumban olajos maradékká desztilláljuk.

25

L-ribavirin szintézise

Az így kapott maradékhoz 25,0 ml metanolt és 1,6 g gáz halmazállapotú ammóniát adunk és az elegyet 4 óráig 20 °C hőmérsékleten keverjük; a reakció folyamán a termék kicsapódása tapasztalható.

A csökkentett nyomáson (26664,5 Pa, belső hőmérséklet: 40 °C) történő desztillációt körülbelül a térfogat feléig hajtjuk végre és 5,0 ml vizet adunk hozzá, a reakcióelegyet 60-70 °C hőmérsékletre melegítjük feloldódásig és 10,0 ml metanolt adunk hozzá.

Az elegyet 4 órára 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, és a szilárd anyagot metanollal történő mosás közben Büchner-szűrőn keresztül szűrjük; 7,5 g nedves, nyers L-ribavirint kapunk és ez szárítás nélkül kristályosodik.

5 Kristályosítás

7,5 g nedves L-ribavirint (5,2 g száraz terméknek felel meg) 5,0 ml vízzel kezelünk legfeljebb 60 °C hőmérsékletre melegítés és a feloldódásig történő keverés mellett. Ezután 12,5 ml metanolt adunk hozzá, a keletkező kémhatás pH=7-8. Körülbelül 40-45 °C hőmérsékletre történő hűtést hajtunk végre, ezáltal a termék kicsapódását idézzük elő, és ezt a környezet hőmérsékletén történő keverés mellett engedjük egy óráig kristályosodni: ez bőséges csapadék-képződést eredményez. Az elegyet 2 órára 5 °C hőmérsékletre hűtjük és a terméket 5 ml metanollal történő mosás mellett Büchner-szűrőn keresztül szűrjük.

5,4 g nedves, kristályos L-ribavirint kapunk, amelyet 60 °C hőmérsékleten vákuumban egy éjszakán át szárítunk, így 4,9 g száraz terméket kapunk.

Analitikai adatok

Megjelenés: kristályos fehér por;

$[\alpha]_D(10 \text{ mg/ml; H}_2\text{O})$: +37,0°

20 HPLC-tisztaság: 99,5%.

NMR (Brucker 300 MHz, d_6 -DMSO): az ^1H - és a C^{13} -NMR- spektrumok megerősítik az L-ribavirin szerkezetét. A NOESY spektrum kizárja az α -anomer jelenlétét és jelzi, hogy azon régió-izomert kaptuk, amelyben a ribóz 1-es helyzetében a triazol-gyűrű 1-es helyzeténél lévő nitrogénatomhoz kapcsolódik.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás L-ribavirin előállítására, **azzal jellemezve**, hogy
- (a) a (I) általános képletű triazolt – ahol a képletben
- 5 R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, aril-alkoxi-karbonil-, karboxil-, ciano-, karboxi-amid-csoport –
- egy (II) általános képletű védett L-ribofuranózzal reagáltatjuk – ahol a képletben
- Pg jelentése a hidroxil funkciós csoportot védő csoport és
- R₁ jelentése egy kilépő csoport a következők köréből kiválasztva: 1-4 szénatomos
- 10 acil-oxi-, aril-oxi-csoport és halogénatom
- egy (IV) általános képletű Lewis-sav és egy oldószer jelenlétében, és
- (b) a Pg csoportokat eltávolítjuk és adott esetben a terméket a kapott (III) általános képletű vegyület R₂ csoportjának karboxamid-csoportjává alakítjuk – ahol a képletben
- Pg és R₂ jelentése a fentiekben meghatározott –,
- 15 így L-ribavirint kapunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a felhasznált vegyületek képletében R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, előnyösen karbometoxi-csoport.
- 20
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a felhasznált vegyületek képletében Pg jelentése acetil-, benzoil- vagy benzilcsoport, előnyösen acetilcsoport.
- 25
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a felhasznált vegyületek képletében R₁ jelentése klór-, brómatom és 1-4 szénatomos acil-oxil-csoport közül kiválasztott csoport, előnyösen acetoxics csoport.
- 30
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a felhasznált (IV) általános képletű Lewis-sav AlCl₃, SbCl₅, BF₄, SnCl₄ és FeCl₃ közül kiválasztott sav, előnyösen SnCl₄.



6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben felhasznált oldószer halogénezett szénhidrogén, előnyösen diklórmétán.

5 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben felhasznált reagensek mólaránya minden minden egyes mol (I) általános képletű vegyületre számítva 1-2 mol (I) általános képletű vegyület és 1-1,5 mol (IV) általános képletű vegyület, előnyösen minden egyes mol (II) általános képletű vegyületre számítva 1-1,2 mol (I) általános képletű vegyület és 1-1,1 mol (IV) általános képletű vegyület.

10 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben alkalmazott reakcióhőmérséklet $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az oldószer visszafolyási hőmérséklete között van.

15 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kapott L-ribavirint vizes metanolból történő kristályosítással izoláljuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az említett kristályosítást $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérséklet alá történő hűtéssel és víz-térfogategységként 2-5 térfogategység metanol alkalmazásával hajtjuk végre.

20

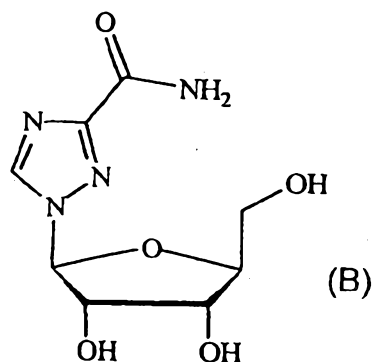
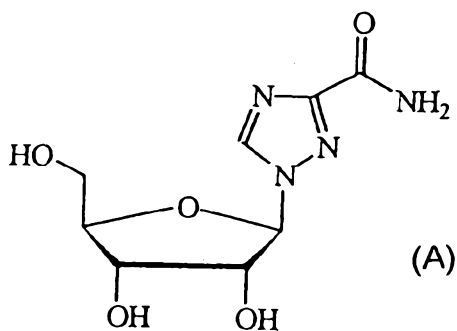
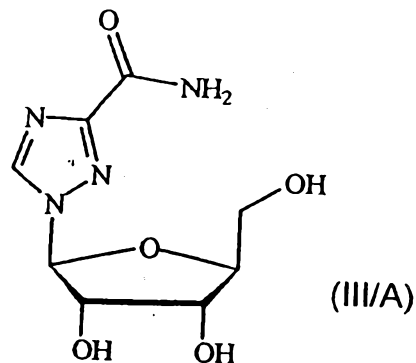
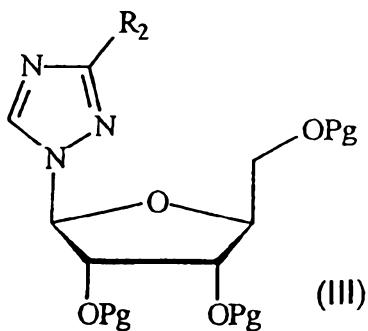
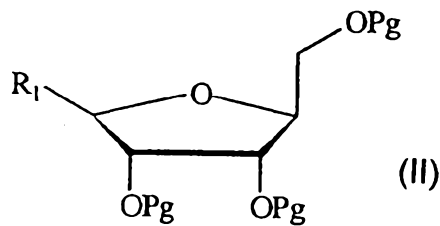
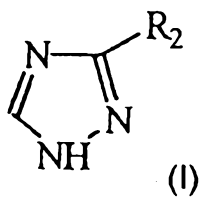
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivő

1 oldal rajzol

2004. 09. 21.

JK



1. reakcióvázlat

