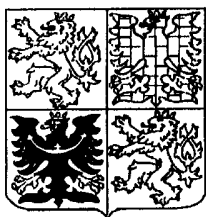


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 21.06.93

(32) 22.06.92

(31) 92/902314

(33) US

(40) 13.04.94

(21) 1231-93

(13) A3

5(51)

C 07 H 19/23

C 07 H 19/04

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, Indiana, US;

(72) Hertel Larry Wayne, Indianapolis, Indiana, US;
Kroin Julian Stanley, Indianapolis, Indiana, US;

(54) Derivát 2' -deoxy-2', 2' difluor-(4-substituované
ho)pyrimidin)nukleosidu, farmaceutický
prostředek který ho obsahuje a meziprodukt pro
jeho přípravu

(57) Deriváty 2' -deoxy-2', 2' -difluor-(4-substituovaného)py-
rimidin)nukleosidu a jeho farmaceuticky vhodné soli jsou
účinnými protinádorovými a protivirovými činidly pro
savce. Jde o heterocyklické dusíkaté deriváty s jedním či
dvěma kondenzovanými cykly.

4234-93

PRIL.	21. VI. 93	039011	005:0
-------	------------	--------	-------

Derivát 2'-deoxy-2',2'-difluor-(4-substituovaného)pyrimidin)nukleosidu, farmaceutický prostředek, který ho obsahuje a meziprodukt pro jeho přípravu

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných pyrimidinových nukleosidů s antivirovou a antirakovinovou účinností, způsobu jejich použití a meziproduktů pro jejich přípravu.

Dosavadní stav techniky

Jakkoliv se dříve léčení rakoviny považovalo za nemožné, dosáhlo se velkých pokroků při léčení tohoto dříve osudového onemocnění. Klinicky se běžně nyní používají léčiva, která přispívají ke zvýšené míře přežívání. Nejběžnějšími protinádorovými činidly jsou methotrexát, doxorubicin a alkaloidy vinca jako také, vincristin a pyrimidinové nukleosidy. Deoxydifluorpurinové nukleosidy, které mají protinádorovou účinnost, popsal Hertel a kol. v publikaci Nucleotides and Nucleosides (Nukleotidy a nukleosidy), 8, str. 951 až 955, 1989 a dále jsou popsány v evropském patentovém spise číslo 329348; 339161; 184365 a 211354.

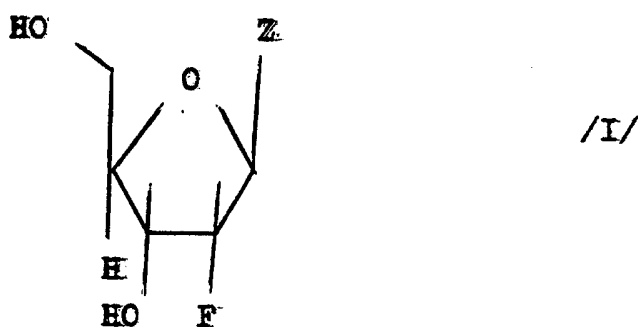
Je také známo, že protivirová činidla jsou ve skupině nukleosidů. Například 1-(2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)thymin (FMAU) a 1-(2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-5-jodcytosin (FIAC) popisuje K.A. Watanabe a kol., Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 2'-"Up"-Fluoro Analogues of Active Anti-AIDS Nucleosides 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) and 2',3'-Dideoxycytidine (DDC), (Syntéza a anti HIV-1 účinnost 2'-"Up"-fluorových analogů proti AIDS účinných nucleosidů 3'-azido-3'-deoxythymidin (AZT) a 2',3'-dideoxycytidin (DDC)), J. Med. Chem. 33, str. 2145 až 2150, 1990, jakožto účinná antiherpetika. Také 2'-deoxy-2'-fluorarabino-5-joduridin (FIAU) jakožto účinnou látku proti viru lidské nedostatečnosti imunity (HIV) popisuje R.Z. Sterzycki a kol., Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Several 2'-Fluoro Containing Pyrimidine Nucleosides (Syntéza a účinnost proti HIV-1 některých 2'-fluor obsahujících pyrimidinových nucleosidů) J. Med. Chem. 33,

str. 2145 až 2150, 1990. Deoydifluorpyrimidinové nukleosidy s protivirovou účinností jsou popsány v následujících patentových spisech: evropský patentový spis číslo 345751; 122707 a 339161 a americký patentový spis číslo 4 526988; 4 965374 a 4 692434].

Výzkum pokračuje ve vývoji účinných sloučenin s větší bezpečností pro ošetřované jedince.

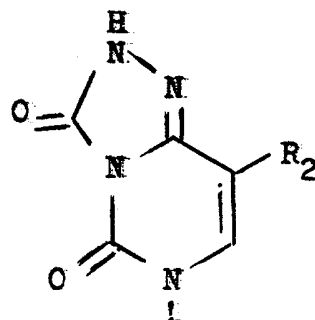
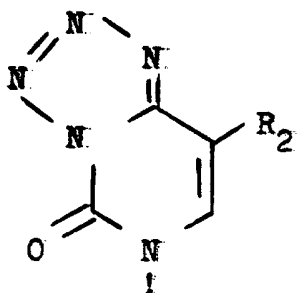
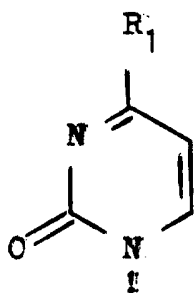
Podstata vynálezu

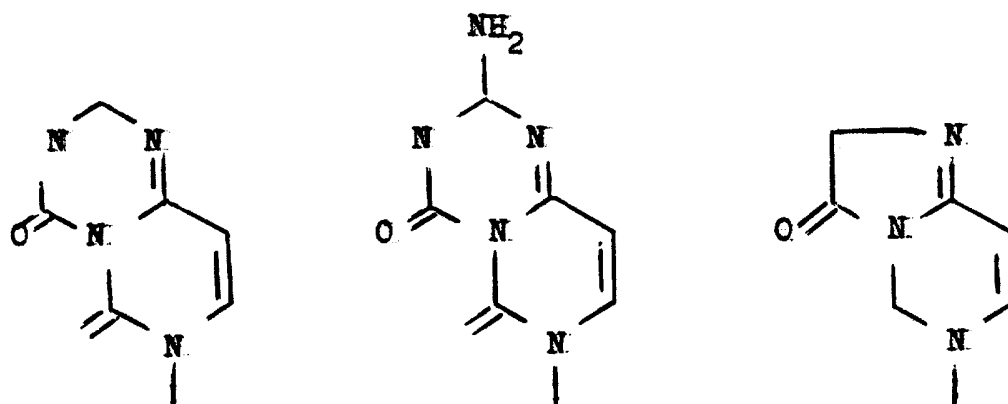
Podstatou vynálezu je sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

Z skupinu volenou ze souboru zahrnujícího





kde znamená

- R₁ glycinovou skupinu, thioskupinu, atom vodíku, hydrazinoskupinu, methylaminoskupinu, 2-methylhydrazinoskupinu, ethylhydrazinokarboxylátovou skupinu, hydroxyaminoskupinu, hydroxymethylaminoskupinu, skupinu karboxylové kyseliny, skupinu karboxaldehydovou, isokyanoskupinu, skupinu kyanátovou, karboethoxyaminoskupinu, aminosulfonylovou skupinu, glycinethylesterovou skupinu, alaninethylesterovou skupinu, karbonitrilovou skupinu, nitroskupinu, karboxamidoskupinu, aminothioskupinu, aminomethylovou skupinu nebo sulfonylaminoskupinu skupinu,
- R₂ atom vodíku, methylovou skupinu, atom bromu, fluoru, chloru nebo jodu, bromvinyllovou skupinu nebo aminoskupinu a její farmaceuticky vhodné soli.

Výrazem "substituovaný" samotným nebo v kombinaci se míní substituce jednou nebo několika skupinami v poloze 4 pyrimidového jádra. Výrazem "atom halogenu" samotným nebo v kombinaci se míní atom chloru, jodu, fluoru a bromu.

Výrazem "farmaceuticky účinné množství" se zde vždy míní vhodné množství sloučeniny obecného vzorce I pro ošetřování savců trpících stavy způsobenými nádory a virovými infekcemi. Výrazem "protivirově účinné množství" se zde vždy míní vhodné množství sloučeniny obecného vzorce I, které je schopné přecházet nebo inhibovat přítomnosti virových infekcí savců. Výrazem "citlivý neoplasm" se míní abnormální růst tkáně savců schopný ošetření sloučeninou obecného vzorce I. Výrazem "inertní rozpouštědlo" se zde vždy míní prostředí, ve kterém může reakce probíhat, které se

však materiálně na reakci nijak nepodílí. Výrazem "aktivní složka" samotná nebo v kombinaci se zde vždy míní sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl. Výrazem "farmaceuticky vhodný" se zde vždy míní nosič, ředidlo nebo excipient, které jsou kompatibilní s ostatními složkami farmaceutického prostředku a nejsou pro recipient škodlivé. Výrazem "jednotková dávkovací forma" se zde vždy míní fyzikálně oddělené jednotky, vhodné jako jednotková dávka pro ošetřované lidi nebo jiné živočichy, přičemž každá dávka obsahuje předem stanovené množství účinné látky, vypočtené pro dosažení žádoucího terapeutického působení, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Vynález se také týká meziproduktů obecného vzorce II vhodných pro přípravu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce II, jakožto meziprodukty, se mohou připravovat způsobem popsáním v článku Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranosyl Nucleosides (Syntéza 2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribosy a 2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranosyl nukleosidů), J. Org. Chem., 53, str. 2406 až 2409, 1988. Obecně tento způsob vyžaduje přípravu β -1-(2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproduktu nejprve zpracováním β -1-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosy 1,2,4-triazolem a p-chlorfenyldichlorfosfátem v pyridinu. Získaný β -1-(2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosový meziprodukt se pak vnese do triethylaminu spolu se vhodným nukleofilem, jako je například hydroxylaminhydrochlorid v rozpouštědle, jako je například p-dioxan. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší ve vakuu síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá blokovaná sloučenina obecného vzorce II jakožto meziprodukt.

Pokud je nukleofilem volná zásada, jako například methyamin, pak se triethylamin může vypustit. Jestliže je ethylkarbamátem nukleofil, jsou zapotřebí k aktivaci nukleofilu jeden až tři

ekvivalenty hydridu sodného nebo jiné vhodné zásady a rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran. Jestliže je nukleofilem ethylkarbamát, udržuje se reakční směs zahříváním na teplotě 70 °C po dobu tří hodin až 15 hodin, aby reakce úplně proběhla. Jestliže nukleofilní substituce zahrnuje esterový podíl, jako je například glycinethylester, hydrolyza esteru na karboxylovou kyselinu se může provádět za použití o sobě známých podmínek hydrolyzy, jako je použití hydroxidu sodného, alkoholu a vody. Jestliže je nukleofilem azidový podíl, mohou se vytvářet bicyklické sloučeniny obecného vzorce I způsobem, který popsal C. Wentrup, *Hetarylnitrenes II, Tetrahedron*, 26, str. 4969 až 4983, 1970. Například se může 4-azidosubstituent cyklizovat na pyrimidinové jádro v poloze 3. V případě 4-karbazátového substituentu se cyklizace podporuje zahříváním v nepřítomnosti rozpouštědla.

Je obecně žádoucí převádět volnou hydroxyskupinu 2-deoxy-2,2-difluoruhlohydrátu na chráněnou hydroxylovou skupinu (X).

Jakožto chránící skupiny přicházejí v úvahu v organické chemii obecně používané chránící skupiny. Chemici zpravidla volí chránící skupiny, které se účinně na zavádějí a po ukončení reakce se mohou snadno odstranit. Skupiny, chránící hydroxyskupinu jsou v oboru známy a jsou popsány například v kapitole 3 publikace "Protective Groups in Organic Chemistry" (Chránící skupiny v organické chemii), McOmie Ed., Plenum Press, New York, 1973 a v kapitole 2 publikace "Protective Groups in Organic Synthesis" (Chránící skupiny v organické syntéze), Green, John J. Wiley and Sons, New York, 1981. Jakožto výhodné skupiny se uvádějí příkladně skupina acetylová a skupina terc.-butyldimethylsilylová.

Pro vázání chránící skupiny na hydroxylovou skupinu 2-deoxy-2,2-difluoruhlohydrátu se používají charakteristické reakční podmínky a závisející na povaze zvolené chránící skupiny. Vhodné reakční podmínky jsou popsány v americkém patentovém spise číslo 4 526988.

Získání sloučeniny obecného vzorce I vyžaduje odstranění chránící skupiny způsobem odstraňování chránících skupin (A), (B), a (C), které jsou dále popsány.

Při způsobu (A) pro odstraňování chránících skupin se me-

ziproductu obecného vzorce II rozpouští za bezvodých podmínek v dichlormethanu a roztok se nasytí bezvodým bromovodíkem při teplotě 0 až 5 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Pak se reakční směs zkoncentruje ve vakuu za získání oleje, který se rozpustí ve vodě a promyje se ethylacetátem. Vodná vrstva se odapaří ve vakuu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

Při způsobu (B) pro odstraňování chránících skupin se meziprodukt obecného vzorce II, rozpustí v tetrahydrofuranu a zpracovává se při teplotě okolí tetrabutylamoniumfluoridem. Po jedné hodině se rozpouštědlo odstraní, produkt se rozpustí ve vodě a promyje se ethylacetátem. Vodná vrstva se odapaří ve vakuu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

Při způsobu (C) pro odstraňování chránících skupin se meziprodukt obecného vzorce II, rozpustí v methanolu, směs se ochladí v ledové lázni a nasytí se bezvodým amoniakem. Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti po dobu několika hodin a pak se rozpouštědlo odstraní čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

Mohou být nutné modifikace shora uvedených způsobů k přizpůsobení reaktivním skupinám určitých substituentů. Takové modifikace jsou běžné pro pracovníky v oboru.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I objasňuje následný příkladný výčet:

- (a) β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (b) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on,
- (c) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion,
- (d) β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (e) β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (f) β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (g) β -1-(2-oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-

- 2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (h) β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (i) β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (j) β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (k) β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (l) β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (m) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on,
 - (n) β -1-(2-oxo-4-sulfhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu obecného vzorce I jsou sloučeniny (a) až (j) a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jakkoliv jsou sloučeniny obecně neutrální, mají určité sloučeniny obecného vzorce I dostatek jak kyselých tak zásditých skupin, takže mohou reagovat s četnými anorganickými a organickými zásadami a s četnými anorganickými a organickými kyselinami za vzniku farmaceuticky vhodných solí. Jakožto kyseliny běžně používané pro přípravu adičních solí s kyselinami, se uvádějí kyseliny anorganické, jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová a fosforečná kyselina a organické kyseliny, jako jsou například kyselina p-toluensulfonová, methansulfonová, šťavenová, p-bromfenylsulfonová, karboxylová, jantarová, citronová, benzoová a octová kyselina. Jakožto příklady farmaceuticky vhodných solí se pak příkladně uvádějí, sulfát, pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fe-

nylbutyrát, citrát, laktát, hydroxybutyrát, glykolát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát a mandelát. Výhodnými jsou farmaceuticky vhodné adiční soli připravené za použití minerálních kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková a bromovodíková a organických kyselin, jako je kyselina maleinová a methansulfonová kyselina.

Zásadité adiční soli jsou odvozeny od anorganických zásad, jako jsou příkladně amoniak nebo hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Takovými užitečnými zásadami pro přípravu solí sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu jsou například hydroxid sodný, draselný nebo amonný, uhličitan draselný nebo sodný, hydrogenuhlíčitan sodný nebo draselný, hydroxid vápenatý nebo uhličitan vápenatý. Obzvláště vhodnými jsou draselné a sodné soli.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a meziprodukty pro jejich přípravu obecného vzorce II mohou existovat v různých anomerních formách. Vynález však není omezen na nějakou určitou anomerní formu, nýbrž zahrnuje všechny jednotlivé anomery a jejich směsi. Výhodnými jsou β -anomery.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat také ve formě různých solvátů, jako například solvátů s vodou, s methanolem, s ethanolem a s dimethylformamidem. Mohou se připravovat také směsi takových solvátů. Zdrojem takového solvátu může být rozpouštědlo použité pro krystalizaci, rozpouštědlo, použité při přípravě nebo krystalizaci nebo přidané takové rozpouštědlo. Tyto solváty rovněž patří do rozsahu vynálezu.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se připravují reakcí ekvimolárního množství nebo nadbytku kyseliny nebo zásady se sloučeninou obecného vzorce I ve vhodném inertním rozpouštědle nebo v rozpouštědle v podstatě inertním nebo ve směsích takových rozpouštědel. Volba rozpouštědla závisí na příslušné rozpustnosti výchozích materiálů a výsledné soli a pro přípravu solí se používá spíše suspenzí než roztoků určitých reakčních činidel. Soli se připravují reakcí při teplotě přibližně -10 až přibližně 100 °C, s výhodou přibližně při teplotě místnosti a rozpouštědlo se pak odstraní o sobě známým způsobem.

Následující příklady praktického provedení vynález blíže objasňují, nijak jej však neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

β -1-(2-Oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa.

Triethylamin (0,093 g, 0,92 mmol) se vnese do roztoku β -1-(2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosy (0,1 g, 0,18 mmol) a hydroxyaminhydrochloridu (0,064 g, 0,92 mmol) v p-dioxanu (2,7 ml). Roztok se míchá po dobu dvou dnů při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a promyje se dvakrát vodou (5 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá β -1-(2-oxo-4-hydroxyamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosylový meziprodukt. Meziprodukt se zbaví chránicích skupin způsobem (A), čímž se získá 0,08 g β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosu.

(300 MHz, CD₃OD), δ 3,70 - 4,0 (serie m, 3H), 4,27 (m, 1H), 5,99 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 6,14 (dd, 1H, H-1'), 8,04 (d, J=8Hz, 1H, H-6).
Hmotová spektroskopie m/e = 279 = původní

Příklad 2

6-(2-Deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on

Chlorfenyldichlorfosfát (0,16 g, 0,65 mmol) se vnese do roztoku β -1-(2,4-dioxo-4-(1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)-3,5-di-O-acetyl-2-deoxy-2,2-difluorribosy (0,15 g, 0,43 mmol) v pyridinu (4,0 ml). Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se lithiazid (0,032 g, 0,66 mmol) a reakční směs se opět míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se odpaří

dvakrát s toluenem (5 ml). Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se dvakrát vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vodou. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá 6-(2-deoxy-2,2-difluor-3,5-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)onový meziprodukt. Meziprodukt se zbaví chránicích skupin způsobem (C). Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí na reversní fázi C18 chromatografického sloupce za použití vody jakožto elučního činidla a odapřením ve vakuu se získá 0,016 g 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)onu.

(300 MHz, CD₃OD), δ 3,57 - 4,05 (serie m, 3H), 4,38 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H, H-1'), 7,02 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 8,18 (d, J= 8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 289 = původní

V podstatě stejným způsobem jako podle příkladu 1 se připravují sloučeniny podle příkladu 3 až 12 za odstraňování chránicích skupin ze získaných meziproduktů vhodným způsobem.

Příklad 3

β -1-(2-Oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproduktu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (B). (300 MHz, CD₃OD), δ 1,25 (m, 3-H. -CH₃), 3,70 -4,32 (serie m, 6H), 5,72 (d, J=8Hz, 1H, H-5) 6,19 (dd, 1H, H-1'), 7,30 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 350 = původní

Příklad 4

6-(2-Deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]-

pyrimidin-3,5(2H,6H)dion

β -1-(2-Oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosový meziprodukt podle příkladu 3 se udržuje zahříváním téměř na teplotě 210 °C po dobu 15 minut. Zbytek se ochladí, čímž se získá 6-(3',5'-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]-pyrimidin-3,5-(2H,6H)dionový meziprodukt, který se zbavuje chránících skupin způsobem (A). Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě (5 ml) a promyje se dvakrát etherem (3 ml). Vodná vrstva se odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,021 g 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]-pyrimidin-3,5-(2H,6H)dionu.

(300 MHz, D₂O), δ 3,77 - 4,07 (serie m, 3H), 4,37 (m, 1H), 6,25 (t, 1H, H-1'), 6,34 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 7,3 (d, J=8Hz, 1H, H-6)
Hmotová spektroskopie m/e = 304 = původní

Příklad 5

β -1-(2-Oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproduktu se odstraňují chránící skupiny způsobem (A).

(300 MHz, CD₃OD), δ 3,67 - 4,00 (dvě m, 3H), 4,28 (m, 1H), 5,97 - 6,23 (dvě m, 2H, H-5, H-1'), 8,13 (d, J=8Hz, 1H, H-1'), 7,30 (d, J=8Hz, 1H, H-6)

Hmotová spektroskopie m/e = 279 = původní

Příklad 6

β -1-(2-Oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproduktu se odstraňují chránící skupiny způsobem (A).

(300 MHz, CD₃OD), δ 1,28 (m, 3-H, -CH₃), 3,70 - 4,00 (dvě m, 3H),

4,20 (m, 3H), 6,22 (dd, 1H, H-1'), 7,30 (t, J=8Hz, 1H, H-5),
8,27 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 336 M+

Příklad 7

β -1-(2-Oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproductu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (A). (300 MHz, CD₃OD), δ 3,60 (s, 3H, -CH₃), 3,73 - 4,00 (dvě m, 3H), 4,28 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H, H-1'), 6,36 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 8,24 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 294 = původní

Příklad 8

β -1-(2-Oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproductu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (A). (300 MHz, CD₃OD), δ 1,28 (t, 3H, -CH₃), 3,70 - 4,38 (serie m, 8H), 6,18 (m, 1H, H-1'), 6,27 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 8,27 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 350 = původní

Příklad 9

β -1-(2-Oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-N-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziproductu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (A).

(300 MHz, CD₃OD), δ 3,78 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,20-4,40 (m,

3H), 6,15 (m, 1H, H-1'), 6,30 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 8,24 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 321 = původní

Příklad 10

β -1-[2-Oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziprojektu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (B). (300 MHz, CD₃OD), δ 3,33 (s, 3H, -CH₃), 3,70 - 4,00 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 6,20 (t, 1H, H-1'), 6,73 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 7,78 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 292 = původní

Příklad 11

β -1-(2-Oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziprojektu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (A). (300 MHz, CD₃OD), δ 1,21 (t, 3H, -CH₃), 2,6 (t, 2H, -CH₂), 3,60-4,30 (serie m, 8H), 5,84 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 6,19 (m, 1H, H-1'), 7,74 (d, J=8Hz, 1H, H-6).

Hmotová spektroskopie m/e = 363 = původní

Příklad 12

β -1-(2-Oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Z β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziprojektu se odstraňují chránicí skupiny způsobem (B). (300 MHz, CD₃OD), δ 2,86 (s, 3H, -CH₃), 3,70 - 3,95 (serie m, 3H), 4,22 (m, 1H, H-3'), 5,83 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 6,19 (m, 1H, H-1'),

7,72 (d, J=8Hz, 1H, H-6),

Hmotová spektroskopie m/e = 277 = původní

Sloučenina podle příkladu 13 se připravuje způsobem podle příkladu 2

Příklad 13

6-(2-Deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on

Z 6-(2-deoxy-2,2-difluor-3,5-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)onového meziprojektu se odstraňují ochranné skupiny způsobem (C).

(300 MHz, CD₃OD), δ 2,37 (s, 3-H, -CH₃), 3,78 - 4,20 (serie m, 3H), 4,40 (m, 1H, H-3'), 6,37 (m, 1H, H-1'), 7,98 (s, 1H, H-6),
Hmotová spektroskopie m/e = 303 = původní

Příklad 14

β -1-(2-Oxo-4-sulfhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

Sulfid fosforečný (0,24 g, 0,53 mmol) se přidá do roztoku β -1-(2,4-dioxo-4-(1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)-3,5-di-O-acetyl-2-deoxy-2,2-difluorribosy (0,174 g, 0,50 mmol) v dioxanu (7,0 ml) a suspenze se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí, nerozpuštěný podíl se odfiltruje a vyhodí se a filtrát se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá zbytek, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát v poměru 3 : 3. Ze získaného β -1-(2-oxo-4-sulfhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-di-O-acetyl-2-deoxy-2,2-difluorribosového meziprojektu se odstraní ochranné skupiny působením hydroxidu sodného (2N, 5,0 mol ekv.) v ethanolu při teplotě okolí a produkt se čistí normální fázovou sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jakožto elučního činidla, čímž se získá 0,14 g β -1-(2-oxo-4-sulfhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa.

(300 MHz, CD₃OD), 6 3,67 - 3,96 (serie m, 3H), 4,18 - 4,34 (m, 1H, H-3'), 6,08 (m, 1H, H-1'), 6,15 (d, J=8Hz, 1H, H-5), 7,64 (d, J=8Hz, 1H, H-6)

Hmotová spektroskopie m/e = 280 = původní

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, obsahujících sloučeninu podle vynálezu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem nebo excipientem. Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou před podáním zpracovávají na farmaceutické prostředky.

Na účinnou látku v takových farmaceutických prostředcích připadá hmotnostně 0,1 až 99,9 %.

Farmaceutické prostředky se připravují o sobě známým způsobem za použití snadno dostupných složek. Pro výrobu farmaceutického prostředku se účinná látka s výhodou mísí s nosičem nebo se ředí nosičem nebo se uzavírá do nosiče, který může mít formu kapsle, sáčku, papíru nebo jiného obalu. Pokud je nosič současně ředidlem, může to být pevný, polopevný nebo kapalný materiál, který působí jako pojidlo, excipient nebo prostředí pro účinnou látku. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou mít proto formu například tablet, pilulek, prášků, kosočtverečků, sáčků, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (jak jako pevné tak jako kapalné prostředí), mastí obsahujících například až hmotnostně 10 % účinné látky, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních vstřikovatelných roztoků a sterilních balených prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí laktoza, dextroza, sacharoza, sorbitol, mannitol, škroby, klovatina akacia, fosforečnan vápenatý, algináty, tragakanth, želatina, křemičitan vápenatý, mikrokrystalická celulóza, polyvinylpyrrolidon, celulóza, voda, sirup, methylcelulóza, methylhydroxybenzoáty, propylhydroxybenzoáty, mastek, stearat hořečnatý a minerální olej. Farmaceutické prostředky mohou přídatně obsahovat mazadla, smáčedla, sladidla, ochucovací přísady, emugační a suspenzační činidla, konzervační činidla a podobné látky.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou formulovat

tak, aby rychle, prodlouženě nebo odloženě uvolňovaly účinnou látku po podání nemocnému. rostředky se s výhodou formulují v jednotkové dávkovací formě, přičemž každá dávka obsahuje přibližně 0,1 až přibližně 3000 mg, zpravidla přibližně 1 až přibližně 500 mg účinné látky obecného vzorce I. Skutečnou velikost podávané dávky vždy stanovuje lékař se zřetelem na okolnosti, jako jsou ošetřovaný stav, druh podávané sloučeniny, cesta podání, věk, hmotnost a odezva jednotlivého ošetřovaného jedince a závažnost symptomů, a proto shora uvedené dávky nejsou míněny jako nějaké omezení.

Následující formulační příklady objasňují vynález, nijak jej však neomezují.

Příklad farmaceutického prostředku 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	250
škrob, sušený	200
stearát hořečnatý	10
celkem	460 mg

Uvedené složky se smísí a plní se do tvrdých želatinových kapslí v množství 460 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 2

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	250
celulóza, mikrokrytalická	400,0
oxid křemičitý, sublimovaný	10,0
kyselina stearová	5,0
celkem	665,0 mg

Uvedené složky se smísí a slisují se na tablety vždy o hmotnosti 665 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 3

Aerosolový roztok se připravuje z následujících složek:

	Množství (mg)
účinná látka	0,25
ethanol	29,75
hnací prostředek 22 (chlordifluormethan)	70,00
celkem	100,00 mg

Účinná látka se smísí s ethanolem. Směs se vnese do části hnacího prostředku 22, ochladí se na teplotu -30°C a převede se do plnicího zařízení. Požadované množství se pak vnese do obalu z nerezavějící oceli a zředí se zbytkem hnacího prostředku. Nádobka se pak vybaví ventilem.

Příklad farmaceutického prostředku 4

Tablety, obsahující vždy 60 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg)
účinná látka	60,0
škrob	45,0
celulóza, mikrokrytalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	<u>1,0</u>
celkem	150,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No.14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50°C a vedou sítím No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety vždy o hmotnosti 150 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 5

Kapsle, obsahující vždy 80 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	80,0
škrob	59,0
mikrokryсталická celulóza	59,0
stearát hořečnatý	2,0
celkem	200,0

Účinná látka, celulóza, škrob a stearát hořečnatý se smísí, vedou se sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se se do tvrdých želatinových kapslí v množství vždy 200 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 6

Čípky, obsahující vždy 225 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg)
účinná látka	225,0
glyceridy nasycených mastných kyselin do	2000,0

Účinná látka se vede sítím No.60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů) a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálně nutného tepla. Směs se lije do formy na čípky o nominální kapacitě 2,0 g a nechá se ochladit.

Příklad farmaceutického prostředku 7

Suspenze, obsahující vždy 50 mg účinné látky v 5,0 ml, se připravuje z následujících složek:

účinná látka	50,00 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 mg
roztok benzoové kyseliny	0,10 ml
chutová přísada	q.v.

barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a se sirupem za získání hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, smísených s trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Příklad farmaceutického prostředku 6

Farmaceutický prostředek pro intravenozní podání se připravuje z následujících složek:

účinná látka	250,00 mg
isotonická solanka	1000,00 mg

Roztok shora uvedených složek se podává intravenosně rychlostí 1 ml za minutu případně ošetřovaným jedincům.

Vnález se rovněž týká způsobu ošetřování citlivých neoplasmů v případě savců podáváním savcům, kteří takové ošetření potřebují, farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou překvapivě výhodné pro ošetřování živočichů trpících chorobnými stavy způsobenými nádory. Takové ošetření podle vynálezu zahrnuje jak případné léčebné tak případné profylaktické ošetření. Specifickou dávku sloučeniny obecného vzorce I stanovuje lékař se zřetelem na okolnosti, jako jsou například určitá podávaná sloučenina, cesta podání a ošetřovaný stav. Sloučeniny jsou účinné při podání orálním, topickým nebo parenterálním. Typickou denní dávkou je 1 mg/m² až přibližně 1000 mg/m² sloučeniny obecného vzorce I. Účinnost reprezentativních podávaných sloučenin podle vynálezu se dokládá zkouškami běžnými pro pracovníky v oboru pro možné používání sloučenin obecného vzorce I jakožto pevných nebo nepevných protinádorových drog. Například se takových zkoušek používá pro doložení protinádorové účinnosti obchodně dostupných protinádorových drog, jako například alkaloidů vinca.

Takové zkoušky popsal Miller a kol., J. Med. Chem. 20, číslo 3, str. 409, (1977); Sweeney a kol., Cancer Research, 38, str. 2886, (1978) a Grindey, Cancer Cells 2, str. 163 (1990). Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou cytotoxické, jelikož inhibují růst rychle se vyvíjejících buněk lidské leukemie (CCRF-CEM buněk). V tabulce I jsou uvedeny výsledky zkoušení některých sloučenin obecného vzorce I. V tabulce I ve sloupci 1 jsou reprezentativní sloučeniny a ve sloupci 2 jsou uvedeny hodnoty IC_{50} (koncentrace, potřebná k 50% inhibici růstu) v $\mu\text{g/ml}$. Sloučeniny, mající hodnotu IC_{50} menší než 20 $\mu\text{g/ml}$ se považují za aktivní.

Tabulka I

Sloučenina	$IC_{50}(\mu\text{g/ml})$
β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 5)	0,077
β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 10)	4,100
β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 1)	0,086
β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 7)	0,300
β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 6)	0,051
β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 8)	18,000
β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 11)	6,300
β -1-(2-oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 9)	0,400
6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion (příklad 4)	0,200
6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on (příklad 2)	0,500

Vynález se rovněž týká způsobu ošetřování virových infekcí v případech savců, při kterém se savcům, kteří takové ošetření po-

třebují, podává antivirově účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou účinné při ošetřování virových infekcí běžným způsobem pro takováto ošetření pro ošetřování nebo prevenci infekcí, způsobených nejrůznějšími viry a především infekcí virem rodu Herpes. Typické virosy, proti kterým jsou sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I použitebné, zahrnují všechny A a B kmeny chřipky, para-chřipky, respirační syncytiální viry, různé Echo a vaccinia viry, measles, Semliki Forest a retroviry, viry hepatitis B, lidský Cytomegalovirus a virus lidské nedostatečnosti imunity a etiologické činidlo pro získaný syndrom imunní nedostatečnosti (AIDS).

Sloučeniny obecného vzorce I se používají pro potírání virových infekcí o sobě známým způsobem pro ošetřování takových chorobných stavů. Antivirovou účinnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I potvrdily zkoušky in vitro dále popsané za použití reprezentativních sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I.

Ledvinové buňky (BSC-1) afrických opic se nechávají růst v baňkách 25 cm² Falcon při teplotě 37 °C v prostředí 199 doplněném 5 % zárodečného inaktivovaného hovězího sera (FBS), penicillinem (150 jednotek/ml) a streptomycinem (150 µg/ml). Když se vytvoří slinutá monovrstva, supernatant růstového prostředí se odstraní a do každé baňky se přidá 0,3 ml vhodného zředění viru pseudovztekliny nebo viru Herpes simplex, typ I a II (ASV-1 a HSV-2). Po adsorbování po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti se deska buněk infikovaných virem převrství prostředím, obsahujícím jeden díl 1% Ionagaru č. 2 a jeden díl dvakrát silného prostředí 199 s FCS (zárodečné telecí serum), penicilin a streptomycin a obsahujícího rovněž reprezentativní sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu v koncentracích 100 µg/ml až 0,39 µg/ml. Baňky, neobsahující žádnou reprezentativní sloučeninu obecného vzorce I, se používá jakožto kontroly. Zásobní roztok reprezentativní sloučeniny obecného vzorce I se připraví v dimethylsulfoxidu o koncentraci 10⁴ µg/ml. Baňky se inkubují po dobu 72 hodin při

teplotě 37 °C. Destičky se pozorují v místech, která jsou infikována virem a kde se vir reprodukuje v buňkách. Do každé baňky se vnese roztok 10% formalinu a 2% octanu sodného k inaktivaci viru a k fixaci buněčné destičky na povrchu baňky. Virové destičky, bez zřetele na velikost, se čítají po zabarvení obklopujícího buněčného prostoru krystalovou violetí. Počet destiček se porovnává. Počet se porovnává s kontrolou pro každou koncentraci drogy. Aktivita sloučeniny se vyjadřuje jako procento inhibice destičky. V tabulce II jsou uvedeny výsledky zkoušky některých reprezentativních sloučenin obecného vzorce I. V prvním sloupci je uvedena reprezentativní sloučenina obecného vzorce I, ve druhém sloupci jsou uvedeny hodnoty IC_{50} (koncentrace, potřebná k 50% inhibici růstu) v $\mu\text{g/ml}$. Sloučeniny, mající hodnotu IC_{50} menší než 20 $\mu\text{g/ml}$, se používají za aktivní.

Tabulka II

Sloučenina	HSV-1	HSV-2
	$\mu\text{/ml}$	
β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 5)	3,12	4,35
β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 1)	0,70	1,07
β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 7)	18,00	11,10
β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa (příklad 6)	0,53	0,58
6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion (příklad 4)	6,00	4,90
6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on (příklad 2)	8,00	9,25

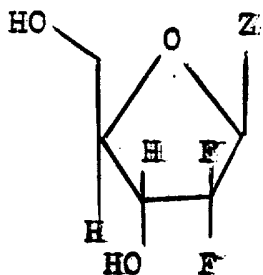
Průmyslová využitelnost

Derivátů 2'-deoxy-2',2'-difluor-(4-substituovaného)pyrimidin)nukleosidu lze využít jakožto protirakovinových a protivirových činidel.

JUDr. Ota ŠVORČÍK
advokát

P A T E N T O V É N Á R O K Y

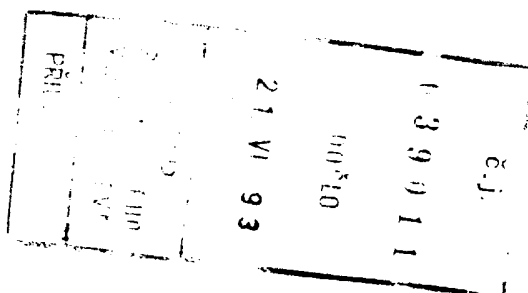
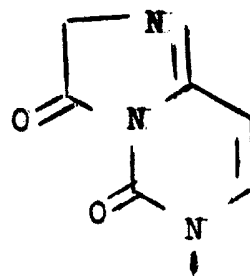
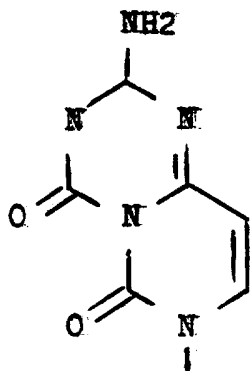
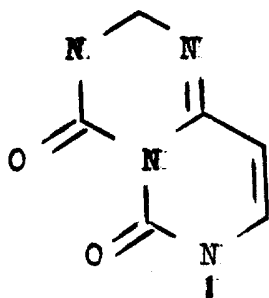
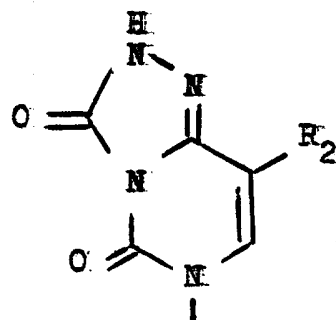
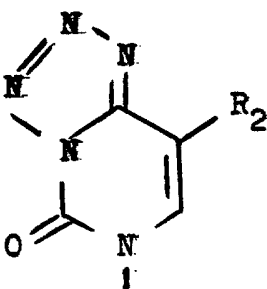
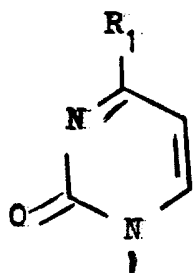
1. Derivát 2'-deoxy-2',2'-difluor-(4-substituovaného)pyrimidin)nukleosidu obecného vzorce I



/I/

kde znamená

Z skupinu volenou ze souboru zahrnujícího



kde znamená

- R₁ glycinovou skupinu, thioskupinu, atom vodíku, hydrazinoskupinu, methylaminoskupinu, 2-methylhydrazinoskupinu, ethylhydrazinokarboxylátovou skupinu, hydroxyaminoskupinu, hydroxymethylaminoskupinu, skupinu karboxylové kyseliny, skupinu karboxaldehydovou, isokyanoskupinu, skupinu kyanátovou, karboethoxyaminoskupinu, aminosulfonylovou skupinu, glycinethylesterovou skupinu, alaninethylesterovou skupinu, karbonitrilovou skupinu, nitroskupinu, karboxamidoskupinu, aminothioskupinu, aminomethylovou skupinu nebo sulfonylaminoskupinu skupinu,
- R₂ atom vodíku, methylovou skupinu, atom bromu, fluoru, chloru nebo jodu, bromvinyllovou skupinu nebo aminoskupinu a jeho farmaceuticky vhodná sůl.

2. Derivát 2'-deoxy-2',2'-difluor-(4-substituovaného)pyrimidin)nukleosidu podle nároku 1 obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

- (a) β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (b) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on,
- (c) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion,
- (d) β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (e) β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (f) β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (g) β -1-(2-oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (h) β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (i) β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (j) β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-

- 2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (k) β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (l) β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (m) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on,
 - (n) β -1-(2-oxo-4-sulphydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Farmaceutický prostředek pro ošetřování citlivých neoplasma a virových infekcí savců, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky vhodný nosič, ředidlo nebo excipient a jako účinnou látku sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou látku sloučeninu ze souboru zahrnujícího

- (a) β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (b) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on,
- (c) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion,
- (d) β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (e) β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (f) β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (g) β -1-(2-oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (h) β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa,

- (i) β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (j) β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (k) β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (l) β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - (m) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on,
 - (n) β -1-(2-oxo-4-sulphydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- a jejich farmaceuticky vhodné soli.

~~5. Způsob ošetřování virových infekcí savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, potřebujícím takové ošetření, podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodné soli.~~

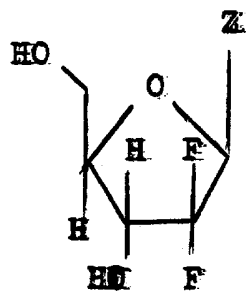
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, potřebujícím takové ošetření, podává farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího

- (a) β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (b) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on,
- (c) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo-[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)dion,
- (d) β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (e) β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (f) β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (g) β -1-(2-oxo-4-glycinyli-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa

- ~~(g) β -1-(2-oxo-4-glycinyli-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,~~
- (h) β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (i) β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (j) β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (k) β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (l) β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (m) 6-(2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo-[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on,
- (n) β -1-(2-oxo-4-sulhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-2-deoxy-2,2-difluorribosa,

~~a jejich farmaceuticky vhodné soli/~~

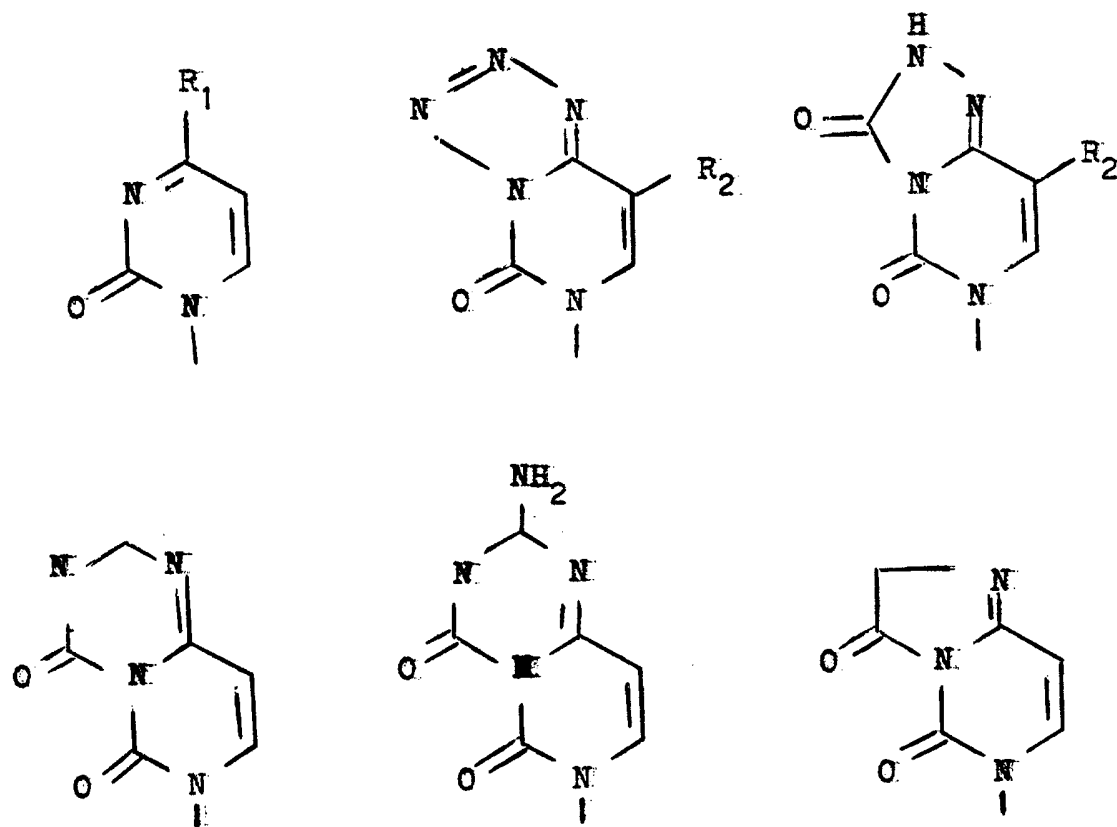
5. Meziprodukt obecného vzorce



kde znamená

X skupinu chránící hydroxyskupinu a

Z skupinu ze souboru zahrnujícího



kde znamená

- R₁: glycinovou skupinu, thioskupinu, atom vodíku, hydrazinoskupinu, methylaminoskupinu, 2-methylhydrazinoskupinu, ethylhydrazinokarboxylátovou skupinu, hydroxyaminoskupinu, hydroxymethylaminoskupinu, skupinu karboxylové kyseliny, skupinu karboxaldehydovou, isokyanoskupinu, skupinu kyanátovou, karboethoxyaminoskupinu, aminosulfonylovou skupinu, glycinethylesterovou skupinu, alaninethylesterovou skupinu, karbonitrilovou skupinu, nitroskupinu, karboxamidoskupinu, aminothioskupinu, aminomethylovou skupinu nebo sulfonylaminoskupinu skupinu,
- R₂: atom vodíku, methylovou skupinu, atom bromu, fluoru, chloru nebo jodu, bromvinylovou skupinu nebo aminoskupinu a jeho farmaceuticky vhodná sůl.

- 6.** Meziprodukt podle nároku 10 volený ze souboru zahrnujícího
- β -1-(2-oxo-4-hydroxylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
 - 6-(2-deoxy-2,2-difluor-3,5-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-1,2-3,4-tetrazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)on,

- (c) 6-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-2-deoxy-2,2-difluor- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidin-3,5(2H,6H)-dion,
- (d) β -1-(2-oxo-4-hydrazino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (e) β -1-(2-oxo-4-aminokarboxethoxy-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (f) β -1-(2-oxo-4-hydroxymethylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (g) β -1-(2-oxo-4-glyciny-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (h) β -1-[2-oxo-4-(2-methylhydrazino)-1,2-dihydropyrimidin-1-yl]-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (i) β -1-(2-oxo-4-N-glycinethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (j) β -1-(2-oxo-4-N-alaninethylester-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (k) β -1-(2-oxo-4-methylamino-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (l) β -1-(2-oxo-4-ethylhydrazinokarboxylát-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- (m) 6-(2-deoxy-2,2-difluor-3,5-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-1,2,3,4-tetrazolo[1,5-c]-8-methylpyrimidin-5(6H)on,
- (n) β -1-(2-oxo-4-sulfhydryl-1,2-dihydropyrimidin-1-yl)-3,5-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl-2-deoxy-2,2-difluorribosa,
- a jejich farmaceuticky vhodné soli.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát