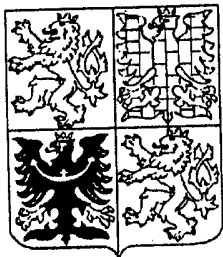


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 639-90.T

(13) A3

(51) C 12 P 19/40

(22) 09.02.90

(32) 13.02.89

(31) 89/309561

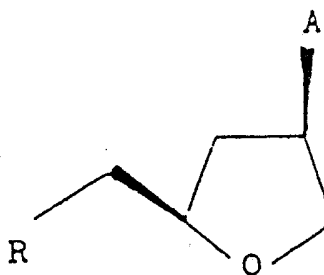
(33) US

(40) 17.03.93

- (71) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basilej, CH;
(72) Huryn Donna Mary, Newton, Pennsylvania, US;
Tam Steve Yik-Kai, West Caldwell, New Jersey, US;
Weigele Manfred, Clifton, New Jersey, US;

(54) Isomery dideoxynukleosidů

- (57) Popisují se nové sloučeniny vzorce I, ve kterém A znamená 6-amino-9H-purin-9-yl nebo 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-yl, přičemž aminoskupina je zde popřípadě nahrazena skupinou-NHC(O)R² nebo -N=CHR³R⁴, a R znamená OH nebo -OC(O)R¹, přičemž R¹ až R⁴ znamenají nezávisle na sobě C₁-20-alkyl, C₁-12-alkoxyalkyl nebo případně substituo vaný fenyl, jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli. Dále se popisují meziproducty pro přípravu sloučenin vzorce I a příprava sloučenin vzorce I. Sloučeniny vzorce I se používají jako léčiva k léčbě retrovirových infekcí, zejména infekcí vyvolaných virem HIV.



(I)

Isomery dideoxynukleosidů

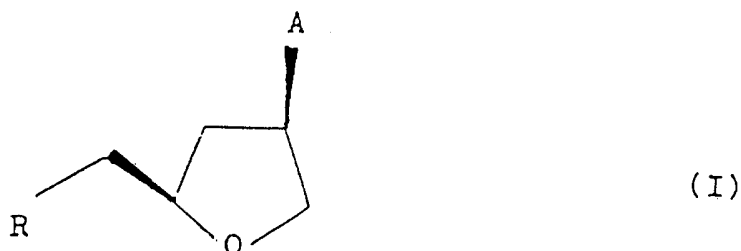
Oblast techniky

Číslo	065191
Datum	20. XI. 92
Provozní číslo	1 A ORJEVY
Podpis	

Vynález se týká nových isomerů dideoxynukleosidů, mezoproductů, které se používají při jejich výrobě, dále způsobu výroby nových isomerů dideoxynukleosidů. Vynález se rovněž týká použití nových sloučenin jako léčiv, zejména jako léčiv k léčení retrovirových infekcí, zejména HIV.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové isomery dideoxynukleosidů obecného vzorce I



ve kterém

A znamená 6-amino-9H-purin-9-yllovou skupinu nebo 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-yllovou skupinu, ve které je aminoskupina popřípadě nahrazena skupinou -NHC(O)R^2 nebo $\text{-N=CHR}^3\text{R}^4$, a

R znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu -OC(O)R^1 , přičemž

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, nebo fenoxalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, která je ve fenylovém jádře popřípadě substituována halogenem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až

4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

Předmětem vynálezu jsou rovněž farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I a farmaceutické pomocné nebo nosné látky.

Dalším předmětem vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I k výrobě léčiv k léčení retrovirových infekcí, zejména infekcí HIV.

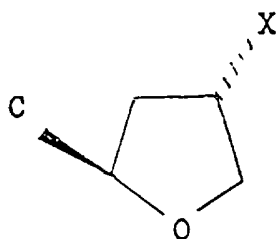
Výraz "atom halogenu" označuje atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Výraz "nukleobáze" se vztahuje na báze přítomné v nukleosidech, jako adeninu, guaninu, cytosinu, thyminu, 2,6-diaminopurinu, uracilu, purinu nebo 2-aminopurinu. Výraz "AIBN" označuje obvyklý iniciátor radikálů, jako je α, α' -azaisobutyronitril. Výraz "odštěpitelná skupina" označuje funkční skupinu, která je vhodná pro nukleofilní vytěsňovací reakce, jako jsou alkyl- nebo arylsulfonátové skupiny, aktivované hydroxylové skupiny, jako $OP^{(+)}(\text{fenyl})_3$ nebo atomy halogenů. Výraz "18-crown-6" označuje obvyklé činidlo fázového přenosu, jako je 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan. Zsilující se čára ve vzorcích znamená, že skupina je nad rovinou molekuly. Přerušovaná nebo čárkovaná čára znamená, že skupina je pod rovinou molekuly. Čára ve formě vlnovky znamená, že zbytek může být nad nebo pod rovinou molekuly. Výraz "maskovaný prekursor" nebo "chráněný prekursor" označuje sloučeninu, ve které je specifická funkční skupina přítomna ve formě, která se může jednoduchými přeměnami snadno převést na tuto funkční skupinu. Tak například jsou acetaly a estery chráněnými prekursory hydroxymethylových skupin, arylethery a silylethery jsou chráněnými prekursory hydroxyskupin.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou takové sloučeniny, ve kterých A znamená nesubstituovanou 6-amino-9H-purin-9-ylou skupinu nebo nesubstituovanou 2-amino-6-

-hydroxy-9H-purin-9-yllovou skupinu, zejména sloučeniny isodideoxyadenosin (Ia, IsoddA) a isodideoxyguanosin (Ib, IsoddG) a jejich farmaceuticky použitelné soli, jakož i farmaceutické přípravky, které tyto sloučeniny obsahují. Farmaceuticky použitelné soli mohou být představovány solemi s organickými kyselinami, jako s kyselinou mléčnou, kyselinou octovou, kyselinou jablečnou nebo kyselinou p-toluensulfonovou, jakož i solemi s farmaceuticky použitelnými minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou nebo s kyselinou sírovou.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných solí, který spočívá v tom, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV-1



(IV-1)

ve kterém

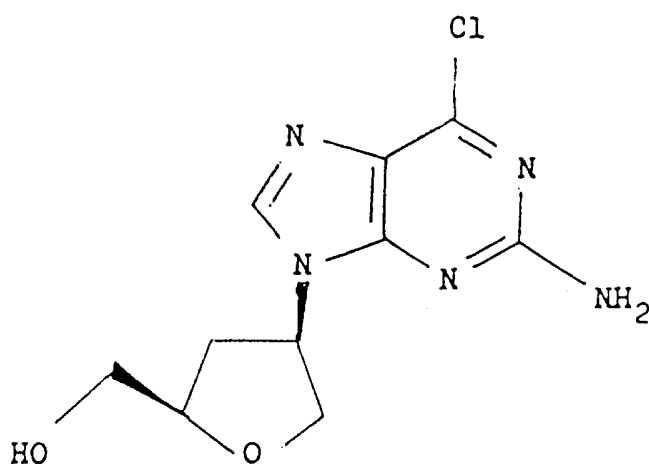
X znamená odštěpitelnou skupinu a

C znamená hydroxymethylovou skupinu nebo její maskovaný prekursor,

s adeninem nebo guaninem, a případně maskovaný prekursor C se převede na hydroxymethylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená 6-amino-9H-purin-9-yllovou skupinu nebo 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-yllovou skupinu a R znamená hydroxyskupinu;

nebo se

b) hydrolyzuje chlorovaný substituent ve sloučenině vzorce VIII

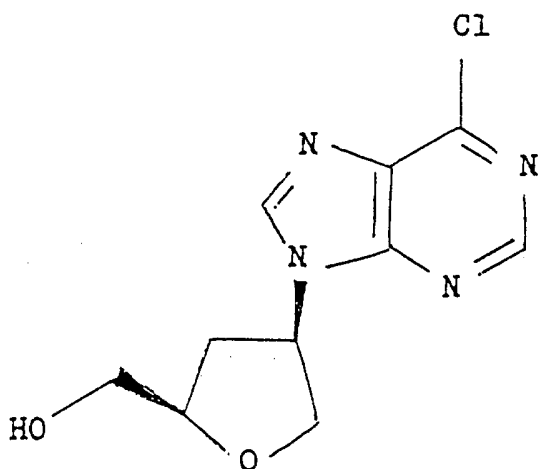


(VIII)

přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém
A znamená 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-ylovou skupinu a
R znamená hydroxylovou skupinu;

nebo se

c) nechá reagovat sloučenina vzorce X

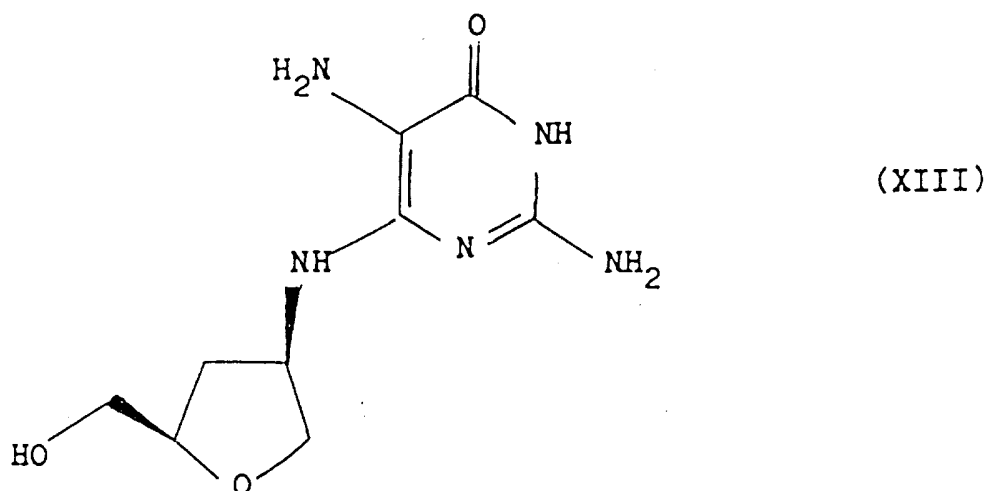


(X)

s amoniakem. přičemž se získá sloučenina obecného vzorce
I, ve kterém A znamená 6-amino-9H-purin-9-ylovou skupinu
a R znamená hydroxyskupinu;

nebo se

d) nechá reagovat sloučenina vzorce XIII



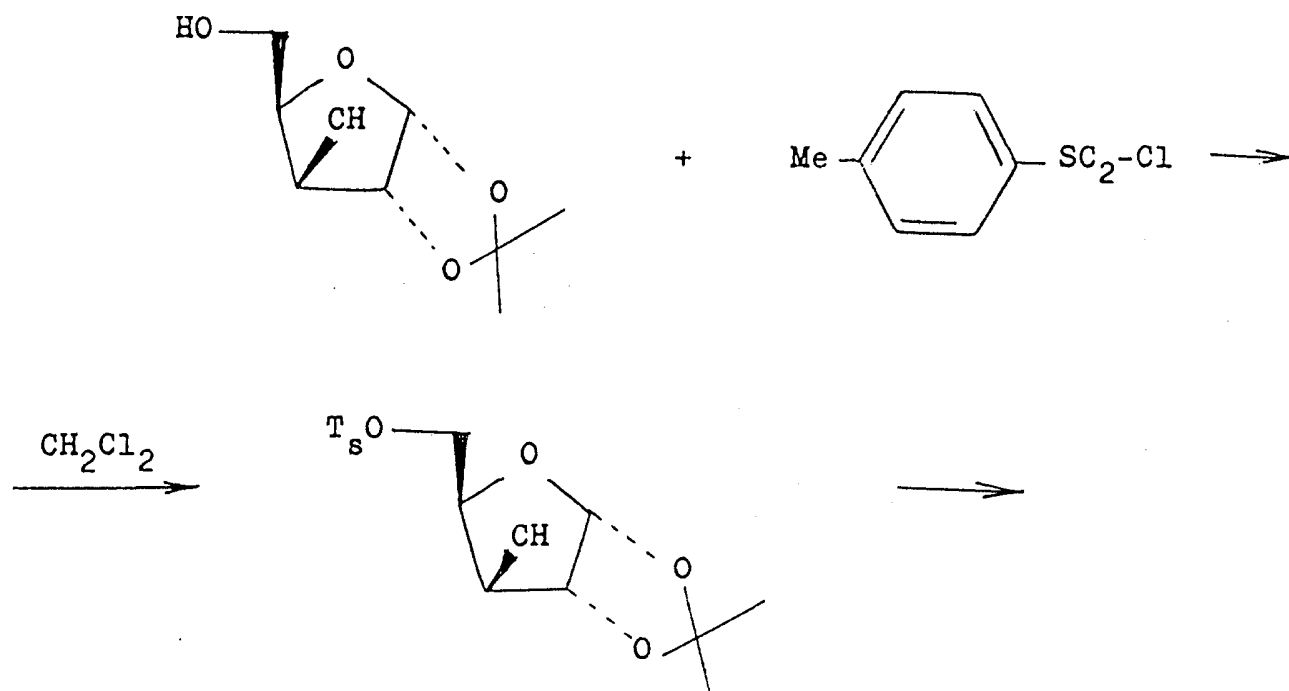
s esterem orthomravenčí kyseliny nebo s diethoxymethylacetátem, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-ylovou skupinu a R znamená hydroxylovou skupinu,

a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převede na farmaceuticky použitelnou sůl nebo na N- nebo O-acylderivát nebo na Schiffovu bázi.

Výroba sloučenin vzorce I a výroba nových meziproductů je blíže popsána v další části.

Při výrobě sloučenin podle vynálezu lze vycházet z jednoduchého derivátu cukru, jako je 1,2-O-methylethyliden-D-xylofuranosa, který se převede po řadě reakcí na tosyl-acetonidový meziproduct podle následujícího reakčního schématu:

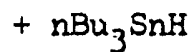
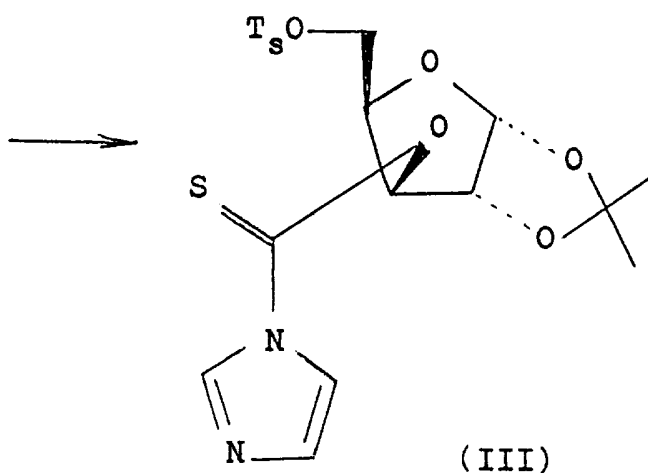
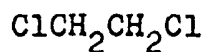
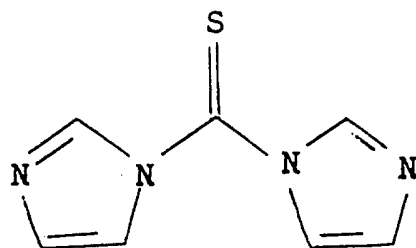
- 6 až 7 -



6996

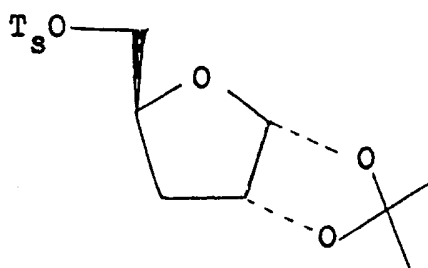
9.2.90

- 8 -



AIBN

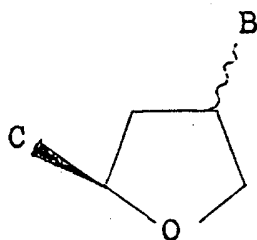
toluen



Ve shora uvedeném reakčním schématu se 1,2-O-(1-methylethyliden)-α-D-xylofuranosa nechá reagovat s tosylchloridem za vzniku 1,2-O-(1-methylethyliden)-5-O-p-(tolylsulfonyl)-α-D-xylofuranosy. Získaná sloučenina

se potom nechá reagovat s 1,2-dichlorethanem a thiokarbonyl-diimidazolem, přičemž se získá nový derivát imidazolthio-karboxylové kyseliny (sloučenina vzorce III), který po reakci s tri-n-butylcínhydridem a AIBN v toluenu skýtá 4-methylbenzensulfonát/
3-deoxy-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-erythropentofuranosy.

Tento tosylacetonid lze poté převést dvojím způsobem na nový meziprodukt obecného vzorce IV



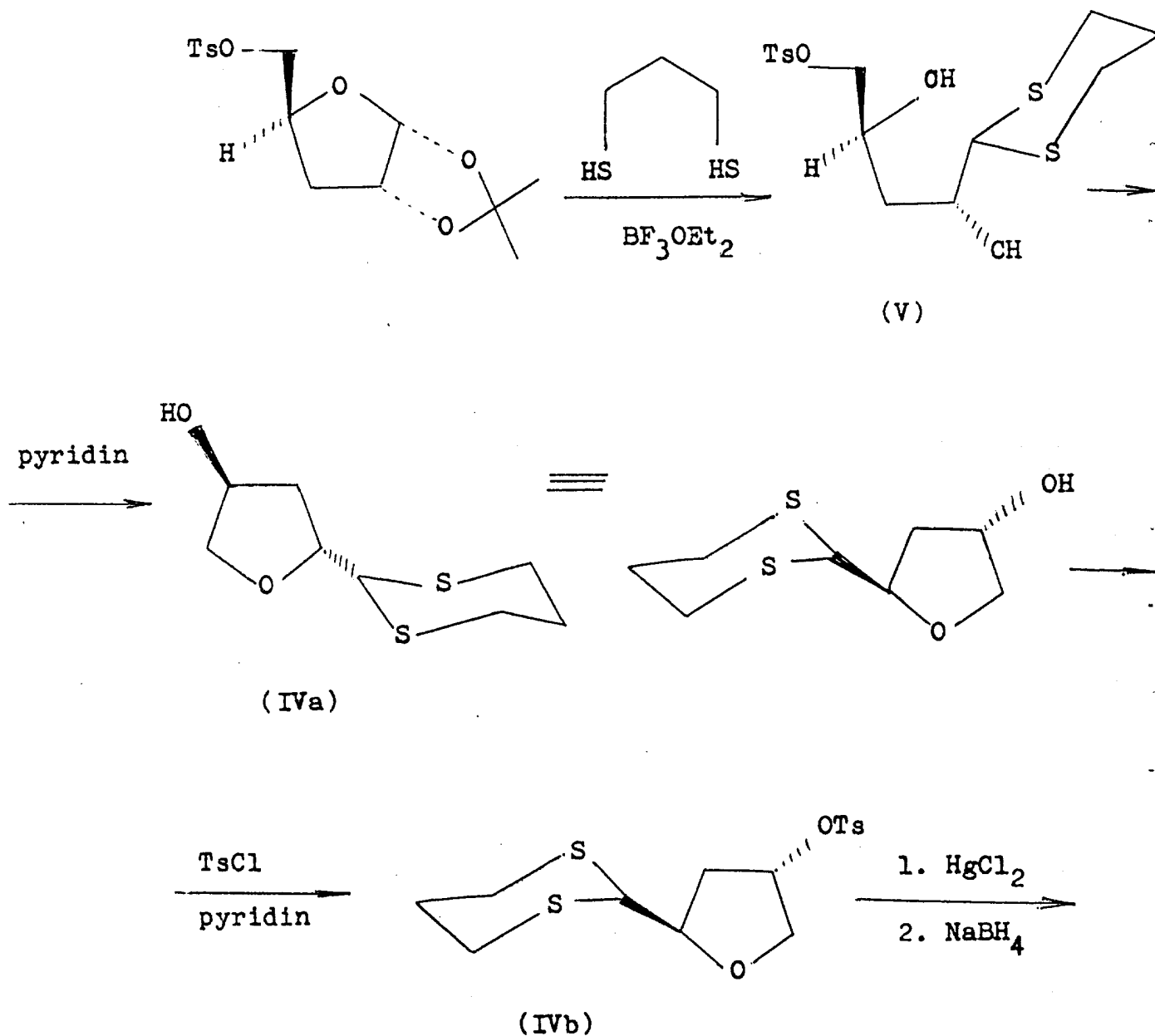
(IV)

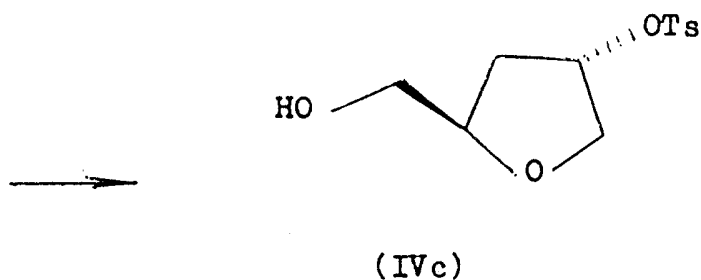
ve kterém

- B znamená aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo obměněnou formu takové skupiny, dále znamená chráněný prekursor nebo odštěpitelnou skupinu a
- C znamená hydroxymethylovou skupinu nebo její chráněný prekursor, jako halogenmethylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aldehydovou skupinu, esterovou skupinu, acetalovou skupinu, thioacetalovou skupinu nebo alkoxymethylovou skupinu.

Tento meziprodukt slouží jako základní sloučenina pro syntézu široké palety isomerů dideoxynukleosidu, včetně sloučenin vzorce Ia a Ib.

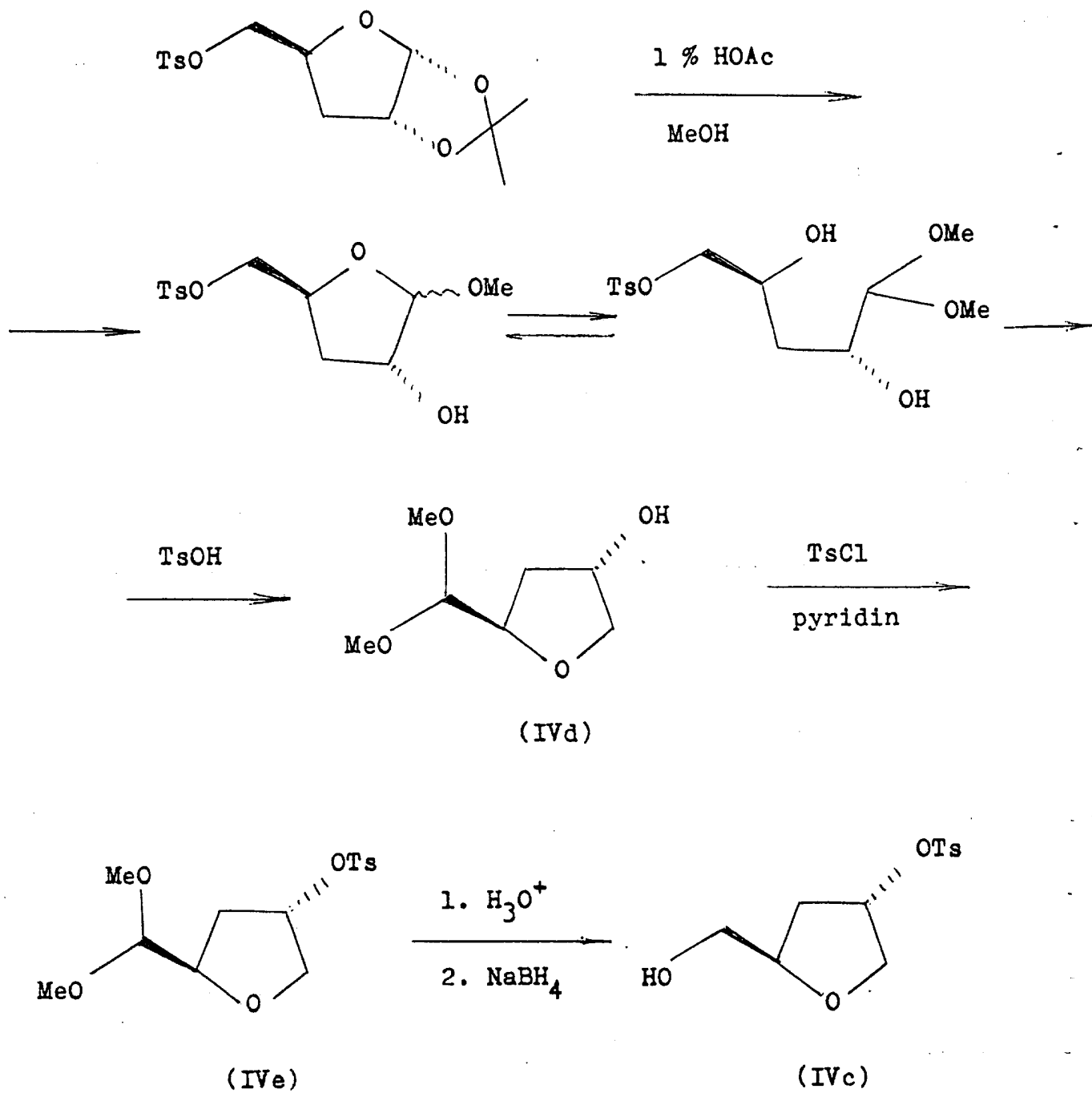
Nový meziprodukt lze vyrobit také podle následujícího reakčního schématu:





Tosylacetonid se nechá reagovat s 1,2-propan-dithiolem a bortrifluoridetherátem, přičemž se získá diol s otevřeným řetězcem. Po čištění tohoto diolu s otevřeným řetězcem vzorce V se tato látka míchá v roztoku methylenchloridu a pyridinu, přičemž se získá tetrahydrofuran vzorce IVa, který se nechá bezprostředně reagovat s tosylchloridem za vzniku tosylovaného thiacetalu vzorce IVb. Po čištění tosylovaného thioacetalu sloupcovou chromatografií následuje přeměna na nový meziprodukt vzorce IVc hydrolyzou chloridem rtuťnatým a následující reakcí s natriumborhydridem. V tomto reakčním schématu jsou sloučeniny vzorců IVa, IVb, IVc a V novými meziprodukty.

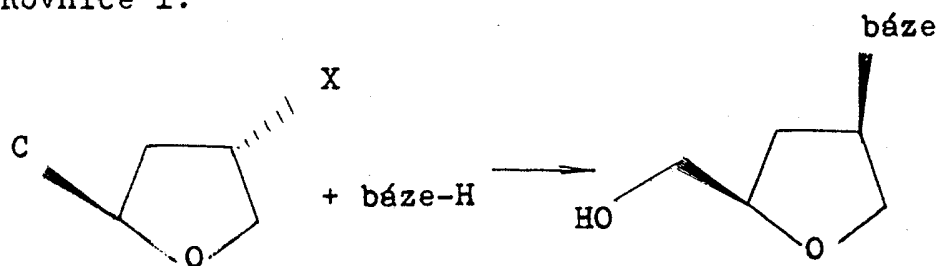
Sloučeninu vzorce IV lze připravit také podle následujícího reakčního schématu:

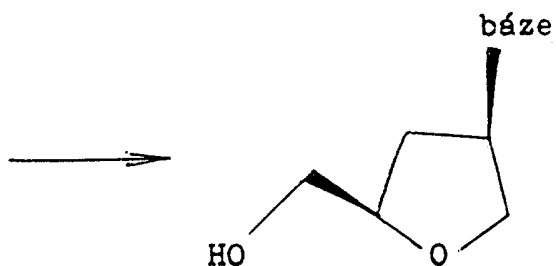


Při tomto reakčním schématu se tosylacetonid nechá reagovat se směsí kyseliny octové a methanolu za vzniku směsi methylglykosidu, dimethylacetalu s otevřeným kruhem a žádaného produktu vzorce IVd. Po několikadenním míchání této směsi se dosáhne úplné přeměny za vzniku dimethylacetaltetrahydrofuranu vzorce IVd. Tato nečištěná sloučenina se potom za obvyklých podmínek tosyluje, přičemž se získá dimethylacetaltosylát vzorce IVe, který se potom přemění na sloučeninu vzorce IVc kyselou hydrolyzou a redukcí natriumborhydridem. V tomto schématu jsou sloučeniny vzorce IVd a IVe novými meziprodukty. Sloučenina vzorce IV se může používat k výrobě většího počtu nukleosidů, včetně sloučeniny vzorce Ia a Ib podle dvou zásadních postupů.

První možnost spočívá v přímém vytěsnění odštěpitelné skupiny z isodideoxycukru nukleobází tak, jak je to znázorněno v rovnici 1. Syntéza karbocyklických analogů nukleosidů (zejména derivátů adeninu) tímto typem reakce je popsána v literatuře. Tato metoda se však nezdá vhodnou k použití.

Rovnice 1:

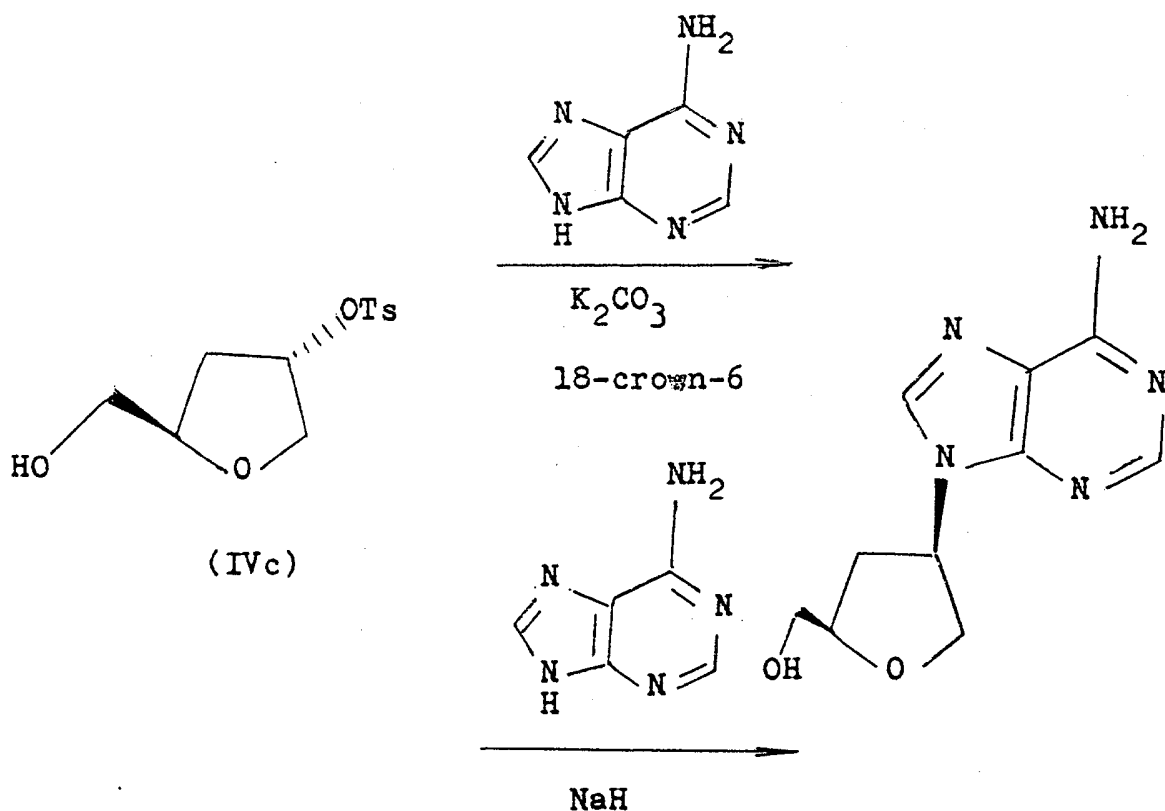




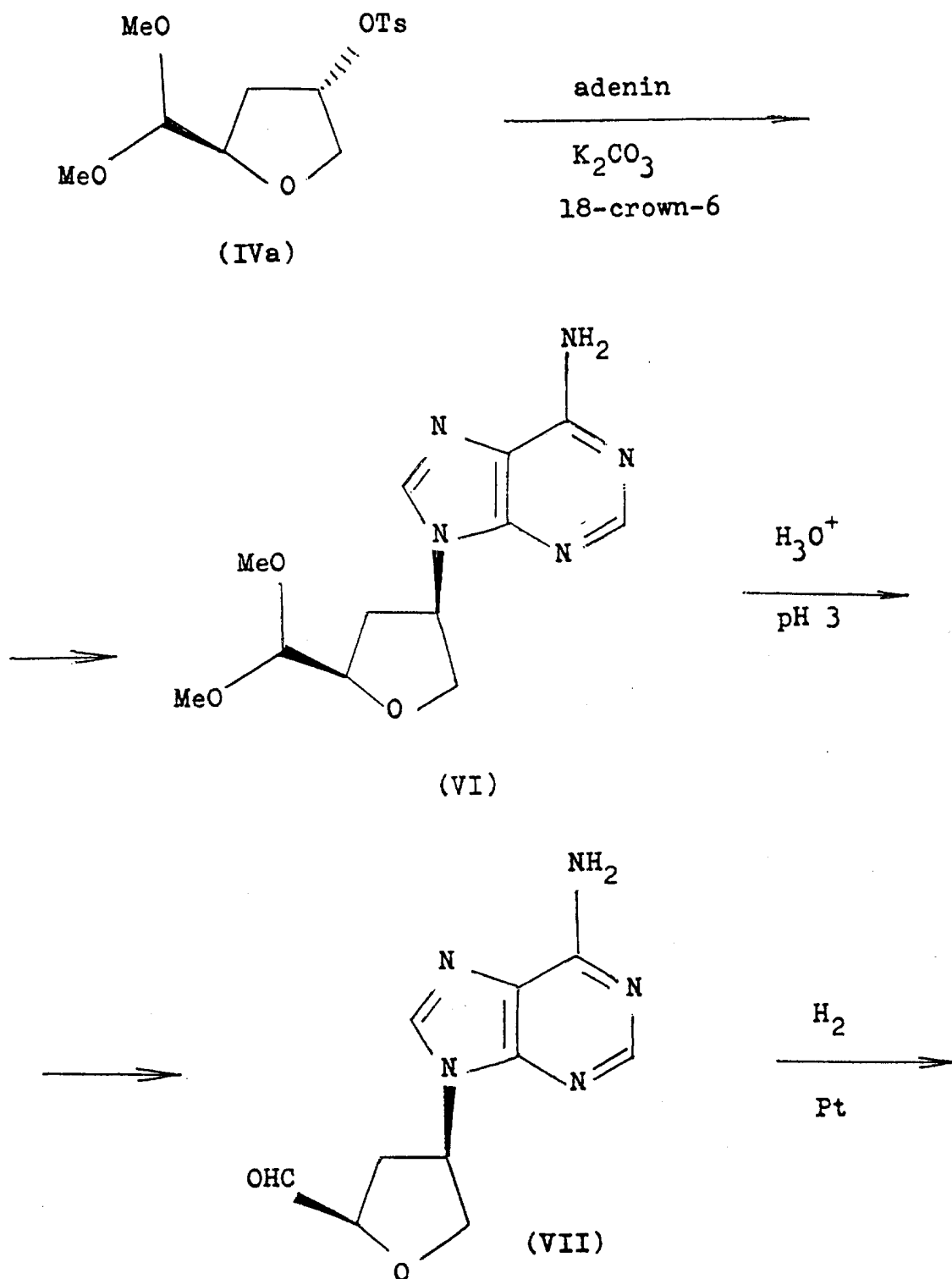
X = odštěpitelná skupina

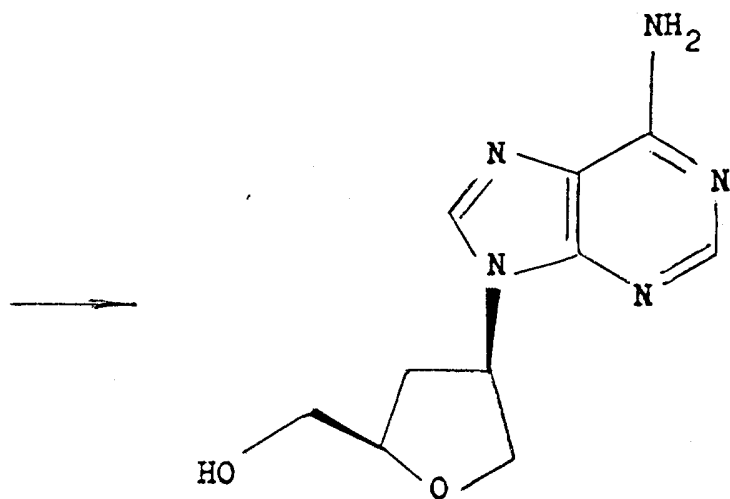
C = $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo chráněný prekursor této skupiny

Tak například lze sloučeninu vzorce Ia, tj. Isodda, syntetizovat tím, že se nechá reagovat sloučenina vzorce IVc buď s adeninem, uhličitánem draselným a činidlem fázového přenosu, jako je 18-crown-6 nebo se sodnou solí adeninu, jak je znázorněno níže.



Sloučenina vzorce IVe se může používat k výrobě
sloučeniny vzorce I podle následujícího schématu:

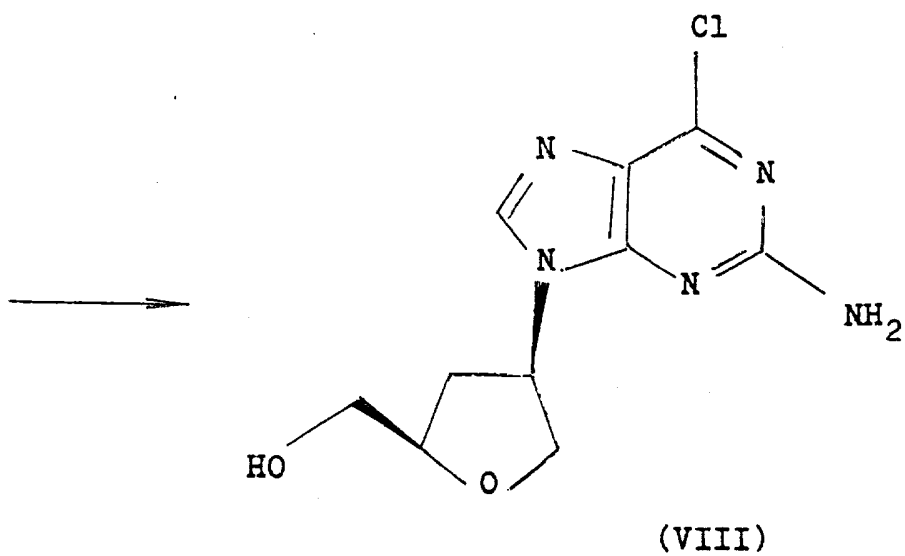
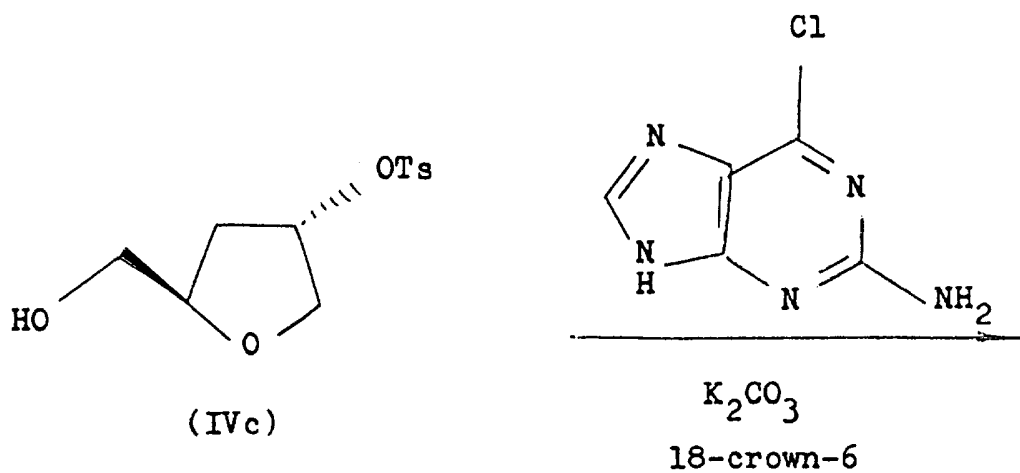




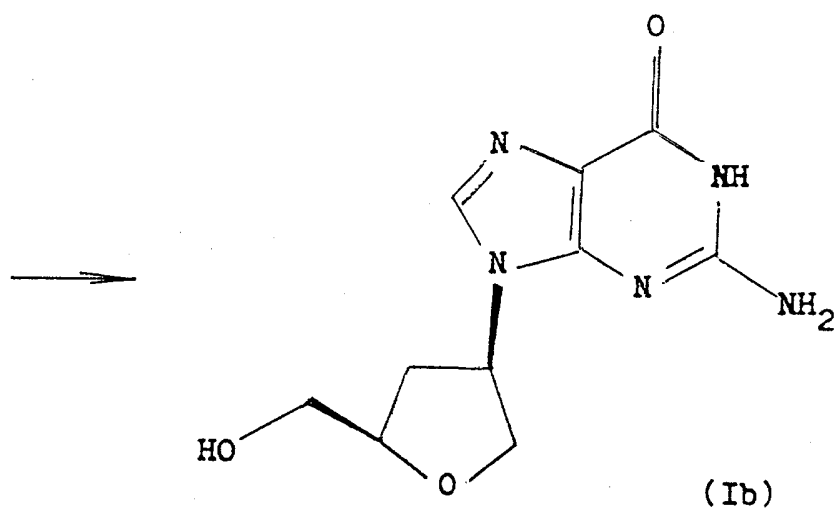
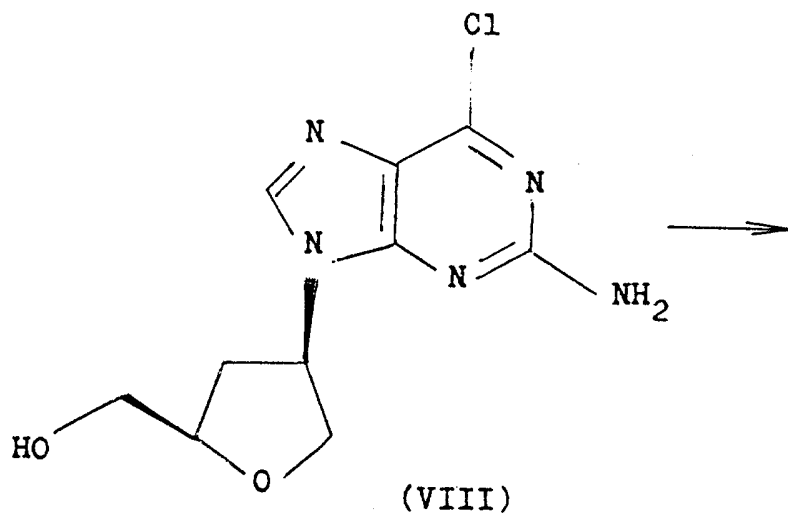
(Ia)

Ve shora uvedeném reakčním schématu se uvádí v reakci adenin, uhličitan draselný a 18-crown-6 s dimethylacetalisocukrem za vzniku Iso-ddA-acetalu vzorce VI. Dimethylacetal se potom hydrolyzuje působením roztoku kyseliny šťavelové na aldehyd vzorce VII. Po neutralizaci se nestálý aldehyd ihned nechá reagovat katalyticky za vzniku Iso-ddA vzorce Ia. V tomto reakčním schématu jsou sloučeniny vzorců IVe, VI a VII novými meziprodukty.

Sloučenina vzorce Ib se může připravovat rovněž podle shora uvedených obecných metod. Sloučenina vzorce IV se nechá reagovat nejdříve s 2-amino-6-chlorpurinem, obvyklým katalyzátorem fázového přenosu, jako je 18-crown-6, a uhličitanem draselným za vzniku nového 2-amino-6-chlorpurinisodideoxynukleosidu vzorce VIII.

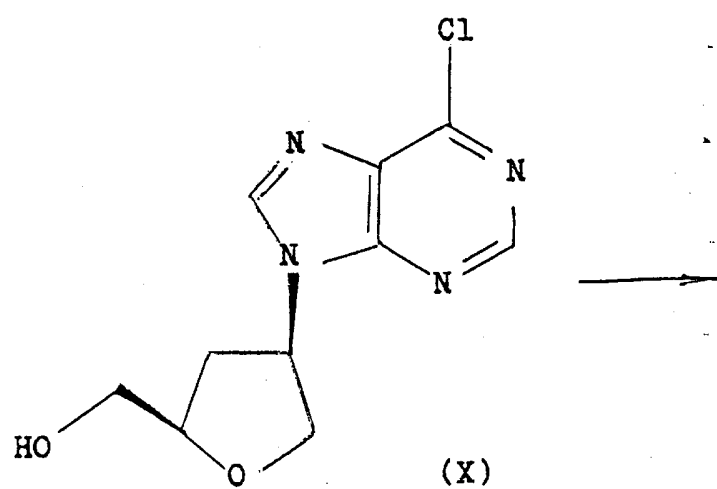
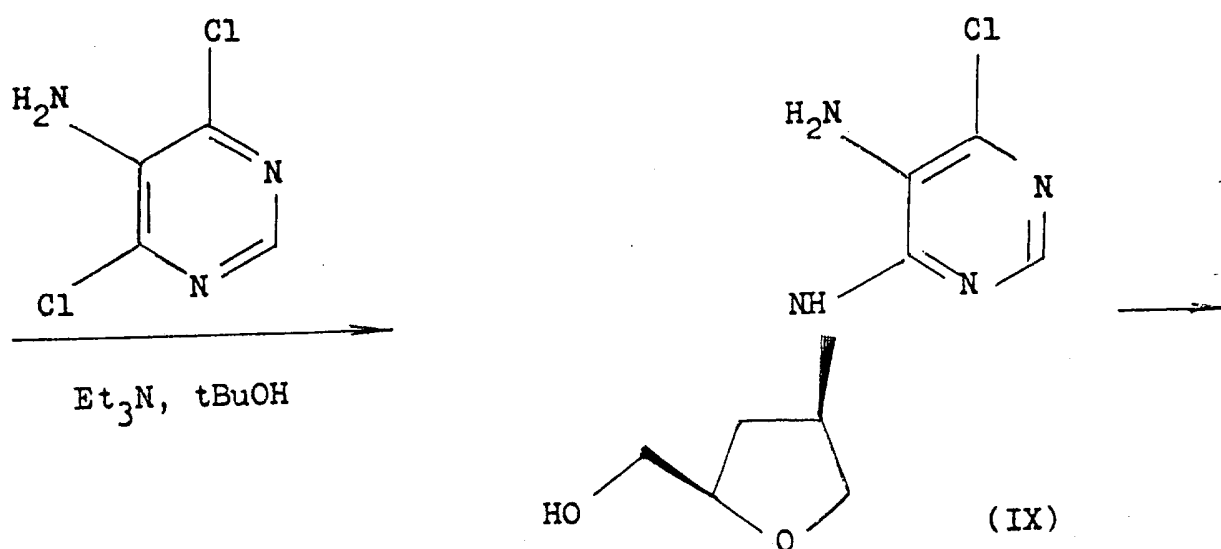
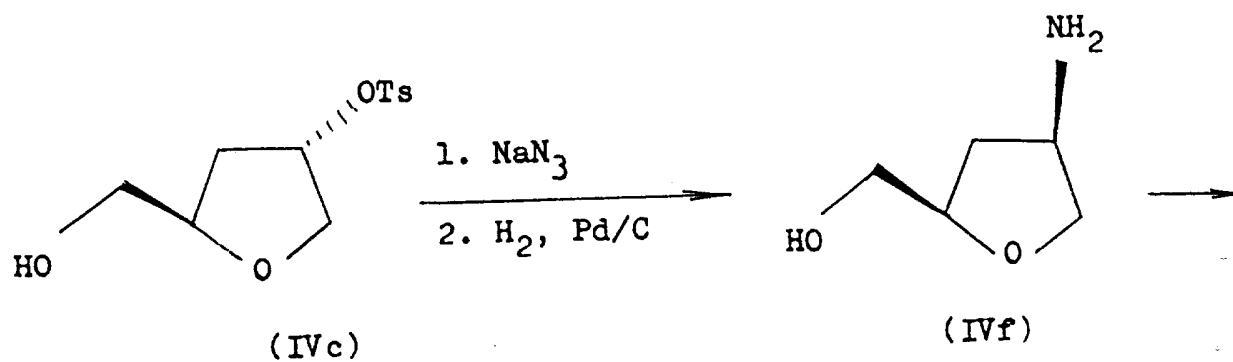


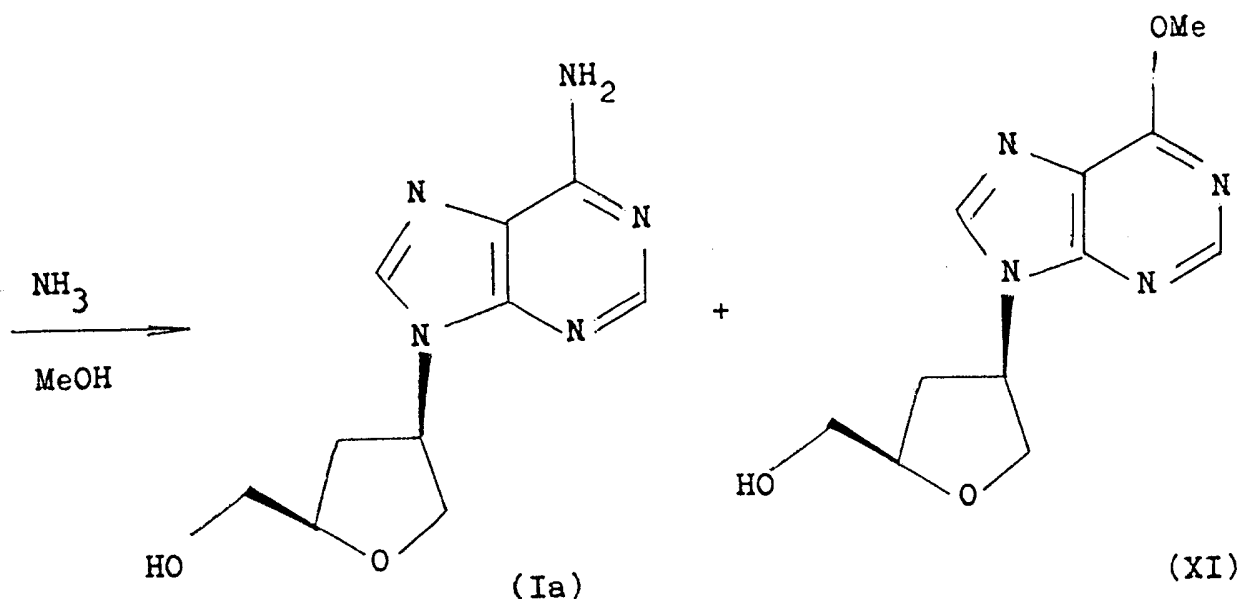
Tato sloučenina se poté převede na sloučeninu vzorce Ib buď za kyselých nebo za bázičských podmínek, například zahříváním v přítomnosti chlorovodíku.



V tomto schématu je sloučenina vzorce VIII novým meziproduktem.

Isomerní dideoxynukleosidy podle předloženého vynálezu se mohou vyrábět také podle klasické metody, při které se nukleobáze vystaví z aminu.



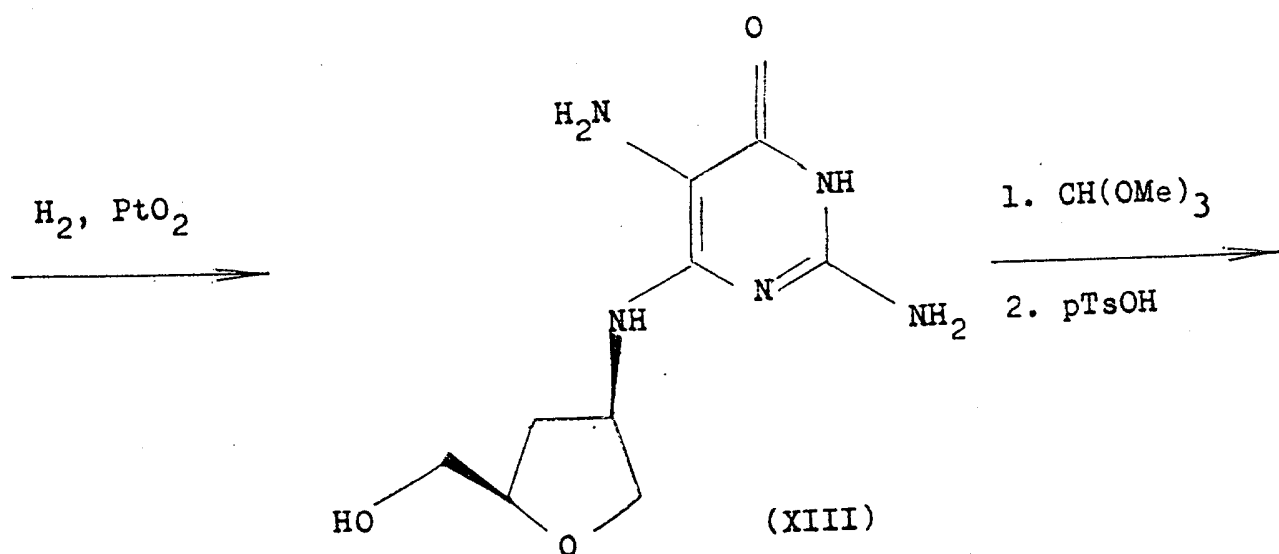
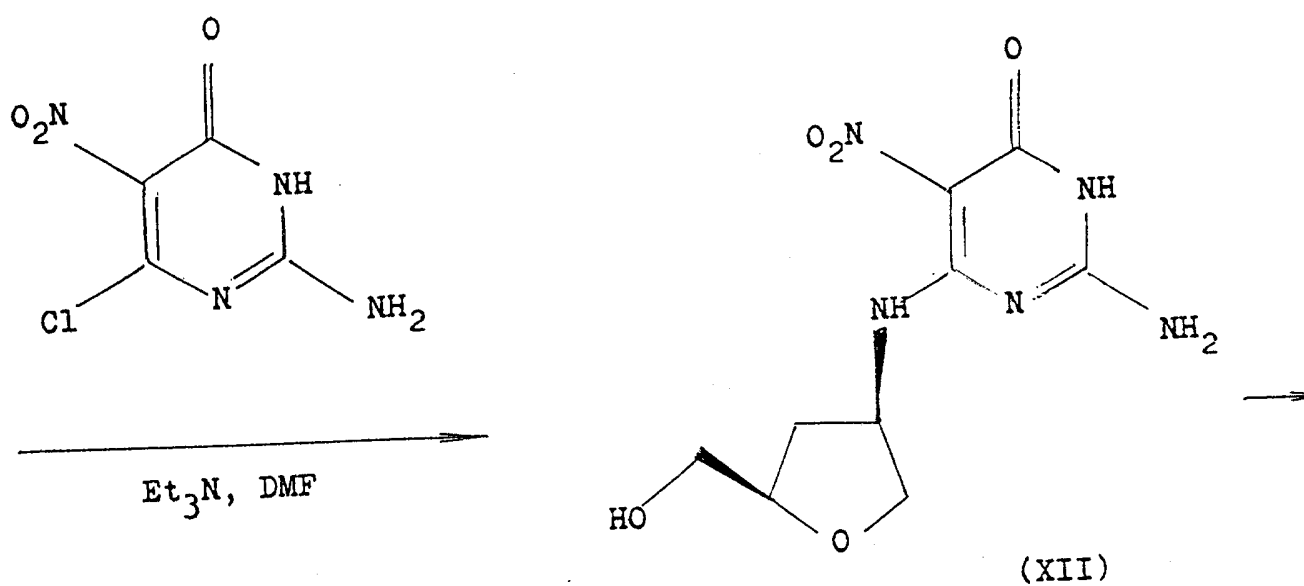
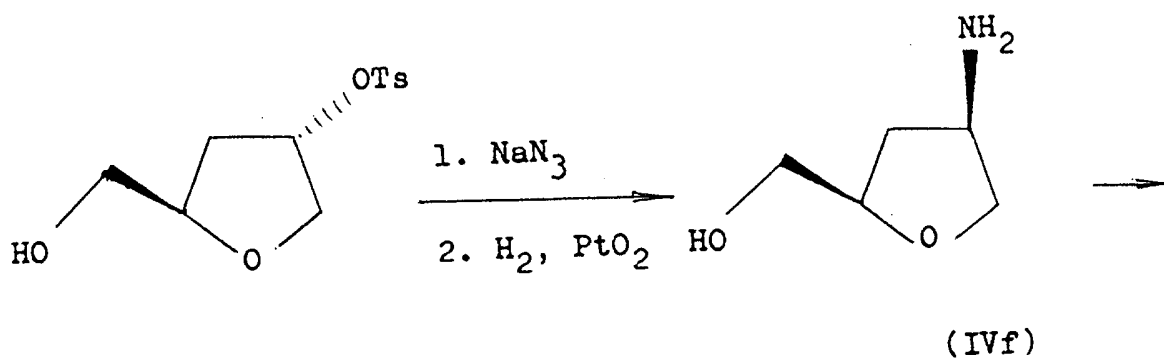


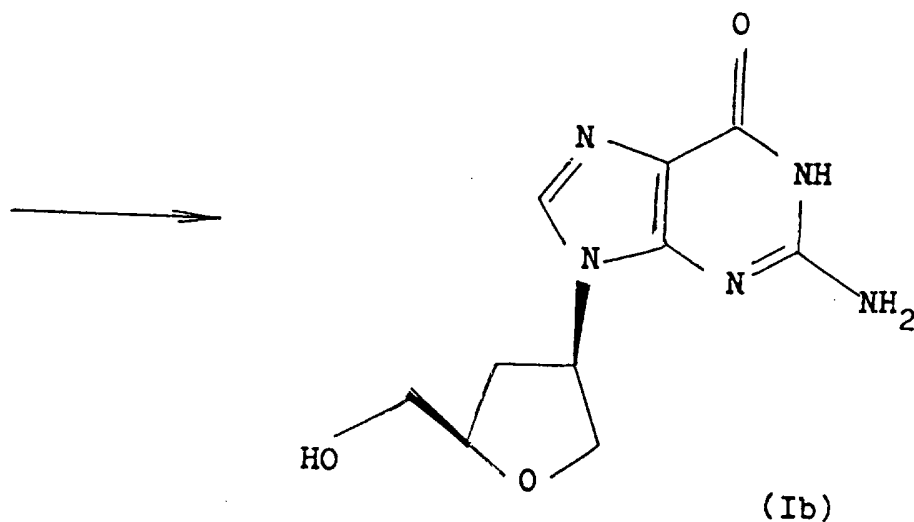
Podle shora uvedeného reakčního schematu se nechá sloučenina vzorce IVc reagovat s azidem sodným. Získaná sloučenina se hydrogenuje v přítomnosti paladia na uhlí na odpovídající amin vzorce IVf. Reakce tohoto aminu s 5-amino-4,6-dichlorpyrimidinem v přítomnosti báze skýtá derivát pyrimidinu vzorce IX, který se pak kondenzací s dimethoxymethylacetátem převede na adukt purinu vzorce X. Poté následuje eliminace vyvolaná působením kyseliny za vzniku 6-chlorpurinisodideoxynukleosidu vzorce X. Následující působení methanolickým roztokem amoniaku skýtá Iso-ddA vzorce Ib společně se sloučeninou vzorce XI. V tomto reakčním schématu jsou sloučeniny vzorců IX, X a XI novými meziprodukty.

Iso-ddG lze rovněž syntetizovat ze sloučeniny vzorce IVf postupnou výstavbou nukleobáze, jak je znázor-

něno níže. Reakce sloučeniny vzorce IVf s 2-amino-6-chlor-4(3H)-pyrimidinonem v přítomnosti triethylaminu skýtá pyrimidinon vzorce XII. Katalytická redukce sloučeniny vzorce XII v přítomnosti oxidu platičitého skýtá aminopyrimidinon vzorce XIII. Reakcí sloučeniny vzorce XIII s triethylorthoformiátem a kyselinou se získá IsoddG Ib. Sloučeniny vzorců XII a XIII jsou novými mezi-produkty.

Deriváty sloučeniny vzorce I, které jsou substituovány na aminoskupině a hydroxylové skupině, se mohou získat jednoduchým způsobem ze sloučeniny vzorce I reakcí s anhydridy obecného vzorce $(ArCO)_2O$, $(ArCH_2CO)_2O$ a $(RCO)_2O$, přičemž $(ArCO)_2O$ představují anhydridy aromatické kyseliny, jako anhydrid benzoové kyseliny, $(ArCH_2CO)_2O$ představují ^{anhydridy} aralifatické kyseliny, jako anhydrid fenyl-octové kyseliny a $(RCO)_2O$ představují anhydridy alifatických kyselin. Takto získaným produktem je ester-amid-derivát sloučeniny obecného vzorce I. Selektivní parciální hydrolyza těchto derivátů působením triethylaminu nebo za alkalických podmínek skýtá žádanou parciálně substituovanou sloučeninu vzorce I.





Sloučeniny vzorce I se mohou používat k léčení infekcí způsobovaných retroviry, zejména HIV, přičemž se infikovanému organismu aplikuje sloučenina vzorce I nebo některá z jejich farmaceuticky použitelných solí v množství postačujícím k inaktivaci viru.

Další dideoxynukleosidy, jako 2,3-dideoxyadenosin a 2,3-dideoxyinosin, vykazují rovněž účinnost proti retrovirům potlačováním reversní transkriptázy. Terapeutické využití těchto sloučenin je však omezeno jejich rychlým odbouráváním vazby cukr-báze. Předložený vynález se týká isomerů 2,3-dideoxynukleosidu, které obsahují stabilnější nukleosidovou vazbu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat každým vhodným způsobem aplikace, včetně perorální, místní a parenterální aplikace, jako je subkutánní, intravenosní, intramuskulární nebo intradermální aplikace.

I když se sloučenina vzorce I může aplikovat samotná, je výhodné, používá-li se ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky podle vynálezu obsahují tuto sloučeninu společně s jednou nebo s několika použitelnými nosnými látkami a popřípadě společně s dalšími terapeutickými prostředky. Farmaceutické nosné látky musí být použitelné v tom smyslu, že jsou snášitelné s dalšími látkami obsaženými v takovýchto přípravcích a pacientům neškodí.

Přípravky podle vynálezu pro perorální aplikaci se mohou vyskytovat v jednotkách, jako jsou kapsle, sáčky nebo tablety, které obsahují vždy určité množství sloučeniny vzorce I nebo ve formě prášku nebo granulí, ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině nebo ve formě emulze oleje ve vodě nebo emulze typu voda v oleji. Sloučeniny vzorce I mohou být přítomny také ve formě bolu, lektvaru nebo pasty.

Tablety se mohou vyrábět lisováním suché nebo zvlhčené směsi a například přidáním hydroxypropylmethylcelulózy se mohou získat v proměnných množstvích s kontrolovaným profilem uvolňování účinné složky.

Vhodnými přípravky pro parenterální aplikaci jsou vodné a nevodné isotonické, sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidační prostředky, pufry, bakteriostatika a prostředky k dosažení isotonie. Tyto

přípravky mohou být přítomny také v lyofilizovaném stavu (vysušené vymrazením), ze kterého se mohou převádět bezprostředně před upotřebením na sterilní injekční roztoky.

Vynález blíže objasňují následující příklady. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

P ř í k l a d 1

K roztoku 40 g 1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-xylofuranosy ve 125 ml methylenchloridu se přidá 40 ml absolutního pyridinu. Roztok se ochladí na teplotu -5°C a pod atmosférou dusíku se v průběhu 30 minut přidá roztok 44,2 g tosylchloridu ve 100 ml methylenchloridu. Směs se míchá přes noc, přičemž se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti, potom se přidá 500 ml methylenchloridu a reakční směs se promyje jedenkrát 600 ml vody, dvakrát 400 ml vody a konečně jedenkrát 400 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Po dalším vysoušení přes noc při $23^{\circ}\text{C}/933\text{ Pa}$ za účelem odstranění zbylého pyridinu se ve formě pevné látky získá 71 g surového produktu. Tato látka se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá hexan až do vzniku zákalu. Směs se pak ponechá přes noc při teplotě 0°C .

Pevná látka se odfiltruje, promyje se hexanem a vysuší se na vzduchu. Získá se 52,4 g 1,2-O-(1-methylethyliden)-5-O-p-(tolylsulfonyl)- α -D-xylofuranosy ve formě bílé pevné látky. Druhá frakce se získá odpařením matečných louhů v celkovém množství 5,7 g. Výtěžek 80 % teorie.

K roztoku 58,1 g 1,2-O-(1-methylethyliden)-5-O-p-(tolylsulfonyl)- α -D-xylofuranosy a 1 litru 1,2-dichlorethanu se přidá 361 g thiokarbonyldimidazolu. Žlutý roztok se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, poté se přidá dalších 4,2 g thiokarbonyldimidazolu a reakční směs se zahřívá další hodinu. Potom se reakční směs ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Oranžový zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,4 litru vody. Organická fáze se oddělí, promyje se 700 ml vody a potom 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Získá se 91 g 4-methylbenzensulfonátu 3-O-(1H-imidazol-1-thiokarbonyl)-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-xylofuranosy (sloučenina III) ve formě oranžové pevné látky.

P ř í k l a d 2

600 ml absolutního toluenu se pod atmosférou argonu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a poté se přidá 27,1 ml tri-n-butylcínhydridu a 50 mg AIBN. Tento roztok se v průběhu 1 hodiny smísí s roztokem 30,3 g sloučeniny získané v příkladu 1 v 600 ml absolutního toluenu. Po dalších

dvou hodinách zahřívání se za dalšího zahřívání přidají podíly roztoku 9 ml tri-n-butylcínhydridu a 50 mg AIBN až již podle chromatografie na tenké vrstvě není přítomna žádná výchozí látka (asi o 1 hodinu později). Po ochlazení se toluen odpaří, zbytek se rozdělí mezi 1 litr acetonitrilu a 800 ml hexanu, acetonitrilová fáze se odpaří a 27,3 g zbytku se rozpustí v minimálním objemu směsi sestávající z 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu. Směs se filtruje přes silikagel a jako elučního činidla se používá směsi sestávající z 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu. Po odpaření elučního činidla se zbytek rozpustí v malém objemu etheru a k získanému roztoku se přidá petrolether, až se roztok zakalí. Po ochlazení na lázni tvořené pevným oxidem uhličitým a po ponechání reakční směsi přes noc při teplotě 0 °C se získá 9,3 g 4-methylbenzensulfonátu 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-erythropentofuranosy ve formě bílé pevné látky. Další 4 g produktu se získají z matečného louhu (výtěžek 61 %).

Roztok 12 g 4-methylbenzensulfonátu 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-erythropentofuranosy v 60 ml absolutního methylenchloridu se ochladí pod atmosférou dusíku na teplotu -78 °C. K roztoku se potom pozvolna přidají 4 ml 1,3-propanedithiolu a potom 5 ml bortrifluoridetherátu. Směs se míchá 40 hodin při teplotě -78 °C, potom se k ní přidá 200 ml methylenchloridu, dvakrát se promyje vždy 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Slabě zbarvený olej se čistí sloupcovou chromatografií za použití

směsi tvořené 50 % ethylacetátu a 50 % hexanu jako elučního činidla. Získá se 7 g (2S,4R)-4-(1,3-dithian-2-yl)-1,2,4-butantriol-1-O-(4-methylbenzensulfonátu) (sloučenina V) ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 50 % nebo 90 %, vztaženo na výchozí látku, která byla získána nazpět). Nazpět bylo získáno 5,3 g výchozí látky.

P ř í k l a d 3

K roztoku 7 g sloučeniny V ve 20 ml methylenchloridu se přidají 4 ml pyridinu, směs se míchá přes noc, potom se přidá 50 ml methylenchloridu a směs se extrahuje 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek (sloučenina IVa) se rozpustí v 10 ml methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 5,5 g tosylchloridu ve 3 ml pyridinu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po zředění 100 ml methylenchloridu se směs promyje 25 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se a zfiltruje se. Odpařením filtrátu a chromatografováním za použití směsi 30 % ethylacetátu a 70 % hexanu jako elučního činidla se získá 4,2 g (2R)-trans-tetrahydro-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-furanol-4-methylbenzensulfonátu (sloučenina IVb) ve formě bezbarvého oleje. MS 360 (M^+).

P ř í k l a d 4

Směs 1 g (2R)-trans-tetrahydro-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-furanol-4-methylbenzensulfonátu, 1,66 g chloridu rtuťnatého

a 1,32 g oxidu rtuťnatého v 25 ml směsi 80 % acetonitrilu a vody se zahřívá 5 hodin na teplotu 80 °C. Roztok se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a filtrát se částečně zbaví acetonitrilu. Zbytek se zředí směsí 50 % methanolu a 50 % vody (10 ml), ochladí se na teplotu 0 °C a potom se přidá 100 mg natriumborhydridu. Po 15 minutách míchání při teplotě 0 °C se roztok zahustí, zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a roztok chloridu sodného, organická fáze se oddělí, vysuší se, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získaný olej se čistí chromatografickým za použití směsi 60 % ethylacetátu a 40 % hexanu jako elučního činidla. Získá se 530 mg (2R-trans)-tetrahydro-4-[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]-2-furan-methanolu (sloučenina IVc) ve formě oleje, který ochlazením ztuhne. Hmotové spektrum MS 241 ($M^+ - CH_2OH$).

P ř í k l a d 5

4-methylbenzensulfonátu/
Roztok 40 g/3-deoxy-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-erythropentofuranosy v 800 ml 1% (procenta objemová) kyseliny octové v methanolu se zahřívá 3 dny na teplotu 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se hodnota pH roztoku upraví přidáním roztoku methoxidu sodného na 6,0. Směs se potom odpaří za sníženého tlaku k suchu, přičemž se získá (3S-trans)-tetrahydro-5-dimethoxymethyl-3-furanol (sloučenina IVd) ve formě pěnovité pevné látky. Tato látka se smísí se 160 ml absolutního pyridinu a 50 g tosylchloridu a směs se míchá 15 hodin při teplotě 0 °C. Směs se potom vylije do 400 ml ledové

vody, dvakrát se extrahuje vždy 400 ml methylenchloridu a methylenchloridový roztok se postupně promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou. Oranžový roztok se potom odpaří k suchu, přičemž se získá 35,7 g (3S-trans)-tetrahydro-5-dimethoxymethyl-3-furanol-4-methylbenzensulfonátu (sloučenina IVe) ve formě pohyblivé kapaliny (výtěžek 93 % teorie).

IVd: NMR spektrum (200 MHz, deuterochloroform): hodnoty δ
2,00 (m, 2H), 3,45 (s, 6H), 3,78, 3,96 (AB ABX, 2H,
 $J_{AB} = 9\text{Hz}$, $J_{AX} = 2\text{Hz}$, $J_{BX} = 4\text{Hz}$), 4,29 (m, 2H),
4,54 (m, 1H).

P ř í k l a d 6

Směs 10,0 g sloučeniny IVe, 50 ml trifluoroctové kyseliny a 80 ml dioxanu se zahřívá 5 hodin na teplotu 80 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok upraví přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného na pH 7, přidá se 1,2 g natriumborhydridu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom částečně odstraní a zbytek se třikrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se, filtrát se odpaří a chromatografuje se za použití směsi 60 % ethylacetátu a 40 % hexanu jako elučního činidla. Získá se 3,6 g nezreagované výchozí látky a 2,7 g (2R-trans)-tetrahydro-4-[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]-2-furanmethanolu (sloučenina IVc).

P ř í k l a d 7

50 mg adeninu, 100 mg uhličitanu draselného, 97 mg 18-crown-6 a 10 ml dimethylformamidu se míchá 30 minut pod atmosférou argonu při teplotě místnosti. K tomuto roztoku se přikape roztok 100 mg (2R-trans)-tetrahydro-4-[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]-2-furanmethanolu (sloučenina IVc) ve 2 ml dimethylformamidu za míchání. Získaná směs se zahřeje na teplotu 80 °C a při této teplotě se míchá přes noc. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se pevný zbytek čistí chromatografickým za použití směsi 10 % methanolu a 90 % methylenchloridu jako elučního činidla. Izolovaný materiál se dále čistí vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reversní fází za použití gradientové eluce směsí acetonitrilu a vody. Získá se 25 mg (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanolu (sloučenina Ia). Analyticky čistý preparát krystaluje z methanolu (teplota tání 183 až 185 °C; $[\alpha]_D = + 47,91$ ($c = 0,67$, methanol)).

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (methanol) 260 nm ($\epsilon = 13990$);

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 1) 210 nm ($\epsilon = 19700$), 259 nm ($\epsilon = 13600$).

P ř í k l a d 8

2,14 g adeninu, 4,37 g uhličitanu draselného, 417 mg 18-crown-6 a 400 ml dimethylformamidu se míchá 30 minut pod atmosférou argonu při teplotě místnosti. K této míchané směsi se přikape roztok 5 g 4-methylbenzensulfonátu (3S-trans)-

-tetrahydro-5-(dimethoxymethyl)-3-furanolu (sloučenina IVe) ve 100 ml dimethylformamidu. Získaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C a při této teplotě se míchá přes noc. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se získá pevný zbytek. Ten se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 7 % methanolu a 93 % methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, přičemž se získá 3,0 g (3R-cis)-9-[tetrahydro-5 (dimethoxymethyl)-3-furanyl]-9H-purin-6-aminu (sloučenina VI) o teplotě tání 144 až 146 °C.

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (methanol) 214 nm ($\epsilon = 18890$), 258 nm ($\epsilon = 14100$);

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 1) 208 nm ($\epsilon = 20000$), 258 nm ($\epsilon = 13780$);

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 13) 259 nm ($\epsilon = 14120$).

P ř í k l a d 9

Roztok 150 mg sloučeniny IVc ve 3 ml absolutního dimethylformamidu se ochladí na teplotu -5 °C a poté se přidá 90 mg azidu sodného. Roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti a pak se zahřívá 5 hodin na teplotu 70 °C. Po odstranění dimethylformamidu se zbytek rozdělí mezi 50 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vodné fáze se spojí, znovu se promyje ethylacetátem, všechny organické frakce se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a filtrát se odpaří. Získaný produkt se

hydrogenuje v přítomnosti 5 ml předběžně vysušeného methanolu a 15 mg 10% paladia na uhlí po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo z filtrátu se odpaří. Získá se 54 mg (2R-cis)-4-aminotetrahydro-2-furanmethanolu ve formě bezbarvého oleje. Hmotové spektrum: MS 99 ($M^+ - H_2O$).

P ř í k l a d 10

Směs 184 mg (2R-cis)-4-aminotetrahydro-2-furanmethanolu, 770 mg 5-amino-4,6-dichlorpyrimidinu, 0,44 ml triethylaminu a 16 ml terc.butylalkoholu se zahřívá pod atmosférou argonu 72 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se těkavé látky odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 50 % ethylacetátu a 50 % hexanu jako elučního činidla. Získá se 220 mg (2R-cis)-4-[(5-amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)amino]tetrahydro-2-furanmethanolu (sloučenina IX).

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (methanol) 206 nm, 265 nm, 295 nm;

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 1) 204 nm, 304 nm.

P ř í k l a d 11

Roztok 220 mg sloučeniny IX a 5 ml diethoxymethylacetátu se zahřívá 120 hodin na teplotu 100 °C. Těkavé látky

se potom odpaří a ke zbytku se přidá 5 ml toluenu a 5 mg p-toluensulfonové kyseliny. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, poté se toluen odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 10 % methanolu a 90 % methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 109 mg (2R-cis)-4-(6-chlor-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanol (sloučenina X) ve formě bílé pevné látky.

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (methanol) 264 nm;

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 1) 265 nm.

P ř í k l a d 12

Roztok 73 mg (2R-cis)-4-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-tetrahydro-2-furanmethanolu v 15 ml směsi 16 % čpavku a methanolu se nechá reagovat 96 hodin v autoklávu z ušlechtilé oceli. Po odpaření rozpouštědla a sloupcové chromatografii za použití směsi 10 % methanolu a 90 % methylenchloridu jako elučního činidla se získá 20 mg (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanolu (sloučenina Ia) a 38 mg (2R-cis)-tetrahydro-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-furanmethanolu (sloučenina XI) ve formě bílé pevné látky

XI: UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (methanol) 249 nm;

UV spektrum: $\lambda_{\max}$ (pH 1) 250 nm.

P ř í k l a d 13

Směs 63 mg 2-amino-6-chlorpurinu, 100 mg uhličitanu draselného, 97 mg 18-crown-6 a 10 ml dimethylformamidu se míchá pod atmosférou argonu 60 minut při teplotě místnosti. Potom se za míchání přikape roztok 100 mg (2R-trans)-tetrahydro-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy-2-furanmethanolu ve 2 ml dimethylformamidu. Získaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C a při této teplotě se míchá přes noc. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se pevný zbytek čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 5 % methanolu a 95 % methylenchloridu jako elučního činidla. Izolovaný materiál se dále čistí vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reversní fází gradientovou elucí systémem acetonitrilu a vody. Získá se 30 mg (2R-cis)-4 (2-amino-6-chlor-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanolu (sloučenina VIII) ve formě bílé pevné látky.

UV spektrum: λ_{max} (ethanol) 221 nm, 240 nm, 303 nm.

P ř í k l a d 14

Roztok 4,35 g (3R-cis)-9-[tetrahydro-5-(dimethoxymethyl)-3-furanyl]-9H-purin-6-aminu ve 200 ml 0,1M roztoku kyseliny šťavelové se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Získá se (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furankarbaldehyd (sloučenina VII). Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok obsahující sloučeninu VII zneutrlizuje 1N roztokem hydroxidu sodného. K získané směsi se přidá 50 mg oxidu platičitého a směs se míchá 48 hodin pod atmosfé-

rou vodíku. Po filtraci, odpaření filtrátu a čištění sloupcovou chromatografií za použití směsi 5 % methanolu a 95 % methylenchloridu jako elučního činidla se získá 2,0 g (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanolu (sloučenina Ia) ve formě bílé pevné látky. Tento produkt lze popřípadě dále čistit překrystalováním z methanolu.

P ř í k l a d 15

Roztok 170 mg (2R-cis)-4-(2-amino-6-chlor-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanolu ve 25 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zneutralizuje přidáním 40% roztoku hydroxidu draselného a poté se odpaří až do vzniku bílé pevné látky. Čištěním vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reversní fází gradientovou elucí systémem acetonitril a voda se získá 65 mg (3R-cis)-2-amino-1,9-dihydro-9-[tetrahydro-5-(hydroxymethyl)-3-furanyl]-6H-purin-6-on (sloučenina Ib) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 229 až 230 °C.

UV spektrum: λ_{max} (pH 0) 205 nm, 253 nm, 278 nm;

UV spektrum: λ_{max} (pH 6) 252 nm, 27M nm;

UV spektrum: λ_{max} (pH 13) 255 nm, 268 nm.

P ř í k l a d 16

427 mg (2R-cis)-4-aminotetrahydro-2-furanmethanolu, 540 mg 2-amino-5-nitro-6-chlor-4(3H)pyrimidinonu, 3,5 ml triethylaminu a 5 ml dimethylformamidu se zahřívá 6 hodin na

teplotu 60 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, načež se reakční směs odpaří v přítomnosti silikagelu, přičemž produkt se přenesse na sloupec silikagelu a vymývá se nejdříve směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 5 : 1 a potom směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 3 : 1. Získá se 730 mg sloučeniny XII. K 200 mg sloučeniny XII se přidá 75 mg oxidu platičitého a 50 ml roztoku kyseliny mravenčí a methanolu v poměru 1 : 3 (objem/objem) a směs se hydrogenuje 48 hodin při tlaku vodíku 0,375 MPa. Po filtraci a odpaření filtrátu se získá sloučenina vzorce XIII. Ke zbytku se přidá 5 ml dimethylformamidu, 5 ml triethylorthoformiátu a 200 mg p-toluensulfonové kyseliny a směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 80 °C. Poté se roztok odpaří a míchá se 4 hodiny s 10 ml 0,5N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Po neutralizaci a odpaření směsi a po čištění se získá sloučenina Ib.

P ř í k l a d 17

Sloučeniny Ia a Ib se testují na svůj účinek proti viru HIV metodou, kterou popsali Mitsuya a další v Proc. Nat'l Acad. Sci., USA, 83:1911 (1986).

Buňky se uvedou do vzájemného styku buď se sloučeninou Ia, sloučeninou Ib nebo s 3-azido-2,3-dideoxythymidinem (AZT) a stanoví se počet přežívajících buněk po 7 dnech.

Výsledky jsou znázorněny na obr. 1. Na osách y se udává počet živých buněk ($\times 10^5$); na osách x se udává koncentrace (μmol). Černé sloupce představují přežívající, ošetřené buňky.

za přítomnosti viru HIV (HTLV-III). Světlé sloupce představují přežívající, ošetřené buňky v nepřítomnosti viru.

Sloučeniny Ia a Ib vykazují účinnost proti viru HIV, která je ekvivalentní účinku známých terapeutik s antiretrovirovou účinností, které jsou in vivo účinné proti viru HIV, jako je zejména AZT.

P ř í k l a d 18

Testování sloučenin Ia a Ib na účinek proti viru HIV při systému ELISA

Test ELISA (Enzyme Linked Immuno-absorbant Assay) se používá ke stanovení antivirové účinnosti sloučeniny Ia a Ib proti viru HIV, přičemž se růst viru v $CD4^+$ T-lymfocytech stanovuje důkazem antigenu, který přechází do supernatantu tkáňové kultury infikovaných buněk.

Přípravky viru s vysokým titrem (HIV, HTLV III, kmen RF) se získají pomocí buněk H9 v systému RPMI 1640, který byl doplněn 10% fetálním telecím sérem, 100 m.j./ml penicilinu a 100 μ g streptomycinu. Buněčná drť se odstraní odstředováním při nízkých otáčkách a supernatant se uchovává při teplotě -70°C až do upotřebení. Použitou produkční buňkou byla T-buněčná linie C8166 $CD4^+$, která je zvláště citlivá vůči infekcím HIV. Buňky se inkubují 10 $TCID_{50}$ HIV/HTLV III(RF) 90 minut při teplotě 37°C a potom se třikrát promyjí PBSA. Alikvótní části (2×10^5 buněk) se inkubují v 1,5 ml živné půdy ve zkumavkách o obsahu 6 ml při teplotě 37°C . 72 hodin po infekci

se supernatanty z buněčných kultur ihned testují na antigen HIV.

Pro důkaz antigenu se používá metody ELISA (Coulter, Luton, GB). Testy se provádějí za použití supernatantů z infikovaných buněčných kultur podle předpisu výrobce. U každé řady testů se berou v úvahu odpovídající pozitivní a negativní interní kontroly společně s kontrolou ze supernatantu neinfikovaných buněk. Desky kultur se vyhodnocují za použití odpovídajícího spektrofotometrického detekčního systému.

Výsledky testu ELISA za použití sloučeniny Ia a ddA (známý prostředek proti viru HIV) jsou uvedeny níže:

<u>IC₅₀ (μmol)</u>	<u>sloučenina</u>
3 - 10	Ia
1 - 3	ddA

Sloučenina Ia vykazuje v tomto systému antivirovou účinnost, která je srovnatelná se známým prostředkem proti viru HIV ddA.

P ř í k l a d 19

Složení tablet pro sloučeninu Ia a Ib

A. Tablety s obsahem 0,05 mg účinné látky

složení	mg/tableta
1. sloučenina Ia nebo sloučenina Ib	0,05
2. bezvodá laktóza	94,00
3. oxid železa černý	0,15
4. mikrokrytalická celulóza (Avicel PH-102)	25,00
5. Croscarmellose Natrium, typ A (Ac-Di-Sol)	5,00
6. hořečnatá sůl kyseliny stearové	<u>0,80</u>
celkem	125,00 mg

B. Tablety s obsahem 2 mg účinné složky

složení	mg/tableta
1. sloučenina Ia nebo sloučenina Ib	2,00
2. bezvodá laktóza	147,00
3. oxid železitý pro kosmetické účely žlutý	0,40
4. mikrokrytalická celulóza (Avicel PH-102)	40,00
5. Croscarmellose Natrium, typ A (Ac-Di-Sol)	8,40
6. hořečnatá sůl kyseliny stearové	<u>2,20</u>
celkem	200,00 mg

P ř í k l a d 20

Injekčně aplikovatelné přípravky pro sloučeniny Ia a Ib

A. Sterilní prášek pro injekce

1. Sloučenina Ia nebo Ib ve formě lyofilizovaného prášku
10 mg/ampule

složení	mg/ampule
1. sloučenina Ia nebo sloučenina Ib	10,00
2. mannitol	50,00
3. chlorovodíková kyselina (1 % obje- mové)	
4. voda pro injekční účely	

Roztok chlorovodíkové kyseliny se používá k úpra-
vě hodnoty pH základního roztoku před sušením vymrazováním.

B. Prášek pro výrobu roztoků

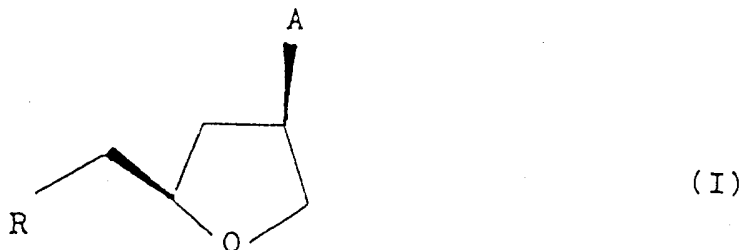
1. Sloučenina Ia nebo sloučenina Ib
0,5 mg/prášek

složení	mg
1. sloučenina Ia nebo sloučenina Ib	0,50
2. bezvodá laktóza	99,50
celkem	100,00 mg

65191
20. 11. 92

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Isomery dideoxynukleosidů obecného vzorce I



ve kterém

A znamená 6-amino-9H-purin-9-yllovou skupinu nebo 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-yllovou skupinu, ve které je aminoskupina popřípadě nahrazena skupinou -NHC(O)R^2 nebo $\text{-N=CHR}^3\text{R}^4$, a

R znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu -OC(O)R^1 ,
příčemž

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, nebo fenoxalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, která je ve fenylovém jádře popřípadě substituována halogenem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli.

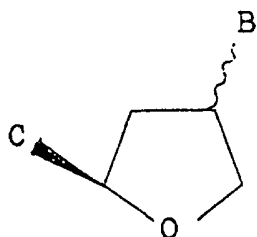
2. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém A znamená nesubstituovanou 6-amino-9H-purin-9-yllovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kterou je (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furan-methanol.

4. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém A znamená nesubstituovanou 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-ylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kterou je (3R-cis)-2-amino-1,9-dehydro-9-[tetrahydro-5-(hydroxymethyl)-3-furanyl]-6H-purin-6-on.

6. Sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

B znamená aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo její obměněnou formu nebo její maskovaný prekursor nebo odštěpitelnou skupinu a

C znamená hydroxymethylovou skupinu nebo její maskovaný prekursor.

7. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce IV, kterými jsou

(2R-trans)tetrahydro-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-furanol,

(2R-trans)tetrahydro-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-furanol-4-methylbenzensulfonát,

(2R-trans)tetrahydro-4-[[(4-methylfenyl)sulfonyl]oxy]-2-furanmethanol,

(3S-trans)tetrahydro-5-dimethoxymethyl-3-furanol,

(3S-trans)tetrahydro-5-dimethoxymethyl-3-furanol-4-methylbenzensulfonát a

(2R-cis)-4-aminotetrahydro-2-furanmethanol.

8. 4-methylbenzensulfonát 3-O-(1H-imidazol-1-thiokarbonyl)-1,2-O-(1-methylethyliden)- α -D-xylofuranosy.

9. (2S,4R)-4-(1,3-dithian-2-yl)-1,2,4-butantriol-1-O-(4-methylbenzensulfonát).

10. (3R-cis)-9-[tetrahydro-5-(dimethoxymethyl)-3-furanyl]-9H-purin-6-amin.

11. (2R-cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furankarbaldehyd.

12. (2R-cis)-4-(2-amino-6-chlor-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanol.

13. (2R-cis)-4-[(5-amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)amino]-tetrahydro-2-furanmethanol.

14. (2R-cis)-4-(6-chlor-9H-purin-9-yl)tetrahydro-2-furanmethanol.

15. (2R-cis)tetrahydro-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-furanmethanol.

16. (2R-cis)-2-amino-5-nitro-6-[[tetrahydro-5-(hydroxymethyl)-3-furanyl]amino]-4(3H)pyrimidinon.

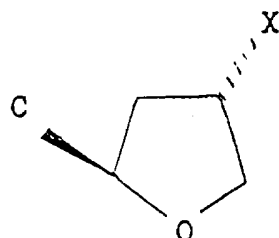
17. (2R-cis)-2,5-diamino-6-[[tetrahydro-5-(hydroxymethyl)-3-furanyl]amino]-4(3H)-pyrimidinon.

18. Sloučeniny podle nároků 1 až 5 pro použití jako léčivo.

19. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I definovaných v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky použitel-

ných solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV-1



(IV-1)

ve kterém

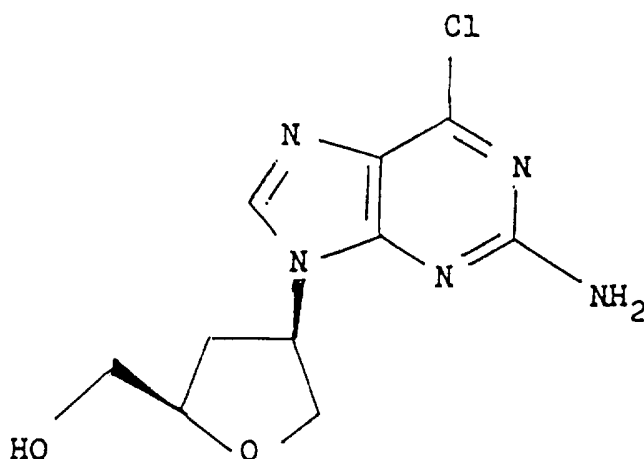
X znamená odštěpitelnou skupinu a

C znamená hydroxymethylovou skupinu nebo její maskovaný precursor,

a adeninem nebo guaninem, a případně maskovaný precursor C se převede na hydroxymethylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená 6-amino-9H-purin-9-ylovou skupinu nebo 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-ylovou skupinu a R znamená hydroxyskupinu;

nebo se

b) hydrolyzuje chlorovaný substituent ve sloučenině vzorce VIII



(VIII)

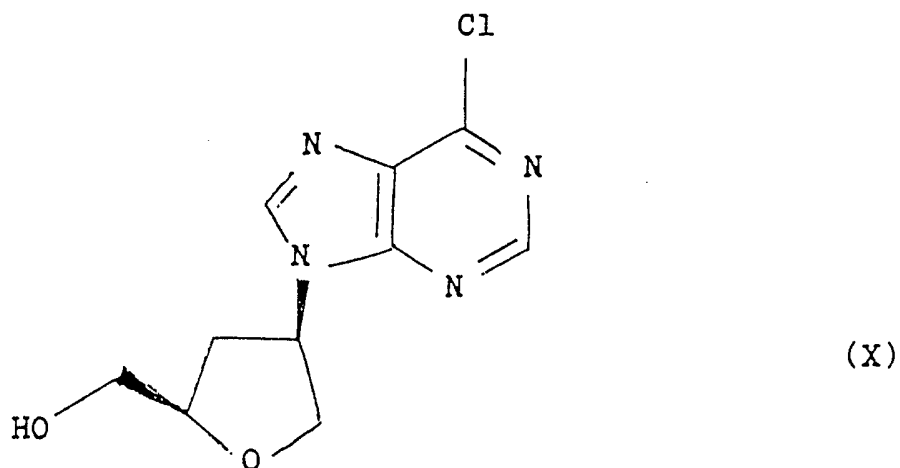
přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém

A znamená 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-ylovou skupinu a

R znamená hydroxylovou skupinu;

nebo se

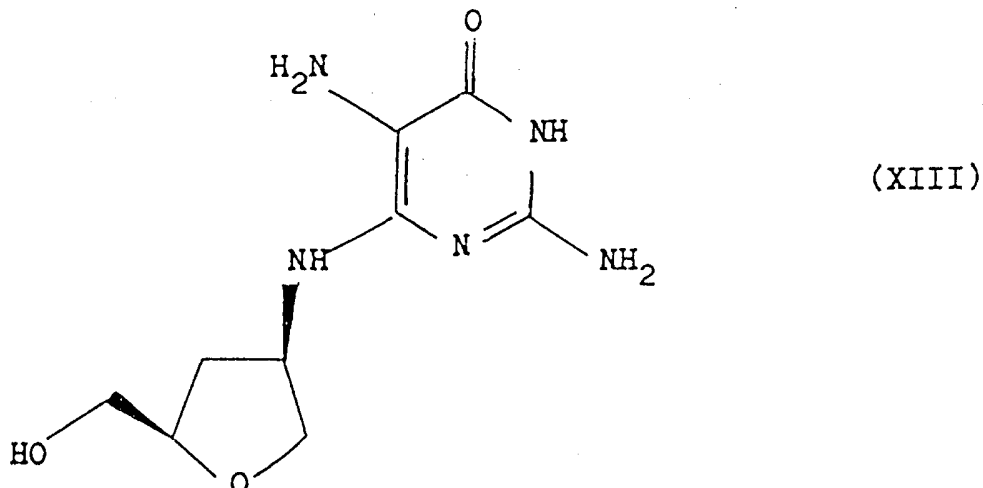
c) nechá reagovat sloučenina vzorce X



s amoniakem. přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená 6-amino-9H-purin-9-yllovou skupinu a R znamená hydroxyskupinu;

nebo se

d) nechá reagovat sloučenina vzorce XIII



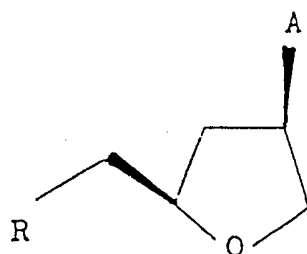
s esterem orthomravenčí kyseliny nebo s diethoxymethylacetátem, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená 2-amino-6-hydroxy-9H-purin-9-yllovou skupinu a R znamená hydroxylovou skupinu,

a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převede na farmaceuticky použitelnou sůl nebo na N- nebo O-acylderivát nebo na Schiffovu bázi.

20. Farmaceutické přípravky obsahující sloučeninu podle nároku 1 až 7 a farmaceutické pomocné látky nebo nosné látky.

21. Použití sloučenin podle nároku 1 až 5 k výrobě léčiv k léčení retrovirových infekcí, zejména infekcí vyvolaných virem HIV.

Vzorec pro anotaci (I)



(I)

h