

1821/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

64333

57.497/SZE

K I V O N A T

Egyes VIRUSELLENES ÉS TUMORELLENES 2'-DEZOXI-2',2'-DIFLUOR-
-/2,6,8-SZUBSZTITUÁLT/-PURIN-NUKLEOZIDOK *és azokat hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerek készítmények*

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana, *előállítók*

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 06. 21.

Elsőbbsége: 1992. 06. 22. / 07/902,304 /

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tumor- és virusellenes /I/ általános
képletű vegyületekre - ahol

Z jelentése /a/, /b/, /c/, /d/, /e/ vagy /f/
általános Képletű csoport, melyekben

R₁ és R₂ alkil-, alkoxi-, amincsoportot, halogén-,
hidrogénatomot, hidroxil-, ciano-, tio-,
tioalkil-, hidrazid-, karboxamid-, tio-
amid-, szulfonamid-, szulfinamid-, alkil-
-amin-, tioamin-, hidroxil-amin-,
NH/alkil/-, N/alkil/₂-, O/aril/-,
O/szubsztituált aril/-, N/aril/- vagy
N/szubsztituált aril/-csoportot és

R₃ hidrogénatomot, hidroxil-, amin-, NH/alkil/-
csoportot, halogénatomot, alkoxi- vagy tioalkil-
csoportot jelent -

és e vegyületek alkalmazására vonatkozik.

58-2

1821/93

33 153

57.497/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

4553A

**FÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Eljöv

VIRUSELLENES ÉS TUMORELLENES 2'-DEZOXI-2',2'-DIFLUOR-
-/2,6,8-SZUBSZTITUÁLT/-PURIN-NUKLEOZIDOK
és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerekészítmények

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

előzetes

Feltalálók:

GRINDEY Gerald Burr,

GROSSMAN Cora Sue,

HERTEL Larry Wayne,

KROIN Julian Stanley,

INDIANAPOLIS, Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 06. 21.

Elsőbbsége: 1992. 06. 22. /707/902,304_7
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tumorelles és virusellenes szub-
sztituált purin-nukleozidokra és az alkalmazásukra szolgáló
eljáráásokra vonatkozik.

Noha a rák gyógyítását valamikor lehetetlennek tartották, azóta nagy haladás történt ennek a gyakran végzetes betegségnek a leküzdésében. A túlélési ráta növelését elősegítő számos drogot ma már klinikailag rutinszerűen alkalmaznak. A leggyakrabban használt tumorgátló szerek közé tartozik a methotrexat, doxorubicin és a vinca alkaloidok, mint vincristin, és a purin-nukleozidok. Tumorellenes hatásu dezoxi-difluor-purin-nukleozidokat irtak le Hertel és munkatársai a *Nucleotides and Nucleosides* 8, 951-955 /1989/ közleményben és a 329,348; 339,161; 184,365 és 211,354 számú európai szabadalmi bejelentésekben.

Az is ismeretes, hogy virusellenes hatóanyagokat találtak a nukleozidok fő családjában. Például a 9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-guanin hatásos virusellenes szer a herpesz virussal szemben, és a dezoxi-difluor-purin-nukleozidok jelentős virusellenes hatását is kimutatták /lásd a 345,751; 122,707; és 339,161 számú európai szabadalmi bejelentést és a 4,526,988; 4,965,374; és 4,692,434 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást/.

A kutatások azonban tovább folynak a kezelendő betegekre nézve nagyobb biztonságot adó hatásos vegyületek kifejlesztésére.

Találmányunk szerint /I/ általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol

Z jelentése /a/, /b/, /c/, /d/, /e/ vagy /f/

általános képletű csoport, amelyekben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül alkil-, alkil-
-halogén-, alkoxi-, amincsoportot,
halogén-, hidrogénatomot, hidroxil-,
ciano-, tio-, tioalkil-, hidrazid-,
karboxamid-, tioamid-, szulfonamid-,
szulfinamid-, alkil-amin-, tioamin-,
hidroxil-amin-, NH/alkil/-, N/alkil/₂-,
O/aril/-, O/szubsztituált aril/-,
N/aril/- vagy N/szubsztituált aril/-
csoportot és

R_3 hidrogénatomot, hidroxil-, amin-, NH/alkil/-
csoportot, halogénatomot, alkoxi- vagy tio-
alkilcsoportot jelent;

valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

Az "alkilcsoport" megnevezés magában vagy kombi-
nációban egyenes, ciklusos vagy elágazó láncu, 1-7 szénatomos,
előnyösebben 1-4 szénatomos szénhidrogén-csoportokra, mint
metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, terc-butil-,
izobutil- és szek-butilcsoportra vonatkozik. Az "arilcsoport"
megjelölés magában vagy kombinációban karbociklusos vagy he-
terociklusos csoportokra, mint fenil-, naftil-, tienilcsoport-
ra és szubsztituált származékaikra vonatkozik. Az "aromás"
megnevezés magában vagy kombinációban $/4n+2/\pi$ delokalizált
elektront tartalmazó benzol-jellegű szerkezetekre vonatkozik.

A "szubsztituált" megjelölés magában vagy kombinációban egy vagy több cianocsoport, halogénatom, karbalkoxi-, toluoil-, nitro-, alkoxi-, alkil-, amino- vagy dialkil-amino-csoport általi szubsztitucióra vonatkozik. A "halogénatom" megnevezés magában vagy kombinációban klór-, fluor-, bróm- vagy jódatomra vonatkozik. Az "alkoxics csoport" megnevezés magában vagy kombinációban az AO általános képletre vonatkozik, ahol A jelentése alkilcsoport. A "tioalkilcsoport" megnevezés magában vagy kombinációban a BS általános képletre vonatkozik, ahol B jelentése alkilcsoport vagy hidrogénatom. A "hatásos vírusellenes mennyiség" kifejezés az /I/ általános képletű vegyület olyan megfelelő mennyiségére vonatkozik, amely emlősnél a vírusos fertőzések megelőzésére vagy gátlására képes. Az "érzékeny daganat" kitétel emlősök rendellenes szövetszaporulatára vonatkozik, amely reagál az /I/ általános képletű vegyülettel történő kezelésre. A "gyógyszerészetileg hatásos mennyiség" kitétel az /I/ általános képletű vegyület emlősök tumoreredetű vagy vírusos fertőzésekből eredő betegségeinek kezelésére alkalmas mennyiségére vonatkozik. A "közömbös oldószer" megjelölés olyan anyagokból álló közegre vonatkozik, amelyben valamely reakció végbemegy, de egyébként nem befolyásolja a reakciót. A "hatóanyag" megjelölés magában vagy kombinációban egy /I/ általános képletű vegyületre vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójára vonatkozik. A "gyógyszerészetileg elfogadható" kitétel olyan hordozókra, hígítókra

vagy töltőanyagokra vonatkozik, amelyek összeegyeztethetők a készítmény egyéb komponenseivel és nem károsak a kezelendő egyénre nézve. Az "egységdózis forma" megjelölés embernek és más emlősnek egyedi dózisokként adható, fizikailag különálló egységekre vonatkozik, ahol minden egység a kívánt gyógyhatás kifejtéséhez számított, előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, alkalmas gyógyszerészeti hordozóval együtt.

Egyik vonatkozását tekintve a találmány szerint /II/ általános képletű köztitermékeket állítunk elő az /I/ általános képletű vegyületek előállításához.

A /II/ általános képletű köztiterméket úgy állítjuk elő, hogy a 4,526,988 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint egy a C-1 helyzetben jó távozó csoportot tartalmazó 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrátot valamely nukleobázissal kapcsolunk össze. A 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidráton elhelyezkedő, összekapcsolást elősegítő távozó csoportok a szerves szintéziseknél általánosan használatosak; közéjük tartozik a toluolszulfonát, etánszulfonát, izopropánszulfonát, p-metoxi-benzolszulfonát, p-nitro-benzolszulfonát, m-klór-benzolszulfonát és a halogénatom; előnyben részesítjük a halogénatomot; legelőnyösebb a jódatom.

Halogénatom távozó csoportok könnyen előállíthatók, ha egy 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrátot aril-szulfonil-halogéniddel vagy aril-szulfonil-anhidriddel reagáltatunk ekvivalens mennyiségű alkalmas savmegkötő reagens, mint trietil-amin

jelenlétében. Ekkor C-1 helyzetű aril-szulfonil távozó csoport jön létre, amely azután halogén távozó csoporttal szorítható ki, például tetrabutil-ammónium-jodid segítségével.

Általában előnyös, ha a 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrát szabad hidroxilcsoportjait védett hidroxilcsoportokká /X/ alakítjuk át, minthogy így megvédhetők a nukleobázissal való reagálástól. A védőcsoportok a szintetikus szerves kémiában szokásosan használt csoportok. A vegyészek szokás szerint a 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrátra eredményesen bevihető és arról a reakció lezajlása után könnyen elmozdítható csoportokat alkalmaznak. Hidroxil-védőcsoportok ismertek az irodalomból [lásd például "Protective Groups in Organic Chemistry", 3. fejezet, McOmie Ed., Plenum Press, New York /1973/ és "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. fejezet, Green J., J.Wiley and Sons, New York, /1981/_7. Előnyös védőcsoport a benzoil-, monoszubsztituált benzoil- és diszubsztituált benzoilcsoport, acetyl-, pivalamidocsoport, trifenil-metil-éterek, és szilil-étert képező csoportok, különösen terc-butyl-dimethyl-szilil-csoport; legelőnyösebb a benzoilcsoport.

A hidroxil-védőcsoportot a 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidráttal jellemző reakciókörülmények között kapcsoljuk össze, függően a választott védőcsoport természetétől. Ezzel kapcsolatos megbeszélés található a 4,526,988 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban, melyre itt hivat-

kozásképpen utalunk.

Az /I/ általános képletű vegyületek létrehozásához használt nukleobázis-anyagok a szakember előtt ismertek, ezért szintézisüket nem szükséges ismertetni. Az egyes nukleobázisokon jelenlevő aminocsoportokat azonban meg kell védeni, mielőtt a nukleobázist a 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidráttal összekapcsoljuk. Előnyös amino-védőcsoportok közé tartozik a terc-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-, formil- és acetylcsoport.

A nukleobázisok oxocsoportját tanácsos enolalakká átalakítani az aromás jelleg fokozása, valamint a nukleobázis és a 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrát könnyű összekapcsolhatósága érdekében. Az enolizáció lekönnyebben szilil-védőcsoportok kialakítása útján történik, melyek a fentiek szerint erre a célra alkalmasak.

A 2-dezoxi-2,2-difluor-szénhidrát és a nukleobázis összekapcsolását mintegy 50° - 200°C között hajtjuk végre, előnyösen oldószerben, mint dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy hexametil-foszfor-amidban. Ha a kapcsolási reakciót az alacsony forráspontu oldószerek desztillációjának elkerülése céljából nyomás alatt hajtjuk végre, bármilyen közömbös oldószert alkalmazhatunk.

A /II/ általános képletű köztitermékek előállítására alternatív eljárást ír le Hertel a "Synthesis, Cyto-

toxicity and Metabolism of the 2',2'-Difluoro-Analogs of Deoxyadenosine /dFdA/ and Deoxyguanosine /dFdG/", Nucleosides and Nucleotides 8 /5 és 6/, 951-955. oldal /1989/ kézikönyvben.

A purin-nukleobázis C-2, C-6 és C-8 szubsztitúciós helyeit az irodalomból ismert eljárásokkal módosítva /II/ általános képletű köztitermékek nyerhetők. E vegyületek védőcsoportjainak eltávolítása után /I/ általános képletű vegyületek jönnek létre. Például az egy vagy több fenti helyzetben levő halogénatom nukleofil szubsztitúcióval kiszorítható és a képződött nukleofil szubsztituens módosítható a kívánt szubsztituens előállítására céljából. Egy ciano-nukleofil például oxidálódva karboxamidot alkot, vagy redukálódva metilén-amint képez.

Az /I/ általános képletű vegyület előállításához a védőcsoportokat el kell távolítani.

A legtöbb szilil-védőcsoport vízzel vagy alkohollal könnyen lehasítható. A terc-butil-dimetil-szilil-védőcsoport eltávolítása savas körülményeket igényel, például hidrogén-halogenid gázzal való érintkezést.

Acil-védőcsoportok egyszerűen távolíthatók el erős vagy mérsékelten erős bázissal, mint alkálifém-hidroxidokkal történő hidrolízis útján, mintegy környezeti hőmérséklet és 100°C közötti tartományban. Minden védőcsoporthoz legalább egy ekvivalens bázisra van szükség. A hidrolízis hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerekben, különösen vizes

alkoholokban kényelmesen végrehajtható. A reakció azonban bármely alkalmas oldószerben, például poliolokban, mint etilén-glikolban; éterekben, mint tetrahidrofuranban; ketonokban, mint acetonban és metil-etil-ketonban, és más poláros oldószerekben, mint dimetil-szulfoxidban is végrehajtható.

Az acil-védőcsoportok savas katalizátorokkal, mint metánszulfonsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, vagy savas ioncserélő gyantával is eltávolíthatók.

A hidrolízist előnyösen viszonylag magas hőmérsékleten, mint a keverék visszafolytatási hőmérsékletén hajtjuk végre, de alacsonyabb hőmérsékletek, mint szobahőmérséklet is alkalmazható, ha különösen erős savat használunk.

Az éter-védőcsoportokat ismert módszerekkel, például etán-tiol és alumínium-klorid segítségével távolítjuk el.

A hidroxil- vagy amino-, acil- vagy alkilcsoportokat tartalmazó találmány szerinti vegyületek védelmét természetesen szelektíven is megszüntethetjük, vagy a védőcsoportokat eltávolítjuk és standard körülmények között szelektíven helyettesítjük.

A reakcióműveletek egyike sem igényel szokatlanul nagy reagensfelesleget. Amint ez a szerves szintéziseknél szokásos, a reagenseket célszerű mérsékelt, 1,05 - 2-szeres feleslegben alkalmazni.

A fenti eljárások adott esetben módosíthatók az

adott szubsztituensek reakcióképes funkciós csoportjainak összeegyeztetése céljából. Az ilyen módosítások a szakember számára nyilvánvalóak.

A találmány körébe tartoznak az alábbi jellemző vegyületek:

- /a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-klór-purin/;
- /b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metoxi-purin/;
- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-tiopurin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-hidroxi-
-adenozin/;
- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-fluor-

- adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-purin;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-
-purin/;
- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-klór-1-deazapurin/;
- /p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-klór-7-
-deaza-purin/;
- /q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-diklór-
-3-deaza-purin/;
- /r/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-amino-
-3-deaza-purin/;
- /s/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-klór-
-purin/;

és e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyben részesített /I/ általános képletű vegyületek az /a/ - /f/ pontokban felsoroltak, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Bár általában semlegesek, egyes sajátos /I/ általános képletű vegyületek elegendően savas vagy bázikus funkciós csoportokat tartalmaznak ahhoz, hogy szervetlen bázisokkal és szervetlen és szerves savakkal reagáljanak és gyógyszerészetileg elfogadható sóként képezzenek. Savaddíciós sók

képzéséhez szokásosan ^{/használt} savak közé tartoznak szervetlen savak, mint hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kén-sav, foszforsav, nátrium-, kálium-, lítium- vagy ammónium-savaddíciós sók és hasonlóak, és szerves savak, mint p-toluol-szulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonlóak. Így a gyógyszerészetileg elfogadható sókra példa a szulfát, piroszulfát, biszulfát, szulfit, biszulfit, foszfát, monohidrogén-foszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxi-benzoát, ftalát, szulfonát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, hidroxibutirát, glikollát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlóak. Előnyben részesítjük az ásványi savakkal, mint hidrogén-kloriddal és hidrogén-bromiddal, továbbá szerves savakkal, mint maleinsavval és metánszulfonsavval képezett gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat.

Bázisos addíciós sók közé a szervetlen bázisokból, mint ammóniából vagy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidokból, -karbonátokból, -hidrogén-karbonátokból és hasonlókból származók tartoznak. Így a találmány szerinti sók előállításához

használható bázisok közé tartozik a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kalcium-hidroxid, kalcium-karbonát és hasonlóak. Különösen előnyben részesítjük a kálium- és nátriumsókat.

Kitűnt, hogy az /I/ és /II/ általános képletű vegyületek különböző anomer formákban létezhetnek. A találmány azonban nem korlátozódik valamely sajátos anomerre, hanem felföleli az összes egyedi anomert és keverékeiket; előnyösek a béta-anomerek.

Az /I/ általános képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói különböző szolvátok, mint vízzel, metanollal, etanollal, dimetil-formamiddal és hasonlókkal alkotott szolvátok formájában is előfordulhat. E szolvátok keverékei is előállíthatók. A szolvát forrása a kristályosításhoz használt oldószer lehet, amelyet preparáláskor vagy kristályosításkor a vegyület molekulái magukbazarának, vagy az oldószernek véletlenszerűen tapadnak hozzájuk. E szolvátok is a találmány részét képezik.

Az /I/ általános képletű találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit úgy állítjuk elő, hogy ekvimolekuláris vagy feles mennyiségű savat vagy bázist reagáltatunk az /I/ általános képletű vegyülettel alkalmas közömbös, vagy alapvetően közömbös oldószerben vagy oldószer-elegyen. A sajátos oldószer kiválasztása függ a kiindulóanyagok

és a képződő sók viszonylagos oldékonyságától, és bizonyos reagensek esetében inkább szuszpenziókat, mint oldatokat használunk a sók előállítása céljából. A sóképző reakciót mintegy -10° és 100°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre és az oldószert szokásos módon távolítjuk el.

A következő példák a találmány sajátos arculatait mutatják be anélkül, hogy a találmány hatókörét korlátoznák.

1. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-
-amino-6-klór-purin/

2-Amino-6-klór-purin /307 mmol, 52 g/ és dimetil-acetamid /2 liter/ szuszpenziójához 0°C -on, nitrogéngáz alatt elporított kálium-hidroxidot /368 mmol, 20,6 g/ adunk. A keveréket 30 percen át keverve oldatot kapunk, melyhez dimetil-acetamidban /400 ml/ oldott 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-1-alfa-jodidot /307 mmol, 150 g/ adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és nitrogéngáz alatt keverjük. Ezután a reakciót sóoldattal leállítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget egymás után sóoldattal, ln sósavoldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A nyersterméket szilikagél-kromatográfiával tisztítva 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-1-
-/2-amino-6-klór-purin/ köztiterméket kapunk, amely a béta-
és az alfa-anomert 3:1 arányban tartalmazza. A 2-dezoxi-2,2-
-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-1-/2-amino-6-klór-purin/
köztitermék /47,22 g/ béta-anomerjét kristályosítással izolál-
juk; a kitermelés 24%.

A köztitermék funkciós csoportjainak védelmét
ugy szüntetjük meg, hogy a terméket 0°C-on metanolban szusz-
pendáljuk és az elegyet vízmentes ammóniagázzal telítjük. A
kapott oldatot szobahőmérsékletre melegítjük fel és éjszakán
át keverjük. Az oldaton nitrogéngázt vezetünk át, majd be-
pároljuk. A kapott, cimbén megadott vegyületet apoláros oldó-
szerrel, mint metilén-kloriddal mossuk a benzoát melléktermékek
eltávolítása céljából.

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CD_3OD /: delta 3,90 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/,
4,58 /m, 1H, 3'-H/, 6,27 /dd, 1H, 1'-H/, 8,31 /s, 1H,
8-H/.

2. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-
-amino-6-metoxi-purin/

Az 1. példa termékének 3:1 arányu alfa/béta anomer-
keverékét /0,5 mmol, 160,5 mg/ elkeverjük metanollal /25 ml/
és nátrium-metoxiddal /1 mmol, 54 mg/. Nitrogéngáz alatt az

oldatot visszafolyatás közben 2 órán át forraljuk, majd a reakciót vízzel leállítjuk. A cimben megadott vegyületet /75,3 mg/ bepárolva olajat kapunk, melyet fordított fázisu nagygyomásu folyadékkromatográfiával /HPLC/ szeparálunk; az izolált termék kitermelése 48%.

FD-MS m/e 317=M;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CD_3OD /, delta: 3,88 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/,
4,03 /s, 3H, OMe/, 4,58 /m, 1H, 3'-H/, 6,17 δdd , 1H,
1'-H/, 8,08 /s, 1H, 8-H/.

3. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-etoxi-purin/

Az 1. példa szerint kapott terméket /3,11 mmol, 1,0 g/ etanolhoz /100 ml/ és nátrium-etoxidhoz /6,22 mmol, 423 mg/ adjuk. Az oldatot nitrogéngáz alatt 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vízzel hirtelen lehűtve és bepárolva szilárd anyagot kapunk. A cimben megadott vegyületet /805 mg/ szilikagél-kromatográfiával izoláljuk 78% kitermeléssel.

FD-MS m/e 331=M;

Elemanalizis a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ képlet alapján:

számított: C: 43,51 H: 4,56 N: 21,14;

talált: C: 43,40 H: 4,62 N: 20,88%.

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CD_3OD /, delta: 1,42 /t, 3H, 6- OCH_2CH_3 /, 3,89 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/, 4,54 /m, 3H, 3'-H, 6- OCH_2CH_3 /, 6,18 /dd, 1H, 1'-H/, 8,06 /s, 1H, 8-H/.

5. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-metil-amino-purin/

Az 1. példa termékét /0,2 mmol, 64,3 mg/ etanolhoz /10 ml/ és metil-aminhoz /1 ml 40%-os vizes oldat/ adjuk és szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban lepárolva a cimben megadott vegyülethez /48,7 mg/ jutunk, melyet szilikagél-kromatográfiával izolálunk /77% kitermelés/.

FD-MS m/e 316=M;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,03 /s, 3H, 6- NHCH_3 /, 3,88 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/, 4,58 /m, 1H, 3'-H/, 6,12 /dd, 1H, 1'-H/, 7,93 /s, 1H, 8-H/.

6. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-jód-purin/

Az 1. példa termékét /3,1 mmol, 1,0 g/ hidrogén-jodid-oldathoz /10 ml, 47-51%/ adjuk 10°C -on. A kapott oldatot a fenti hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az oldatot jéggel higitjuk, hideg tömény ammónium-hidroxid-oldattal semle-

gesítjük és bepároljuk. A keveréket összerázzuk etil-acetáttal és vízzel. A cimben megadott vegyületet /1,05 g/ a szerves részből nyerjük ki nátrium-szulfáttal szárítva és vákuumban bepárolva; az izolált termék kitermelése 82%.

FD-MS m/e 413=M;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, DC_3OD /, delta 3,90 /m, 3H, 4' -H, 5' -H/, 4,57 /m, 1H, 3'-H/, 6,17 /dd, 1H, 1'-H/, 8,30 /s, 1H, 8-H/.

7. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-
-amino-6-ciano-purin/

Réz/I/-cianid /1 mmol, 89,5 mg/ és piridin /5 ml/ keverékéhez hozzáadjuk a 6. példa termékét /0,25 mmol, 164 mg, tisztasága 63%/. A keveréket 10 percen át 130-135°C-on melegítjük, majd szárazra pároljuk. A képződött fekete maradékot forró acetonitrillel extraháljuk /3 x 5 ml/. Az egyesített kivonatokat vákuumban bepároljuk és a maradékot forró izopropanollal extraháljuk /3 x 5 ml/. Az egyesített kivonatot vákuumban bepárolva barna szilárd anyag képződik. A cimben megadott vegyületet /20 mg/ szilikagél-kromatográfiával izoláljuk; a kitermelés 26%.

FD-MS m/e 312=M;

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,90 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/, 4,57 /m, 1H, 3'-H/, 6,27 /dd, 1H, 1'-H/, 8,48 /s, 1H, 8-H/.

8. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-karboxamido-purin/

A 7. példa termékét /0,15 mmol, 47 mg/ metanolhoz /2,5 ml/ és vízhez /2,5 ml/ adjuk és lehütjük -10°C-ra. Tömény ammónium-hidroxid-oldattal az oldat pH-ját 8,5-re állítjuk be. Hidrogén-peroxidot /0,24 mmol, 0,02 ml, 30%-os/ adunk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. 2 óra múlva hidrogén-peroxidot /0,02 ml/ adunk hozzá és a reakciót még egy órán át folytatjuk. A címben megadott vegyületet az oldószerek lepárlása útján izoláljuk.

FD-MS m/e 331=M+1;

¹H-NMR /300 MHz, CD₃OD/, delta 3,90 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/, 4,57 /m, 1H, 3'-H/, 6,28 /dd, 1H, 1'-H/, 8,38 /s, 1H, 8-H/.

9. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-hidroxi-adenozin/

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-/2,6-diamino-purin/ /2 mmol, 604 mg/ és nátrium-nitrit /12 mmol, 828 mg/ vízzel /15 ml/ készült oldatot 60°C-ra melegítjük fel és jégecetet /1 ml/ adunk hozzá. 5 perc múlva az oldatot lehütjük szobahőmérsékletre. A címben megadott vegyület tisztítása céljából az oldatot HP20 gyantán bocsátjuk át és metanollal, majd vízzel eluáljuk. A vizes réteget vákuumban be-

pároljuk.

FD-MS m/e 303=M;

^1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,70 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/,
4,44 /m, 1H, 3'-H/, 5,98 /dd, 1H, 1'-H/, 7,86 /s, 1H,
8-H/.

10. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-
-fluor-adenozin/

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-
-1-/2,6-diamino-purin/ /2 mmol, 1,02 g/ hidrogén-fluorid/piridin
eleggyel /17 ml, 60:40 arány/ készült oldatához -30°C -on terc-
-butil-nitritet /2,8 mmol, 0,33 ml/ adunk. Az elegyet 30 per-
cen át keverjük, majd jég/viz keverékbe öntjük és metilén-
-kloriddal extraháljuk. A szerves réteget vízzel és telített
nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd vákuumban be-
pároljuk. Szilikagél-kromatográfiával tisztítva 2-dezoxi-2,2-
-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-1-/2-fluoro-adenosin/-t
/500 mg; 49%/ kapunk. E köztiterméket /2 mmol, 1,03 g/ tetra-
hidrofuránban oldjuk /50 ml/ és litium-aluminium-hidriddel
/1 mmol, 38 mg/ kezeljük. Az elegyet nitrogéngáz alatt 2 órán
át keverjük. A keverékhez 48 óra alatt litium-aluminium-hidridet
adunk /4 x 1 mmol/. A reakciót víz hozzásepegtetése útján le-
állítjuk, majd vízbe öntjük /100 ml/. A terméket etil-acetát-
tal extraháljuk, sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett

száritjuk és vákuumban bepároljuk. Metilén-klorid hozzáadása után a cimbén megadott, szilárd formájú vegyülethez /425 mg/ jutunk, melyet szűrőssel izolálunk 70% kitermeléssel.

FD-MS m/e 305=M;

FD-FAB m/e 306,08176=M+1 /számított: 306,08137/;

^1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,88 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/,
4,56 /m, 1H, 3'-H/, 6,18 /dd, 1H, 1'-H/, 8,08 /s,
1H, 8-H/.

Lényegében az 1. példában leírt eljárással, megfelelő purin-nukleobázisokból kiindulva állítjuk elő a 11-14. példák vegyületeit.

11. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-purin

FD-MS m/e 273=M+1;

^1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,88 /m, 3H, 4'-F, 5'-H/,
4,57 /m, 1H, 3'-H/, 6,47 /dd, 1H, 1'-H/, 8,80 /s,
1H, 8-H/, 8,97 /s, 1H, 2-H/, 9,11 /s, 1H, 6-H/.

12. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-purin/

FD-MS m/e 287=M;

^1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,84 /m, 3H, 4'-F, 5'-H/,
4,52 /m, 1H, 3'-H/, 6,22 /dd, 1H, 1'-H/, 8,30 /s,
1H, 8-H/, 8,97 /s, 1H, 2-H/, 8,56 /s, 1H, 6-H/.

13. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribufuranozil-1-béta-/2-
-amino-6-metil-purin/

FD-MS m/e 301=M;

^1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 2,05 /s, 3H, 6-Me/, 3,88
/m, 3H, 4'-H, 5'-H/, 4,58 /m, 1H, 3'-H/, 6,22 /dd,
1H, 1'-H/, 8,23 /s, 1H, 8-H/.

14. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranosil-1-béta-/6-
-klór-7-deaza-purin/

FD-MS m/e 514=M+1.

15. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranosil-1-béta-/7-
-deaza-adenozin/

A 14. példa termékét /3,54 g, 6,89 mmol/ telített ammónia/metanol oldattal kezeljük. Az oldatot 80°C -on 48 órán át melegítjük, majd a reakciót vízzel leállítjuk. Az oldószer lekiválasztása után szilárd formájú cimbén megadott vegyületet /1,54 g/ kapunk. Szilikagél-kromatográfia után a kitermelés

76%.

MS m/e 287=M+1;

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}F_2N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 44,75 H: 4,44 N: 18,98;

talált: C: 44,87 H: 4,50 N: 18,86%.

16. példa

2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-
-/2,6-klór-purin/

2,6-Diklór-purint /15 mmol, 2,84 g/ 150 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz trifenil-foszfint /18,8 mmol, 4,90 g/ és dietil-azo-dikarboxilátot /18,8 mmol, 2,96 ml/, majd vízmentes tetrahidrofuranban oldott 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoátot /15 mmol, 5,67 g/ adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten, éjszakán át nitrogéngáz alatt keverve 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-3,5-dibenzoil-1-béta-/2,6-klór-purin/ közbenső terméket kapunk /3,78 g, 46%/. A közbenső termék védőcsoportjait metanolban oldott diizopropil-etil-aminnal távolítjuk el. A címben megadott vegyületet fordított fázisu HPLC-vel izoláljuk.

1H -NMR /300 MHz, CD_3OD /, delta 3,93 /m, 3H, 4'-H, 5'-H/,
4,60 /m, 1H, 3'-H/, 6,34 /dd, 1H, 1'-H/, 8,54 /s, 1H,
8-H/.

Az /I/ általános képletű vegyületek számos uton alkalmazhatók, beleértve az orális, rektális, transzdermális, szubkután, intravénás, intramuszkuláris és intranazális utat.

Egy másik vonatkozását tekintve a találmány szerint gyógyszerkészítményeket állítunk elő, melyek egy /I/ általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy kötőanyaggal együtt. Az /I/ általános képletű vegyületeket előnyösen az alkalmazás előtt formuláljuk.

E készítmények 0,1 - 99,9 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A gyógyszerkészítményeket jól ismert eljárásokkal, könnyen beszerezhető komponensekből állítjuk elő. A készítmények előállításához a hatóanyagot előnyösen összekeverjük a hordozóval, vagy hígítjuk a hordozóval, vagy "bezárjuk" a hordozóba például kapszula, tasak, papír vagy más tartály formájában. Ha a hordozó hígítóként szolgál, szilárd, fél-szilárd vagy folyékony halmazállapotú lehet, amely a hatóanyag vivőanyagaként, kötőanyagaként vagy közegeként működik. Így a készítmények tabletták, pirulák, porok, szögletes pasztillák, tasakok, elixírek, szuszpenziók, emulziók, szirupok, aeroszolok /szilárd alakban vagy folyékony közegben/, például 10 tömeg% hatóanyagot tartalmazó kenőcsök, lágy és kemény zselatinkapszulák, kupok, steril injiciálható oldatok, sterilizált porok és hasonlóak lehetnek.

Alkalmas hordozó, kötőanyag és hígító például a laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítők, arab mézga, kalcium-foszfát, alginátok, tragakant, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, polivinilpirrolidon, cellulóz, víz, szirup, metil-cellulóz, metil-hidroxi-benzoátok, propil-hidroxi-benzoátok, talkum, magnézium-sztearát és ásványolaj. A készítmények kiegészítőleg sikosító, nedvesítő, emulgeáló, szuszpendáló, tartósító, édesítő, izesítő szereket és hasonlókat is tartalmazhatnak. A találmány szerinti készítmények ismert módon úgy formulálhatók, hogy alkalmazás után a hatóanyagot gyorsan, elhuzódó módon vagy késleltetve adják le.

A készítményeket előnyösen egységdózis formává alakítjuk, úgyhogy minden dózis mintegy 0,1 - 3000 mg, előnyösen mintegy 1 - 500 mg hatóanyagot tartalmaz. Mégis érthető módon az alkalmazandó vegyület mennyiségét a kezelőorvos határozza meg, figyelembe véve az adott körülményeket, mint a kezelendő állapotot, a használandó sajátos vegyületet, az alkalmazás választott útját, az illető beteg korát, testsúlyát és reagálását, a beteg tüneteinek súlyosságát, és ezért a fenti dózistartományok semmiképpen sem korlátozzák a találmány hatókörét.

1. készítmény

Kemény zselatinkapszulákat állítunk elő az alábbi komponensekből:

	Mennyiség <u>/mg per kapszula/</u>
Hatóanyag	250
Száritott keményítő	200
Magnézium-sztearát	<u>10</u>
Összesen	460 mg

A fenti adalékanyagokat összekeverjük és 460 mg mennyiségeit kemény zselatinkapszulákba töltjük.

2. készítmény

Tablettát készítünk az alábbi komponensekből:

	Mennyiség <u>/mg per tablettá/</u>
Hatóanyag	250
Mikrokristályos cellulóz	400
Szilícium-dioxid, elgőzöltetett	10
Sztearinsav	<u>5</u>
Összesen	665 mg

Az adalékokat összekeverjük és egyenként 665 mg-os tablettákká sajtoljuk.

3. készítmény

Aeroszol oldatot készítünk a következő komponensekből:

	<u>Tömegszázalék</u>
Hatóanyag	0,25
Etanol	29,75
"Propellant 22"	70,00
/Klór-difluor-metán/	

A hatóanyagot elkeverjük az etanollal és a keveréket hozzáadjuk a Propellant 22 egy részéhez, -30°C -ra lehütjük és töltőkészülékbe visszük át. A kívánt mennyiséget azután rozsdamentes acéltartályba töltjük és felhígítjuk a hajtóanyag megmaradt részével. Végül a szelepegységeket felszereljük a tartályra.

4. készítmény

Egyenként 60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat állítunk elő a következőképpen:

Hatóanyag	60 mg
Keményítő	45 mg
Mikrokristályos cellulóz	35 mg
Polivinilpirrolidon	
/10% vizes oldat formájában/	4 mg
Nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg
Talkum	<u>1 mg</u>
Összesen	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh lyukbőrségű szitán átbocsátjuk és alaposan összekeverjük. A polivinilpirrolidon-oldatot elkeverjük a kapott porral és 14 mesh szitán átnyomjuk. A képződött szemcséket 50°C-on megszárítjuk és 18 mesh szitán átbocsátjuk. A 60 mesh szitán előzetesen átszitált nátrium-karboxi-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot hozzáadjuk a szemcsékhez, és az összekevert anyagot tablettázó gép segítségével egyenként 150 mg-os tablettákká préseljük.

5. készítmény

Egyenként 80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat készítünk:

Hatóanyag	80 mg
Keményítő	59 mg
Mikrokristályos cellulóz	59 mg
Magnézium-sztearát	<u>2 mg</u>
Összesen	200 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 45 mesh szitán átszitáljuk és 200 mg mennyiségeit kemény zselatinkapszulákba töltjük.

6. készítmény

Egyenként 225 mg hatóanyagot tartalmazó végbélkupokat állítunk elő:

Hatóanyag	225 mg
Telített zsírsavakból fel- épülő gliceridek	<u>2000 mg</u>
Összesen	2225 mg

A hatóanyagot 60 mesh szitán bocsátjuk át és a telített zsírsavakat tartalmazó, a lehető legalacsonyabb hőmérsékleten megolvasztott gliceridekben szuszpendáljuk. A keveréket ezután 2 g névleges befogadóképességű végbélkup-öntőformába töltjük és lehűlni hagyjuk.

7. készítmény

Szuszpenziókat készítünk, amelyek 5 ml dózisonként 50 mg hatóanyagot tartalmaznak:

Hatóanyag	50 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25 ml
Benzoesavoldat	0,10 ml
Izesítőanyag	tetszés szerint
Színezőanyag	tetszés szerint
Tisztított víz	5 ml-ig.

A hatóanyagot 45 mesh szitán bocsátjuk át és a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal elkeverve sima pépet kapunk. A benzoesavoldatot, a színező- és izesítőanyagot felhigitjuk a víz egy részével és keverés közben hozzáadjuk a péphez. A kívánt térfogat eléréséhez szükséges

mennyiségű vizet adunk hozzá.

8. készítmény

Intravénás készítményt állítunk elő a következőképpen:

Hatóanyag	100 mg
Nátrium-alginát	500 mg
Izotóniás sóoldat	1000 ml

A fenti alkotórészekből álló oldatot általában intravénásan alkalmazzuk 1 ml/perc ütemben.

Egy másik vonatkozásában a találmány szerint eljárást dolgoztunk ki emlősök érzékeny daganatainak kezelésére, mely szerint a kezelésre szoruló emlősnek az /I/ általános képletű vegyület gyógyszerészetileg hatásos mennyiségét adjuk be.

Az /I/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik meglepően előnyösek daganatos betegek kezeléséhez. A találmány szerinti kezelési eljárás a kívánalomnak megfelelően úgy terápia, mint profilaktikus kezelésből áll. A találmány szerint alkalmazott vegyület sajátos dózisszintjét természetesen az esettel kapcsolatos körülmények, például az alkalmazott sajátos vegyület, az alkalmazás utja és a kezelendő állapot határozzák meg. A vegyületek hatásosan adhatók orálisan, helyileg vagy paren-

terálishan. Egy jellemző napi dózis mintegy 1 mg/m^2 - 1000 mg/m^2 testfelület /I/ általános képletű vegyületet tartalmaz. A találmány szerint használt jellemző vegyületek aktivitását a szakember által szokásosan alkalmazott standard screenelő eljárással mutatjuk ki, meghatározva e vegyületek potenciális daganatgátló szerekként való alkalmazhatóságát szolid és nem szolid tumorok esetében. Így például ezeket a screenelő eljárásokat használjuk a kereskedelmi forgalomban lévő daganatgátló szerek, mint a vinca alkaloidok tumorelleses hatásának kimutatására [lásd Miller és munkatársai, J. Med. Chem. 20/3, 409 /1977/, Sweeney és munkatársai, Cancer Res. 38, 2886 /1978/ és Grindley, Cancer Res. 2, 163 /1990/_7. A találmány szerint használt jellemző /I/ általános képletű vegyületek citotoxikusak és így gátolják gyorsan osztódó humán leukémia-sejtek /CCRF-CEM sejt vonal/ növekedését. Az alábbi 1. táblázat számos jellemző /I/ általános képletű vegyület tesztelésének eredményeit mutatja. Az 1. táblázatban az 1. oszlop a jellemző vegyületeket és a 2. oszlop az IC_{50} értékeket /50%-os növekedésgátlást okozó koncentráció/ adja meg $\mu\text{g/ml}$ formájában. Hatásosnak tekintjük azokat a vegyületeket, melyeknek IC_{50} értéke kisebb, mint $20 \mu\text{g/ml}$.

1. táblázat

<u>Vegyület</u>	<u>IC₅₀</u> /ug per ml/
/a/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil- -1-/2-amino-6-klór-purin/ /1. példa/	0,007
/b/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil- -1-/2-amino-6-metoxi-purin/ /2.példa/	0,037
/c/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-etoxi-purin/ /3. példa/	0,2
/d/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-dimetil-amino-purin/ /4.példa/	4,6
/e/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-metil-amino-purin/ /5.példa/	0,054
/f/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-jód-purin/ /6. példa/	0,093
/g/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-ciano-purin/ /7. példa/	2,5
/h/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-tiopurin/ /8. példa/	4,3
/i/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-hidroxi-adenozin/ /9. példa/	0,7
/j/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-fluor-adenozin/ /10. példa/	0,094
/k/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -purin /11. példa/	1,3
/l/ 2-Dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1- -/2-amino-6-metil-purin/ /13. példa/	2,6

Az /I/ általános képletű vegyületek daganatgátló hatásának további igazolása céljából a 3. és 5. példa vegyületét HCl colon-karcinóma-tumorrendszert viselő állatokon teszteltük. A HCl colon-karcinóma-xenograftot Dr. Houghton Peter-től és Janet-től kaptuk /St. Jude Children's Hospital, Memphis, TN/. A daganat a vastagbél felmenő szakaszának mérsékelten differenciált adenocarcinómája /Brit. J. Cancer 37, 213-223 /1987//. Az először átoltott tumort folyékony nitrogénben tároltuk standard technikák segítségével. A tumort sorozatos átoltásokkal tartottuk fenn Nu/Nu CD-1 egerekben /Charles River Laboratories, Portage, MI/.

Az /I/ általános képletű vegyületek hatékonyságát HCl humán colon-karcinómával szemben úgy kezdtük el vizsgálni, hogy a beoltott állatból eltávolítottuk a daganatot és steril technikával 1-3 mm-es szögletes darabokra aprítottuk fel. A tumordarabok sterilitását "Antibiotic Medium 1" és "Brain Heart Infusion" /Difco; Detroit, MI/ alkalmazásával biztosítottuk. A tumordarabkákat trokár segítségével beültettük a befogadó állat hóinalji régiójába. A megfelelő menetrend szerint megtervezett drog-terápiát a tumor beültetése után 14 nap múlva kezdtük el. A szereket minden kísérlethez Emulphor-ban oldottuk. A kísérlet elkezdése előtt és a drog-kezelés végén minden állat testsúlyát lemértük. Az állatok tápot és vizet ad libitum kaptak. A kezelés elkezdése után 14 nap múlva a tumort két dimenzióban /szélesség és hosszúság/ komputerhez kapcsolt elektronikus

tolómércével meghatároztuk. E mérésekből a tumortömeget a következő képlet alapján számítottuk ki:

$$\begin{aligned} \text{Tumortömeg (mg)} &= \\ &= \text{tumor hossza (mm)} \times \text{tumor szélessége (mm)}^2 / 2 \end{aligned}$$

A tumortömegre kapott adatokat az elemzés számára felkerekítettük a legközelebbi tized grammra. A terápiás hatékonyság elemzésébe nem vontunk be olyan csoportokat, ahol a szer toxicitásának tulajdonítható halálozás meghaladta a kezelt csoport 20%-át. A vegyületeket akkor tekintettük hatásosnak, ha a maximálisan tolerált dózissal - a tumortömeg alapján - a tumornövény 60%-nál nagyobb gátlását értük el.

A következő 2. táblázat 1. oszlopában a vizsgált vegyület példa-száma; a 2. oszlopban a dózisszint; a 3. oszlopban az alkalmazás útja; a 4. oszlopban az adagolási menetrend; az 5. oszlopban a tumor %-os gátlása; és a 6. oszlopban a vizsgálat befejezése előtt megfigyelt toxikus halálozás látható.

2. táblázat

Vizsgált vegyület példa-sz.	Dózis mg/kg	Alkalmazás utja	Adagolási menetrend	Tumorgátlás százaléka	Toxikus halálozás
3	100	Intraperitoneális 0,5 ml	Naponta 10X	98	0/10
3	50	Intraperitoneális 0,5 ml	Naponta 10X	97	0/10
3	25	Intraperitoneális 0,5 ml	Naponta 10X	98	0/10
5	80	Intraperitoneális 0,5 ml	1,3,5,7,9; 14 nap késés	95	0/8
5	40	Intraperitoneális 0,5 ml	1,3,5,7,9; 14 nap késés	94	1/8
5	20	Intraperitoneális 0,5 ml	1,3,5,7,9; 14 nap késés	93	0/8
5	10	Intraperitoneális 0,5 ml	1,3,5,7,9; 14 nap késés	92	0/8
5	5	Intraperitoneális 0,5 ml	1,3,5,7,9; 14 nap késés	92	0/8

Egy további arculatát tekintve a találmány szerint eljárást dolgoztunk ki emlősök vírusos fertőzéseinek kezelésére, melynek során az ilyen kezelésre szoruló emlősnek az /I/ általános képletű vegyület hatékony virsulelles menyiségét adjuk be.

Az /I/ általános képletű vegyületekkel és gyógyszerészetileg elfogadható sóikkal a vírus-fertőzések hatásosan kezelhetők az ilyen kóros állapotok kezelésére szokásosan használt módszerrel, és a vegyületek számos vírus-fertőzés kezelésére és megelőzésére használhatók. Különösen alkalmasak a Herpes nemhez tartozó vírusok fertőzéseinek leküzdésére. Jellemző vírusok, melyek ellen az /I/ általános képletű vegyületek használhatók, mindenekelőtt az influenza vírus A és B törzse, para-influenza, léguti szinciciális vírusok, különböző Echo és vakcinia vírusok, kanyaró, "Semliki Forest" és retrovirusok, és humán immundeficiencia vírus, a szerzett immunhiányos szindróma /AIDS/ kóroktani anyaga.

Az /I/ általános képletű vegyületeket a vírus-fertőzések kezelésére az ilyen patológiás állapotok kezeléséhez használatos módon alkalmazzuk. Az /I/ általános képletű vegyületek virusellenes hatását a humán citomegalovírus és hepatitisz B vírus tesztelésére alább leírt in vitro próbákkal mutatjuk ki jellemző /I/ általános képletű vegyületeket alkalmazva.

Humán citomegalovírus teszt

WI-38 sejteket /American Type Culture Collection; CCL-35/ 24 lyukat tartalmazó lemezekben levő, 10% főtális borjuszavóval és penicillin/streptomocinnal kiegészített MEM /Minimal Essential Medium, Gibco/ tápközegbe oltunk be. A lemezeket 37°C-on 5% szén-dioxidot tartalmazó, párásított légterű inkubátorban 3 napon át inkubáljuk. Humán citomegalovírus /HCMV/ AD169 törzset /American Type Culture Collection/ adunk minden vályathoz /40 plakk-képző egység 100 ul médiumban/ és a virust szobahőmérsékleten 2 órán át hagyjuk a sejteken adszorbeálódni. Az 5. példa vegyületét 20 mg/ml koncentrációban 100% dimetil-szulfoxidban oldjuk és a tápközeggel hígítva 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,6; 0,8; 0,4; 0,2 és 0,1 ug/ml végkoncentrációkat állítunk elő az egyik kísérlet sorban, és 32; 10; 3,2; 1 és 0,32 ug/ml végkoncentrációkat egy másik kísérlet sorban. Minden koncentrációval két párhuzamos próbát végzünk. A kísérletekben pozitív kontrollként Cytovene-t /DHPG/ használunk.

A megfertőzött sejteket 10 napon át 37°C-on 5% szén-dioxidot tartalmazó, párásított légkörű inkubátorban inkubáljuk a tápközeg cseréje nélkül. Inkubálás után a sejteket legalább 15 percen át 10% formalinoldattal rögzítjük és vízzel leöblítjük. Öblítés után a sejteket legalább 15 percen át kristályibolya-oldattal megfestjük és száradni hagyjuk. A HCMV-indukálta plakkokat inverz mikroszkóp segítségével

leszámoljuk. Az 5. példa vegyületének összes koncentrációival kezelt sejtekben megjelenő virus-plakkok számát összehasonlítjuk a kezeletlen /"no-drug control"/ virus-plakkok számával és kiszámítjuk a plakk-képződés gátlásának %-át. Az 5. példa vegyületének azon koncentrációját, amely a virus-plakk képződés 50%-os gátlásához szükséges, lineáris regresszió-analizissel határozzuk meg. E kiértékelés eredményeit a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat

Százalékos plakk-gátlás meghatározott ug/ml koncentrációnál

Vegy.	50	25	12,5	6,25	3,12	1,6	0,8	0,4	0,2
5.példa ST	89,6	81	86,2	62	41,4	38	17,2	24	
Cytovene 100	100	100	98	91	65,5	40	31	31	

ST = enyhén toxikus

Hepatitisz B virus teszt

Plazmid konstrukció

Plazmidokat készítünk standard rekombináns DNS-technikákkal /lásd Sambrook J. és munkatársai, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition /1989/, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring harbor, NY/. A pTHBV plazmid a humán hepatitisz B virus /HBV/ genom, adw altípus azonos orientációjú /"head-to-tail"/ dimerjét tartalmazza, a pUC9 plazmid Eco RI

hasítási helyére klónozva. A plazmid rezisztencia az SV40 korai promoter szabályozása alatt áll, melyet az LTR-CAT-neo Bam HI fragmentumának az E. coli DNS polimeráz I Klenow-fragmentumával végzett bázis-feltöltés után a pTHBV plazmid Sal I hasítási helyére szubklónoztunk.

Sejtek és transzfekciók

HepG2 sejteket /humán hepatoblastoma, ATCC HB 8065/ rutinszerűen tartunk fenn Earle's minimal essential media /Grand Island Biological Company, /GIBCO/ Bethesda Research Laboratories /BRL/, Life Technologies, Inc., Gaithersburg, MD/ tápközegben, melyet előzetesen nátrium-piruváttal, 10% főtális borjuszavóval, 100 egység/ml penicillinnel és 100 ug/ml streptomocinnel egészítettünk ki. A Hep10A sejtek a HepG2 sejtekből származnak. Röviden, HepG2 sejteket beoltunk a tenyésztő palackokban levő tápközegbe, és mintegy 50% konfluencia /telítődés/ elérésekor a sejteket pTHBV-neo plazmiddal transzfektáljuk a Graham F.L. és Van der Eb által leírt kalcium-foszfát precipitációs eljárással /Virology 52, 456-467 /1973/. A transzfekciót követő 4 óra múlva a sejteket 10% dimetil-szulfid-oldattal és 20% glukóz-oldattal 5 percen át sokkoljuk, majd 24 órán át regenerálódni hagyjuk őket. A transzfektált sejteket passzáljuk és újra beoltjuk 800 ug/ml genecitint tartalmazó táptalajba. Nyomon követjük a genecitin-rezisztens sejtek megjelenését. Stabilizáljuk a genecitin-rezisztens

sejtvonalat és rutinszerűen átoltjuk 400 ug/ml geneticint tartalmazó tápközegbe. Ezeket a sejtvonalakat nevezzük Hep10A-nak.

Drog-kezelés és Southern-féle hibridizálás

Hep10A sejteket 96-lyuku mikrotiter lemezekbe oltunk be mintegy 50 000 sejt/lyuk konfluenciáig; telítődésig hagyjuk őket nőni és ilyen körülmények között tartjuk őket 2-4 napon át a HBV hepatitisz B vírus DNS-szintjének stabilizálódása céljából; lásd Sells M.A. és munkatársai, J. Virol. 62, 2836-2844 /1987/ és Korba B.E. és munkatársai, Antiviral Res. 15, 217-228 /1991/. Ekkor a sejteket 2'-deoxi-2'-fluor-arabino-5-jód-uridinnal /FIAU/ és az 5. példa vegyületével kezeljük 10 napon át, a friss szert tartalmazó tápközeget naponta cserélve. A FIAU-t pozitív kontrollként alkalmazzuk. A 10. napon a tenyészet felülszójából mintát veszünk és felhasználásig 4°C-on tároljuk. A felülszó PCR elemzéséhez /polimeráz láncreakció vizsgálata/ a HBV adw altípusának "a" felszíni antigén determinánisa 477 bázispár hosszúságu fragmentumát megfelelő "primer" alkalmazásával amplifikáljuk. A fragmentumok agaróz gélelektroforézissel történő elválasztása után a DNS-t nylon membránokra /OptiblotTM, IBI, New Haven, CT/ visszük át kapilláris módszerrel /Southern, 1975/ 1X só-nátrium-citrát-oldatot /SSC/ használva /1X SSC = 0,15 M NaCl, 0,015 M nátrium-citrát/. 30 perces vákuumos hőkezelés után a

hártyákat 15-18 órán át "random priming" módszerrel ^{32}P -ral jelölt $[^{-1}\cdot 10^6 \text{ cpm/sejt}_7]$ próbával hibridizáljuk. A hibridizálást a következő összetételű oldatban hajtjuk végre: 50% N,N-dimetil-formamid, 6X nátrium-klorid-nátrium-foszfát - etilén-diamin-tetraecetsav /SSPE/, 1,0% nátrium-lauril-szulfát /SDS/ és 50 ug/ml lazac-sperma DNS /1X SSPE = 0,18 NaCl; 10 mM NaH_2PO_4 , pH 7,4; 1 mmol etilén-diamin-tetraecetsav /EDTA//. A hibridizált filtereket a következőképpen mossuk: kétszer 2X SSC-0,1% SDS-oldatban szobahőmérsékleten 1 órán át, egyszer 0,1X SSC-0,1% SDS-oldatban 65°C-on 15 percen át. A filtereket röntgen-filmre helyezzük, majd a sávokat denzitométerrel értékeljük. Ennek eredményeit a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat

Százalékos plakk-gátlás meghatározott ug/ml koncentrációnál

<u>Vegyület</u>	<u>0,1</u>	<u>1,0</u>	<u>10,0</u>	<u>100,0</u>
5.példa	56,9	81,9	84,6	83,9
FIAU	10,8	35,5	65,3	81,7

A fenti adatokból a HBV-DNS replikáció 50%-os gátlásához szükséges FIAU-illetve 5. példa szerinti vegyület-koncentráció 5,4 ug/ml illetve $<0,1$ ug/ml.

Szabadalmi igénypontok

1. /I/ általános képletű vegyületek, ahol

Z jelentése /a/, /b/, /c/, /d/, /e/ vagy /f/
általános képletű csoport, melyekben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-,
amincsoportot, halogén-, hidrogénatomot,
hidroxil-, ciano-, tio-, tioalkil-,
hidrazid-, karboxamid-, tioamid-,
szulfonamid-, szulfinamid-, alkil-
-amin-, tioamin-, hidroxi-amin-,
NH/alkil/-, N/alkil/₂-, O/aryl/-,
O/szubsztituált aryl/-, N/aryl/- vagy
N/szubsztituált aryl/-csoportot; és

R_3 hidrogénatomot, hidroxil-, amin-, NH/alkil/-
csoportot, halogénatomot, alkoxi- vagy tio-
alkil-csoportot jelent;

és e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek
a következő vegyületcsoporthoz és e csoport gyógyszerészetileg
elfogadható sóihoz tartoznak:

/a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-klór-purin/;

/b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-

- metoxi-purin/;
- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-tio-purin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-hidroxi-
-adenozin/;
- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-fluor-
-adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-purin;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-purin/;
- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/6-klór-7-
-deaza-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-2,6-diklór-

- 3-deaza-purin/;
- /p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-amino-3-deaza-purin/;
- /q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-klór-purin/.

3. Emlősök érzékeny tumorainak és vírusos fertőzéseinek kezelésére használható gyógyszerkészítmény, azzal j e l l e m e z v e , hogy alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, higitót vagy kötőanyagot és egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal j e l l e m e z v e , hogy az alábbi vegyületcsoportba tartozó /I/ általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazza:

- /a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-klór-purin/;
- /b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-metoxi-purin/;
- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-

- jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-tio-purin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-hidroxi-
-adenozin/;
- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-fluor-
-adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-purin/;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-purin/;
- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-klór-7-
-deaza-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-diklór-
-3-deaza-purin/;
- /p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-amino-3-
-deaza-purin/;
- /q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-klór-
-purin/.

5. Eljárás virusfertőzéstől szenvedő emlősök kezelésére, azzal j e l l e m e z v e , hogy az emlősnek gyógyszerészetiileg hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyü-

letet adunk be.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l - l e m e z v e , hogy az 1. igénypont szerinti vegyület a következő vegyületcsoporthoz és gyógyszerészetileg elfogadható sóihoz tartozik:

- /a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-klór-purin/;
- /b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metoxi-purin/;
- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-tio-purin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-hidroxi-
-adenozin/;

- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-fluor-
-adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-purin;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-purin/;
- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-klór-7-
-deaza-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-diklór-
-3-deaza-purin/;
- /p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/6-amino-3-
-deaza-purin/;
- /q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2,6-klór-
-purin/.

7. Eljárás emlősök érzékeny daganatainak kezelésére, azzal j e l l e m e z v e , hogy a kezelésre szoruló emlősnek gyógyszerészetileg hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet adunk be.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy az 1. igénypont szerinti vegyület az alábbi vegyületcsoporthoz és gyógyszerészetileg elfogadható sóihoz tartozik:

- /a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-klór-purin/;
- /b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranoszil-1-béta-/2-amino-6-
-metoxi-purin/;

- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-tio-purin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-hidroxi-
-adenozin/;
- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-fluor-
-adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-purin;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2-amino-6-
-metil-purin/;
- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/6-klór-7-
-deaza-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2,6-diklór-
-3-deaza-purin/;

/p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/6-amino-
-3-deaza-purin/;

/q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-béta-/2,6-klór-
-purin/.

9. A /II/ általános képletű közbenső termék, ahol
X hidroxil-védőcsoportot jelent és

Z jelentése /a/, /b/, /c/, /d/, /e/ vagy /f/
általános képletű nukleobázis, melyekben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül alkil-, alkoxi-,
amincsoportot, halogén-, hidrogén-
atomot, ciano-, tio-, tioalkil-, hid-
razid-, karboxamid-, tioamid-, szulfon-
amid-, szulfinamid-, alkil-amin-,
tioamin-, hidroxil-amin-, NH/alkil/-,
N/alkil/₂-, O/aryl/-, O/szubsztituált
aryl/-, NH/aryl/- vagy N/szubsztituált
aryl/-csoportot; és

R_3 hidrogénatomot, hidroxil-, amin-, -NH/alkil/-
csoportot, halogénatomot, alkoxi- vagy tio-
alkilcsoportot jelent;

és e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

10. A 9. igénypont szerinti közbenső termék, azzal
j e l l e m e z v e , hogy az alábbi vegyületcsoportozáshoz és
gyógyszerészetileg elfogadható sóihoz tartozik:

/a/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-

- béta-/2-amino-6-klór-purin/;
- /b/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-2-amino-6-metoxi-purin/;
- /c/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-b-ta-/2-amino-6-etoxi-purin/;
- /d/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-dimetil-amino-purin/;
- /e/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-metil-amino-purin/;
- /f/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-jód-purin/;
- /g/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-ciano-purin/;
- /h/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-tio-purin/;
- /i/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-karboxamido-purin/;
- /j/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-hidroxi-adenozin/;
- /k/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
béta-/2-fluor-adenozin/;
- /l/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-bota-purin/;
- /m/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-purin/;

- /n/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2-amino-6-metil-purin/;
- /o/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2,6-klór-1-deaza-purin/;
- /p/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/6-klór-7-deaza-purin/;
- /q/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/diklór-3-deaza-purin/;
- /r/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/6-amino-3-deaza-purin/; és
- /s/ 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-dibenzoil-1-
-béta-/2,6-klór-purin/.

+ 1/8-2-72

12

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-8733, Fax: 153-3664

1821/93.

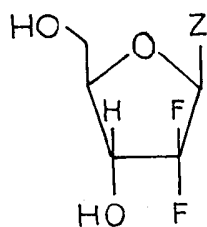
00158

5740

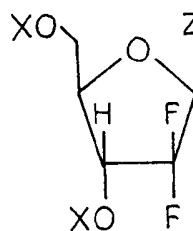
04553

1/1

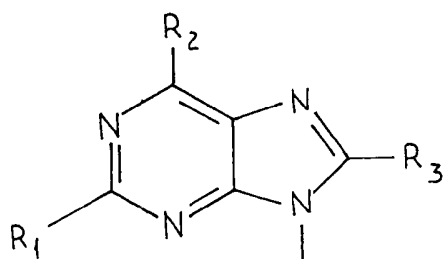
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



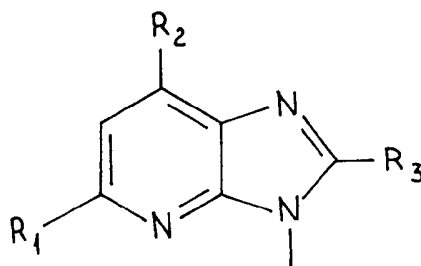
(I)



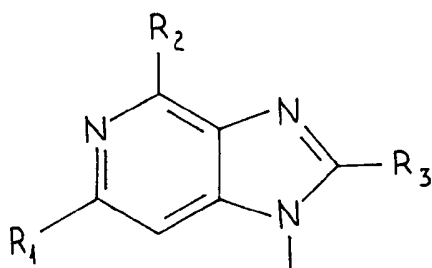
(II)



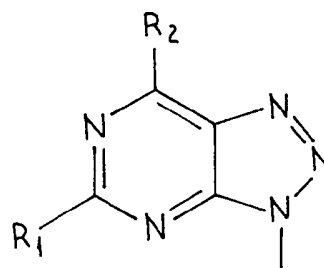
(a)



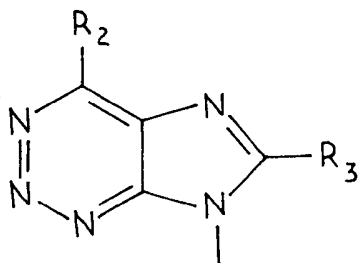
(b)



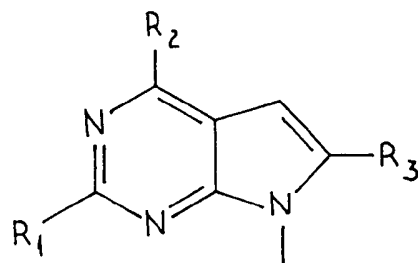
(c)



(d)



(e)



(f)

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Balasztráz u. 10.
Telefon: 153-2713, Fax: 153-3654