



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00338**

(22) Data de depozit: **13/05/2015**

(41) Data publicării cererii:
29/11/2016 BOPI nr. **11/2016**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

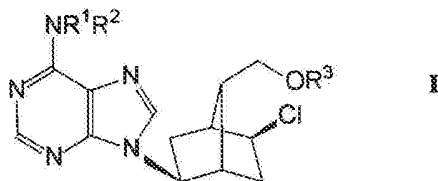
(72) Inventatori:

• **TĂNASE CONSTANTIN,**
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **COJOCĂRU ANA,**
STR. GRAL VASILE MILEA NR. 435,
COMUNA LEREȘTI, AG, RO;
• **DRĂGHICI CONSTANTIN,**
BD. TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A,
ET.2, AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **NUCLEOZIDE CARBOCICLICE CU UN RADICAL
NORBORNANIC FUNCȚIONALIZAT ÎN LOCUL
FRAGMENTULUI GLICOZIDIC**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de nucleozide carboxilice optic active (+)-, (-)- sau racemice, pentru utilizare ca agenți virali și/sau antitumorali. Derivații conform invenției au formula generală I:



conținând, ca bază heterociclică, adenine sau adenine substituită în poziția 6 sau 6-alc oxipurină (R^1R^2N este o grupă eterică OR^7), iar ca rest glicozidic, un radical norbornanic cu funcționalizare specifică.

Revendicări: 8

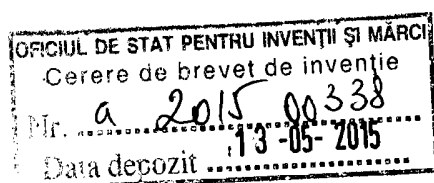


Invenția se referă la nucleozide carbociclice cu baza adenină (ne)substituită în poziția 6 sau purină cu o grupă 6-alchileter și un fragment optic activ biciclic, cu activitate antivirală și/sau antitumorală.

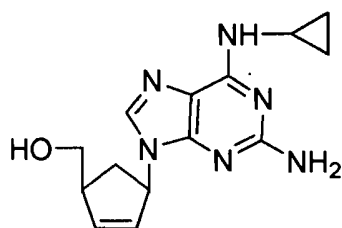
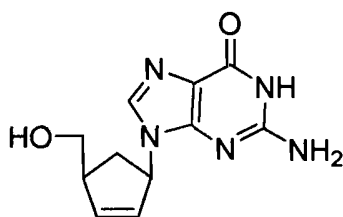
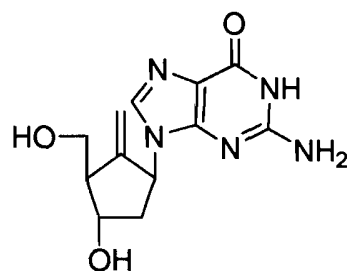
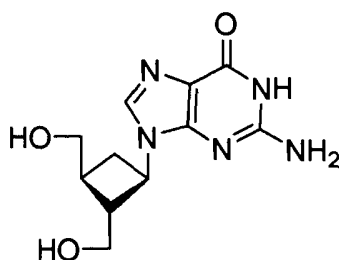
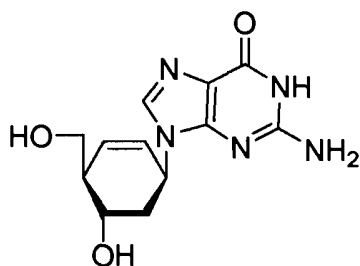
Se cunoaște că analogii nucleozidici glicozidici sau carbociclici sunt utilizați cu succes la tratarea afecțiunilor antivirale și antitumorale, dar efectele secundare legate în principal de toxicitatea acestora și de rezistența dobândită în timp la utilizarea pe termen lung au determinat extinderea cercetărilor pentru noi analogi cu efecte secundare cât mai scăzute și cu aplicabilitate specifică la tipuri selectate de viruși.

Modificarea radicalului glicozidic, înlocuirea oxigenului enoleteric cu o grupă metilenică și funcționalizarea inelului ciclopentanic, substituția radicalului glicozidic cu alte fragmente structurale au condus la substanțe active ce constituie principiul activ al unor medicamente nucleozidice consacrate cu activitate antivirală sau antitumorală.

În locul radicalului glicozidic au fost utilizați radicali ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil (ultimii doi și cu o dublă legătură) funcționalizați corespunzător și de asemenea radicali ciclopentil și ciclohexil legați de un radical ciclopropil creindu-se astfel o structură rigidă cu o conformație S (de la south) sau N (de la north). De menționat numai câțiva dintre cei mai activi compuși ce conțin un radical *ciclopentenil*: abacavir (anti-HIV) [Daluge S.M. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1082-1093], carbovir (anti-HIV) [Vince R et al. *J. Med. Chem.*, 1990, *33*, 17-21], entecavir (anti-HBV) [Innaimo S.F., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997**, *41*, 1444-1448; Levine S., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, *46*, 2525-2532], *ciclobutil*: lobucavir (anti-HBV) [Slusarchyk W.A. et al. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6453; Bisacchi G.S. et al. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1415], în prezent abandonat după faza a III-a de testare clinică [Kamiya N et al. *J Antimicrob. Chemo.* **2003**, *51*, 1085-1089] și analogi [D.C. Liotta, US2009/0149416/2009], *ciclohexenil*: D- și L-ciclohexenil G [Herdewijn P. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *11*, 1591-1597; Wang J. et al., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7820-7827; Wang J. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736-745; Wang J. et al. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 727-730], etc.



Fluorescu

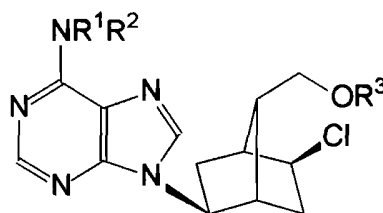
**Abacavir****Carbovir****Entecavir****Lobucavir****Ciclohexenil-G**

Numeroase fragmente carbociclice au fost studiate pentru obținerea de nucleozide carbociclice, printre acestea și un fragment norbornanic cu diverse funcționalizări, dar majoritatea compușii nucleozidici obținuți nu au avut activitate biologică antivirală sau antitumorală. Sunt totuși de remarcă unele structuri ce conțin ca bază 6-cloropurină sau 2-amino-6-cloropurină, iar în locul fragmentului glicozidic un radical norbornanic rigidizat într-o conformație S [Dejmek, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22(11), 2974-83.] sau N [Dejmek, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23(1), 184-191] cu o punte CH₂CH₂ în poziția 1,3 respectiv 2,4 dintre care unii prezintă activitate antivirală împotriva coxsackievirus B3, B4 sau feline herpes virus la un EC₅₀ 7-9.0 μg.mL⁻¹. Similar analogii rigidizați cu un inel tetrahidrofuranic între atomii C2-C4, cu atomul de oxigen legat la C2 [Sala, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4374-4384] și chiar numai cu un radical norbornanic [Sala, M. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4271-4275] prezintă activitate antivirală împotriva coxsackievirus B3 la un EC₅₀ 0.8-5.4 μM. Analogul carbociclic 9-norbornil-6-cloro-purină s-a dovedit a avea și activitate antileucemică [Plakova P. et al. *Anticancer Res.*, **2013**, 33(8), 3163-3168]; nici unul dintre compușii menționați mai sus nu a avut activitate biologică suficientă de mare pentru a fi promovați în faza I de testare preclinică.

Invenția se referă la derivați de nucleozide ce conțin un radical norbornanic funcționalizat specific cu activitate antivirală sau antitumorală potențială.

DESCRIEREA INVENTIEI

Invenția se referă la derivați nucleozidici optic activi (+)-, (-)- sau racemici, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică adenină sau adenină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică:

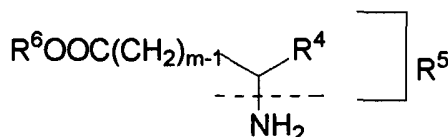


I

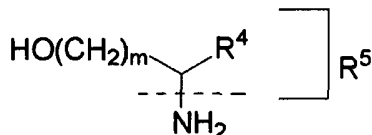
în care:

-R¹ este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, etc., un radical ciclic (cu excepția ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil) cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetilizoxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, halogen, trifluormetil, 4-hidroxi-ciclohexanolil (*cis* or *trans*), 4-metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R⁵ al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:

Supra



Ester de aminoacid

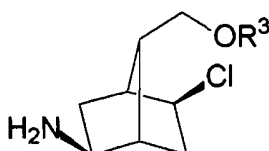


Aminoalcool obtinut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid

în care:

- R^4 este fragmentul corespunzător de aminoacid
- R^6 este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon
- $m = 1$ la 6

un radical aminic norbornanic **III**:



III

- R^3 este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică.

- R^2 este identic cu R^1 sau diferit sau $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon.

Deasemenea invenția se referă la derivați nucleozidici optic activi (+)-, (-)- sau racemici, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică 6-halopurină sau 6-alcoxipurină,

în care:

- NR^1R^2 este un atom de halogen sau o grupă alcoxi OR^7 ,

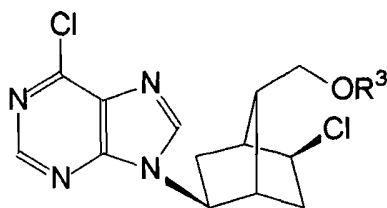
în care:

R^7 este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon.

- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 și R^6 au semnificația de mai sus.

Compușii I se obțin prin alchilarea compușilor 6-halopurinici cu formula generală II:

Supra



II

în care:

-R³ are semnificația de mai sus

cu amine primare R¹NH₂,

în care:

- R¹ are semnificația de mai sus

sau cu amine secundare R¹R²NH

în care:

- R¹ are semnificația de mai sus

-R² este identic sau diferit de R¹, în acest caz fiind un radical dintre cei menționați la R¹, sau R¹,R²N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon,

într-un solvent inert, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamida, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol, etc.,

în prezența unei baze cuaternare, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatură camerei și 120°C.

Compușii I, în care -NR¹R² este o grupă eterică OR⁷, se obțin prin alchilarea compușilor II cu un alcool R⁷OH, în prezența unui alcoxid alcalin, de preferat de litiu, sodiu sau potasiu, la temperatură cuprinse între temperatură camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori până la 110 °C.

Intermediarii II se pot obține din amine norbornanice prin reacție cu 5-amino-4,6-dicloropirimidină și închiderea inelului de 5 atomi al 6-cloro-purinei [C.Tănase et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 513-522], prin substituția unei grupe 5-*endo*-mesil sau 5-*endo*-trifluorometansulfonil cu 6 cloropurină sau substituția unei grupe 5-*endo*-hidroxil prin reacție Mitsunobu cu 6-cloropurină.

Signature

Compușii I prezintă activitate antivirală și/sau antitumorală. De ex., la testarea pe virusuri influența și coxsackie B4, unii compuși au avut activitate antivirală semnificativă, câteva rezultate fiind prezentate în Tabelul 1:

Tabelul 1. Testarea compusilor I la acțiunea virusului Influenza și a virusului Coxsackie B4.

Nr substanță/R ¹	Influenza virus			Coxsackievirus B4		
	CTD50, μg/mL	EC50, μg/mL	SI	CTD50, μg/mL	EC50, μg/mL	SI
1. H	>330	2,2	150	98	>33	3
2. Ciclopropil	378	2,5	151	82,6	5,6	15
3. Morfolinil	364	6,8	54	35,5	>33	1
4. Fenilalanil noil	176	56	3	84,6	0,6	141
5. 4-Metil-1- amino- piperazinil	>330	4,5	73	>100	>100	1
6. Radical biciclic al aminei III	>330	4,5	73	>100	28,6	3

În Tabelul 1, analogii nucleozidici carbocilici au R² = H, R³ = H, iar R¹ are semnificația prezentată în tabel.

Pe virusul influența, activitate mai mare au compușii 1 și 2, iar pe virusul coxsackie B4, compusul 4 este foarte activ.

În continuare invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple de realizare, care, pentru o persoană cu cunoștințe în domeniu, nu pot limita în nici un fel invenția la aceste exemple.

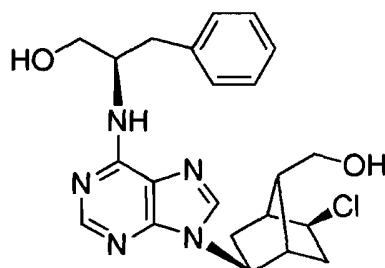
Procedeu general pentru sinteza analogilor carbociclici cu formula generală I

La 0.4 mmoli (125.3 mg) intermediar 6-cloropurinic II (R³ = H) se adaugă 0.8 mmoli amină, 3.5 mL etanol și 0.3 mL trietilamină, iar amestecul se agită la temperatura camerei până când reacția este terminată conform monitorizării prin CSS. Amestecul de reacție este neutralizat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, este concentrat la presiune redusă, iar produsul brut

Flipera

este purificat prin cromatografie rapidă sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent: diclormetan-metanol, 9:1).

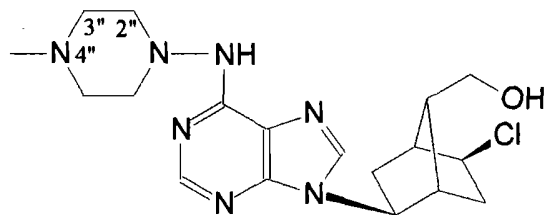
Exemplul 1. Sinteza {(1S,2S,4S,5S,7R)-2-Clor-5-[6-(2-(3-fenil-1-propanol)amino)-9H-purin-9-il]biciclo[2.2.1]heptan-7-il}metanol, 4.



Amestecul de reacție a fost agitat 6 zile la temperatura camerei controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, $R_f(11) = 0.68$, $R_f(4) = 0.44$). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent diclormetan-metanol, 9:1), rezultînd 148.2 mg (86.6%) produs pur 4 sub formă de spumă solidă, p.t. 83.2-87.5°C, $[\alpha]_D = -72.18^\circ$ (1% in EtOH), IR: 3298brs, 2970m, 2878m, 1613vs, 1527w, 1472s, 1453m, 1405m, 1370m, 1335m, 1297m, 1234s, 1031m, 905w, 700w, 637w, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 8.29 (s, 1H, H-8'), 8.17 (s, 1H, H-2'), 7.27-7.10 (m, 5H, H-Ar), ~4.87 (brs, 1H, NH), 4.48 (t, 1H, OH, 5.2), 4.39 (dd, 1H, H-5, 4.7, 8.5), 4.19 (dd, 1H, H-2, 4.1, 8.2), 3.75 (dd, 1H, H-8, 5.2, 11.0); 3.72 (dd, 1H, H-6'', 5.2, 10.8), 3.67 (dd, 1H, H-8, 5.8, 11.0); 3.54 (mqv, 1H, H-5'', 5.2), 3.44 (m, 1H, H-5'''), 2.94 (m, 2H, CH₂Ph), 2.57 (d, 1H, H-4, 4.4), 2.47 (d, 1H, H-1, 4.1 in DMSO), 2.33-2.22 (m, 3H, H-7, H-3, H-6), 2.06 (dt, 1H, H-3, 4.7, 14.8), 2.01 (dd, 1H, H-6, 8.5, 14.0), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 154.34 (Cq, C-6'); 152.08 (C-2'), 148.94 (C-4'), 139.48 (C-8'), 138.21 (C-4''), 129.04 (CH, C-2''), 128.03 (C-3''), 125.77 (C-4''), 119.43 (C-5'), 62.50 (C-5''), 59.96 (C-2), 58.43 (C-8), 55.70 (C-5), 53.20 (C-6''), 50.50 (C-7), 46.44 (C-1), 44.39 (C-4), 37.93 (C-3), 36.37 (CH₂Ph, C-7''), 35.35 (C-6), MS for C₂₂H₂₆ClN₅O₂ = 427/429 (3/1): [M+1]: 428/430 (3/1). [294/296 (10.2/9.8), 270 (100, BP), 252 (11,3/15,7), 136 (31,9/48,8), 117 (11,9/4,7), 91 (8,3/11,1)].

Exemplul 2. Sinteza {(1S,2S,4S,5S,7R)-2-clor-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-9H-purin-9-il)biciclo[2.2.1]heptan-7-il}metanol, 5.

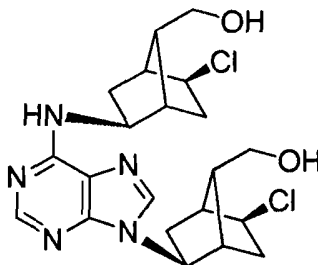
Supera



Amestecul de reacție a fost agitat 48 h la temperatura camerei controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, eluat de două ori, $R_f(\text{II}) = 0.78$, $R_f(\text{S}) = 0.11$). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent diclormetan-metanol, 9:1), rezultînd 127 mg (81%) produs pur sub formă de spumă, $[\alpha]_D = +26.9^\circ$ (1% in EtOH), IR: 3339m, 3164m, 3031br, 2966m, 2561br, 2458w, 1612vs, 1574s, 1470s, 1399s, 1326m, 1311s, 1232s, 1043m, 981m, 880w, 850w, 794w, 641m. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 8.32 (s, 1H, H-8'), 8.22 (s, 1H, H-2'), 6.96 (1H, NH), 4.92 (s, 1H, OH), 4.41 (dd, 1H, H-5, 4.7, 8.2), 4.19 (dd, 1H, H-2, 3.6, 8.0), 3.74 (dd, 1H, H-8, 8.8, 11.3), 3.66 (dd, 1H, H-8, 5.8, 11.3), 2.93 (t, 4H, H-3'', 4.7), 2.65 (br s, 4H, H-2''), 2.57 (d, 1H, H-4, 4.1), 2.47 (d, 1H, H-1, ~4.7, in DMSO), 2.31-2.22 (m, 3H, H-3, H-6, H-7), 2.06 (dt, 1H, H-3, 4.7, 14.6), 2.01 (dd, 1H, H-6, 8.5, 13.7), 1.91 (CH_3N),

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 153.54 (C-6'), 152.11 (C-2'); 149.83 (C-4'), 138.72 (C-8'), 118.33 (C-5'), 59.99 (C-2), 58.37 (C-8), 55.71 (C-5), 53.96 (C-3'), 53.31 (C-2'), 50.51 (C-7), 46.48 (C-1), 44.71 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 44.42 (C-4), 37.93 (C-3), 35.38 (C-6), MS for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O} = 391/393$ (3/1): $[\text{M}+1]$: 392/394 (3/1). [294/296 (10,2/9,8), 270 (100, BP), 252 (11,3/15,7), 136 (31,9/48,8), 117 (11,9/4,7), 99 (100, BP), 72 (2,2/3,2)].

Exemplul 3. Sinteza ((1S,2S,4S,5S,7R)-2-clor-5-((9-((1S,2S,4S,5S,7R)-5-clor-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9H-purin-6-il)amino)biciclo[2.2.1]heptan-7-yl)metanol, 6.

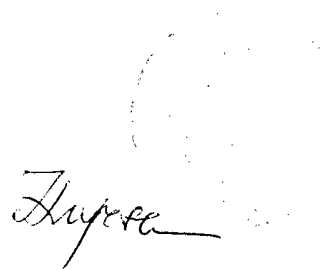


Alina

Amestecul de reacție [125.3 mg (0.4 mM) II, 70.3 mg (0.4 mM) amină I, 3.5 mL etanol, 0.3 mL trietilamină] a fost agitat 6 zile la temperatura camerei controlînd sfîrșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, $R_f(\text{II}) = 0.78$, $R_f(6) = 0.35$). S-a concentrat la sec sub vid, s-au adăugat 30 mL diclormetan și 20 mL apă, s-a agitat 1h, precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat pe filtru cu apă și diclormetan, rezultînd 128 mg (%) produs pur sub formă de pulbere cu $[\alpha]_D = +23.3^\circ$ (1% in EtOH), IR: 3293s, 3139w, 2977w, 1631vs, 1584w, 1475m, 1406m, 1376m, 1311m, 1245m, 1183w, 1040w, 1023s, 987w, 903m, 794m,

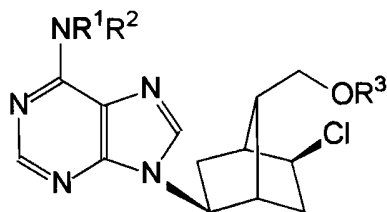
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 8.31 (s, 1H, H-8'), 8.21 (brs, 1H, H-2'), 7.69 (d, 1H, NH, 6.8) 4.50 (t, 1H, OH, 5.2), 4.43-4.37 (m, 2H, H-5, H-5), 4.19 (dd, 1H, H-2, 3.7, 7.5), 4.06 (dd, 1H, H-2, 3.7, 7.5), 3.90 (brs, 1H, OH), 3.78-3.60 (m, 4H, H-8), 2.65 (d, 1H, H-4, 4.4), 2.50 (br t, 1H, H-1), 2.47 (d, 1H, H-4.0), 2.40-2.20 (m, 6H, H-7, H-7', 2H-3, 2H-3'), 2.15 (dd, 1H, H-6, 8.1, 14.1), 2.09 (dd, 1H, H-6', 8.6, 14.1), 2.02, 1H, H-6', 4.9, 14.1), 1.97 (dt, 1H, H-6', 4.6, 14.1),

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 153.82 (C-6'), 152.10 (C-2'), 149.01 (C-4'), 138.25 (C-8'), 119.55 (C-5'), 60.78 (C-2), 59.97 (C-2), 58.82 (C-8), 58.44 (C-8), 55.69 (C-5), 52.07 (C-5), 50.52 (C-7), 49.71 (C-), 46.47 (C-1), 46.24 (C-), 44.39 (C-4), 44.06 (C-), 37.94 (2C-3), 36.35 (C-), 35.41 (C-6) (Cu italic, atomii de carbon corespunzători din fragmentul biciclic din poziția 6 a adeninei), MS for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 = 451/453/455$ (10/6/1): $[\text{M}+1]$: 452/454/456 (10/6/1). [434/436/438 (12.7/15.1/12.6), 292/294/296 (57.8/42.5/62.0), 276/278/280 (26.6/99.2/23.5), 240 (12.5/24.5/32.7), 136 (100, BP)].



REVENDICARI:

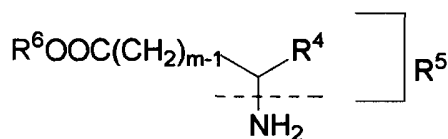
1. Derivați de nucleozide carbociclice optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I:



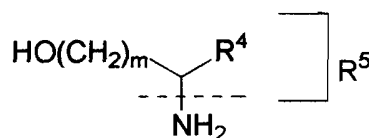
I

în care:

-R¹ este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un *radical fenil* nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de ex.: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino, etc., un radical ciclic (cu excepția ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil) cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetiloxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, halogen, trifluormetil, 4-hidroxi-ciclohexanolil (*cis* or *trans*), 4-metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R⁵ al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



Ester de aminoacid



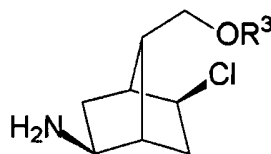
Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid

în care:

- R⁴ este fragmentul corespunzător de aminoacid
- R⁶ este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon
- m = 1 la 6

Fluores

sau un radical aminic norbornanic III:



III

în care:

-R³ este H sau o grupă protectoare esterică, eterică, tritil sau silil-eterică.

- R² este identic cu R¹ sau diferit, sau R¹R²N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon, sau

-R¹R²N este un atom de halogen sau o grupă eterică OR⁷,

în care:

R⁷ este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon.

-R², R³, R⁴, R⁵ și R⁶ au semnificația de mai sus.

2. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este $\{(1S,2S,4S,5S,7R)\text{-}2\text{-Cloro-}5\text{-}[6\text{-}(2\text{-}(3\text{-fenil-1-propanol)amino})\text{-}9\text{H-purin-}9\text{-il}]\text{biciclo}[2.2.1]\text{heptan-}7\text{-il}\}$ metanol, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este restul R⁵ al D-fenilalaninolului.

3. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este $\{(1S,2S,4S,5S,7R)\text{-}2\text{-cloro-}5\text{-}(6\text{-}((4\text{-metilpiperazin-1-il)amino})\text{-}9\text{H-purin-}9\text{-il})\text{biciclo}[2.2.1]\text{heptan-}7\text{-il}\}$ methanol, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este (4-metilpiperazin-1-il)amino.

4. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este $((1S,2S,4S,5S,7R)\text{-}2\text{-cloro-}5\text{-}((9\text{-}((1S,2S,4S,5S,7R)\text{-}5\text{-cloro-}7\text{-(hidroximetil)biciclo}[2.2.1]\text{heptan-}2\text{-il})\text{-}9\text{H-purin-}6\text{-il})\text{amino})\text{biciclo}[2.2.1]\text{heptan-}7\text{-il})\text{methanol}$, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este (9-((1S,2S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il).

5. Derivați de nucleozide carbociclice conform revendicărilor 1, 2, 3, 4 cu R¹, R², R³ = H, sau cu R¹, R³ = H, iar R² = ciclopropil, pentru utilizarea ca agenți antivirali și/sau antitumorali.

Hyper

6. Procedeu de obținere a derivaților de nucleozide carbociclice I din intermediarii 6-cloropurinici II prin substituția atomului de clor purinic cu o amină primară R^1NH_2 sau secundară R^1R^2NH ,

în care R^1 și R^2 au semnificația de mai sus,
într-un solvent inert, ca de ex.: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamida, dicloretan, metanol, etanol, *n*-propanol sau isopropanol, *n*- sau *i*-butanol, etc.,

în prezența unei baze terțiare, ca de ex.: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină, etc., pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C. După prelucrarea amestecului de reacție, produsul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel, iar produsul pur este cristalizat din solventul corespunzător (pentru compușii cristalizați).

8. Procedeu de obținerea a derivaților de nucleozide carbociclice I, (R^1R^2N este o grupă eterică OR^7),

în care:

$-R^2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 și R^7 au semnificația de mai sus.

prin reacția de alchilarea compușilor II cu un alcool R^7OH , în prezența unui alcoxid alcalin, de preferat de litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori până la 110 °C.

Hypera