

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (1) általános képletében

A, C, és D jelentése egymástól függetlenül N vagy C-R₉, ahol

R₉ jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aminocsoport, CN, SH CHO, COOH, CH₂OH, vinilhalogenid vagy hidroxilcsoport,

B jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

Z jelentése O, CH₂ vagy S,

R₂' és R₃' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom,

R₁, R₂ R₃, R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, CN, CH₂OH, rövid szénláncú alkilcsoport, vinilcsoport vagy acetilén-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R₂ jelentése hidroxilcsoport, akkor R₂' jelentése halogénatomtól eltérő, és ha R₃ jelentése hidroxilcsoport, akkor R₃' jelentése halogénatomtól eltérő,

R₆ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, -CH₂OH, -CH₂CO(OH)₂, O-aminosav, O-retinasav, O-koleszterin, O-kolsav, O-kumarinsav, O-szalicilsav, O-szukcinsav, O-epesav, O-lipid, O-P(O)-(O-CH₂-CH₂-



- 38 -

$S-CO-CH_3)_2$, O-szteroid, O-monofoszfát-származék, O-difoszfátszármazék vagy O-trifoszfátszármazék, R_7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, CH_3COO- , CH_3COO -fenil- $CH_2-O-CO-$, fenilcsoport, $-(CH_2)_n-COOH$, kumarinsav, szalicilsav, ditioszukcinoil-származék, redukálható csoport, foszfonsav vagy foszforamidátcsoport, R_8 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, CH_3COO- , CH_3COO -fenil- $CH_2-O-CO-$, fenilcsoport vagy $-(CH_2)_n-COOH$, vagy R_7 és R_8 jelentése együtt ciklusos szerkezet vagy aminosav,

azzal a megszorítással, hogy

- i) ha R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' és R_3' jelentése hidroxilcsoport, akkor R_6 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,
- ii) ha R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' , R_3' és R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány szerinti vegyületek vírusfertőzések kezelésére alkalmazhatók.

jelölés: (1)

2003.02.07



P0301730

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nukleozid vegyületek és ezek alkalmazása

A találmány új nukleozid analógokra és ezek alkalmazására vonatkozik.

A ribavirin (1β -D-ribofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid) egy nukleozid analóg, amely hatékonyan alkalmazható vírusfertőzések kezelésére mind monoterápiával (például Hall, C.B. és munkatársai: An Engl. J. Med. 308, 1443-1447 (1983), mind kombinációs terápiában interferon-alfa kombinációs partnerrel (Reichard O. és munkatársai: Lancet 351, 83-87 (1998)).

A közvetlen vírus elleni szerként betöltött ismert szerep mellett a ribavirin immunomodulátor tulajdonságokkal is rendelkezik (Hultgren C. és munkatársai: J. Gen Virol 79, 2381-2391 (1998), ami in vitro igazolható 1. típusú citokin koncentráció mérésével, amit humán és egér aktivált T-sejtek termelnek (Tam R. és munkatársai: J. Hepatol 30, 376-382 (1999)). Az ilyen immunomodulátor tulajdonságok előnyösen felhasználhatók a különböző betegségek kezelésében.



Ismert azonban az is, hogy a ribavirin jelentős toxicitással rendelkezik (például Joksic C. és munkatársai: Neoplasma 47 (5), 283-287 (2000)), és elsősorban hematotoxicitása jelentős (például Jarvis S. és munkatársai: Br J Pharmacol 132 (8), 1587-1592 (1998)), ami lényeges mértékben csökkenti a hosszan tartó kezelésekben és viszonylag nagy dózis igénylő kezelésekben történő alkalmazhatóságát.

A ribavirin citotoxikus hatásai közül legalább néhány csökkentéséhez a ribavirin L-izomerjét (levovirin) alkalmazzák. Így például, a ribavirin orális adagoláskor patkányokban 180 mg/kg dózisban 4 hét alatt jelentős hemolitikus anémiát és leukopéniát okoz, míg a levovirin megfigyelhető klinikai állapotot nem eredményez. A ribavirin L-izomerjének adagolása legalább néhány szempontból csökkenti a citotoxicitást, de a ribavirin megfelelő L-izomerré történő átalakítása általában nem javítja a hatóanyag specifikusságát a célsejt és célszerv vonatkozásában.

A technika állásából számos triazol típusú nukleozid analóg ismert, amelyek felhasználhatók a vírus elleni és az antineoplasztikus kezelésekben, de valamennyi, vagy közel valamennyi egy vagy több hátránnyal rendelkezik. Ezért továbbra is szükség van jobban elviselhető és nagyobb specifikusságot mutató nukleozidok kidolgozására.

A találmány új nukleozid analógokra és a megfelelő prodrug formákra vonatkozik. A találmány szerinti nukleozid analógok egy cukorrészt és egy bázikus



heterociklusos részt tartalmaznak, ahol a cukorrész előnyösen ribofuranóz. Bázisként különösen előnyös a diazol és a triazol.

A találmány tárgyát képezik tehát az (1) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

A, C, és D jelentése egymástól függetlenül N vagy C- R_9 , ahol

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aminocsoport, CN, SH CHO, COOH, CH_2OH , vinilhalogenid vagy hidroxilcsoport,

B jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

Z jelentése O, CH_2 vagy S,

R_2' és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, CN, CH_2OH , rövid szénláncú alkilcsoport, vinilcsoport vagy acetyléncsoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_2 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_2' jelentése halogénatomtól eltérő, és ha R_3 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_3' jelentése halogénatomtól eltérő,

R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-CH_2OH$, $-CH_2PO(OH)_2$, O-aminosav, O-retinasav, O-koleszterin, O-kolsav, O-kumarinsav, O-szalicilsav, O-szukcinsav, O-epesav, O-lipid, O-P(O)-(O- CH_2 - CH_2 -



- 4 -

$S-CO-CH_3)_2$, O-szteroid, O-monofoszfát-származék,
O-difoszfátszármazék vagy O-trifoszfátszármazék,
 R_7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, CH_3COO- ,
 CH_3COO -fenil- $CH_2-O-CO-$, fenilcsoport, $-(CH_2)_n-$
 $COOH$, kumarinsav, szalicilsav, ditionoszukcinoil-
származék, reduktázzal hasítható csoport, foszfono-
hangyasav vagy foszforamidátcsoport,
 R_8 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú
alkilcsoport, fenilcsoport, CH_3COO- , CH_3COO -fenil-
 $CH_2-O-CO-$, fenilcsoport vagy $-(CH_2)_n-COOH$, vagy
 R_7 és R_8 jelentése együtt ciklusos szerkezet vagy
aminosav,

azzal a megszorítással, hogy

- i) ha $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' és R_3' jelentése hidroxilcsoport, akkor R_6 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,
- ii) ha R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2', R_3' és R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (2) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

X jelentése O vagy NH,

R_1 jelentése aminovédőcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-CHO$, $-C(O)R$ vagy $-P(O)-(OR')_2$, ahol

R jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport,

R' jelentése foszfátvédőcsoport,



- 5 -

R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-18 szénatomos acilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (3) általános képletű nukleozid analóg, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése (a), (b), (c), (d), (e) vagy (f) képletű védőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik továbbá a 4. általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport,

R_2 jelentése (g), (h), (i) vagy (f) képletű foszfátvédőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (5) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport,

R_2 jelentése (j), (k), (l), (m) vagy (n) képletű csoport, ahol



- 6 -

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport,

M jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aralkilcsoport, arilcsoport vagy egy hidrofób csoport.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (6) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, vinilcsoport, acetiléncsoport, amidcsoport vagy amidincsoport.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (7) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

X jelentése oxigénatom, kénatom, Se vagy NR, ahol

R jelentése hidrogénatom, acetilcsoport vagy alkilcsoport.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely terápiásan hatékony mennyiségben egy vagy több (1)-(7) általános képletű vegyületet vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza legalább egy gyógyszerészeti hordozóanyag mellett. A találmány szerinti készítmények felhasználhatók vírusbetegségek, elsősorban vírusfertőzések és rák kezelésére.

A „nukleozid” és „nukleozid analóg” kifejezéseket felváltva alkalmazzuk, és olyan vegyületet jelentenek, amely egy cukorrészt és ehhez kovalens kötással



kapcsolódóan egy heterociklusos részt tartalmaz. A heterociklusos rész előnyösen aromás heterociklusos csoport, különösen előnyösen purin, pirimidin vagy purin/pirimidin analóg. A heterociklusos rész elsősorban triazol. A „nukleotid” kifejezés olyan nukleozidot jelent, amely legalább egy foszfátcsoporthoz kapcsolódik.

A heterociklusos csoport olyan karbociklusos csoportot jelent, amely gyűrűjében legalább egy heteroatomot, például nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz, és amely tetszőleges helyzetben és egymástól függetlenül funkciós csoportokkal vagy nem funkciós csoportokkal szubsztituálva lehet. A funkciós csoportokra példaként említhetők a nukleofilcsoportok, elektrofilcsoportok, poláros csoportok (például hidroxilcsoport, oxilcsoport, oxocsoport, aminocsoport vagy iminocsoport) és a nem funkcionális csoportokra példaként említhető az alkilcsoport és halogénatom.

A „védőcsoport” kifejezés olyan kémiai csoportot jelent, amely kovalens kötéssel kapcsolódik a találmány szerinti vegyület valamely oxigénatomjához vagy nitrogénatomjához, és így megakadályozza, hogy a többi funkcionális csoport átalakítása során az adott oxigénatom vagy nitrogénatom reakcióba lépjen. A szerves szintézis területén jártas szakember számára nagy számú oxigén-, foszfát- és nitrogénvédőcsoport ismert (például James R. Hanson: Protecting Groups in Organic Synthesis, Blackwell Science Inc.; William R. Roush és Anthony J. Pearson: Activating Agents and Protecting Groups, Handbook of Reagents for Organic



Synthesis, John Wiley and Son Ltd., melyekre teljes terjedelmükben hivatkozunk.

Aminocsoport esetében védőcsoportként előnyösen alkalmazhatók az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) képletű csoportok.

Aminovédőcsoportként alkalmazhatók továbbá alifás észter típusú védőcsoportok, így acetiloxipentánsav, acetiloxihexánsav vagy acetiloxipropánsav, para-acetiloxibenziloxikarbonil típusú védőcsoportok, így para-hidroxibenziloxikarbonilcsoport vagy para-acetiloxibenziloxikarbonilcsoport, valamint para-acetildiszulfidkarbonil típusú védőcsoport.

Hasonlóan, számos ismert foszfát védőcsoport alkalmazható, ezen belül előnyös a (g), (h), (i) és (f) képletű csoport.

Az alkalmazható védőcsoportokra további példaként említhetők az alifás észter típusú védőcsoportok, így acetiloxipentánsav, acetiloxihexánsav vagy acetiloxipropánsav, a para-acetiloxibenziloxikarbonil típusú védőcsoportok, így para-hidroxibenziloxikarbonilcsoport, vagy para-acetiloxibenziloxikarbonilcsoport, valamint a para-acetildiszulfilkarbonil típusú védőcsoportok.

A „rövid szénláncú alkilcsoport” kifejezés jelentése metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, terc-butilcsoport, izobutilcsoport vagy n-hexilcsoport, valamint felöleli az 1-6 szénatomos ciklusos egyenes vagy elágazó szénláncú csoportokat. Az „arilcsoport” kifejezés telítetlen aromás



karbociklusos csoportot jelent, amely egy gyűrűt (például fenilcsoport) vagy két kondenzált gyűrűt (például naftilcsoport) tartalmaz, és amely adott esetben funkcionális csoportokkal vagy nem funkcionális csoportokkal szubsztituálva lehet.

Az „L-nukleozid” kifejezés olyan nukleozid vegyületet jelent, amelynek cukorrésze L-konfigurációjú. Hasonlóan a „D-nukleozid” kifejezés olyan nukleozid vegyületet jelent, amelynek cukorrésze D-konfigurációjú. Az (1)-(7) általános képletű vegyületek több aszimmetria-centrumot tartalmazhatnak. Ennek megfelelően előállíthatók optikailag aktív formában vagy racém elegy formájában. A találmány kiterjed az egyes optikai izomerekre és ezek nem racém elegyeire, valamint az (1)-(7) általános képletű vegyületek racém formáira. Hasonlóan az „ α ” és „ β ” jelölés a szubsztituens speciális sztereokémiai konfigurációját jelzi egy aszimmetrikus szénatomon.

A „farmakológiailag alkalmazható só” kifejezés szervetlen és/vagy szerves savval vagy bázissal előállított sót jelent.

Az immunomodulátor vagy modulátor kifejezés felváltva alkalmazható, és olyan természetes vagy szintetikus vegyületet jelent, amely képes a normál vagy hibás immunrendszer stimulálással vagy elnyomással történő módosítására. A modulálásra előnyös példaként említhető a citokinok expressziójának stimulálása és/vagy gátlása, ezen belül elsősorban az 1. típusú citokinok és a 2. típusú citokinok közötti egyensúly



megváltoztatása (például az 1. típusú citokinok relatív vagy abszolút fokozása a 2. típusú citokinokhoz képest, a 2. típusú citokinok relatív vagy abszolút fokozása az 1. típusú citokinokhoz képest vagy az 1. típusú citokinok és a 2. típusú citokinok egyidejű elnyomása). A jelen találmány tehát nukleozid analógokra és ezek megfelelő prodrug formáira vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek a legszélesebb értelemben a



általános képlettel jellemezhetők, ahol

Nu jelentése nukleozid vagy nukleozid analóg, előnyösen levovirin vagy viramidin, amelyben a cukorrész D- vagy L-konfigurációjú,

R jelentése adott esetben előforduló ligandum, vagy más néven szubsztituens, ami a cukorrészen, a bázisrészen vagy egyidejűleg a cukorrészen és a bázisrészen módosítja a nukleozidot.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek az (1) általános képlettel ábrázolhatók, amelyben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

A, C és D jelentése egymástól függetlenül N vagy C-R₉, ahol

R₉ jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aminocsoport, CN, SH CHO, COOH, CH₂OH, vinilhalogenid vagy hidroxilcsoport,

B jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

Z jelentése O, CH₂ vagy S,



R_2' és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, CN, CH_2OH , rövid szénláncú alkilcsoport, vinilcsoport vagy acetilén-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R_2 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_2' jelentése halogénatomtól eltérő, és ha R_3 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_3' jelentése halogénatomtól eltérő,

R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$, O-aminosav, O-retinasav, O-koleszterin, O-kolsav, O-kumarinsav, O-szalicilsav, O-szukcinsav, O-epesav, O-lipid, $\text{O-P}(\text{O})-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CO-CH}_3)_2$, O-szteroid, O-monofoszfát-származék, O-difoszfátszármazék vagy O-trifoszfátszármazék,

R_7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $\text{CH}_3\text{COO-}$, $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CH}_2\text{-O-CO-}$, fenilcsoport, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, kumarinsav, szalicilsav, ditioszukcinoil-származék, reduktázzal hasítható csoport, foszfonohangyasav vagy foszforamidátcsoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, $\text{CH}_3\text{COO-}$, $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CH}_2\text{-O-CO-}$, fenilcsoport vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, vagy

R_7 és R_8 jelentése együtt ciklusos szerkezet vagy aminosav,

azzal a megszorítással, hogy

i) ha R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' és R_3' jelentése hidroxilcsoport, akkor R_6 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,



- ii) ha R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' , R_3' és R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Alternatív módon, és előnyösen a bázisként triazol egységet (például ribavirin) tartalmazó találmány szerinti vegyületek a (2) általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

X jelentése O vagy NH,

R_1 jelentése aminovédőcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, -CHO, -C(O)R vagy -P(O)-(OR')₂, ahol

R jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport,

R' jelentése foszfátvédőcsoport,

R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-18 szénatomos acilcsoport,

azzal a megszorítással, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Azok a (2) általános képletű nukleozid analógok, amelyek a triazol részben karboxamidincsoportot tartalmaznak, a (3) általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése (a), (b), (c), (d), (e) vagy (f) képletű védőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.



A foszfátcsoporthoz tartozó nukleozid analógok a (4) általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport,

R_2 jelentése (g), (h), (i) vagy (f) képletű foszfát-védőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.

A C_5' helyzetben szubsztituált, elsősorban a C_5' helyzetben foszfortartalmú csoporttal szubsztituált nukleozid analógok az 5 általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport,

R_2 jelentése (j), (k), (i), (m) vagy (n) képletű csoport, ahol

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport,

M jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aralkilcsoport, arilcsoport vagy egy hidrofób csoport (például koleszterin vagy koleszterin-származék, epesav vagy epesav-származék, E, D, A vagy K vitamin, szteroid vagy hasonló).

Alternatív módon, előnyösen a triazol rész helyett diazol részt tartalmazó nukleozid analógok, a (6)

általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, vinilcsoport, acetilén-csoport, amidcsoport vagy amidincsoport.

Emellett, a módosított diazol részt tartalmazó találmány szerinti nukleozid analógok a (7) általános képlettel ábrázolhatók, ahol a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

X jelentése oxigénatom, kénatom, Se vagy NR, ahol

R jelentése hidrogénatom, acetilcsoport vagy alkilcsoport.

Az (1)-(7) általános képletű vegyületek különböző állapotok kezelésére alkalmazhatók, amelyek pozitív választ adnak valamely fenti vegyület hatására. Az ilyen állapotokra példaként említhetők a fertőzések, a rákok, tumorok és az autoimmunbetegségek. A találmány szerinti vegyületek célzottan felhasználhatók meghatározott szervek, így a máj vagy szív állapotainak vagy betegségeinek kezelésére humán betegnél és emlős betegnél.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető fertőzésekre példaként említhetők a következő kórokozók által okozott fertőzések: légzési szincitiál vírus (RSV), hepatitisz B vírus (HBV), hepatitisz C vírus (HCV), 1. és 2. típusú herpesz szimplex, herpesz genitális, herpesz keratitisz, herpesz encefalitisz, herpesz zoster, humán immunhiány vírus (HIV), influenza A vírus, hantann vírus (vérzéses láz), humán



papilloma vírus (HPV), kanyaró és különböző gombás kórokozók. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető kórokozókra további példaként említhetők az élősdifertőzést okozó kórokozók, így protozoák, bélférgek és más paraziták.

A kezelhető rákokra és tumorokra példaként említhetők a vírusok által okozott rákok és tumorok, és a hatás a vírussal fertőzött sejteknek neoplasztikus helyekre történő átvitelének gátlásán, a vírusnak a transzformált sejtekről más normál sejtekre történő szétszóródásának gátlásán és/vagy a vírust hordozó sejtek növekedésének megakadályozásán alapszik. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető autoimmunbetegségekre és hasonló betegségekre példaként említhető az ízületi gyulladás, pszoriázis, bélbetegség, fiatalkori diabétesz, lupusz, multiplex szklerózis, köszvény és köszvényes ízületi gyulladás, reumás ízületi gyulladás, átültetett szerv kilökődése, óriássejt arteritisz, allergia és asztma.

Ennek megfelelően a rák, vírusfertőzés, élősdifertőzés vagy autoimmunbetegség kezelésére a humán betegnek vagy emlős betegnek terápiásan és/vagy profilaktikusan hatékony mennyiségben találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt adagolunk.

Az adagolással kiváltott hatásra példaként említhető a beteg immunrendszerének bizonyos mértékű módosítása, elsősorban az 1. típusú és 2. típusú citokinok profiljának egymáshoz viszonyított módosítása. Az 1. típusú és 2. típusú citokinok

módosításának a módosításánál kiterjed az 1. típusú és 2. típusú egyidejű elnyomására, valamint az 1. típusú citokin expressziójának csökkentésére és a 2. típusú expressziójának stimulálására.

A kezelés során előnyösen olyan hatóanyagot alkalmazunk, ami viszonylag kevésbé citotoxikus a nem cél gazdasejtekre és viszonylag aktívabb a célsejtekre vonatkozóan. Ebből a szempontból különösen előnyös, hogy a megfelelő L-nukleozidok nagyobb stabilitást mutatnak, mint a D-nukleozidok, ami jobb farmakokinetikához vezethet. Ennek alapja, hogy az L-nukleotidokat az enzimek kevésbé ismerik fel, ezért a felezési idejük hosszabb.

A találmány szerinti vegyületek tetszőleges gyógyszerkészítmény formájában és tetszőleges adagolási előírással használhatók. Az adagolás megvalósítható orálisan, parenterálisan (így szubkután injekció, intravénás, intramuszkuláris vagy intraszternális injekció vagy infúzió formájában), inhalálással, rektálisan, topikálisan és hasonló módszerekkel. A dózisegység formájában kiszerelt készítmény a szokásos nem toxikus gyógyszerészeti hordozóanyagokat és segédanyagokat tartalmazza.

Így például, a találmány szerinti vegyületek kiszerelhetők gyógyszerészeti hordozóanyag alkalmazásával. A találmány szerinti vegyületek adagolhatók orálisan, például farmakológiailag alkalmazható só formájában. Mivel a találmány szerinti vegyületek legtöbb képviselője vízben oldódik, ezek előnyösen



adagolhatók intravénásan, fiziológiai sóoldatban (például $\text{pH}=7,2-7,5$ értékű pufferben). Az alkalmazható pufferekre példaként említhetők a foszfát pufferek, hidrogénkarbonát pufferek vagy citrátpufferek. A területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy az egyes gyógyszerkészítmények a leírás kitanításán belül különböző módokon módosíthatók az adott adagolástól függően, anélkül, hogy ez befolyásolná a készítmény stabilitását vagy terápiás hatékonyságát. Előnyösen olyan módosítást alkalmazunk, ami fokozza a találmány szerinti vegyület oldékonyságát vízben vagy más hordozóanyagban, ami könnyen elérhető például csekély mértékű ismert módosításokkal, így sóképzéssel vagy észterezéssel. Szintén szakember tudásához tartozik az adagolás módjának és az adagolási előírásnak megválasztása egy adott vegyület alkalmazása esetén a maximális hatás kiváltása érdekében.

A találmány szerinti vegyületek a sejtek vagy célsejtek kezelésére in vivo vagy in vitro alkalmazhatók mintegy 10 nmol/l és 1 mmol/l közötti, előnyösen 100 nmol/l és 500 $\mu\text{mol/l}$ közötti, különösen előnyösen 5-500 $\mu\text{mol/l}$ közötti koncentrációban. Az in vitro adagoláshoz a találmány szerinti vegyületeket megfelelő hordozóval kezeljük. Így például szilárd vegyület esetében az adagolást szilárd készítmény, így por vagy tabletta formájában végezzük. Alternatív módon, folyékony vagy feloldott hatóanyag esetében az adagolást folyamatosan vagy szakaszosan, például pipettázással végezzük. Az in vivo kezeléshez a találmány szerinti vegyületet valamely



fent ismertetett készítmény formájában szereljük ki. Így például, szilárd hatóanyag esetében a kezelés megvalósítható tabletta formájában. Alternatív módon, a szilárd hatóanyag feloldható és a kapott oldat vagy folyékony hatóanyag esetében a hatóanyag adagolható injekció formájában vagy lokálisan és/vagy szisztémásan.

A találmány szerinti vegyületeknél a megfelelő adagolási előírása (dózis, adagolás gyakorisága és módja) in vitro és in vivo kezelés esetén a kívánt biológiai hatás figyelembevételével indokolatlan túlzott ráfordítás nélkül megállapítható. Így például, vírus kezelése esetén a vírus típusa és a fertőzés mértéke könnyen megállapítható ismert módszerekkel (például RT-PCR). Immunmodulátor-hatás kiváltásához például az 1. típusú és/vagy 2. típusú citokinok expressziója könnyen kimutatható ELISA vizsgálattal vagy más ismert eljárásokkal.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá kombinált terápia formájában, melynek során legalább egy találmány szerinti vegyületet és legalább egy további gyógyszerhatóanyagot adagolunk. A találmány szerinti vegyület és a további gyógyszerhatóanyag adagolható együtt vagy egymástól elkülönítve, ez utóbbi esetben egyszerre vagy tetszőleges sorrendben.

Az (1) vagy (2) általános képletű modulátorokkal kombinálva alkalmazható további gyógyszerhatóanyagokra példaként említhetők a vírus elleni szerek, így



interferon, például α - vagy γ -interferon, ribavirin, aciklovir és AZT; gomba elleni szerek, így tolnaftát, fungizon, lotrimin, micelex, nisztatin és amfoteracin; parazita elleni szerek, így mintezol, niklocid, vermoz és flagil; bélbetegségek kezelésére alkalmas szerek, így immódium, lomotil és fazim; tumor elleni szerek, így α - és γ -interferon, adriamicin, citoxán, imurán, metotrexán, mitracin, tiazofurin és taxol; dermatológiai hatóanyagok, így aklovát, ciklokort, denorex, floron, oxszoralen, feketeszén és szalicilsav; migrén elleni hatóanyagok, így ergotamin vegyületek; valamint további szteroidok és immunoszuppresszánsok, például ciklosporin-származékok, diproszon, hidrokortizon, floron, lidex, topikort és valoson; metabolikus szerek, így inzulin, és a fenti kategóriákba nem tartozó hatóanyagok, így citokinok, így IL2, IL4, IL6, IL8, IL10 és IL12 citokin. További gyógyszerhatóanyagként különösen előnyösen alkalmazható az AZT, 3TC, 8 helyzetben szubsztituált guanozinanalógok, 2',3'-didezoxinukleozidok, II-interleukin, interferonok, így α -interferon, tukareszol, levamiszol, izoprinozin és ciklolignán.

A lehetséges további gyógyszerhatóanyagok közül külön kiemeljük az immunrendszer módosítására alkalmas hatóanyagokat, melyekre példaként említhető az AZT, a 3TC, 8-szubsztituált guanozinanalógok, 2',3'-didezoxinukleozidok, II-interleukin, interferon, így α -interferon, tukareszol, levamiszol, izoprinozin és ciklolignán. Egyes találmány szerinti vegyületek felhasználhatók bizonyos hatóanyagok biológiai



hatékonyságának fokozására a hatóanyag metabolizmusának vagy inaktiválódásának csökkentésével.

Emellett egyes találmány szerinti vegyületek intermediereként alkalmazhatók más nukleozidok vagy nukleotid analógok előállításában, amelyek terápiás szerként használhatók.

A találmány szerinti vegyületek előállítását példaszerűen a következő szintézisekkel mutatjuk be, ahol a levovirin és viramidin (akár D-, akár L-konfigurációban) egymás helyett alkalmazható, és ahol a levovirin és/vagy viramidin további szubsztituenseket és/vagy ligandumokat hordozhat.

Az acilezett találmány szerinti vegyületek előállítását az 1. reakcióvázlat mutatja egy tri-O-acetilezett-származék előállításával, ahol az aminocsoport kívánt esetben védőcsoporttal blokkolható.

Alternatív módon, egy 5'-retinoil-származék előállítását a 2. reakcióvázlat mutatja, ahol az aminocsoport kívánt esetben védőcsoporttal blokkolva lehet.

Az (1-1) általános képletű 5'-származékok előállíthatók C. Sergheraert, C. Pierlot, A. Tartar, Y. Henin és M. Lamaitre: J. Med Chem 36, 826-830 (1993) szerint. Az (1-1) képletben R jelentése $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ képletű csoport, imidazolilcsoport, koleszterin vagy koleszterin-származék, epesav, lipid, kolsav vagy vitamin.

A találmány szerinti vegyületek szalicilsav alapú prodrug formájának előállítását a 3. reakcióvázlat mutatja.



Hasonló módon az 5'-aminosavészter-származékok előállítását a 4. reakcióvázlat mutatja, ahol a 2'- és 3'-hidroxilcsoportok közül legalább egy vagy a karboxamidcsoport módosítva lehet.

Ha a találmány szerinti vegyületeknél specifikusan a májba vagy az eperendszerbe történő szállításra van szükség, akkor előnyös megoldás az endogén epesav transzportrendszer célbavétele. Ennek megfelelően, a találmány szerinti vegyületeket epesavval vagy kolsavval konjugáljuk az 5. reakcióvázlat szerint, ahol a 2'- és 3'-hidroxilcsoportok közül legalább egy vagy a karboxamidincsoport módosítva lehet.

A védett 5'-monofoszfát-származékok előállítását a 6. reakcióvázlat mutatja. Erősebben lipofil-származékot kapunk, ha egy vagy több foszfátcsoport negatív töltését semleges szubsztituenssel blokkoljuk. Az ilyen származékok a sejten belül a megfelelő foszfátszármazékká alakulnak vissza. A 6. reakcióvázlatban R_1 jelentése alkilcsoport, így $CH_3C(O)S-CH_2CH_2-$, $(CH_3)CHC(O)S-CH_2CH_2-$, $(CH_3)_3CC(O)S-CH_2CH_2-$, $(CH_3)_3CC(O)OCH_2-$, $C_6H_5C(O)S-CH_2CH_2-$, $HOCH_2CH_2SS-CH_2CH_2-$ képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületek egy másik csoportját képezik az aminosavfoszforamidát-származékok, melyek előállítását a 7. reakcióvázlat mutatja. Itt R jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, arilcsoport vagy alkarilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek.

A találmány szerinti monofoszfát prodrug formák előállítását mutatja a 8. reakcióvázlat.

Szalicilát alapú nukleotid prodrug formák előállítását mutatja a 9. reakcióvázlat, ahol R_1 jelentése metilcsoport, fenilcsoport, hidrogénatom vagy cukorrész (így glükopiranoz). A találmány szerinti vegyületek prodrug formáira további példaként említhetők a difoszfát és trifoszfát formák, amelyek a sejten belül egy vagy több metabolikus lépésen belül bomlanak le.

A lipofil nukleozid prodrug formák előállítását a 10. reakcióvázlat mutatja, ahol a 2'- és 3'-hidroxilcsoportok közül legalább egy és/vagy a karboxamidincsoport védett vagy módosított formában is előfordulhat. A 10. reakcióvázlatban X jelentése O vagy CH_2 , M jelentése Nbu_4^+ .

A találmány szerinti vegyületek foszfonát prodrug formái előállítását a 11. és 12. reakcióvázlat mutatja, ahol a 2'- és 3'-hidroxilcsoportok közül legalább egy és/vagy a karboxamidincsoport védett vagy módosított formában is előfordulhat.

A találmány szerinti vegyületek további lehetséges prodrug formáira példaként említhetők a WO98/39342, WO98/39343, WO98/39344, és WO99/45016 számú iratokban felsorolt csoportok.

Az orálisan adagolt találmány szerinti vegyületek esetén előnyös, ha a vegyület a béltraktuson keresztül történő áthaladás során lényegében változatlan (vagyis legalább 75%-ban, előnyösen legalább 85%-ban, különösen előnyösen legalább 95%-ban változatlan)

állapotban marad. Különösen előnyös továbbá ha az ilyen vegyület áthalad (aktívan vagy passzívan) a bélfalon, és a szisztémás keringési rendszerbe kerülve az eredeti nukleozid- vagy nukleotid-származékká alakul vissza. Ennek megfelelően különösen előnyösek az enzimaktivált prodrug formák, ahol az előnyös enzimekre példaként említhetők az intracelluláris és extracelluláris észterázok, a diszulfid reduktáz aktivitással rendelkező enzimek, valamint a ras-Farnezyll protein transzferáz által aktivált prodrug formák.

Az előnyös prodrug formákra példaként említhetők a kumarin alapú prodrug formák, szalicilát alapú prodrug formák, ditioszukcinoil (DTS) alapú prodrug formák, a reduktázok által közvetített prodrug formák, 4-aciloxibenziloxikarbonil alapú prodrug formák, ras-Farnezyll proteintranzsferáz prodrug formák, szukcinsav alapú prodrug formák és homoszerin alapú prodrug formák.

Kumarin alapú prodrug formák előállítását és ezt követő enzimhasítását mutatja a 13. reakcióvázlat. Az észteráz által közvetített hasítás után laktonizáció következik be, melynek során találmány szerinti vegyület szabadul fel. A 13. reakcióvázlatban R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav. Alternatív módon, a kumarinsav felhasználható a találmány szerinti vegyületek karboxamidincsoportjának blokkolására, melynek során (1-2) képletű prodrug formák keletkeznek.



A találmány szerinti vegyületek szalicilát alapú prodrug formáinál egy aktiválási lépés játszódik le a szomszédos csoport katalízis mechanizmusa alapján. Az (1-3) és (1-4) képletű vegyületek a levovirin hidroxilcsoporton és amidcsoporton védett szalicilát-származékait mutatja, melyek előállítása megvalósítható a 13. reakcióvázlat szerint azzal az eltéréssel, hogy a kumarinsav helyett szalicilsavat alkalmazunk. Ezeknél a képleteknél R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

A diszulfid reduktáz által aktivált prodrug formák előállításához ditioszukcinoil (DTS) alapú prodrug formákat állítunk elő, amelyek enzim által aktivált redukálás (és adott esetben további észteráz reakció) következtében a megfelelő nukleoziddá alakulnak. Ilyen vegyületeket mutat az (1-5) és (1-6) képlet.

Előnyösek továbbá az olyan reduktáz által közvetített prodrug formák, melyek hasítását észterázok és reduktázok kombinációja végzi, melynek során a megfelelő nukleozid formák keletkeznek. Az ilyen prodrug formákra példaként említhetők az (1-7), (1-8), (1-9) és (1-10) képletű vegyületek, ahol R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

A 4-aciloxibenzioxikarbonil alapú prodrug formák előállításához valamely aminosav aminocsoportjának megvédésekor alkalmazott stratégiát követjük, amit a 14. reakcióvázlat mutat. Ezek a prodrug formák észteráz enzimmal történő hasítás következtében szabad nukleozid-származékká alakulnak. A 14. reakció-

vázlatban R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

A ras-Farnezyll proteintranszferáz aktivált prodrug formák különösen előnyösek tumorsejtek és daganatok célbavételekor, és ilyen prodrug formák előállítását mutatattja a 15. reakcióvázlat.

A szukcinsav alapú prodrug formákat az (1-11) képlet mutatattja, ahol R^1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

Hasonlóan, homoszerin alapú prodrug formák szerkezetét mutatattja az (1-12) képlet, ahol R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

A találmány szerinti vegyületek további előnyös képviselői a foszfoamidát alapú nukleozidok és nukleotidok, foszfonohangyasav alapú nukleozidok és nukleotidok, nukleozid és nukleotid dimerek és további ras-Farnezyll protein transzferáz aktivált prodrug formák, melyeket az (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17) és (1-18) képlet ábrázol, ahol R_1 jelentése metilcsoport, zsírsav, koleszterin, kolsav vagy epesav.

Megjegyezzük, hogy az összes ismertetett prodrug forma előállítható a megfelelő mono-, di- és trifoszfát-származék és a megfelelő foszfonát-származék formájában.

A találmány szerinti vegyületek további előnyös képviselői a karboxamidcsoporton vagy karboxamidincsoporton amidcsoporttal vagy amidincsoporttal módosított származékok, melyek előállítását a viramidin példáján a 16. reakcióvázlat mutatattja.

A találmány szerinti vegyületek további előnyös képviselőit mutatja az (1-19) képlet, ahol a linker valamely ligandum, így lipid, alkilcsoport, epesav vagy vitamin, és a védőcsoport kovalens kötással kapcsolódik a linkerhez.

Linkerként különösen előnyös az alkilcsoport koleszterin, epesav, különböző lipidek és zsírban oldódó vitaminok (így A, D, E és K vitamin). A levovirin ilyen prodrug formáit mutatja az (1-20) képlet, ahol

L jelentése $-C(O)-$ vagy $-OOCCH_2CH_2CO-$ képletű csoport,

R jelentése alkilcsoport, koleszterin, epesav, zsírban oldódó vitamin vagy más lipid, előnyösen (p-1) képletű kolsav-származék, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport, (r-1) képletű koleszterin-származék, vagy (s-1) képletű D vitamin-származék.

Alternatív módon a levovirin foszfonát prodrug formáit mutatja az (1-21) képlet, ahol

X jelentése O vagy S

R_2 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

R_1 jelentése alkilcsoport, lipid, epesav, zsírban oldódó vitamin vagy hasonló csoport, előnyösen (p-2) képletű epesav-származék, ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

valamint (r-1) képletű koleszterin-származék vagy (s-2) képletű D vitamin-származék, ahol L jelentése $HOOCCH_2CH_2COO-$ képletű csoport.

A levovirin monofoszfát prodrug formáit mutatja az (1-22) képlet, ahol

R jelentése alkilcsoport, koleszterin, epesav, zsírban oldódó vitamin vagy más lipid, előnyösen (p-3) képletű kolsav-származék, ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

(r-3) képletű koleszterinszármazék vagy (s-3) képletű B vitamin-származék.

A levovirin előnyös prodrug formáira további példaként említhetők a foszfátcsoporton polimerizált formák, amelyek a ribóz egység 2'- vagy 3'-hidroxilcsoportját a következő ribóz egység 5'-hidroxilcsoportjával kötik össze. Az ilyen szerkezetekre példaként említhető az (1-23) képletű vegyület, ahol a nukleozid L-konfigurációban áll, és ahol

R_1 jelentése acilcsoport,

R jelentése (r-4) képletű koleszterin-származék vagy (p-4) képletű kolsav-származék, ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy

R_1 , R_2 és R_3 jelentése acilcsoport vagy

R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 és R_3 jelentése acilcsoport, vagy

R_1 jelentése acilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom és R_3 jelentése acilcsoport vagy

R_1 és R_2 jelentése acilcsoport és R_3 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá az olyan prodrug formák, amelyekben a nukleozid analóg egy diszulfid kötésen

keresztül egy lipofil csoporthoz kapcsolódik. Ilyen származékot ábrázol az (1-24) képletű vegyület, ahol a levovirin L-konfigurációban található, és ahol

R_1 jelentése acilcsoport,

R jelentése (r-3) képletű koleszterin-származék vagy (p-3) képletű kolsav-származék, ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy

R_1 , R_2 és R_3 jelentése acilcsoport vagy

R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 -és R_3 jelentése acilcsoport vagy

R_1 jelentése acilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom és R_3 jelentése acilcsoport vagy

R_1 és R_2 jelentése acilcsoport és R_3 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá a levovirin olyan prodrug formái, amelyekben a foszfát észter egy lipofilcsoporthoz kapcsolódik. Ilyen vegyületet ábrázol az (1-25) képlet, ahol a levovirin L-konfigurációban áll, és ahol

X jelentése O vagy S,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

R_1 jelentése alkilcsoport, lipid, epesav, zsírban oldódó vitamin vagy hasonló csoport, előnyösen (p-2) képletű epesav-származék, ahol

R_1 , R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport,

valamint R_2 képletű koleszterin-származék vagy (s-2) képletű B vitamin-származék, ahol L jelentése $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ képletű csoport.

A levovirinhez diszulfid kötésen keresztül kapcsolódó lipofilcsoportot tartalmazó prodrug formát ismertet az (1-26) képlet, ahol a levovirin L-konfigurációban áll, és ahol

R jelentése alkilcsoport, koleszterin, epesav, zsírban oldódó vitamin vagy más lipid, előnyösen (p-3) képletű kolsav-származék, ahol

R₁, R₂ és R jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport, (r-3) képletű koleszterin-származék vagy (s-3) képletű D vitamin-származék.

A fenti ismertetett nukleozid prodrug formák biotranszformációját ábrázolja a 17. reakcióvázlat, ahol a levovirin L-konfigurációban található, és ahol

R₁ jelentése lipid, alkilcsoport vagy epesav,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport.

A biotranszformáció alternatív módját mutatja a 18. reakcióvázlat, ahol a levovirin L-konfigurációban áll, és, ahol R jelentése hidrogénatom, acilcsoport vagy lipid-származék. A végtermék a ribavirin monofoszfát, ami az IMP dehidrogenáz inhibitora.

A biotranszformáció egy másik alternatív módját ábrázolja a 19. reakcióvázlat, ahol

X jelentése O vagy S,

R₁ jelentése lipid, alkilcsoport vagy epesav,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport.

A biotranszformáció egy további lehetséges útvonalát mutatja a 20. és 21. reakcióvázlat, ahol

R jelentése alkilcsoport, lipid, vitamin, epesav vagy hasonló csoport,

X jelentése O, S vagy NH.

A diazolgyűrűt vagy módosított diazolgyűrűt tartalmazó találmány szerinti vegyületek előállítása során lényegében a ribavirin szintézisével (US 3798209 és US 3976545 számú irat) azonos módon járunk el azzal az eltéréssel, hogy a triazolcsoport helyett adott esetben módosított diazolcsoportot alkalmazunk.

Részletesen ismertettük a nukleozid analóg prodrug formák specifikus megvalósítási formáit és alkalmazásait. A területen jártas szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy az ismertetett módosítások mellett számos további módosítás lehetséges anélkül, hogy eltérnénk a találmány lényegétől. A találmány tárgya ezért nem korlátozódik a leírásra, hanem azt az igénypontok határozzák meg. Emellett a leírás és az igénypontok értelmezése során az egyes kifejezéseket a lehető legszélesebb értelemben kell alkalmazni. Így például a „tartalmaz” kifejezést az adott elemekre, komponensekre vagy lépésekre nem kizárólagos módon kell értelmezni, hanem a kifejezés azt jelenti, hogy az adott elem vagy komponens jelen van vagy az adott lépést elvégezzük vagy ezek közelebbről nem ismertetett más elemekkel, komponensekkel vagy lépésekkel kombinálhatók.



Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D- konfigurációban áll, a képletben

A, C, és D jelentése egymástól függetlenül N vagy C-R₉, ahol

R₉ jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aminocsoport, CN, SH CHO, COOH, CH₂OH, vinilhalogenid vagy hidroxilcsoport,

B jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

Z jelentése O, CH₂ vagy S,

R₂' és R₃' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom,

R₁, R₂ R₃, R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, CN, CH₂OH, rövid szénláncú alkilcsoport, vinilcsoport vagy acetilén-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R₂ jelentése hidroxilcsoport, akkor R₂' jelentése halogénatomtól eltérő, és ha R₃ jelentése hidroxilcsoport, akkor R₃' jelentése halogénatomtól eltérő,

R₆ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, -CH₂OH, -CH₂PO(OH)₂, O-aminosav, O-retinasav, O-koleszterin, O-kolsav, O-kumarinsav, O-szalicilsav, O-szukcinsav, O-epesav, O-lipid, O-P(O)-(O-CH₂-CH₂-S-CO-CH₃)₂, O-szteroid, O-monofoszfát-származék, O-difoszfátszármazék vagy O-trifoszfátszármazék,

R_7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CH}_2\text{-O-CO}-$, fenilcsoport, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, kumarinsav, szalicilsav, dítioszukcinoil-származék, redukttázzal hasítható csoport, foszfonghangyasav vagy foszforamidátcsoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{COO-fenil-CH}_2\text{-O-CO}-$, fenilcsoport vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, vagy

R_7 és R_8 jelentése együtt ciklusos szerkezet vagy aminosav,

azzal a megszorítással, hogy

- i) ha $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2' és R_3' jelentése hidroxilcsoport, akkor R_6 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,
- ii) ha R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 és R_8 jelentése hidrogénatom, és R_2', R_3' és R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

2. (2) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

X jelentése O vagy NH,

R_1 jelentése aminovédőcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{CHO}$, $-\text{C(O)R}$ vagy $-\text{P(O)}-(\text{OR}')_2$, ahol

R jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport,

R' jelentése foszfátvédőcsoport,



R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-18 szénatomos acilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

3. (3) általános képletű nukleozid-származékok, amelyekben a cukorrész L-, vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése (a), (b), (c), (d), (e) vagy (f) képletű védőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, aklilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.

4. (4) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport,

R_2 jelentése (g), (h), (i) vagy (f) képletű foszfát-védőcsoport, ahol

X jelentése O vagy S,

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport.

5. (5) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben



R jelentése hidrogénatom vagy aminvédőcsoport,
R₂ jelentése (j), (k), (l), (m) vagy (n) képletű csoport,
ahol

R jelentése 1-18 szénatomos alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, arilcsoport vagy aralkilcsoport,

M jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, aralkilcsoport, arilcsoport vagy egy hidrofób csoport.

6. (6) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, vinilcsoport, acetiléncsoport, amidcsoport vagy amidincsoport.

7. (7) általános képletű nukleozid analógok, amelyekben a cukorrész L- vagy D-konfigurációjú, a képletben,

X jelentése oxigénatom, kénatom, Se vagy NR, ahol

R jelentése hidrogénatom, acetyl csoport vagy alkilcsoport.

8. Eljárás emlősök vírusfertőzésének kezelésére, **azzal jellemezve, hogy** gyógyszerkészítmény állítunk elő, amely 1. igénypont szerinti vegyületek, 2. igénypont szerinti vegyületek, 3. igénypont szerinti vegyületek, 4.

igénypont szerinti vegyületek, 5. igénypont szerinti vegyületek, 6. igénypont szerinti vegyületek és 7. igénypont szerinti vegyületek közül megválasztott vegyületet tartalmaz, és a gyógyszerkészítményt az emlősnek adagoljuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az 1. igénypont szerinti vegyületek, a 2. igénypont szerinti vegyületek és a 3. igénypont szerinti vegyületek közül megválasztott vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a 4. igénypont szerinti vegyületek, 5. igénypont szerinti vegyületek, 6. igénypont szerinti vegyületek és 7. igénypont szerinti vegyületek közül megválasztott vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a vírusfertőzés HCV vírus vagy HBV vírus által okozott fertőzés, és az emlős humán.

12. Eljárás emlősök citokin profiljának módosítására, **azzal jellemezve, hogy** egy gyógyszerkészítményt állítunk elő, amely az 1. igénypont szerinti vegyületek, 2. igénypont szerinti vegyületek, 3. igénypont szerinti vegyületek, 4. igénypont szerinti vegyületek, 5. igénypont szerinti vegyületek, 6. igénypont szerinti vegyületek és 7. igénypont szerinti vegyületek közül



- 36 -

megválasztott vegyületet tartalmaz, és a gyógyszerkészítményt az emlősnek adagoljuk az 1. típusú citokin expresszióját csökkentő és a 2. típusú citokin expresszióját stimuláló dózisban.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az 1. igénypont szerinti vegyületek, 2. igénypont szerinti vegyületek és 3. igénypont szerinti vegyületek közül megválasztott vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a 4. igénypont szerinti vegyületek, 5. igénypont szerinti vegyületek, 6. igénypont szerinti vegyületek és 7. igénypont szerinti vegyületek közül megválasztott vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az emlős humán.

20 lap egyeztetve
2003. június 07.

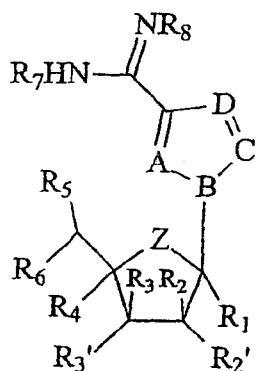
A meghatalmazott:

DANUBIA

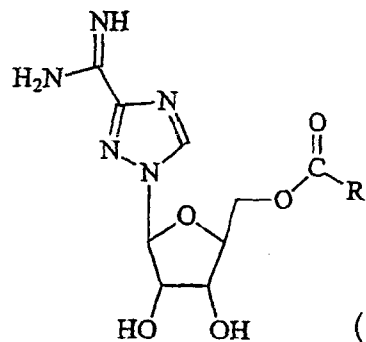
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Schläfer László

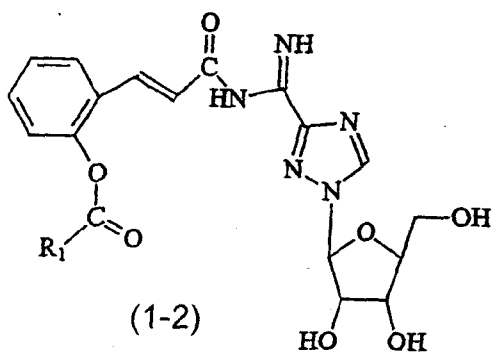
szabadalmi ügyvivő



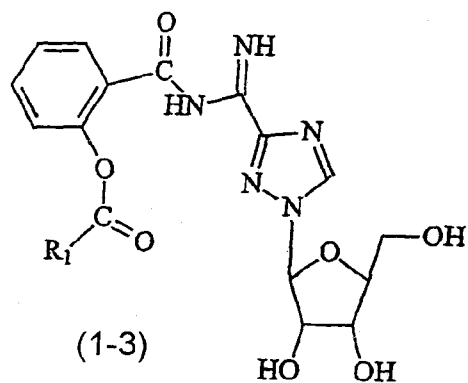
(1)



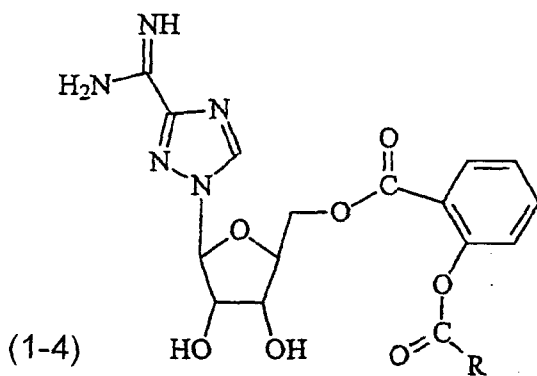
(1-1)



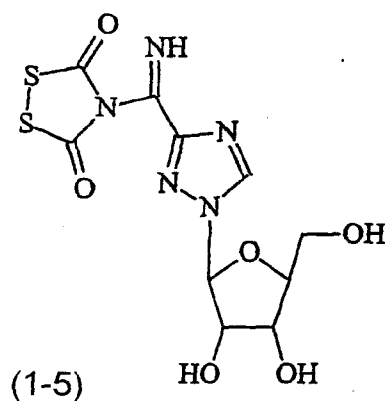
(1-2)



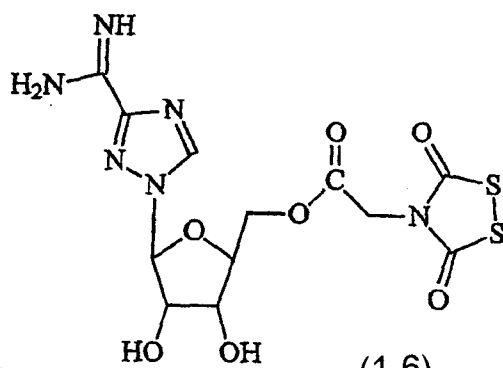
(1-3)



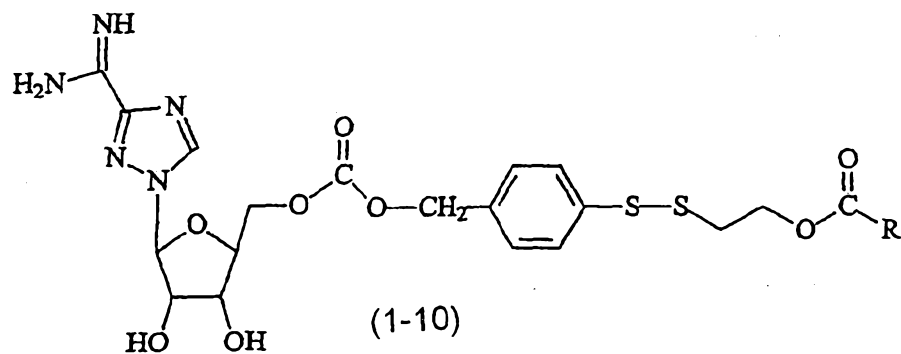
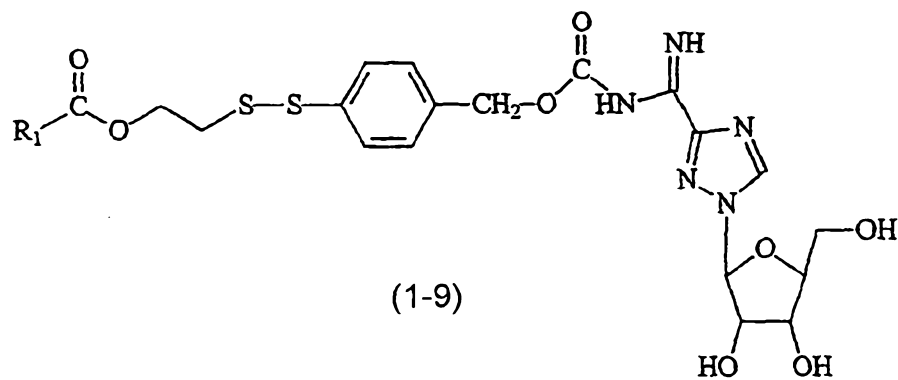
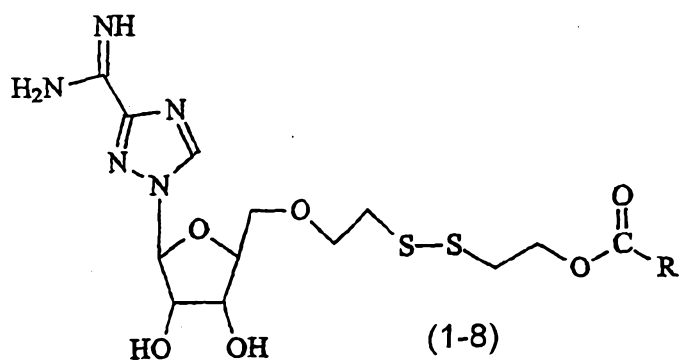
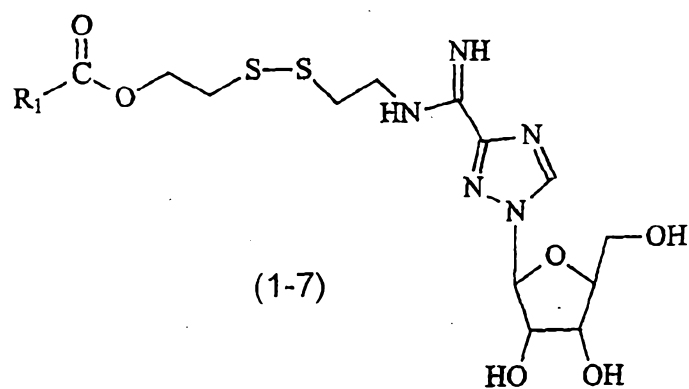
(1-4)



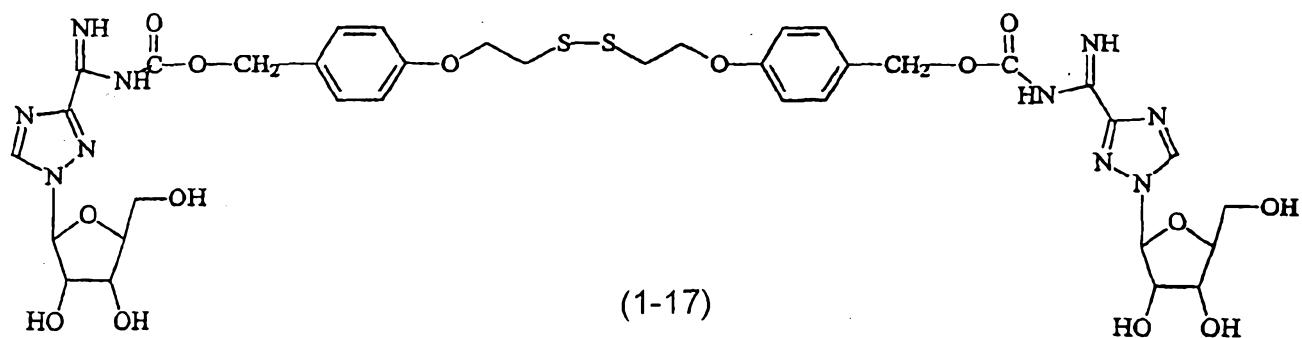
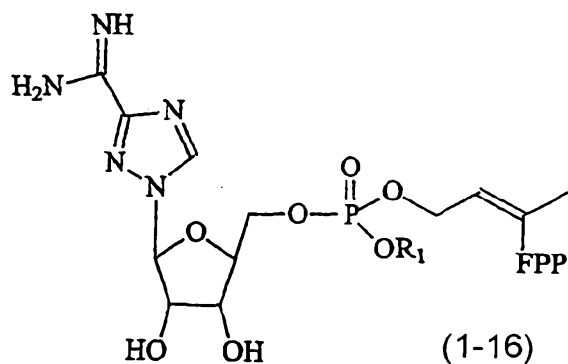
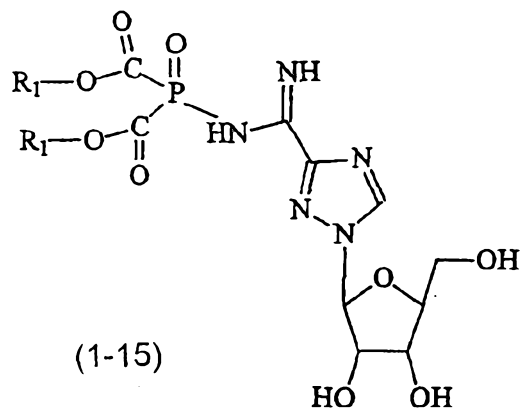
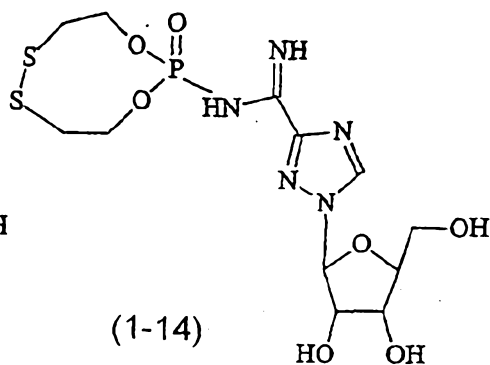
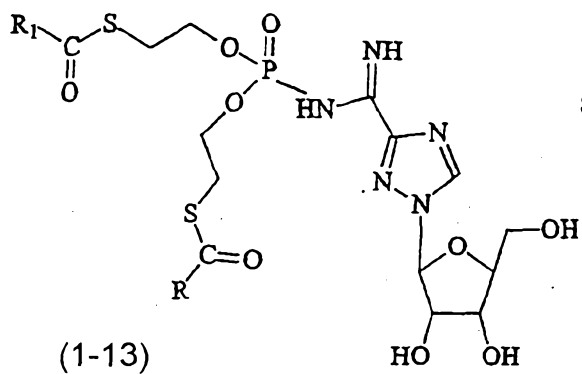
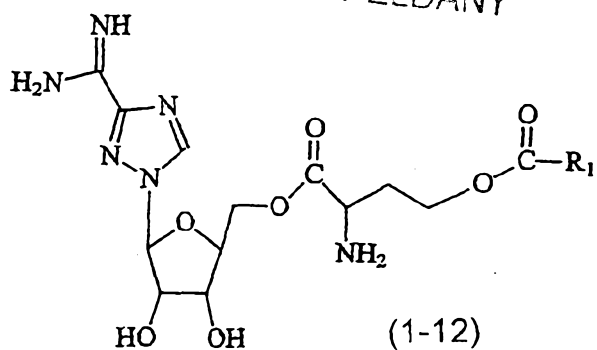
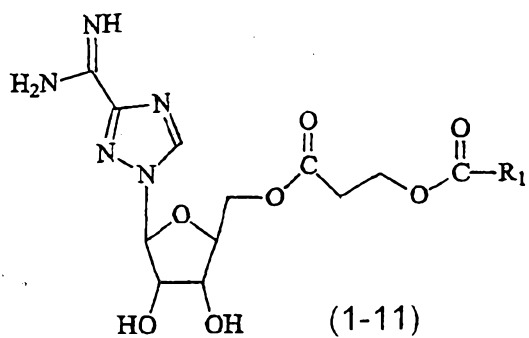
(1-5)

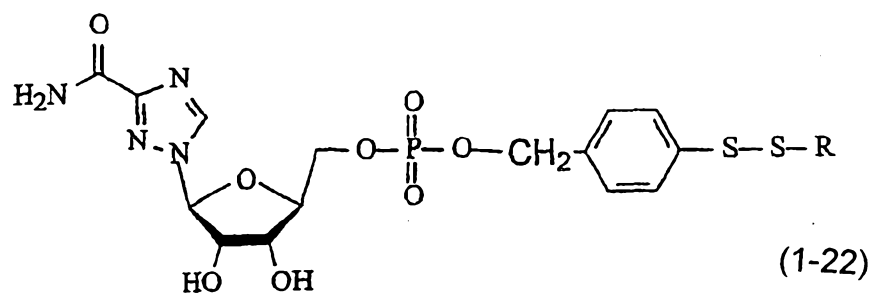
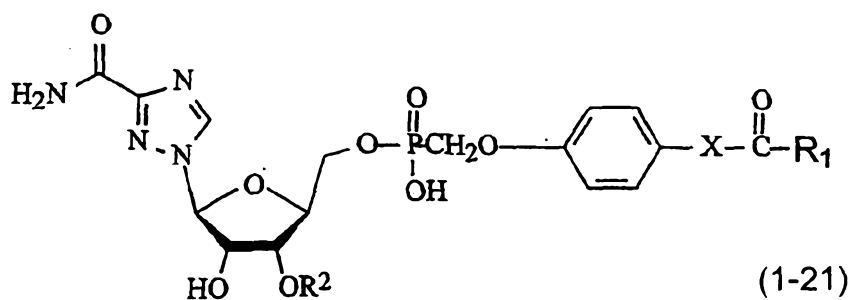
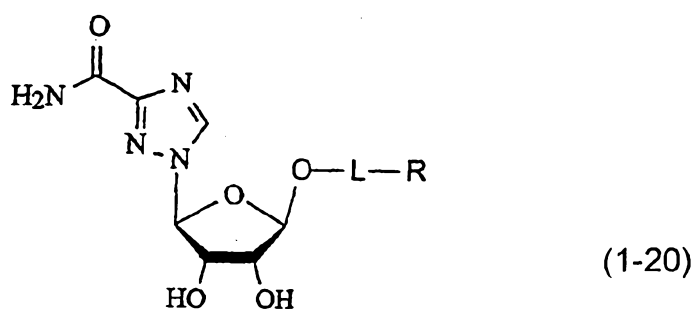
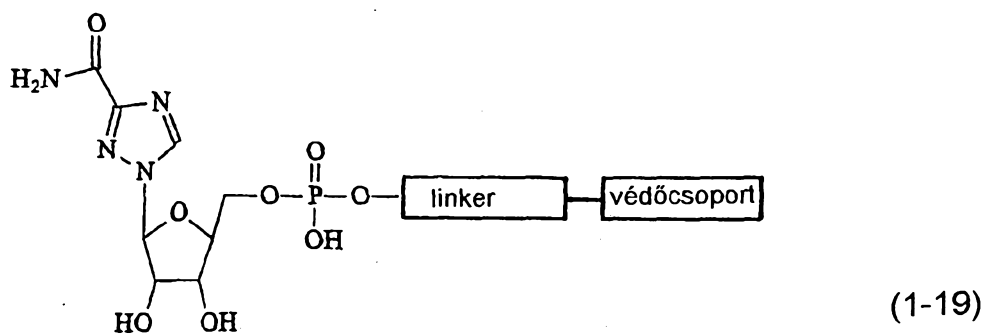
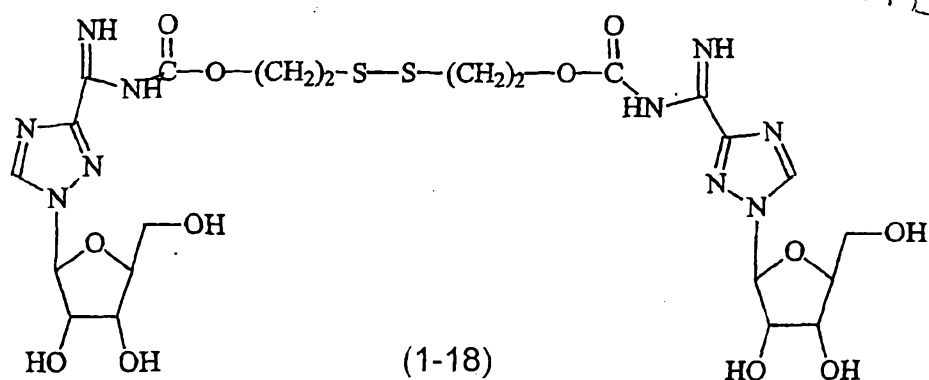


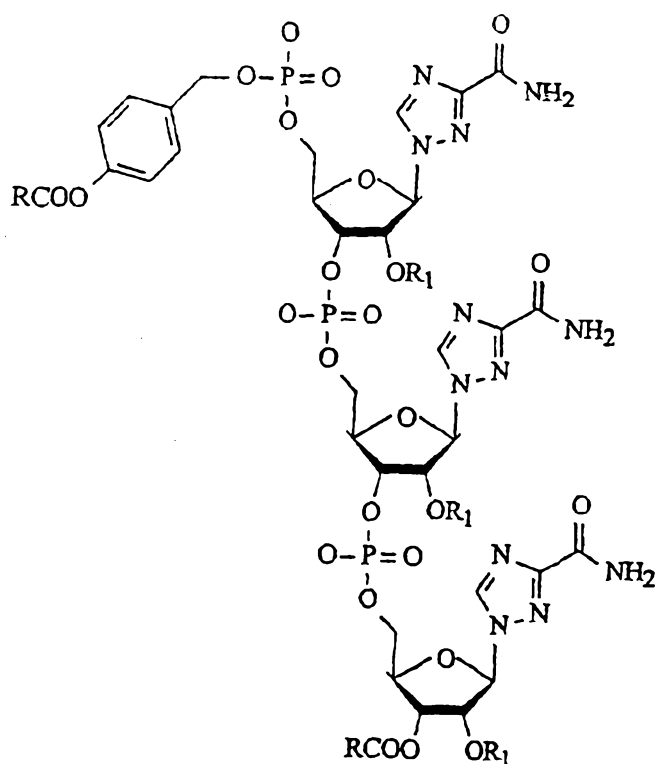
(1-6)



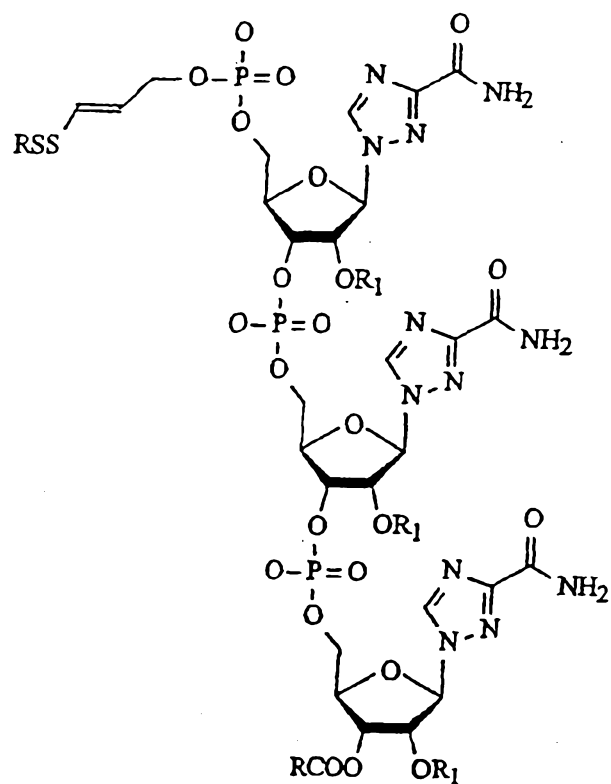
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



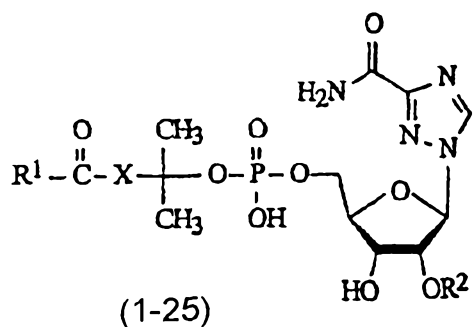




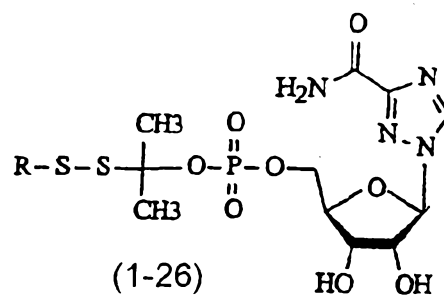
(1-23)



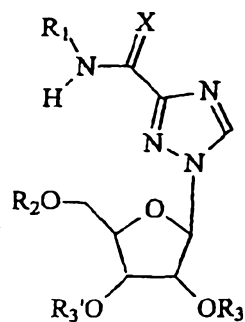
(1-24)



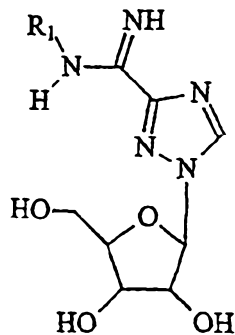
(1-25)



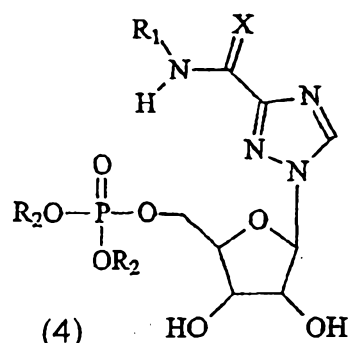
(1-26)



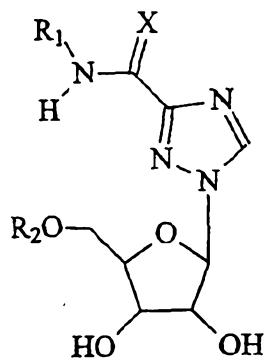
(2)



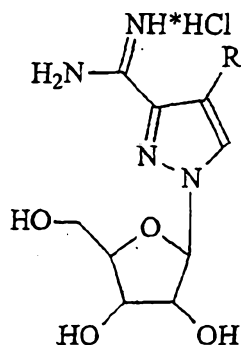
(3)



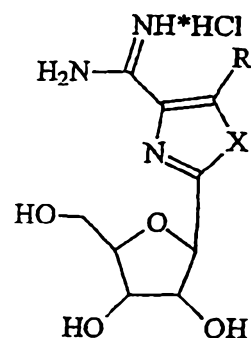
(4)



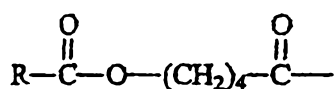
(5)



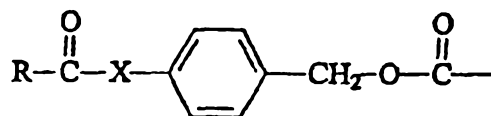
(6)



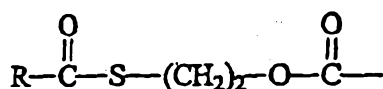
(7)



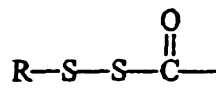
(a)



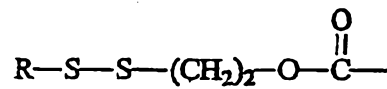
(b)



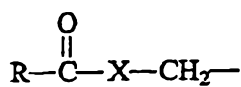
(c)



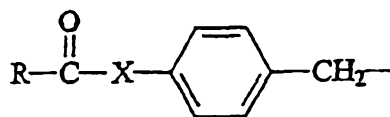
(d)



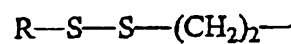
(e)



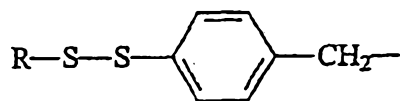
(f)



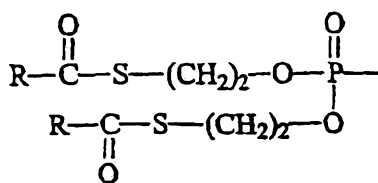
(g)



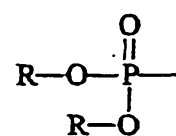
(h)



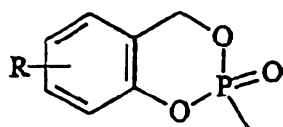
(i)



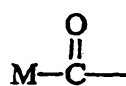
(j)



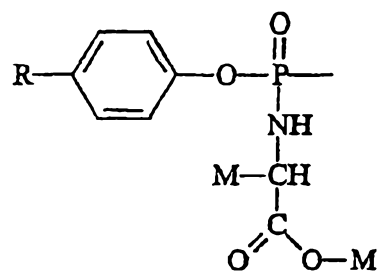
(k)



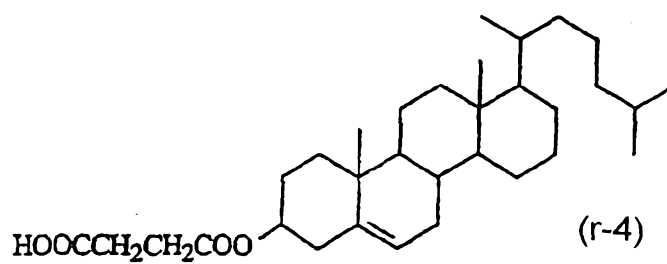
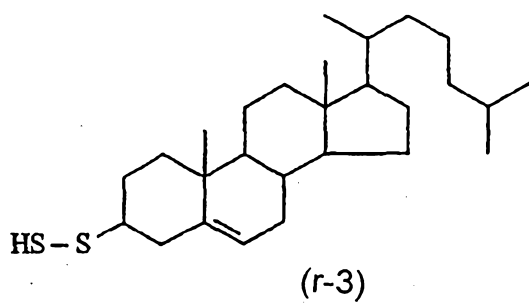
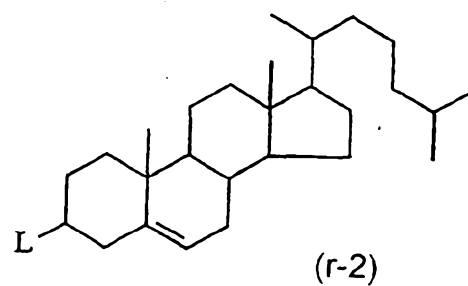
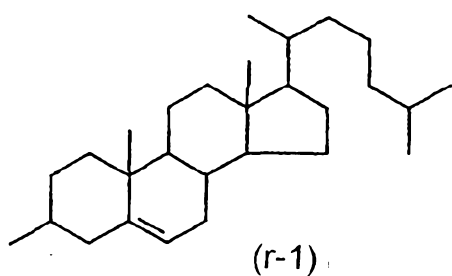
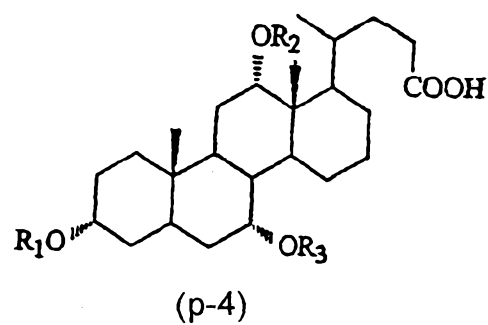
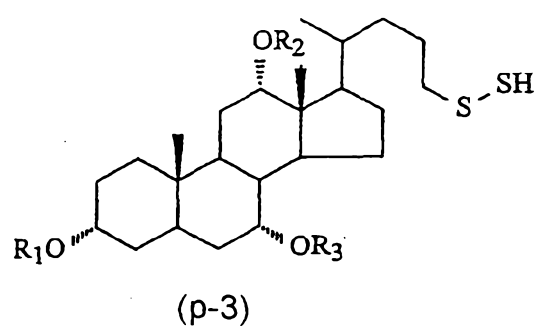
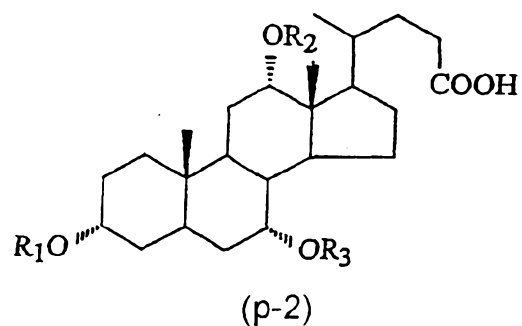
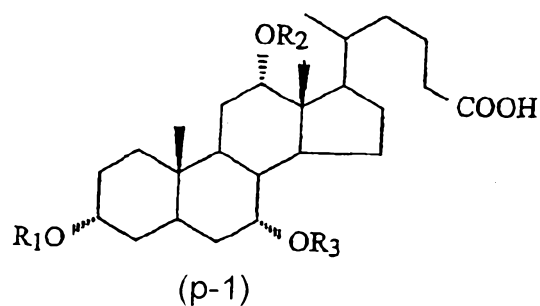
(l)

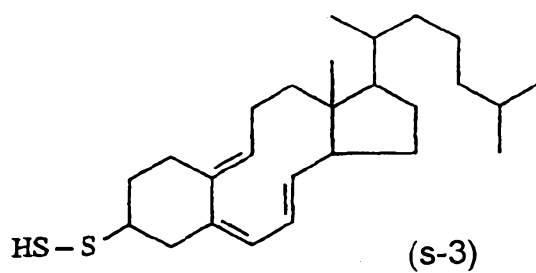
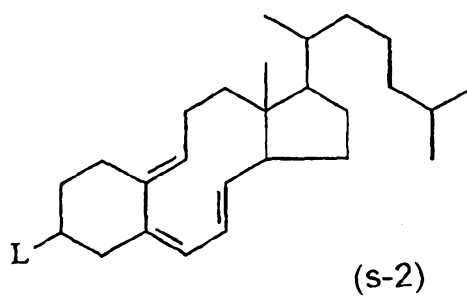
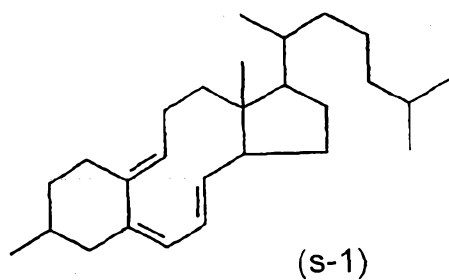


(m)

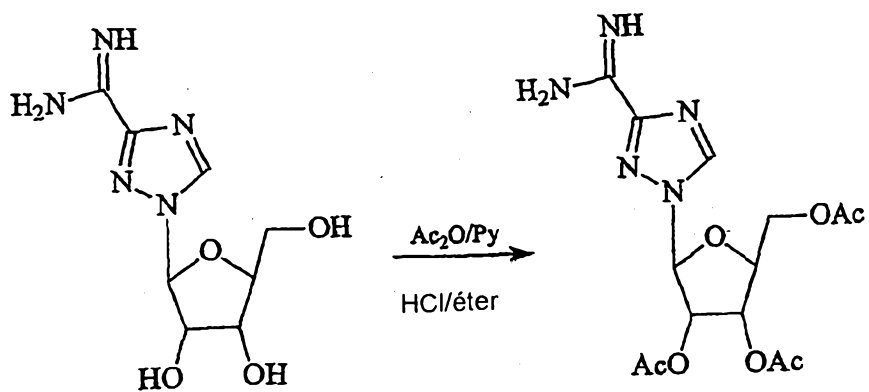


(n)





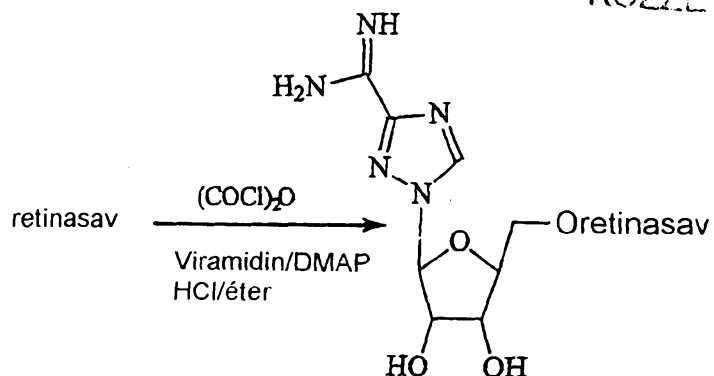
1. reakcióvázlat



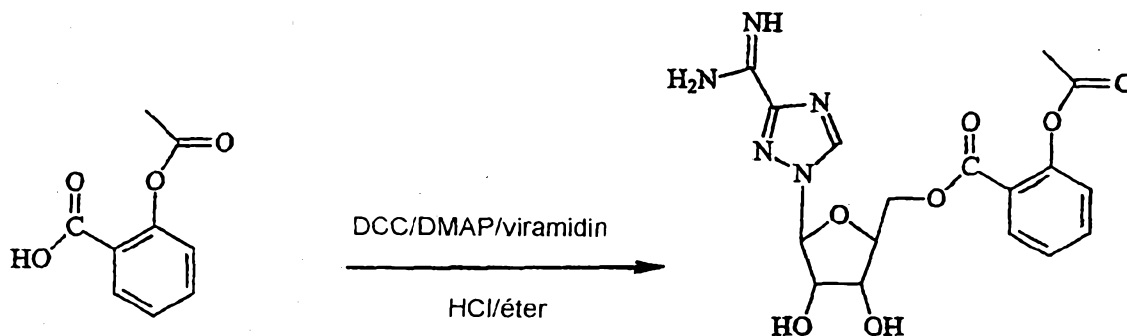
2. reakcióvázlat

9/20

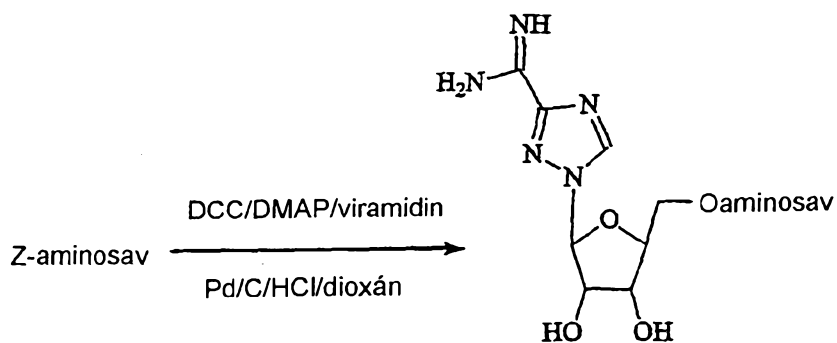
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. reakcióvázlat



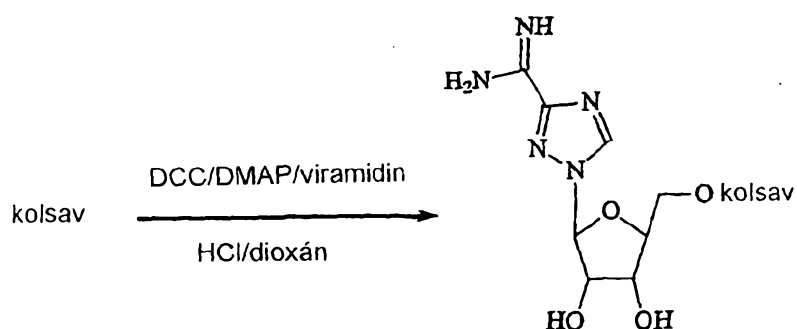
4. reakcióvázlat



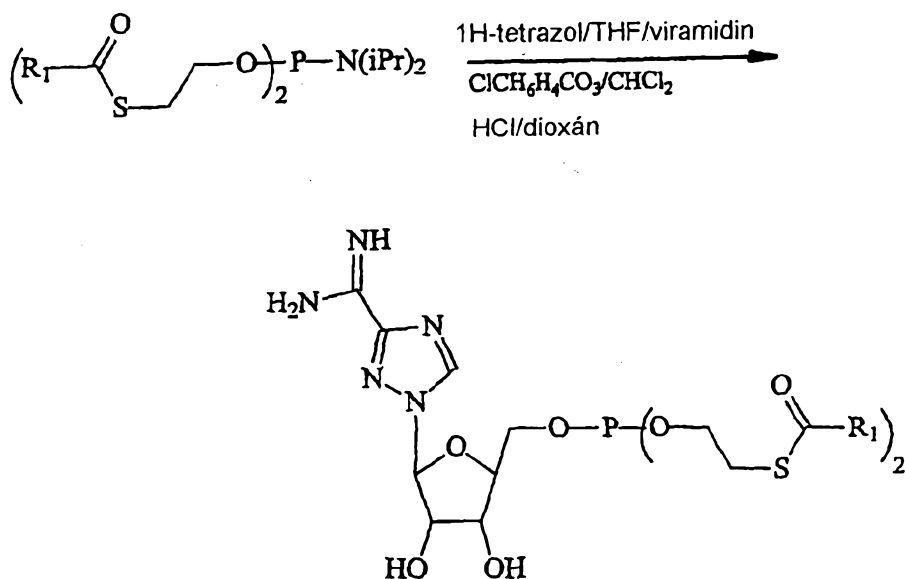
5. reakcióvázlat

10/20

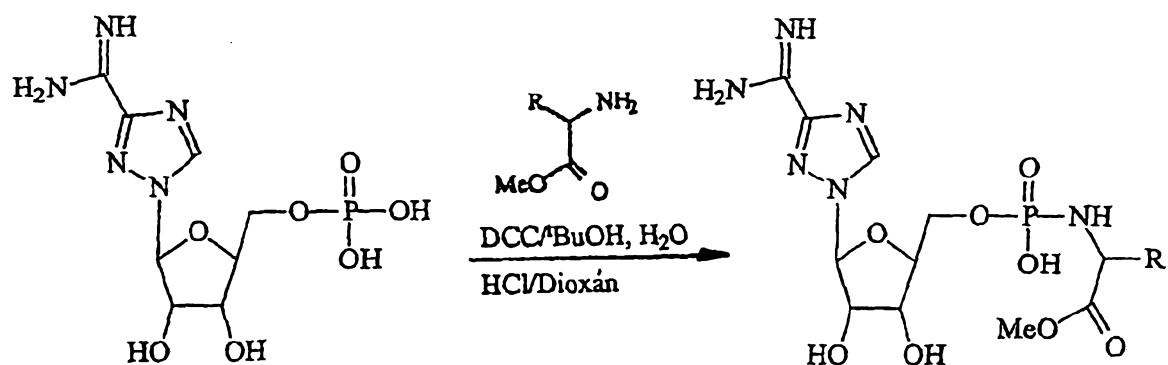
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. reakcióvázlat

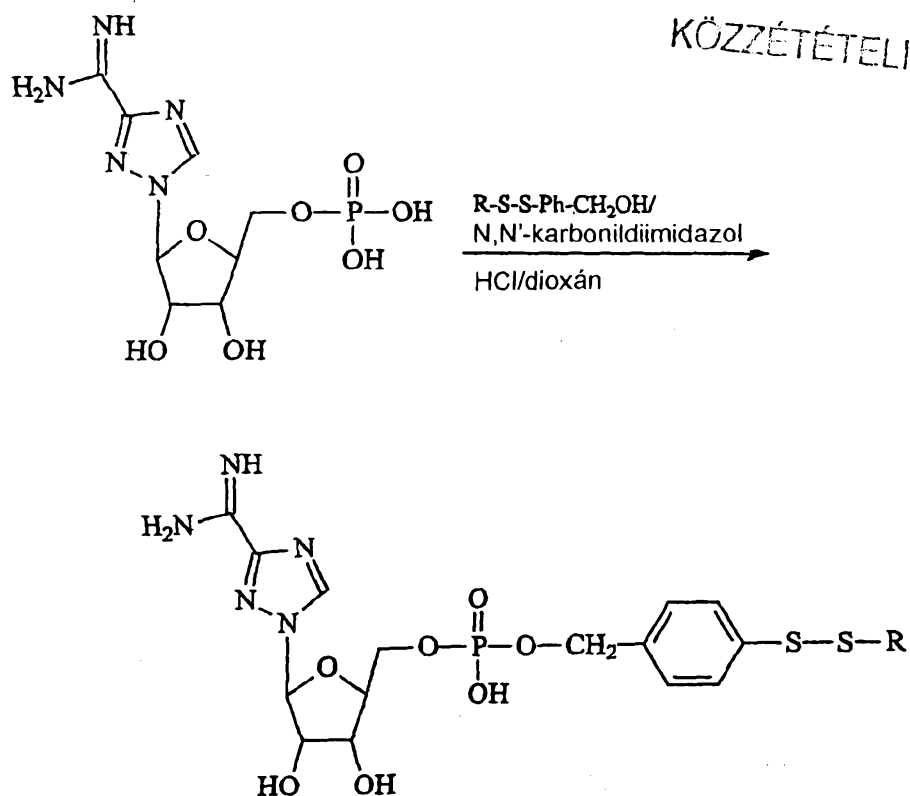


7. reakcióvázlat

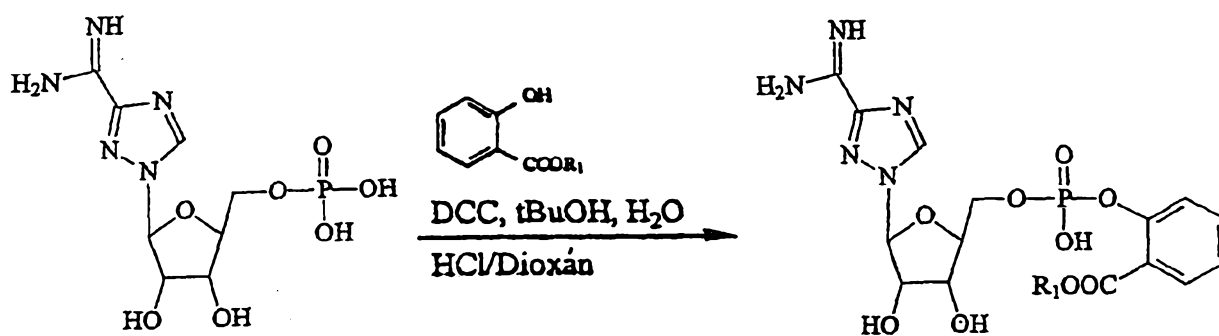


8. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



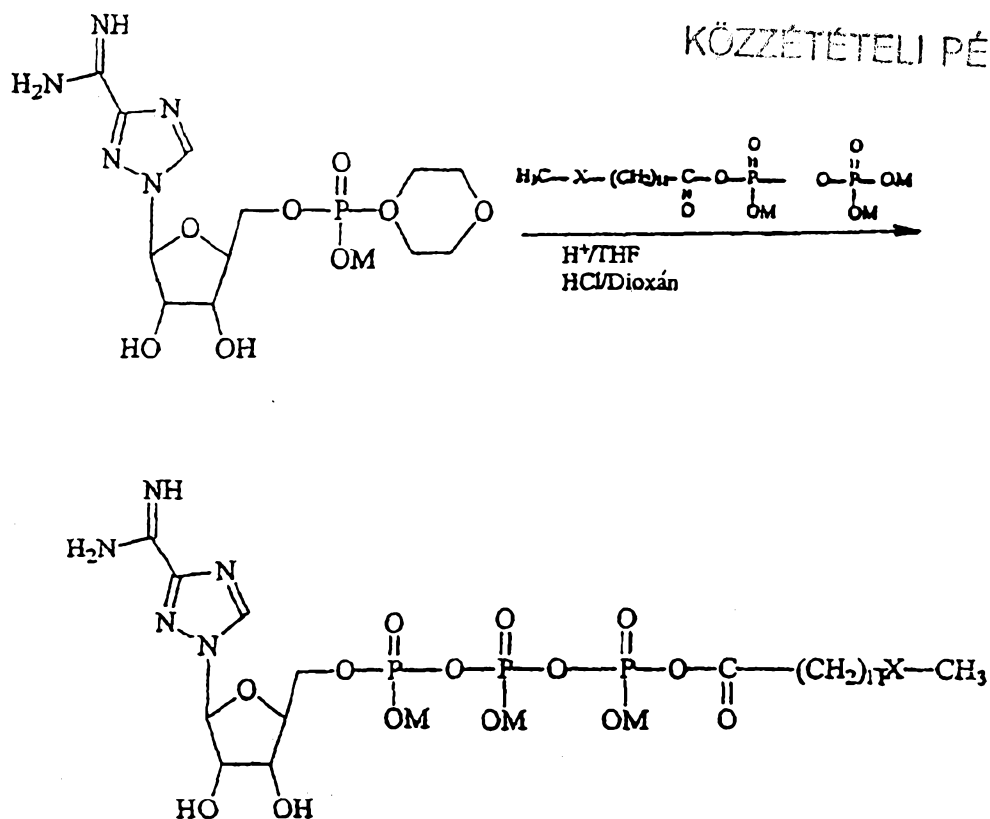
9. reakcióvázlat



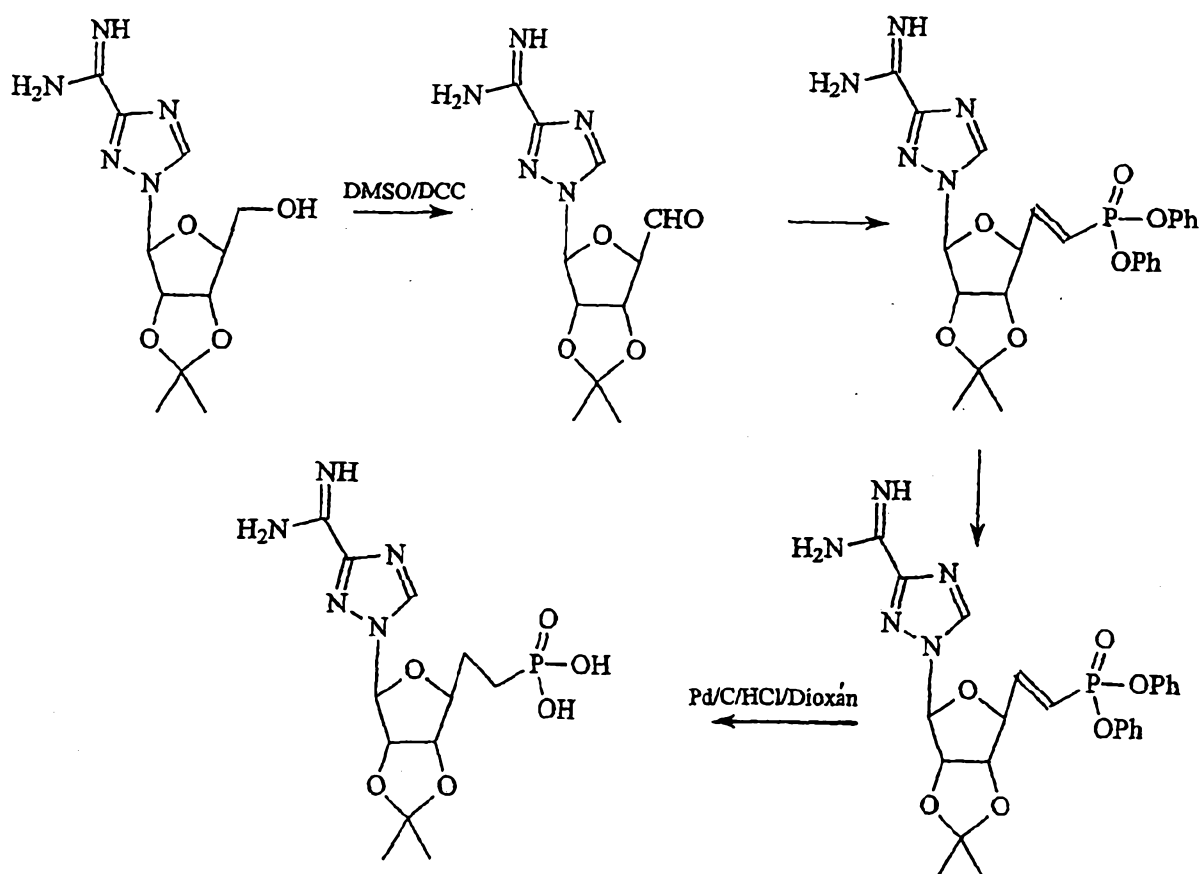
10. reakcióvázlat

12/20

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



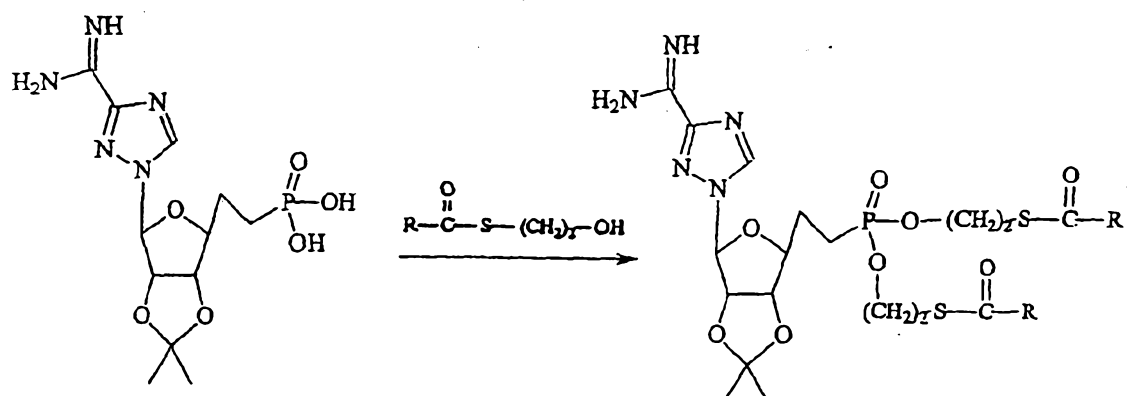
11. reakcióvázlat



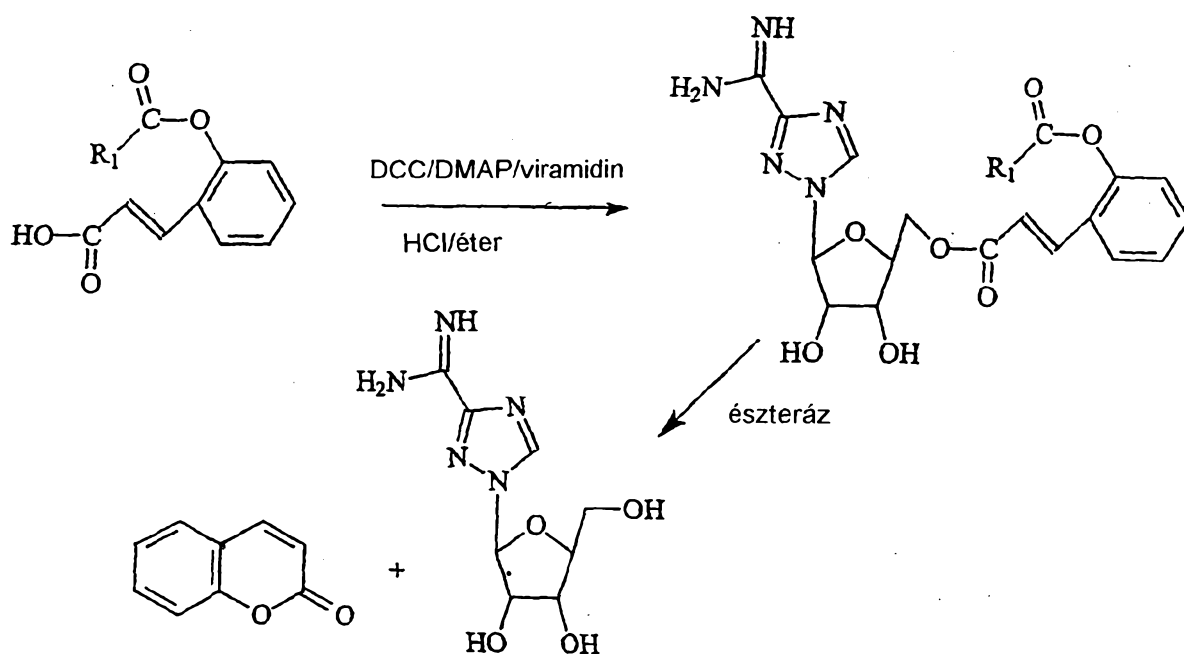
12. reakcióvázlat

13/20

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

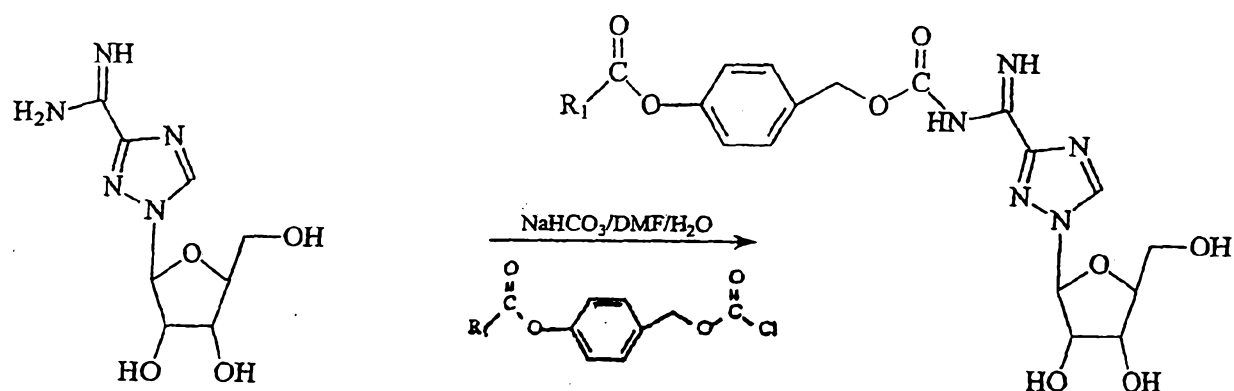


13. reakcióvázlat

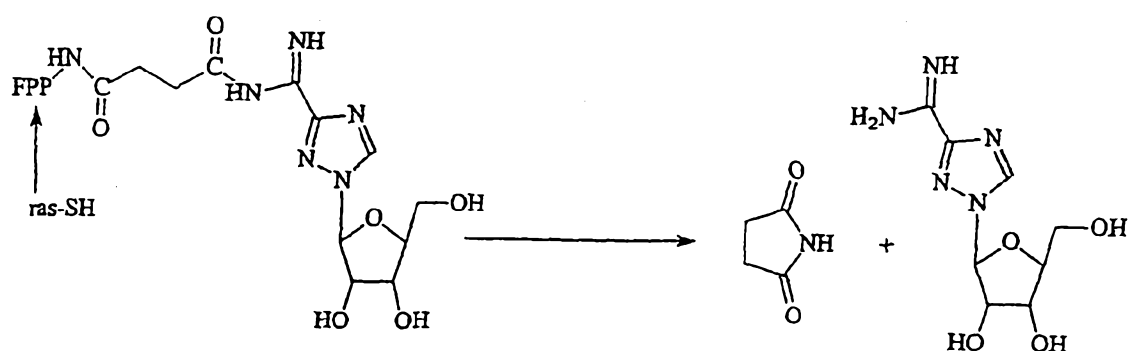


14. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

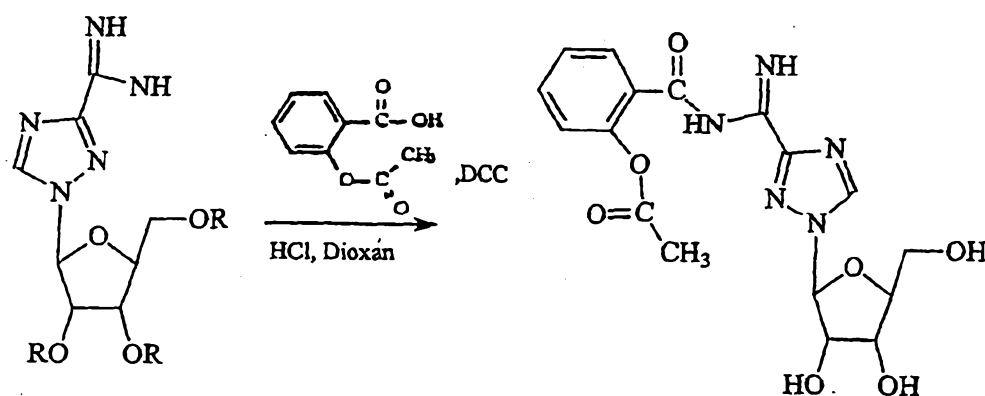
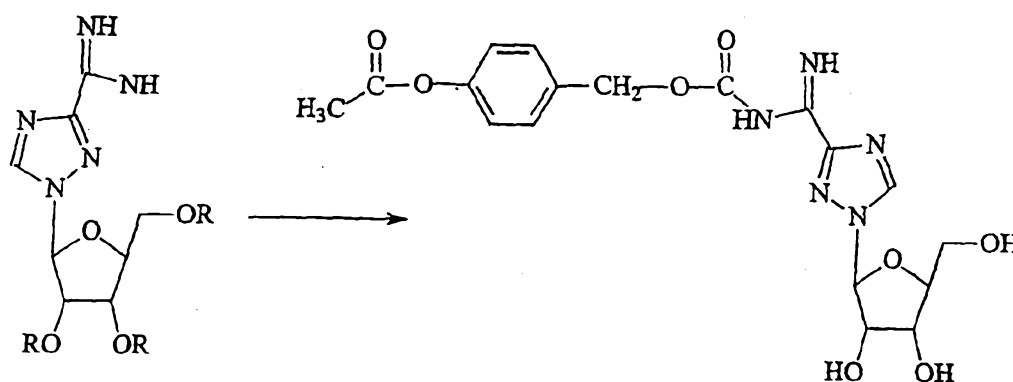


15. reakcióvázlat



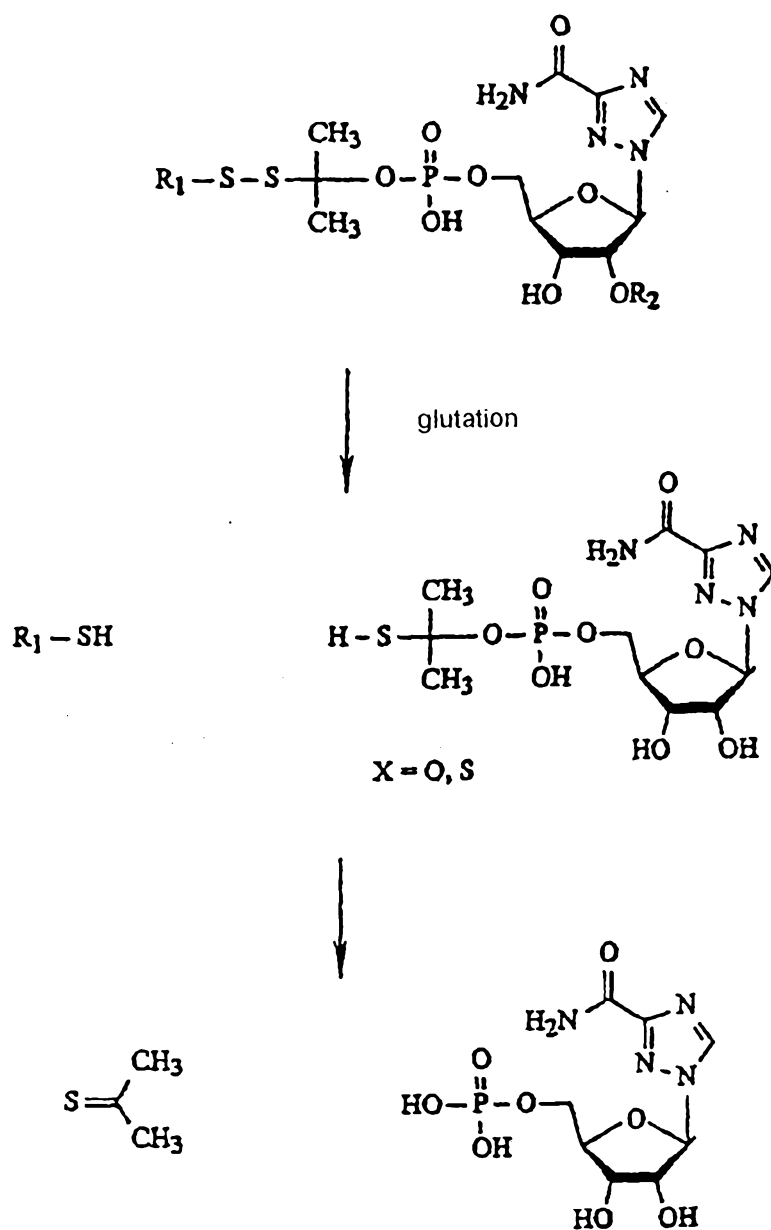
16. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



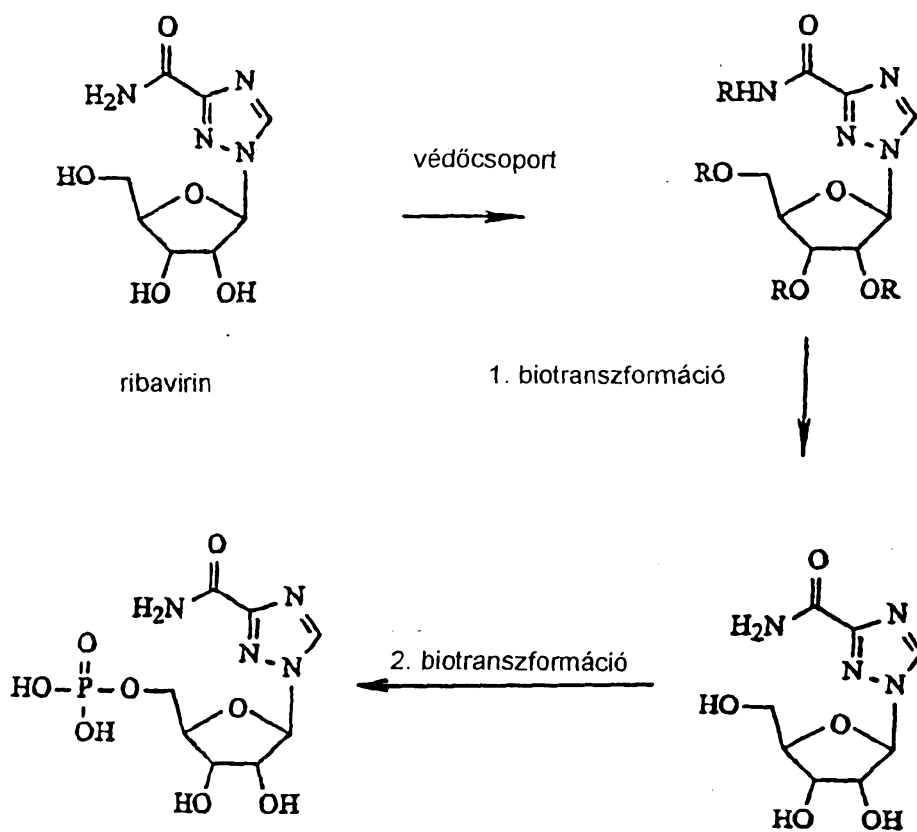
17. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



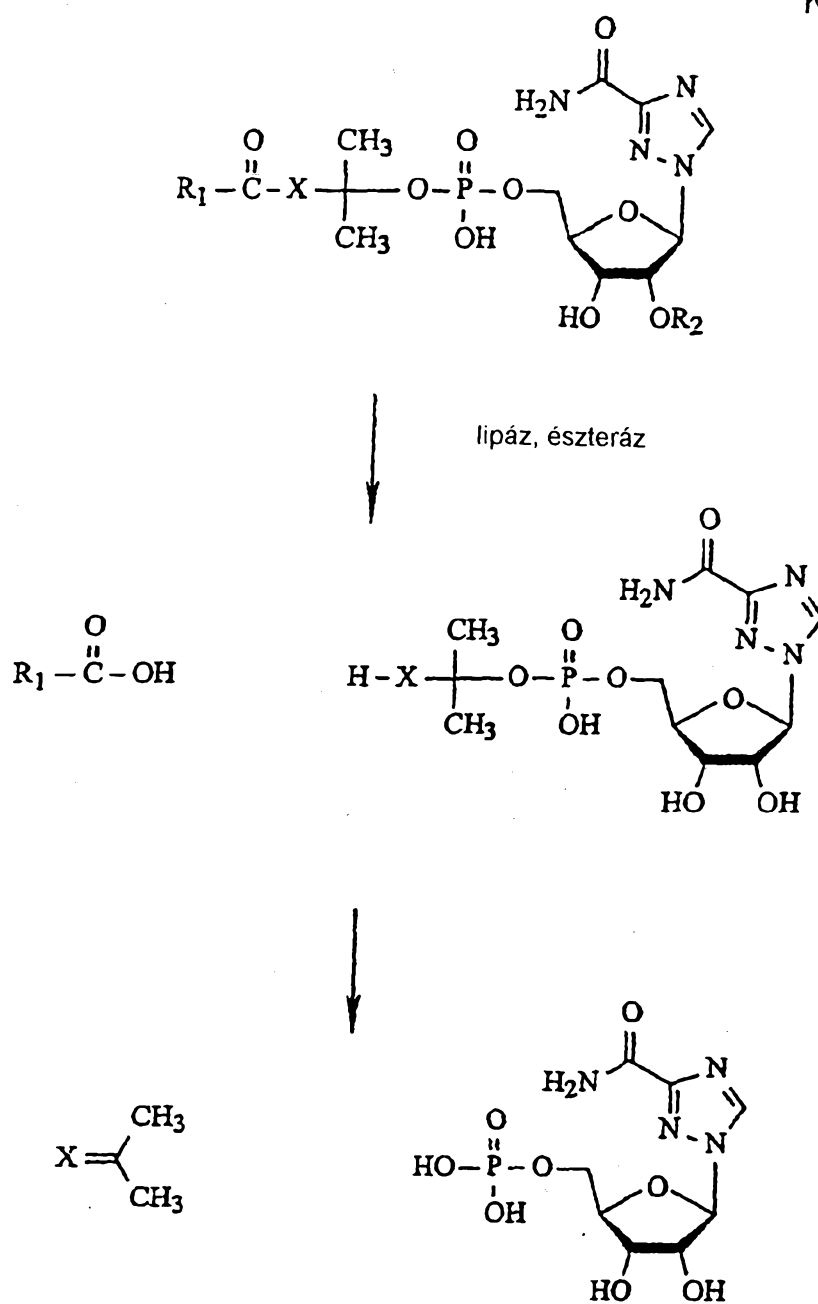
18. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



19. reakcióvázlat

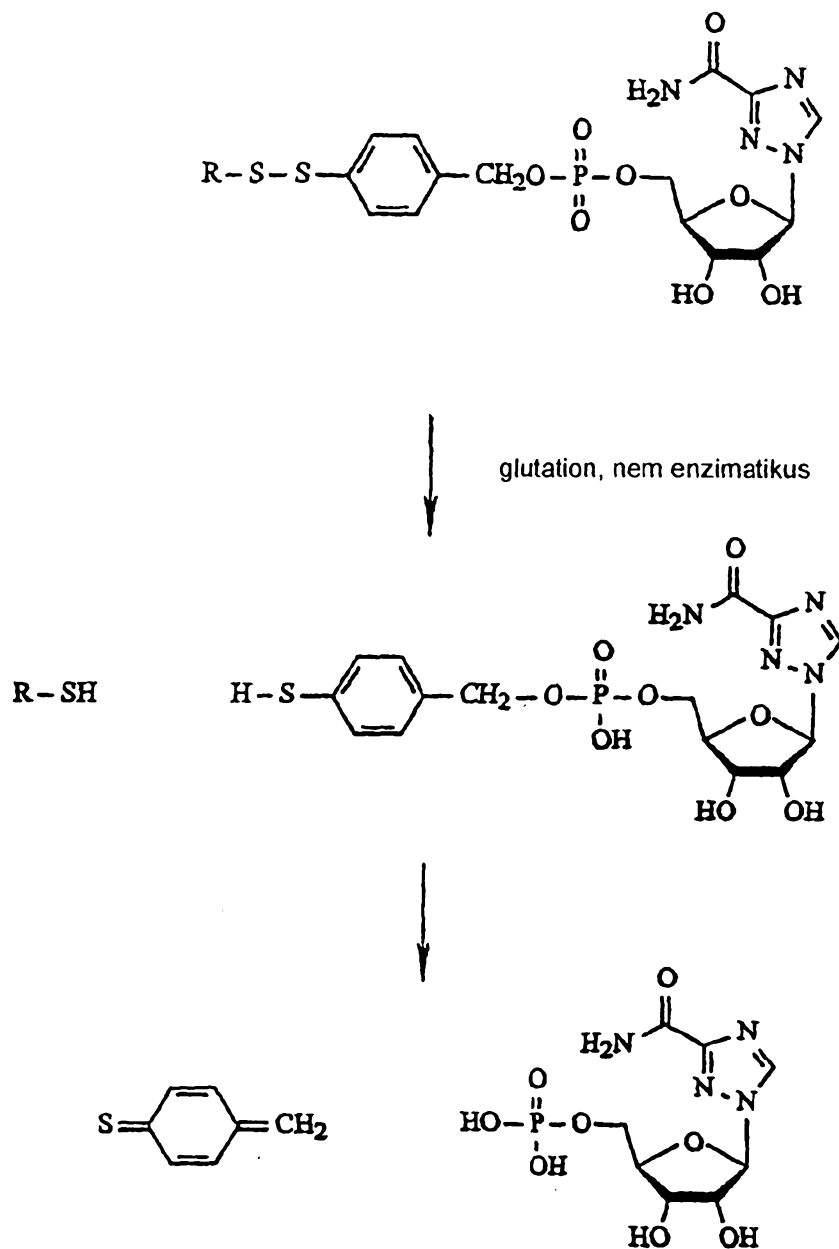
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



20. reakcióvázlat

19/20

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



21. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

