



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 21 339 T2 2004.01.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 027 359 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 21 339.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/18767**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 912 762.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/016186**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.01.2004**

(51) Int Cl.7: **C07H 15/20**

**C07H 19/00, C07H 19/02, C07H 19/04,
C07H 19/044, C07H 19/048, C07H 19/052,
C07H 19/056, C07H 19/06, C07H 19/12,
A61K 31/70**

(30) Unionspriorität:

28585 P 16.10.1996 US

(73) Patentinhaber:

Ribapharm, Inc., Costa Mesa, Calif., US

(74) Vertreter:

Viering, Jentschura & Partner, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**RAMASAMY, Kandasamy, Aliso Viejo, US; TAM,
Robert, Irvine, US; AVERETT, Devron, Costa Mesa,
US**

(54) Bezeichnung: **MONOZYKLISCHE L-NUKLEOSIDE, ANALOGA UND IHRE ANWENDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung betrifft das Gebiet der L-Nukleoside.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die letzten Jahrzehnte haben signifikante Bemühungen gesehen, die darauf verwandt wurden, mögliche Verwendungen von D-Nukleosidanaloga als antivirale Agenzien zu untersuchen. Einiges dieser Arbeit war ertragreich, und eine Reihe von Nukleosidanaloga werden gegenwärtig als antivirale Arzneimittel vermarktet einschließlich der HIV Reverse Transkriptase-Inhibitoren (AZT, ddI, ddC, d4T und 3TC).

[0003] Nukleosidanaloga wurden auch für eine Verwendung als Modulatoren des Immunsystems untersucht (Bennet, P. A. et al., J. Med. Chem. 36, 635, 1993), aber wiederum mit weniger als vollends zufriedenstellenden Ergebnissen. Zum Beispiel wurden Guanosinanaloga, wie etwa 8-Brom-, 8-Mercapto-, 7-Methyl-8-oxoguanosin (Goodman, M. G., Immunopharmacology 21, 51-68, 1991) und 7-Thia-8-oxoguanosin (Nagahara, K., J. Med. Chem. 33, 407-415, 1990; U.S. Patent Nr. 5,041,426), über die Jahre bzgl. ihrer Fähigkeit untersucht, das Immunsystem zu aktivieren. Diese Guanosinderivate zeigen exzellente antivirale und/oder Antitumor-Aktivität in vivo. Aber diese Ca-substituierten Guanosine waren nicht in der Lage, T-Zellen zu aktivieren (Sharma, B. S. et al., Clin. Exp. Metastasis 9, 429-439, 1991). Das Gleiche bewahrheitete sich auch mit 6-Arylpyrimidonen (Wierenga, W., Ann. N. Y. Acad. Sci. 685, 296-300, 1993). In einer anderen Forschungsarbeit wurden eine Reihe von 3-Deazapurinnukleosiden synthetisiert und als immunmodulierende Agenzien evaluiert. U.S. Patent Nr. 4,309,419 beschreibt die Verwendung von 3-Deazaadenosin als einen Inhibitor des Immunsystems. Das β -D-Nukleosid β -2'-Deoxy-3-deazaguanosin (U.S. Patent Nr. 4,950,647) zeigte das stärkste immunverbessernde Potential auf eine Antwort aktivierter T-Zellen. Entzündungshemmende und immunsupprimierende Aktivität wurde ferner für bestimmte 2'-Deoxynukleoside offenbart (EPA Anmeldung 0 038 569). Diese Verbindungen erfahren jedoch in vivo leicht eine metabolische Spaltung ihrer Glycosylbindung, was ihr biologisches Potential in wirksamer Weise inaktiviert. Die im U.S. Patent Nr. 4,148,888 offenbarten Adenosinderivate werden ebenfalls in vivo durch Deaminaseenzyme katabolisch umgesetzt. In einer wiederum anderen Forschungsarbeit scheint Levamisol, ein thymomimetisches Immunstimulans (Hadden et al., Immunol. Today 14, 275-280, 1993), auf die T-Zellabstammungslinie in ähnlicher Weise wie Thymushormone zu wirken. Tucaresol (Reitz et al., Nature 377, 71-75, 1995), ein anderes T-Zellstimulans, wird jetzt klinischen Studien unterzogen. In noch jüngerer Zeit wurde eine Aminosäure mit einem 6-substituierten Purinlinker (Zacharie et al., J. Med. Chem. 40, 2883-2894, 1997) als vielversprechendes Immunstimulans beschrieben, das auf jene Krankheitsstadien gerichtet werden kann, die eine erhöhte CTL oder Th1-Typ Antwort erfordern.

[0004] Ein mögliches Ziel der Immunmodulation umfasst die Stimulation oder Suppression von Th1 und Th2 Lymphokinen. Typ 1 (Th1) Zellen produzieren Interleukin-2 (IL-2), Tumornekrosisfaktor (TNF α) und Interferon-gamma (IFN γ), und sie sind primär für die zellvermittelte Immunität verantwortlich, wie zum Beispiel die "Delayed-Type" Hypersensitivität und antivirale Immunität. Typ II (Th2) Zellen produzieren die Interleukine IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 und IL-13 und sind primär in die Unterstützung humoraler Immunantworten involviert, wie zum Beispiel denen als Antwort auf Allergene, z. B. IgE und IgG4-Antikörperisotypumschaltung (Mosmann, 1989, Annu. Rev. Immunol. 7, 145-173). Es wurde gezeigt, dass D-Guanosinanaloga verschiedene Wirkungen auf die Lymphokine IL-1, IL-6, IFN α und TNF α (indirekt) in vitro (Goodman, 1988, Int. J. Immunopharmacol. 10, 579-588) und in vivo (Smee et al., 1991, Antiviral Res. 15, 229) auslösen. Die Fähigkeit der D-Guanosinanaloga, wie zum Beispiel 7-Thio-8-oxoguanosin, Typ 1 oder Typ 2 Cytokine direkt in T-Zellen zu modulieren, war jedoch unwirksam oder wurde nicht beschrieben.

[0005] Bezeichnenderweise war die meiste Forschungsarbeit über kleine Moleküle auf die Synthese und Evaluation von D-Nukleosiden fokussiert. Dies umfasst Ribavirin (Witkowski, J. T. et al., J. Med. Chem. 15, 1150, 1972), AZT (De Clercq, E., Adv. Drug Res. 17, 1, 1988), DDI (Yarchoan, R. et al. Science (Washington, D. C.) 245, 412, 1989), DDC (Mitsuya, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986), d4T (Mansuri, M. M. et al., J. Med. Chem. 32, 461, 1989) und 3TC (Doong, S. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8495-8599, 1991). In dieser Handvoll therapeutischer Agenzien enthält nur 3TC einen unnatürlichen modifizierten L-Riboseanteil, das Enantiomer natürlicher D-Ribose.

[0006] Nach der Zulassung von 3TC durch die FDA wurde berichtet, dass eine Reihe von Nukleosiden mit unnatürlicher L-Konfiguration potente chemotherapeutische Agenzien gegen den Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis B Virus (HBV) und bestimmte Formen von Krebs sind. Diese umfassen (-)- β -L-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-4-yl]-5-fluorcytosin (FTC; Furman, P. A. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 36, 2686-2692, 1992), (-)- β -L-2',3'-Dideoxypentofuranosyl-5-fluorcytosin (L-FddC; Gosselin, G. et al., Antimicrob. Agents Chemother. 38, 1292-1297, 1994), (-)- β -L-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-4-yl]cytosin ((-)-OddC; Grove K. L. et al., Cancer Res. 55, 3008-3011, 1995), 2',3'-Dideoxy- β -L-cytidin (β -L-ddC; Lin, T. S. et al. J. Med.

Chem. 37, 798–803, 1994), 2'-Fluor-5-methyl- β -L-arabinofuranosyluracil (L-FMAU; U.S. Patent Nr. 5,567,688), 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydro- β -L-cytidin (β -L-d4C; Lin, T. S. et al., J. Med. Chem. 39, 1757–1759, 1996), 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydro- β -L-5-fluorcytosin (β -L-Fd4C; Lin, T. S. et al., J. Med. Chem. 39, 1757–1759, 1996), L-Cyclopentyl carbozyklische Nucleoside (Wang, P. et al., Tetrahedron Lett. 38, 4207–4210, 1997) und eine Vielzahl von 9-(2'-Deoxy-2'-Fluor- β -L-arabinofuranosyl)purin Nucleosiden (Ma, T. et al., J. Med. Chem. 40, 2750–2754, 1997).

[0007] Andere Forschung über L-Nucleoside wurde ebenfalls berichtet. U.S. Patent Nr. 5,009,698 beschreibt zum Beispiel die Synthese und Verwendung von L-Adenosin, um das Wachstum einer Pflanze zu stimulieren. WO 92/08727 beschreibt bestimmte L-2'-Deoxyuridine und ihre Verwendung zur Behandlung von Viren. Spadari, S. et al., J. Med. Chem. 35, 4214–4220, 1992, beschreiben die Synthese bestimmter L- β -Nucleoside, die zur Behandlung viraler Infektionen einschließlich Herpes Simplex Virus Typ I verwendbar sind. U.S. Patent Nr. 5,559,101 beschreibt die Synthese von α - und β -L-Ribofuranosylnucleosiden, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ein Verfahren zu ihrer Verwendung, um verschiedene Erkrankungen in Säugetieren zu behandeln. Ein Deutsche Patent (DE 195 18 216) beschreibt die Synthese von 2'-Fluor-2'-deoxy-L- β -arabinofuranosyl-Pyrimidinnucleosiden. Die U.S. Patente Nr. 5,565,438 und 5,567,688 beschreiben die Synthese und den Nutzen von L-FMAU. WO Patent 95/20595 beschreibt die Synthese von 2'-Deoxy-2'-fluor-L- β -arabinofuranosyl-Purin- und Pyrimidinnucleosiden und ein Verfahren zur Behandlung von HBV oder EBV. U.S. Patent Nr. 5,567,689 beschreibt Verfahren zur Erhöhung der Uridin-Spiegel mit Hilfe von L-Nucleosiden. WO. Patent 96/28170 beschreibt ein Verfahren zur Reduktion der Toxizität von D-Nucleosiden durch Coverabreichung einer wirksamen Menge von L-Nucleosidverbindungen. Schließlich beschreibt Nucleotides and Nucleosides 12(2), 215–224, 1993, die Synthese von 5-Formamid-1-(α -L-arabinofuranosyl)imidazol-4-carboxamid und 4-Formamid-1-(α -L-arabinofuranosyl)imidazol-5-carboxamid.

[0008] Während einige der bekannten L-Nucleoside starke antivirale Aktivität mit niedrigeren Toxizitätsprofilen als ihre D-Gegenstücke zeigten, wurde bezeichnenderweise für keines dieser L-Nucleoside gezeigt, dass es immunmodulatorische Eigenschaften besitzt. Außerdem gibt es gegenwärtig keine wirksame Behandlung zur Modulation des Immunsystems, worin Lymphokinprofile (Th1 und Th2 Untergruppen) impliziert wurden. Folglich bleibt ein Bedarf an neuen L-Nucleosidanaloga, besonders ein Bedarf für L-Nucleosidanaloga, die das Immunsystem modulieren, und insbesondere für L-Nucleosidanaloga, die spezifisch Th1 und Th2 modulieren.

KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die Erfindung ist gerichtet auf neue L-Nucleosidverbindungen, ihre therapeutischen Verwendungen und ihre Synthese.

[0010] Die neuen L-Nucleosidverbindungen sind in Anspruch 1 definiert. Ihre Formel ist in Anspruch 1 als Formel III dargestellt.

[0011] In einer Klasse bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung umfasst die Verbindung gemäß Formel III einen Ribofuranosylanteil, und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst die Verbindung L-Ribavirin.

[0012] In einem anderen Aspekt der Erfindung umfasst eine pharmazeutische Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß Formel III oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester oder ein Salz davon, gemischt mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.

[0013] In noch einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung gemäß Formel III zur Behandlung eines beliebigen Zustands verwendet, der positiv auf die Verabreichung der Verbindung anspricht, und zwar gemäß einer beliebigen Formulierung und einem Protokoll, das die positive Antwort erreicht. Unter anderem ist vorgesehen, dass Verbindungen gemäß Formel III verwendet werden können, um eine Infektion, eine Infestation, einen Krebs oder Tumor oder eine Autoimmunerkrankung zu behandeln.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0014] **Fig. 1** ist eine schematische Darstellung der chemischen Syntheseschritte, die verwendet werden können, um die Verbindungen in der untenstehenden Beispielsektion herzustellen.

[0015] **Fig. 2** und **3** sind graphische Darstellungen der Wirkung von D-Ribavirin und L-Ribavirin auf die IL-2, TNF α , IFN- γ , IL-4 und IL-5 Spiegel aktivierter T-Zellen.

[0016] **Fig. 4** ist eine graphische Darstellung einer weiteren Reihe von Experimenten, in denen die Wirkung von L-Ribavirin auf die inflammatorische Antwort gegenüber Dinitrofluorobenzen im Ohr bestimmt wurde.

GENAUE BESCHREIBUNG

[0017] Sofern in dieser Patentschrift die folgenden Bezeichnungen verwendet werden, werden sie wie nachstehend definiert verwendet.

- [0018] Die Bezeichnung "Nukleosid" bezieht sich auf eine Verbindung, die aus einer beliebigen Pentose oder einem modifizierten Pentoseanteil besteht, die/der mit einer spezifischen Position eines Heterozyklus oder der natürlichen Position eines Purins (9-Position) oder Pyrimidins (1 Position) oder der äquivalenten Position in einem Analogon verknüpft ist.
- [0019] Die Bezeichnung "Nukleotid" bezieht sich auf einen Phosphatester, der an der 5'-Position eines Nukleosids substituiert ist.
- [0020] Die Bezeichnung "Heterozyklus" bezieht sich auf einen monovalenten, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Rest, der mindestens ein Heteroatom wie zum Beispiel N, O oder S aufweist, wobei innerhalb des Rings optional jede verfügbare Position unabhängig substituiert sein kann, z. B. mit Hydroxy, Oxo, Amino, Amino, Niederalkyl, Brom, Chlor und/oder Cyano. Eingeschlossen in diese Klasse von Substituenten sind Purine und Pyrimidine.
- [0021] Die Bezeichnung "Purin" bezieht sich auf stickstoffhaltige bicyklische Heterozyklen.
- [0022] Die Bezeichnung "Pyrimidin" bezieht sich auf stickstoffhaltige monozyklische Heterozyklen.
- [0023] Die Bezeichnung "D-Nukleoside", die in der Erfindung verwendet wird, beschreibt die Nukleosidverbindungen, die einen D-Ribose-Zuckeranteil aufweisen (z. B. Adenosin).
- [0024] Die Bezeichnung "L-Nukleoside", die in der Erfindung verwendet wird, beschreibt die Nukleosidverbindungen, die einen L-Ribose-Zuckeranteil aufweisen.
- [0025] Die Bezeichnung "L-Konfiguration" wird durchweg in der Erfindung verwendet, um die chemische Konfiguration des Ribofuranosylanteils der Verbindungen zu beschreiben, welcher mit den Nukleobasen verbunden ist. Die L-Konfiguration des Zuckeranteils der Verbindungen der Erfindung steht der D-Konfiguration der Ribose-Zuckeranteile der natürlich vorkommenden Nukleoside, wie zum Beispiel Cytidin, Adenosin, Thymidin, Guanosin und Uridin, entgegen.
- [0026] Die Bezeichnung "C-Nukleoside" wird durchweg in der Beschreibung verwendet, um den Verbindungstyp zu beschreiben, der zwischen dem Ribose-Zuckeranteil und der heterozyklischen Base gebildet wird. In C-Nukleosiden hat die Verbindung ihren Ursprung an der C-1 Position des Ribose-Zuckeranteils und bindet an den Kohlenstoff der heterozyklischen Base. Die Verbindung, die sich in C-Nukleosiden bildet, ist vom Kohlenstoff-zu-Kohlenstoff Typ.
- [0027] Die Bezeichnung "N-Nukleoside" wird durchweg in der Patentschrift verwendet, um den Verbindungstyp zu beschreiben, der zwischen dem Ribose-Zuckeranteil und der heterozyklischen Base gebildet wird. In N-Nukleosiden hat die Verbindung ihren Ursprung an der C-1 Position des Ribose-Zuckeranteils und bindet an den Stickstoff der heterozyklischen Base. Die Verbindung, die sich in N-Nukleosiden bildet, ist vom Kohlenstoff-zu-Stickstoff Typ.
- [0028] Die Bezeichnung "Schutzgruppe" bezieht sich auf eine chemische Gruppe, die an ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom angefügt wird, um dessen weitere Reaktion während des Verlaufs der Derivatisierung anderer Anteile in dem Molekül, in welchem der Sauerstoff oder Stickstoff lokalisiert ist, zu verhindern.
- [0029] Die Bezeichnung "Niederalkyl" bezieht sich auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, i-Butyl oder n-Hexyl. Diese Bezeichnung wird weiter veranschaulicht als eine zyklische, verzweigte oder gerade Kette aus einem bis sechs Kohlenstoffatomen.
- [0030] Die Bezeichnung "Aryl" bezieht sich auf einen monovalenten, ungesättigten, aromatischen carbocyclischen Rest, der einen einzelnen Ring (z. B. Phenyl) oder zwei kondensierte Ringe (z. B. Naphthyl) aufweist, die optional mit Hydroxyl, Niederalkyl, Chlor und/oder Cyano substituiert sein können.
- [0031] Die Bezeichnung "Heterozyklus" bezieht sich auf einen monovalenten, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Rest, der mindestens ein Heteroatom wie zum Beispiel N, O, S, Se oder P aufweist, wobei innerhalb des Rings optional jede verfügbare Position unabhängig substituiert oder unsubstituiert sein kann, z. B. mit Hydroxy, Oxo, Amino, Amino, Niederalkyl, Brom, Chlor und/oder Cyano.
- [0032] Die Bezeichnung "Monozyklus" bezieht sich auf einen monovalenten, gesättigten carbocyclischen Rest, der mindestens ein Heteroatom wie zum Beispiel O, N, S, Se oder P aufweist, wobei innerhalb des Rings optional jede verfügbare Position unabhängig mit einem Zuckeranteil oder beliebigen anderen Gruppen, wie Brom, Chlor und/oder Cyano, substituiert sein kann, sodass das monozyklische Ringsystem letztendlich aromatisiert (z. B. Thymidin; 1-(2'-Deoxy- β -D-erythropentofuranosyl)thymidin).
- [0033] Die Bezeichnung "Immunomodulatoren" bezieht sich auf natürliche oder synthetische Produkte, die in der Lage sind, das normale oder aberrante Immunsystem durch Stimulation oder Suppression zu modifizieren.
- [0034] Die Bezeichnung "wirksame Menge" bezieht sich auf die Menge einer Verbindung gemäß Formel III, welche die Immunfunktion wieder auf normale Spiegel zurückbringt oder die Immunfunktion über normale Spiegel erhöht, um eine Infektion zu eliminieren.
- [0035] Die Verbindungen gemäß Formel III können mehrere asymmetrische Zentren besitzen. Demzufolge können sie in jeder optisch aktiven Form oder als racemisches Gemisch hergestellt werden. Der Schutzzumfang der Erfindung, wie beschrieben und beansprucht, umfasst die individuellen optischen Isomere und nicht racemische Gemische davon sowie die racemischen Formen der Verbindungen gemäß Formel III.
- [0036] Die Bezeichnungen " α " und " β " zeigen die spezifische stereochemische Konfiguration eines Substitu-

enten an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in einer chemischen Struktur wie dargestellt an. Die hierin beschriebenen Verbindungen sind alle in der L-Furanosylkonfiguration.

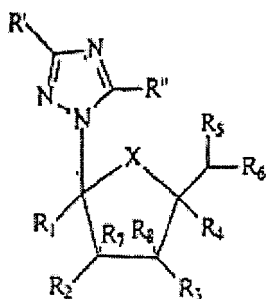
[0037] Die Bezeichnung "Enantiomere" bezieht sich auf ein Paar von Stereoisomeren, welche nicht übereinanderlegbare Spiegelbilder voneinander sind. Ein Gemisch eines Paares von Enantiomeren in einem 1 : 1 Verhältnis ist ein "racemisches" Gemisch.

[0038] Die Bezeichnung "Isomere" bezieht sich auf verschiedene Verbindungen, welche die gleiche Formel besitzen. "Stereoisomere" sind Isomere, die sich nur in der Art der räumlichen Anordnung der Atome unterscheiden.

[0039] Ein "pharmazeutisch annehmbares Salz" kann ein beliebiges Salz sein, das von anorganischen und organischen Säuren oder Basen stammt.

Verbindungen

[0040] Verbindungen gemäß Formel III weisen die folgende Struktur auf:



Formel III

X unabhängig für O, S, CH₂ und NR steht, wobei R für COCH₃ steht;

R' und R'' unabhängig aus H, CN, C(=O)NH₂, NH₂, C(=S)NH₂, C(=NH)NH₂·HCl, C(=NOH)NH₂, C(=NH)OMe, Heterozyklen, Halogenen, Niederalkyl oder Niederalkylaryl ausgewählt werden;

R₁ und R₄ unabhängig aus H, CN, N₃, CH₂OH, Niederalkyl oder Niederalkylaminen ausgewählt werden; und R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig aus H, OH, CN, N₃, Halogen, CH₂OH, NH₂, OCH₃, NHCH₃, ONHCH₃, SCH₃, SPh, Alkenyl, Niederalkyl, Niederalkylaminen oder substituierten Heterozyklen derart ausgewählt werden, dass

wenn R₂=R₃=H ist, R₇ und R₈ dann für Wasserstoff oder nichts stehen, und wobei Niederalkyl für eine zyklische, verzweigte oder gerade Kette mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen steht.

[0041] In Verbindungen von Formel (III) ist R' vorzugsweise Carboxamid oder CN und R'' ist Wasserstoff oder Halogen; R₁ = R₄ = R₅ = R₇ = R₈ = H und R₂ = R₃ = OH und vorzugsweise ist X Sauerstoff..

[0042] Eine besondere Klasse von Verbindungen der Erfindung, die hierin betrachtet werden, umfassen Nucleosidanaloga, die einen Ribofuranosylanteil aufweisen, wobei der Zucker eher eine L-Konfiguration besitzt als die natürliche D-Konfiguration. Diese Klasse umfasst Verbindungen, die modifizierte natürliche Nucleinsäurebasen und/oder synthetische Nucleosidbasen wie Triazol, 3-Cyano-1,2,4-triazol, Methyl-1,2,4-triazol-3-carboxylat oder 3-Brom-5-nitro-1,2,4-triazol enthalten oder andere substituierte Derivate dieser Basen. Verbindungen dieser Klasse können auch unabhängig bestimmte Modifikationen des Ribofuranosylanteils enthalten.

[0043] Speziell bevorzugte Verbindungen in dieser Klasse umfassen L-Ribavirin, 1-(β-L-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid. L-Ribavirin wird durch **Fig. 1** beschrieben.

[0044] Ribavirin (1-(β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid) ist ein monozyklisches synthetisches D-Nucleosid, dessen Aktivität gegen eine Vielzahl viraler Erkrankungen nachgewiesen wurde (Huffmann et al., Antimicrob. Agents Chemother. 3, 235, 1975; Sidwell et al., Science 177, 705, 1992) und das gegenwärtig klinischen Untersuchungen in Kombination mit γ-Interferon zur Behandlung des Hepatitis C Virus unterzogen wird. In der vergangenen zwei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Ribavirin D-Nucleosidanaloga untersucht, und viele davon zeigen die außergewöhnlichen antiviralen und Antitumoraktivitäten. Keine Arbeit berichtete jedoch über die Synthese eines L-Isomers von Ribavirinanaloga und ihre biologischen Aktivitäten. In Einkristall-Röntgenstrukturanalysen ähnelt Ribavirin strukturell Guanosin (Prusiner et al., Nature 244, 116, 1973). Aufgrund der Ähnlichkeit von Ribavirin zu Guanosin erwarteten wir, dass Ribavirinnucleosidanaloga zusätzlich zur antiviralen Aktivität eine ähnliche oder bessere immunmodulatorische Aktivität zeigen sollten als Guanosinanaloga (Robins et al. U.S. Patent Nr. 5,041,426).

Verwendungen

[0045] Es ist vorgesehen, dass die Verbindungen der Erfindung verwendet werden, um eine große Vielzahl von Zuständen zu behandeln, und zwar einen beliebigen Zustand, der positiv auf die Verabreichung von einer oder mehr der Verbindungen anspricht. Unter anderem ist spezifisch vorgesehen, dass Verbindungen der Erfindungen verwendet werden können, um eine Infektion, eine Infestation, einen Krebs oder Tumor oder eine Autoimmunerkrankung zu behandeln.

[0046] Die zur Behandlung mit den Verbindungen der Erfindung vorgesehenen Infektionen umfassen Respiratory Syncytial Virus (RSV), Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV), Herpes Simplex Typ 1 und 2, Herpes genitalis, Herpes keratitis, Herpes encephalitis, Herpes zoster, Humanes Immundefizienzvirus (HIV), Influenza A Virus, Hautann Virus (hämorrhagisches Fieber), Humanes Papillomavirus (HPV), Masern und Pilz.

[0047] Die zur Behandlung mit den Verbindungen der Erfindung vorgesehenen Infestationen umfassen Infestationen durch Protozoen sowie Helminthen und andere parasitische Infestationen.

[0048] Die zur Behandlung vorgesehenen Krebsformen oder Tumoren umfassen diejenigen, die durch ein Virus verursacht werden, und die Wirkung kann die Hemmung der Transformation virusinfizierter Zellen in ein neoplastisches Stadium, die Hemmung der Ausbreitung von Viren von den transformierten Zellen auf andere normale Zellen und/oder den Stopp des Wachstums virustransformierten Zellen einschließen.

[0049] Die zur Behandlung vorgesehenen Autoimmun- oder anderen Erkrankungen umfassen Arthritis, Psoriasis, Darmerkrankung, juveniler Diabetes, Lupus, multiple Sklerose, Gicht und gichtige Arthritis, rheumatische Arthritis, Transplantatabstoßung, Allergie und Asthma.

[0050] Noch weitere vorgesehene Verwendungen von Verbindungen gemäß der Erfindungen umfassen eine Verwendung als Intermediate in der chemischen Synthese anderer Nukleosidoder Nukleotidanaloga, die wiederum als therapeutische Agenzien oder für andere Zwecke verwendbar sind.

[0051] In noch einem weiteren Aspekt umfasst ein Verfahren zur Behandlung eines Säugetiers die Verabreichung einer therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamen Menge eines Arzneimittels, das eine Verbindung der Erfindung enthält. In diesem Aspekt kann die Wirkung die Modulation irgendeines Teils des Immunsystems eines Säugetiers betreffen, speziell die Modulation der Lymphokinprofile von Th1 und Th2. Sofern die Modulation der Th1 und Th2 Lymphokine erfolgt, ist es vorgesehen, dass die Modulation die Stimulation sowohl von Th1 als auch Th2, die Suppression sowohl von Th1 als auch Th2, die Stimulation von entweder Th1 oder Th2 und die Suppression des jeweils anderen oder eine bimodale Modulation umfassen kann, in der ein Effekt auf die Th1/Th2-Spiegel (wie zum Beispiel eine allgemeine Suppression) bei einer niederen Konzentration erfolgt, während ein anderer Effekt (wie zum Beispiel die Stimulation von entweder Th1 oder Th2 und die Suppression des jeweils anderen) bei einer höheren Konzentration erfolgt.

[0052] Im allgemeinen sind die am meisten bevorzugten Verwendungen gemäß der Erfindung diejenigen, in denen die wirksamen Verbindungen vergleichsweise wenig cytotoxisch für die Nicht-Zielzellen des Wirts und vergleichsweise stark wirksam gegen das Ziel sind. In dieser Hinsicht kann es auch vorteilhaft sein, dass L-Nukleoside gegenüber D-Nukleosiden eine höhere Stabilität aufweisen können, die zu einer besseren Pharmakokinetik führen könnte. Dieses Ergebnis kann erzielt werden, da L-Nukleoside nicht durch Enzyme erkannt werden können, und daher längere Halbwertszeiten haben können.

[0053] Es ist vorgesehen, dass Verbindungen gemäß der Erfindung in einer beliebigen geeigneten pharmazeutischen Formulierung und gemäß einem beliebigen geeigneten Protokoll verabreicht werden. Folglich kann die Verabreichung oral, parenteral (einschließlich subkutaner Injektionen, intravenös, intramuskulär, durch intrasternale Injektion oder Infusionstechniken), durch ein Inhalationsspray oder rektal, topisch usw. erfolgen, und in Formulierungen von Dosierungseinheiten, die konventionelle pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe, Zusatzstoffe und Vehikel enthalten.

[0054] Als Beispiel ist es vorgesehen, dass Verbindungen gemäß der Erfindung als Beimischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff formuliert werden können. Zum Beispiel können die Verbindungen der Erfindung oral als pharmakologisch annehmbare Salze verabreicht werden. Da die Verbindungen der Erfindung zumeist wasserlöslich sind, können sie intravenös in physiologischer Kochsalzlösung (z. B. gepuffert auf einen pH von ungefähr 7.2 bis 7.5) verabreicht werden. Herkömmliche Puffer, wie zum Beispiel Phosphate, Bicarbonate oder Citrate, können zu diesem Zweck verwendet werden. Natürlich kann ein Durchschnittsfachmann die Formulierungen innerhalb der Lehren der Patentschrift modifizieren, um zahlreiche Formulierungen für eine besondere Administrationsroute zu schaffen, ohne die Zusammensetzungen der Erfindung unbeständig zu machen oder ihre therapeutische Wirkung zu beeinträchtigen. Insbesondere kann die Modifikation der vorliegenden Verbindungen, um sie zum Beispiel löslicher in Wasser oder einem anderen Vehikel zu machen, leicht durch geringfügige Modifikationen (Salzformulierung, Veresterung etc.) erreicht werden, die klar im Bereich gewöhnlicher Fachkenntnisse liegen. Es liegt ebenfalls klar im Bereich gewöhnlicher Fachkenntnisse, die Administrationsroute und Dosierungskur einer speziellen Verbindung zu modifizieren, um die Pharmakokinetik der vorliegenden Verbindungen für eine maximale günstige Wirkung in Patienten zu steuern.

[0055] In bestimmten pharmazeutischen Dosierungsformen werden die Proarzneimittelformen der Verbin-

dungen bevorzugt, speziell umfassend acylierte (acetylierte oder andere) Derivate, Pyridinester und verschiedene Salzformen der vorliegenden Verbindungen. Ein Durchschnittsfachmann wird erkennen, wie einfach die vorliegenden Verbindungen zu Proarzneimittelformen zu modifizieren sind, um die Abgabe der wirksamen Verbindungen an eine Zielstelle im Wirtsorganismus oder Patienten zu erleichtern. Ein Durchschnittsfachmann wird auch die günstigen pharmakokinetischen Parameter der Proarzneimittelformen, wo anwendbar, bei der Abgabe der vorliegenden Verbindungen an eine Zielstelle im Wirtsorganismus oder Patienten ausnutzen, um die beabsichtigte Wirkung der Verbindung zu maximieren.

[0056] Zusätzlich können die Verbindungen gemäß der Erfindung allein oder in Kombination mit anderen Agenzien zur Behandlung der obigen Infektionen oder Zustände verabreicht werden. Kombinationstherapien gemäß der Erfindung umfassen die Verabreichung mindestens einer Verbindung der Erfindung oder eines funktionellen Derivats davon und mindestens einem weiteren pharmazeutisch aktiven Bestandteil. Der (die) aktive(n) Bestandteil (e) und pharmazeutisch aktiven Agenzien können getrennt oder zusammen verabreicht werden, und sofern sie getrennt verabreicht werden, kann dies gleichzeitig oder getrennt in einer beliebigen Reihenfolge erfolgen. Die Mengen des (der) aktiven Bestandteils (e) und pharmazeutisch aktiven Agens (-zien) und die relative zeitliche Koordinierung der Verabreichung wird gewählt, um die gewünschte kombinierte therapeutische Wirkung zu erzielen. Vorzugsweise schließt die Kombinationstherapie die Verabreichung einer Verbindung der Erfindung oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon und eines der hier nachfolgend erwähnten Agenzien ein.

[0057] Beispiele solcher weiterer therapeutischer Agenzien umfassen Agenzien, die wirksam in der Modulation des Immunsystems oder assoziierter Zustände sind, wie zum Beispiel AZT, 3TC, 8-substituierte Guanosinanaloga, 2',3'-Dideoxynukleoside, Interleukin II, Interferone, wie zum Beispiel γ -Interferon, Tucaresol, Levimasol, Isoprinosin und Cyclolignane. Bestimmte Verbindungen gemäß der Erfindung können zur Steigerung der biologischen Aktivität bestimmter Agenzien gemäß der Erfindung durch Reduktion des Stoffwechsels oder Inaktivierung anderer Verbindungen wirksam sein und werden als solche für diese beabsichtigte Wirkung verabreicht.

[0058] Hinsichtlich der Dosierung wird ein Durchschnittsfachmann erkennen, dass eine therapeutisch wirksame Menge mit der zu behandelnden Infektion oder dem Zustand, deren/dessen Schwere, der verwendeten Behandlungskur, der Pharmakokinetik des verwendeten Agens sowie dem behandelten Patienten (Mensch oder Tier) variiert. Wirksame Dosierungen können von 1 mg/kg Körpergewicht oder weniger bis zu 25 mg/kg Körpergewicht oder mehr reichen. Im allgemeinen reicht eine therapeutisch wirksame Menge der vorliegenden Verbindung in Dosierungsform gewöhnlich von etwas weniger als etwa 1 mg/kg bis etwa 25 mg/kg des Patienten, abhängig von der verwendeten Verbindung, dem zu behandelnden Zustand oder der Infektion und der Administrationsroute. Dieser Dosierungsbereich erzeugt im allgemeinen wirksame Blutkonzentrationsspiegel der aktiven Verbindung, die von ungefähr 0.04 bis etwa 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$ Blut des Patienten reichen. Es ist jedoch vorgesehen, dass eine geeignete Kur durch Verabreichung einer kleinen Menge und anschließender Steigerung der Menge, bis entweder die Nebenwirkungen unzulässig nachteilig werden oder die beabsichtigte Wirkung erreicht ist, entwickelt wird.

[0059] Die Verabreichung der aktiven Verbindung kann von kontinuierlich (intravenöser Tropf) bis zu mehreren oralen Verabreichungen pro Tag (zum Beispiel Q.I.D.) reichen oder kann unter anderen Administrationsrouten eine orale, topische, parenterale, intramuskuläre, intravenöse, subkutane, transdermale (die ein Agens zur Penetrationsverstärkung einschließen kann), buccale und eine Verabreichung über ein Suppositorium umfassen kann.

[0060] Um pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung herzustellen, wird eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehr der Verbindungen gemäß der Erfindung vorzugsweise innig mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff entsprechend konventioneller pharmazeutischer Additionsverfahren zur Herstellung einer Dosis gemischt. Ein Trägerstoff kann abhängig von der für die Administration, z. B. oral oder parenteral, gewünschten Herstellungsform eine breite Vielfalt von Formen annehmen. Bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform kann jedes übliche pharmazeutische Medium verwendet werden. Folglich können für flüssige orale Zubereitungen, wie zum Beispiel Suspensionen, Elixiere und Lösungen, geeignete Träger- und Zusatzstoffe einschließlich Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Aroma-, Konservierungs- und Farbstoffe und dergleichen verwendet werden. Für feste orale Zubereitungen, wie zum Beispiel Pulver, Tabletten und Kapseln, und feste Zubereitungen, wie zum Beispiel Suppositorien, können geeignete Träger- und Zusatzstoffe einschließlich Stärken, Zuckerträgerstoffe, wie zum Beispiel Dextrose, Mannitol, Laktose und verwandte Trägerstoffe, Verdünner, Granulier-, Gleit-, Binde- und Sprengmittel und dergleichen verwendet werden. Falls gewünscht, können die Tabletten oder Kapseln mittels Standardverfahren magensaftresistent überzogen oder zur fortgesetzten Freisetzung sein.

[0061] Für parenterale Formulierungen umfasst der Trägerstoff üblicherweise steriles Wasser oder eine wässrige Natriumchloridlösung, obwohl andere Bestandteile einschließlich derer, welche die Dispersion unterstützen, eingeschlossen sein können. Natürlich müssen, sofern steriles Wasser verwendet und steril gehalten werden muss, die Zusammensetzungen und Trägerstoffe ebenfalls sterilisiert werden. Injizierbare Suspensio-

nen können ebenfalls hergestellt werden, wobei geeignete flüssige Trägerstoffe, Suspensionsstoffe und dergleichen verwendet werden können.

Testergebnisse

[0062] Mit einer Verbindung gemäß Formel III, L-Ribavirin, wurden in vitro und in vivo Tests durchgeführt, und die Ergebnisse sind nachfolgend beschrieben.

[0063] In einer ersten Serie von Experimenten wurden periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) nach Ficoll-Hypaque Dichtegradientenzentrifugation von 60 ml Blut eines gesunden Spenders aus dem "Buffy Coat" isoliert. Anschließend wurden aus den PBMCs mittels des T-zellspezifischen Lymphokwik Lymphocytisierungsreagenz (LK-25T, One Lambda, Canoga Park, CA) T-Zellen gereinigt. Eine durchschnittliche Ausbeute von 40–60 × 10⁶ T-Zellen wurde im Anschluss über Nacht bei 37°C in 20–30 ml RPMI-AP5 (RPMI-1640 Medium (ICN, Costa Mesa, CA), das 20 mM HEPES Puffer, pH 7.4, 5% autologes Plasma, 1% L-Glutamin, 1% Penicillin/Streptomycin und 0.05% 2-Mercaptoethanol enthält) inkubiert, um beliebige kontaminierende adherente Zellen zu entfernen. In allen Experimenten wurden die T-Zellen mit RPMI-AP5 gewaschen und in einer Zellkonzentration von 1 × 10⁶ Zellen/ml in 96-Well-Mikrotiterplatten plattiert.

[0064] Die T-Zellen wurden durch Zugabe von 500 ng Ionomycin und 10 ng Phorbol-12-myristat-13-acetat (PMA) (Calbiochem, La Jolla, CA) aktiviert und 48–72 h bei 37°C inkubiert. Die PMA/Ionomycin-aktivierten T-Zellen wurden entweder mit 0.5–50 µM Ribavirin (D-Ribavirin) oder L-Ribavirin oder mit 250–10000 U/ml antiviralem Interferon-alpha als Kontrolle (Accurate, Westbury, NY) unmittelbar nach der Aktivierung behandelt und 24 h später erneut behandelt. T-Zellen von jeder Platte wurden für Immunfluoreszenzanalysen verwendet, und die Überstände wurden für extrazelluläre Cytokinmessungen verwendet. Nach der Aktivierung wurden 900 µl Zellüberstand von jeder Mikroplatte zur Analyse zellvermittelter Cytokinproduktion in eine weitere Mikroplatte transferiert. Die Zellen werden anschließend in Immunfluoreszenzanalysen für intrazelluläre Cytokinpiegel und Cytokinrezeptorexpression verwendet.

[0065] Zellvermittelte humane Cytokinkonzentrationen wurden in den Zellüberständen von jeder Mikroplatte bestimmt. Aktivierungsinduzierte Veränderungen der Interleukin 2 (IL-2)-Spiegel wurden unter Verwendung eines kommerziell verfügbaren ELISA-Kits (R&D Systems Quantikine Kit, Minneapolis, MN) oder mittels eines Bioassays unter Verwendung der IL-2 abhängigen Zelllinie CTLL-2 (ATCC, Rockville, MD) bestimmt. Aktivierungsinduzierte Veränderungen der Interleukin-4 (IL-4), Tumornekrosisfaktor (TNFα), Interleukin-8 (IL-8) (R&D Systems Quantikine Kit, Minneapolis, MN) und Interferon-gamma (IFN-γ)-Spiegel (Endogen, Cambridge, MA) wurden mittels ELISA Kits bestimmt. Alle ELISA Ergebnisse wurden in pg/ml ausgedrückt und der CTLL-2 Bioassay in Counts pro Minute, was die IL-2 abhängige zelluläre Inkorporation von 3H-Thymidin (ICN, Costa Mesa, CA) durch CTLL-2 Zellen repräsentiert.

[0066] Ein Vergleich der Wirkungen von D-Ribavirin und L-Ribavirin (ausgedrückt als Prozent der aktivierten Kontrolle) auf die IL-2, TNFα, IL-4 und IL-5-Spiegel ist in den **Fig. 2** und **3** dargestellt.

[0067] In einer weiteren Gruppe von Experimenten wurden die Wirkungen von L-Ribavirin auf die inflammatorische Antwort gegenüber Dinitrofluorobenzol im Ohr bestimmt. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in **Fig. 4** gezeigt.

Synthese

[0068] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können entsprechend der Syntheseverfahren hergestellt werden, die im einzelnen Durchschnittsfachleuten gut bekannt sind. Im allgemeinen werden Verbindungen gemäß der Erfindung durch Kondensation einer geeigneten Nukleosidbase mit dem erforderlichen Zuckersyntheton synthetisiert, um das geschützte L-Nukleosid zu ergeben, das nach weiterer Manipulation und Entschützen der Hydroxyl-Schutzgruppen des Zuckers letztendlich zum Nukleosidanalogen führt, das den gewünschte Ribofuranosylanteil in der L-Konfiguration aufweist.

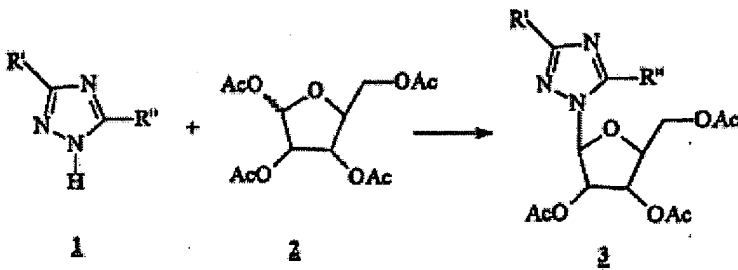
[0069] Während der chemischen Synthese der verschiedenen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung ist der Durchschnittsfachmann in der Lage, die Erfindung ohne übermäßiges Experimentieren auszuführen. Insbesondere versteht der Durchschnittsfachmann die verschiedenen Schritte, die durchgeführt werden sollten, um einen bestimmten Substituenten an der gewünschten Position der Base oder einen Substituenten an der gewünschten Position des Zuckeranteils einzuführen.

[0070] Zusätzlich werden chemische Schritte, die unternommen werden, um funktionelle Gruppen zu schützen, wie zum Beispiel unter anderem Hydroxyl- oder Aminogruppen, unter den Umständen der Synthesen als geeignet erkannt.

[0071] Die Erfindung ist ferner durch Bezug auf die folgenden Beispiele definiert, die als veranschaulichend, und nicht als limitierend verstanden werden. Für einen Durchschnittsfachmann ist es selbstverständlich, dass diese Beispiele in keiner Weise limitierend sind, und dass Detailvariationen durchgeführt werden können, ohne vom Geist und Schutzzumfang der Erfindung abzuweichen.

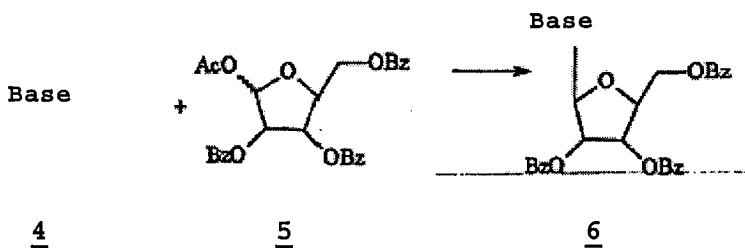
[0072] Verbindungen der Erfindung können in Übereinstimmung mit im Stand der Technik gut bekannten Verfahren hergestellt werden. Besonders dienlich sind die folgenden Syntheschemata.

[0073] Schema 1: Synthese von Ribofuranosylnucleosiden gemäß Formel III: Triazol-L-ribofuranosylnucleoside wurden mittels des säurekatalysierten Fusionsverfahrens (Sato, T. et al., Nippon Kagaku Zasshi, 81, 1440, 1960) hergestellt. Entsprechend wurden die Triazole (1) mit 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-L-ribose (2) und einer katalytischen Menge Bis(p-nitrophenyl)phosphat vermischt und 30 min bei reduziertem Druck auf 160–165°C erhitzt, um die benötigten Nucleoside bereitzustellen, die nach weiterer Entschützung die Triazol-L-ribofuranosylnucleoside (3) gemäß Formel III lieferten.



Schema 1

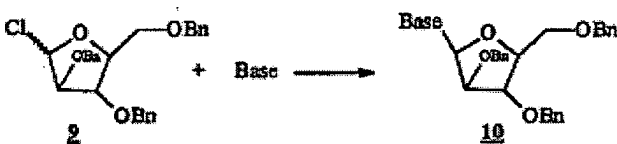
[0074] Schema 2: Synthese von L-Ribofuranosyl- (R_1 , R_4 , R_5 , R_7 und R_8 stehen für Wasserstoff; R_2 , R_3 und R_6 stehen für Hydroxyl) Nucleosiden gemäß Formel III: Triazol-L-ribofuranosylnucleoside der Erfindung wurden unter Verwendung des Vorbruggen-Verfahrens hergestellt, das die Behandlung der Base (4) mit Chlortrimethylsilan einschließt, um ein Silylintermediat bereitzustellen, das nach Kondensation mit der geschützten Ribose (5) in Gegenwart von Zinnchlorid in einem inerten Lösungsmittel die gewünschten Nucleoside (6) hervorbringt. Nach der Kondensation werden die Produkte durch konventionelle Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, zu Verbindungen gemäß Formel III entschützt.



Schema 2

[0075] Die meisten Verbindungen gemäß Formel III können unter Verwendung des obigen Kondensationsverfahrens hergestellt werden. Die erforderlichen 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-L-ribose und 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-L-ribose wurden hergestellt wie in Beispiel 2 bzw. Beispiel 6 gezeigt. Die heteromonocyclischen Basen sind kommerziell von Aldrich, Fluka, ICN, Acros, Alfa, Lancaster und TCI America verfügbar oder wurden durch Verfolgen des angezeigten Verfahrens hergestellt, das in der Literatur verfügbar ist (Robins, R. K. et al., Nucleosides & Nucleotides 13, 17–76, 1994).

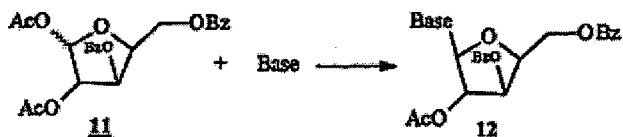
[0076] Schema 4: Herstellung von L-Arabinofuranosylnucleosiden (R_1 , R_2 , R_4 , R_5 und R_8 stehen für Wasserstoff; R_3 , R_6 und R_7 stehen für Hydroxyl): Die β -Anomere der Arabinosyl-L-nucleoside gemäß Formel III können hergestellt werden durch Umsetzen von 2,3,5-Tri-O-benzyl-L-arabinofuranosylbromid (9; Baker, R. et al., J. Org. Chem. 26, 4605–4609, 1961) und dem Trimethylsilylderivat der Base, um das L-Nucleosidintermediat (10) zu ergeben. Das Entfernen der blockierenden Gruppen von 10 sollte die gewünschten β -L-Arabinofuranosylnucleoside hervorbringen. Im Fall von Pyrrol- β -L-Arabinonucleosiden wurde das Natriumsalz-Glykosylierungsverfahren (Revankar, G. R. et al., Nucleosides & Nucleotides 6, 261–267, 1987) verfolgt.



Schema 4

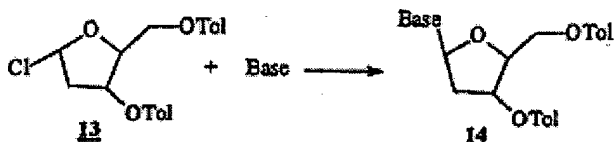
[0077] Schema 5: Herstellung von L-Xylofuranosylnucleosiden (R_1 , R_3 , R_4 , R_5 und R_7 stehen für Wasserstoff; R_2 , R_6 und R_8 stehen für Hydroxyl): Die β -Anomere der Xylofuranosyl-L-nucleoside gemäß Formel III können aus 1,2-Di-O-acetyl-3,5-di-O-benzyl-L-xylofuranose (11; Gosselin, G. et al., J. Heterocyclic Chem. 30,

1229–1233, 1993) und der geeigneten Base durch Verfolgen des Verfahrens, analog wie in Schema 4 beschrieben, hergestellt werden.



Schema 5

[0078] Schema 6: Herstellung von L-2'-Deoxyribofuranosylnucleosiden (R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_7 und R_8 stehen für Wasserstoff; R_3 und R_6 stehen für Hydroxyl): Die β -Anomere der 2'-Deoxyribofuranosyl-L-nucleoside gemäß Formel III können hergestellt werden durch Umsetzen von 3',5'-Di-O-p-toluyl-2'-deoxyerythro- β -L-pentofuranosylchlorid (13; Smejkal, J. et al., Collect. Czec. Chem. Commun. 29, 2809–2813, 1964) mit dem Silylderivat der Heterozyklen in Gegenwart einer Brönsted-Säure, um ausschließlich die β -Isomere (14) in guter Ausbeute zu ergeben (Fujimori, S. et al., Nucleosides & Nucleotides 11, **341-349**, 1992; Aoyama, H., Bull. Chem. Soc. 60, 2073, 1987). Die gleichen β -L-2'-Deoxyribofuranosylnucleoside wurden ferner durch Umsetzen des Chlorzuckers (13) mit dem Natriumsalz der Base (Kazimierczuk, Z. et al., J. Amer. Chem. Soc. 106, 6379–6382, 1984) in trockenem Acetonitril hergestellt. Das Intermediat (14) stellte nach Behandlung mit methanolischem Ammoniak die gewünschten β -L-2'-Deoxyerythropentofuranosylnucleoside bereit.



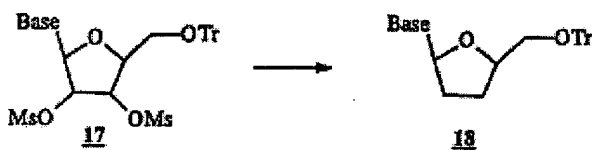
Schema 6

[0079] Schema 7: Herstellung von L-3'-Deoxyribofuranosylnucleosiden (R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 und R_8 stehen für Wasserstoff; R_2 und R_6 stehen für Hydroxyl): Die β -Anomere der 3'-Deoxyribofuranosyl-L-nucleoside gemäß Formel III können hergestellt werden durch Umsetzen von 1,2-Di-O-acetyl-5-O-benzoyl-3-deoxy-L-erythro-pentose (15) mit dem Silylderivat der Heterozyklen in Gegenwart einer Lewis-Säure, um die β -Isomere (16) zu ergeben, die nach Entblockierung mit methanolischem Ammoniak β -L-3'-Deoxyerythropentofuranosylnucleoside ergeben sollten. Die gleichen Verbindungen könnten auch hergestellt werden durch Umsetzen des entsprechenden 1-Chlorderivats von (15) mit dem Natriumsalz der heterozyklischen Base, wie im Fall der 2'-Deoxy-L-nucleoside in Schema 6 beschrieben.



Schema 7

[0080] Schema 8: Herstellung von L-2',3'-Dideoxyribofuranosylnucleosiden (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 und R_8 stehen für Wasserstoff; R_6 steht für Hydroxyl): Die β -Anomere der 2',3'-Dideoxyribofuranosyl-L-nucleoside gemäß Formel III können hergestellt werden durch die Behandlung ihrer entsprechenden 5'-O-Triphenylmethyl-2',3'-bis(methansulfonat)- β -L-ribofuranosylnucleoside (17) mit Natriumhydrogentellurid (Clive, D. L. et al., J. Org. Chem. 61, 7426–7437, 1996) in CH_3CN bei Raumtemperatur, wie nachfolgend gezeigt. Schließlich wird die Tritylgruppe von (18) unter milden Bedingungen entfernt, um die 2',3'-Dideoxyribofuranosyl- β -L-nucleoside bereitzustellen.



Schema 8

[0081] Ferner sind substituierte Zucker, wie zum Beispiel 1-Brom-2-deoxy-2-fluor-3,6-O-benzoyl-L-arabinofuranose (Ma, T. et al., J. Med. Chem. 39, 2835–2843, 1996), und andere modifizierte Zucker mit L-Konfiguration bekannt aus dem U.S. Patent Nr. 5,473,063; WO 96/13512; WO 96/13498; WO 96/22778; WO 95/20595; U.S.

5,473,063; U.S. 5,567,688; Walczak, K. et al., *Monatsh. für Chemie*, 123, 349–354 (1992); Wengel, J. et al., *J. Org. Chem.* 56, 3591–3594 (1991); Genu-Dellac, C. et al., *Tetrahedron Lett.* 32, 79–82 (1991) und Czernecki, S. et al., *Synthesis* 783 (1991). Darüber hinaus wird die Herstellung von modifizierten Zuckern und Nucleosiden mit D-Konfiguration beschrieben im U.S. Patent Nr. 5,192,749; WO 94/22890; Uteza V. et al., *Tetrahedron* 49, 8579–8588 (1993); Thrane, H. et al., *Tetrahedron* 51, 10389–10403 (1995); Yoshimura, Y. et al., *Nucleosides & Nucleotides* 14, 427–429 (1993); Lawrence A. J. et al., *J. Org. Chem.* 61, 9213–9222 (1996); Ichikawa; S. et al., *J. Org. Chem.* 62, 1368–1375 (1997); EP 0 457 326 A1; U.S. Patent Nr. 3,910,885; WO 96/13498 und Karpeisky, M. Y. et al., *Nucleic Acids Res. Symposium Series* 9, 157 (1981). Durch Anwendung der Syntheseverfahren (Schemata), die in diesen Artikeln für die Herstellung von D-Nucleosiden beschrieben wurden, könnten auch die entsprechenden modifizierten L-Nucleoside erhalten werden.

[0082] Andere Verbindungen im Schutzbereich der Erfindung können unter Verwendung der Lehren der hier bereitgestellten Schemata sowie der spezifischen Beispiele und weiterer nachfolgend dargelegter Schemata synthetisiert werden. Zusätzlich zu den hierin bereitgestellten Lehren ist es für den Fachmann einfach, durch Anwendung etablierter Verfahren, wie zum Beispiel den in *Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques*, herausgegeben von Leroy B. Townsend und R. Stuart Tipson, John Wiley & Sons, New York (1978–1991); *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, herausgegeben von Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press (1988–1994); und *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Anti viral Agents*, herausgegeben von Chung K. Chu und David C. Baker, New York, Plenum Press (1993) beschriebenen, Verbindungen innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung herzustellen. Geeignete Verfahren zur Erzeugung von Substitutionen im Zuckeranteil der beanspruchten Verbindungen sind Fachleuten bekannt und sind in verschiedenen Publikationen beschrieben einschließlich dem U.S. Patent Nr. 5,559,101; U.S. Patent Nr. 5,192,749; U.S. Patent Nr. 5,473,063; U.S. Patent Nr. 5,565,438. Geeignete Verfahren zur Erzeugung verschiedener heterozyklischer Verbindungen und Substitutionen an ihnen werden in *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, herausgegeben von Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press 2, 161–398 (1991); und *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, herausgegeben von Leroy B. Townsend, New York, Plenum Press 3, 1–535 (1994) bereitgestellt.

BEISPIELE

[0083] Die Erfindung kann ferner durch Bezug auf die folgenden Beispiele nachvollzogen werden, wobei die fettgedruckten Bezugszeichen der Verbindungen den gleich nummerierten Bezugszeichen in **Fig. 1** entsprechen

BEISPIEL 1

1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-acetyl-β-L-ribofuranose (19)

[0084] L-Ribose (15.0 g, 100 mmol) wurde in trockenem Methanol (200 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser kalten gerührten Lösung wurde langsam H₂SO₄ (2 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei unter 20°C unter Argonatmosphäre 12 h gerührt. Trockenem Pyridin (75 ml) wurde zugegeben und zur Trockne eingedampft. Trockenem Pyridin (100 ml) wurde zugegeben und bei reduziertem Druck zu einem öligen Rückstand eingedampft. Dieser Rückstand wurde in trockenem Pyridin (150 ml) gelöst und bei 0°C unter Argonatmosphäre mit Essigsäureanhydrid (50 ml) behandelt. TEA (41 ml) wurde zugegeben, die Reaktion bei 0°C 1 h und bei Raumtemperatur 36 h gerührt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (200 ml) gelöst, und festes NaHCO₃ wurde langsam zugegeben, um den pH der Lösung auf 7 einzustellen. Die wässrige Mischung wurde mit CH₂Cl₂ (250 ml) extrahiert, mit Wasser (150 ml) und Salzlauge (100 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der ölige Rückstand wurde über ein Bett aus Silicagel (200 g) filtriert und mit CH₂Cl₂ : EtOAc (8 : 2, 1000 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, und das Öl wurde als solches für die nächste Reaktion verwendet.

BEISPIEL 2

1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-β-L-ribofuranose (2)

[0085] Der Sirup (19) (29.0 g, 100 mmol) aus der obigen Reaktion wurde mit trockenem Toluol (2 × 100 ml) co-verdampft und unter festem NaOH bei Raumtemperatur in vacuo über Nacht getrocknet.

[0086] Der getrocknete Sirup wurde in Eisessig (150 ml) gelöst und unter Argonatmosphäre auf 0°C abgekühlt. Zu dieser kalten Lösung wurde Essigsäureanhydrid (35 ml) gefolgt von H₂SO₄ (10 ml) sehr langsam während eines Zeitraums von 15 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und unter Rühren in Eis (200 g) gegossen. Das Gemisch wurde mit CHCl₃ (2 × 200 ml) extrahiert, und

der organische Extrakt wurde mit Wasser (200 ml), gesättigtem NaHCO_3 (200 ml) und Salzlauge (150 ml) gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Die 30 g (94%) Sirup, die erhalten wurden, wurden als rein genug für Glykosylierungsreaktionen befunden.

BEISPIEL 3A

Methyl-1-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -L-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxylat (20)

[0087] Ein Gemisch aus Methyl-1,2,4-triazole-3-carboxylat (0.64 g, 5 mmol), 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- β -L-ribofuranose (2) (1.5 g, 4.72 mmol) und Bis(p-nitrophenyl)-phosphat (20 mg) wurde in eine birnenförmige Flasche gegeben und in ein vorgeheiztes Ölbad bei 160–165°C gestellt. Die Flasche war mit einem Wassersaugapparat verbunden und wurde 25 min bei reduziertem Druck unter Rühren bei 160–165°C (Ölbadtemperatur) gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde entfernt, gekühlt und mit EtOAc (150 ml) und gesättigtem NaHCO_3 (100 ml) verdünnt. Das Produkt wurde in EtOAc extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser (100 ml) und Salzlauge (50 ml) gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde über eine Flash Silicagel-Säule unter Verwendung von $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{EtOAc}$ als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und zur Trockne eingedampft, um 1.2 g (66%) reines Produkt zu ergeben: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10 (3 s, 9H, 3 COCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.54 (t, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.04 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$) und 8.38 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$). Anal. Kalk. für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$ (385.22): C, 46.75; X, 4.97; N, 10.91. Gefunden: C, 46.82; H, 4.57; N, 10.71.

BEISPIEL 3B

1-(3-L-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazol-3-carboxamid (21)

[0088] Das Substrat (20) (1.1 g) wurde in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ bei 0°C gelöst und in eine Stahlbombe gegeben. Die Bombe wurde verschlossen und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Stahlbombe wurde gekühlt, geöffnet und zur Trockne eingedampft. Es wurde versucht, den Rückstand mit wenig Ethanol zu kristallisieren. Das Produkt kristallisierte, aber bei der Filtration reabsorbierten die Kristalle Wasser und wurden zu einer Paste. Die Kristallisation wurde mehrmals wiederholt. Schließlich kristallisierte es aus einer Methanol/Ethanol-Mischung. Die farblosen Kristalle wurden filtriert, mit Methanol gewaschen und in vacuo getrocknet. Das Filtrat wurde erneut eingedampft, was nach Stehenlassen weitere Kristalle ergab. Gesamtausbeute 0.5 g (72%); mp: 177–179°C; $[\alpha]_D = +38.33$ (c 3 mg/ml H_2O); D-Form von Ribavirin $[\alpha]_D = -36.0$ (c 3 mg/ml H_2O); $^1\text{H NMR}$ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3.46 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.60 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.92 (q, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.12 (q, 1H), 4.34 (q, 1H), 4.88 (t, 1H, $\text{C}_5\text{-OH}$), 5.20 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.80 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.60 (bs, 1H, NH), 7.82 (bs, 1H, NH) und 8.82 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$). Anal. Kalk. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (244.20): C, 39.34; H, 4.95; N, 22.94. Gefunden: C, 39.23; H, 4.97; N, 22.91.

BEISPIEL 4

2,3-O-Isopropyliden-L-ribose (22)

[0089] Zu einer gerührten Suspension aus L-Ribose (30.0 g, 260 mmol) in trockenem Aceton (200 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre Jod (1.27 g, 10 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h gerührt (während dieses Zeitraums wird die Lösung homogen) und mit Natriumthiosulfatlösung (1M) gequenchet. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (250 ml) gelöst, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert, und die Festsubstanz wurde mit CH_2Cl_2 (150 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf eine in CHCl_3 gepackte Silica-Säule (8 × 116 cm) gegeben. Die Säule wurde mit CHCl_3 (500 ml), $\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc}$ (9 : 1, 1000 ml) und $\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc}$ (7 : 3, 1500 ml) eluiert. Das in $\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc}$ (7 : 3) eluierte reine Produkt wurde gesammelt und eingedampft, um 34.5 g (90%) öligen Rückstand zu ergeben. Das ölige Produkt wurde als solches für die nächste Reaktion verwendet. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 und 1.38 (2s, 6H, Isopropyliden CH_3), 3.70 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.81 (d, 1H) und 5.38 (m, 1H).

BEISPIEL 5

1-Deoxy-1-hydrazinyl-2,3-O-isopropyliden-L-ribose (23)

[0090] Eine Lösung aus 2,3-O-Isopropyliden-L-ribose 22 (34.5 g, 182 mmol) in absolutem Methanol (200 ml) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 30 min und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre mit einer Lösung aus wasserfreiem Hydrazin (42.0 g, 1313 mmol) in absolutem Methanol (100 ml) behandelt. Die

nahezu farblose Lösung wurde bei Raumtemperatur und unter wasserfreien Bedingungen 18 h gerührt. Die Lösung wurde in vacuo verdampft, um einen farblosen Sirup zu erzeugen. Der Sirup wurde wiederholt mit absolutem Methanol (5 × 100 ml) coverdampft. Der erhaltene Sirup wurde vorübergehend unter Vakuumpumpendruck (0.1 Torr) erwärmt (70°C) und anschließend 12 h bei diesem Druck zum Trocknen gehalten. Die Ausbeute betrug 35.0 g (95%). Dieses Material wurde als solches ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

BEISPIEL 6

1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-(β-L-ribofuranose (5)

[0091] Zu einer Lösung aus L-Ribose (25.0 g, 166.66 mmol) in MeOH (300 ml) wurden 25 ml gesättigter methanolischer Chlorwasserstoff zugefügt und bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Die Reaktion war nach 6 h beendet, wie durch TLC unter Verwendung von CH₂Cl₂/MeOH 9 : 1 angezeigt. Nach Beendigung der Reaktion wurde trockenes Pyridin (30 ml) zugefügt, und die Lösungsmittel wurden verdampft. Zum Rückstand wurden weitere 30 ml Pyridin hinzugefügt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in trockenem Pyridin (200 ml) und CH₂Cl₂ (150 ml) gelöst und anschließend auf 0°C gekühlt. Benzoylchlorid (96.26 ml, 830.12 mmol) wurde tropfenweise zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. TLC unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (7 : 3) zeigte die Beendigung der Reaktion an. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand in CHCl₃ (300 ml) gelöst, mit H₂O (200 ml) und gesättigtem NaHCO₃ (200 ml) gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Verdampfen des CHCl₃ wurde der Rückstand mit Toluol coverdampft, um einen öligen Rückstand zu ergeben. Der Rückstand wurde in AcOH (200 ml), Essigsäureanhydrid (85.0 ml, 770.9 mmol) und Schwefelsäure (4.46 ml, 83.29 mmol) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor TLC (Hexan/Ethylacetat 7 : 3) die Beendigung der Reaktion anzeigte. Die Lösungsmittel wurden in vacuo verdampft, und der erhaltene Rückstand wurde mit Toluol co-verdampft. Der braue Rückstand wurde mit EtOH zerrieben, um hellbraune Kristalle zu ergeben. Die Filtration der Festsubstanz und Rekristallisation aus dem EtOH ergab 40.5 g (48%) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-L(+)-glucofuranose als weiße Kristalle: mp 125–125°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.49 (m, 1H, C₅-H), 4.77 (m, 2H, C₄-H und C₅-H), 5.80 (d, 1H), 5.93 (m, 1H, C₂-H), 6.43 (d, 1H, C₁-H, J_{1,2} = 1.5 Hz) und 7.30–8.09 (m, 15H, PhH).

BEISPIEL 7

1-Azid-2,3-isopropylidin-(β-L-ribofuranose (51)

[0092] Zu einer Lösung aus 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-azid-β-L-ribofuranose (9.0 g, 18.48 mmol) in absolutem Methanol (60 ml) wurde 0.5 M Natriummethoxid-Lösung (10.0 ml, 5.0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. TLC der Reaktion (Hexan/Ethylacetat 7 : 3) zeigte eine vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials in eine polarere Verbindung an. Das Reaktionsgemisch wurde mit trockenem Dowex 50 H⁺ Harz neutralisiert, und das Harz wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und in Wasser (50 ml) gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 100 ml) extrahiert, um Methylbenzoat zu entfernen, und anschließend wurde die wässrige Phase in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde weiter über Phosphorpentoxid getrocknet und als solches ohne weitere Charakterisierung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

[0093] Das obige Rohprodukt (3.0 g, 17.14 mmol) wurde in trockenem Aceton (200 ml) suspendiert und mit 1,1-Dimethoxypropan (50 ml) und vakuumgetrocknetem Dowex 50 H⁺ Harz (5.0 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und filtriert, und das Harz wurde mit trockenem Aceton (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von CH₂Cl₂ → EtOAc als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert, um 3.60 g (97%) Produkt als Öl zu ergeben: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 und 1.27 (2s, 6H, Isopropyliden CH₃), 2.70 (br s, 1H, C₅-OH, austauschbar), 3.66 (m, 2H, C₅-H), 4.34 (m, 1H, C₄-H), 4.46 (d, 1H, C₃-H), 4.72 (d, 1H, C₂-H) und 5.50 (s, 1H, C₁-H).

BEISPIEL 8

1-Azid-2,3-O-isopropylidin-5-O-tert-butylidimethylsilyl-β-L-ribofuranose (52)

[0094] Zu einer Lösung aus 1-Azid-2,3-O-isopropylidin-β-L-ribofuranose (4.20 g, 20 mmol) in trockenem DMF (25 ml) wurden Imidazol (2.38 g, 35.0 mmol) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (4.50 g, 30.0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre über Nacht gerührt. TLC des Reaktionsgemisches nach 16 h zeigte die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials in das Produkt an. Das

Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (200 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (100 ml) und Salzlauge (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem öligen Produkt konzentriert. Weitere Reinigung durch Silicagel Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (9 : 1) ergab 6.22 g (94%) der betitelten Verbindung als Öl: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 1.27 und 1.47 2s, 6H, Isopropyliden CH_3 , 3.66 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.34 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.46 (d, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.72 (d, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$) und 5.50 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$).

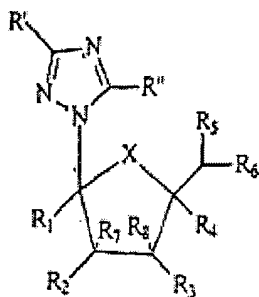
BEISPIEL 9

1-Amino-2,3-O-isopropylidin-5-O-tert-butyldimethylsilyl- β -L-ribofuranose (53)

[0095] Ein Gemisch aus 1-Azid-2,3-O-isopropylidin- β -L-ribofuranose (6.0 g, 18 mmol) und Pd/C (0.25 g) in MeOH (50 ml) wurde bei 50 psi in einem Parr Hydrator hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Katalysator mit Methanol (20 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und über P_2O_5 in vacuo über Nacht getrocknet und als solches ohne Charakterisierung für die nächste Reaktion verwendet. Ausbeute 5.0 g (90%).

Patentansprüche

1. Verbindung, die eine Struktur gemäß Formel III aufweist, in welcher der Zucker in einer L-Konfiguration vorliegt, wobei



X unabhängig für O, S, CH_2 und NR steht, wobei R für COCH_3 steht;

R' und R'' unabhängig aus H, CN, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, NH_2 , $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{OMe}$, Heterozyklus, Halogen, Niederalkyl oder Niederalkylaryl ausgewählt werden;

R_1 und R_4 unabhängig aus H, CN, N_3 , CH_2OH , Niederalkyl oder Niederalkylamin ausgewählt werden; und R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig aus H, OH, CN, N_3 , Halogen, CH_2OH , NH_2 , OCH_3 , NHCH_3 , ONHCH_3 , SCH_3 , SPh, Alkenyl, Niederalkyl, Niederalkylamin oder substituiertem Heterozyklus derart ausgewählt werden, dass

wenn $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ ist, R_7 und R_8 dann für Wasserstoff oder nichts stehen, und wobei Niederalkyl für eine zyklische, verzweigte oder gerade Kette mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen steht.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R' für Carboxamid oder CN steht, und R'' für Wasserstoff oder Halogen steht; $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{H}$ und $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{OH}$ ist; und X für Sauerstoff steht.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R'' für H steht; R' für $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ steht; X für Sauerstoff steht; R_1 , R_4 , R_5 , R_7 und R_8 für Wasserstoff stehen; und R_2 , R_3 und R_6 für Hydroxyl stehen.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R_2 und R_3 für OH stehen, eines von R_5 und R_6 für H steht und das andere für OH steht, und R' für CO-NH_2 steht, und R'' für H steht.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–4, wobei die Verbindung ein α -Nukleosid ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–4, wobei die Verbindung ein β -Nukleosid ist.

7. Pharmazeutische Verbindung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–4 umfasst oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester oder ein Salz davon, gemischt mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–6 zur Herstellung einer pharmazeuti-

schen Zusammensetzung zur Behandlung eines inflammatorischen medizinischen Zustands, der positiv auf die Verabreichung der Zusammensetzung anspricht.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der Zustand aus der Gruppe bestehend aus Infektion, Infestation, Neoplasma und Autoimmunerkrankung ausgewählt wird.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–6 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation der Th1- und Th2-Aktivitäten in einem Patienten.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

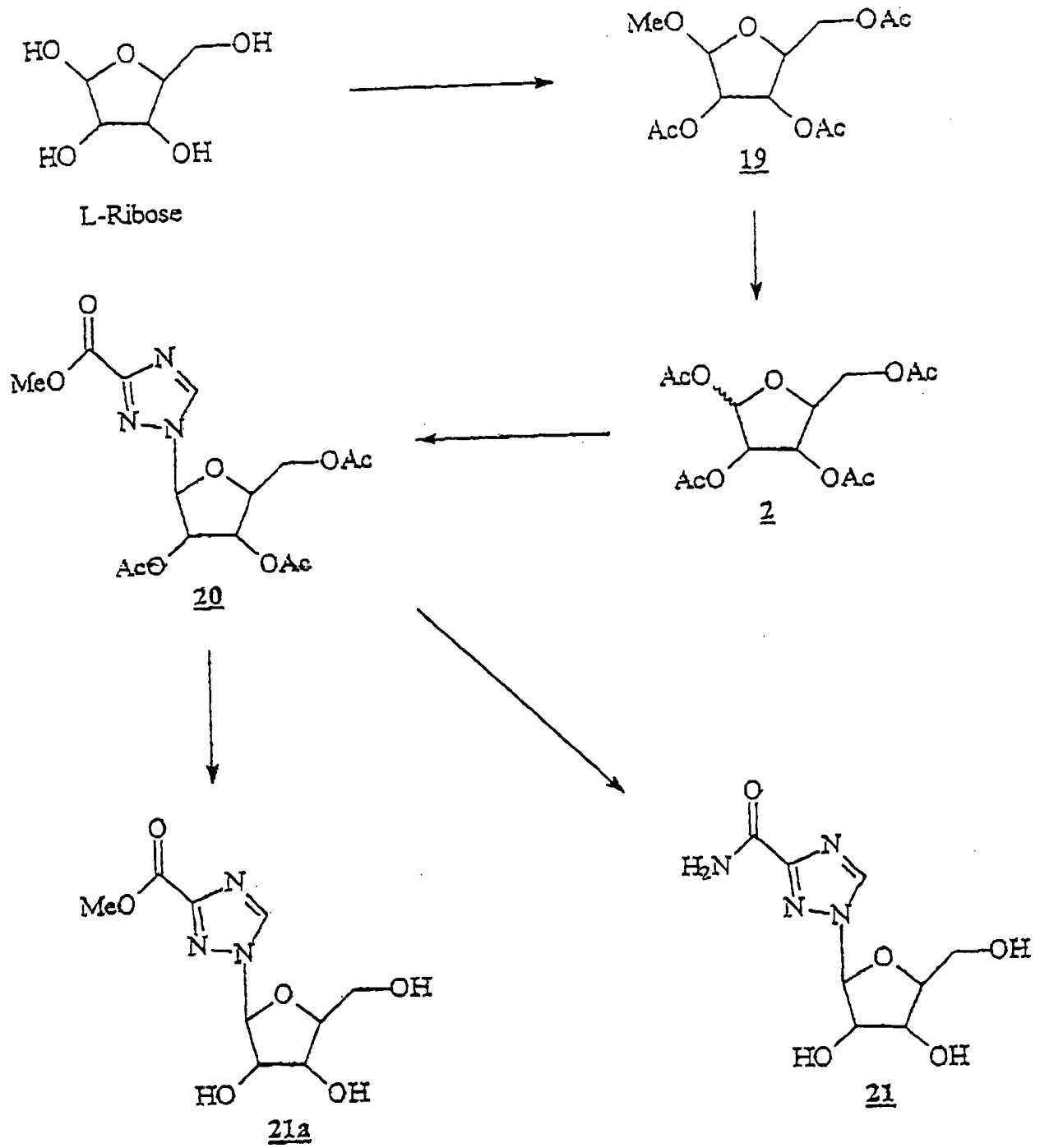
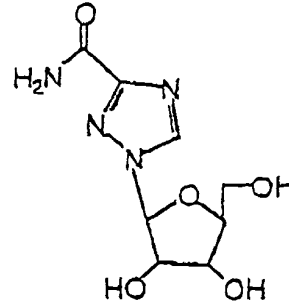
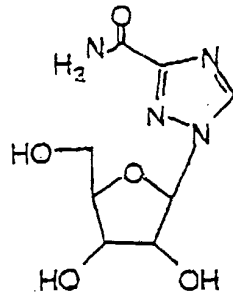


FIG. 2

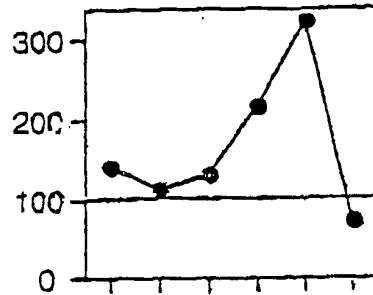
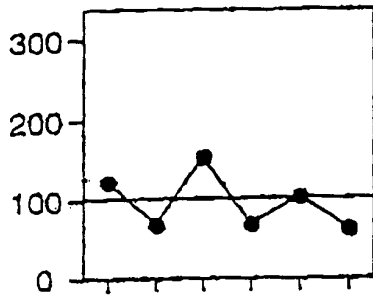
Typ 1 Cytokine

D-Ribavirin

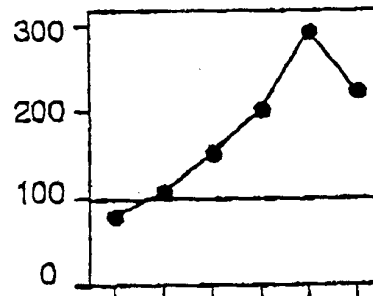
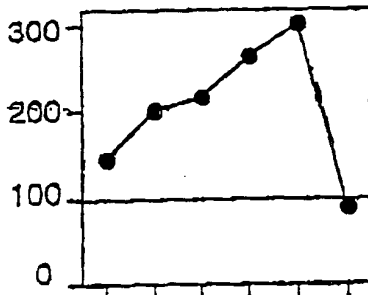
L-Ribavirin



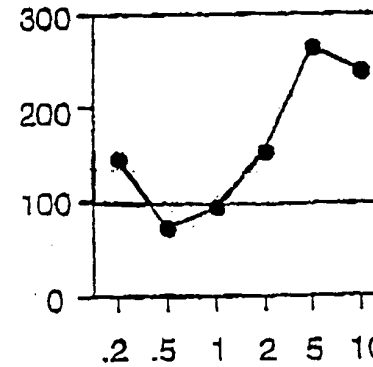
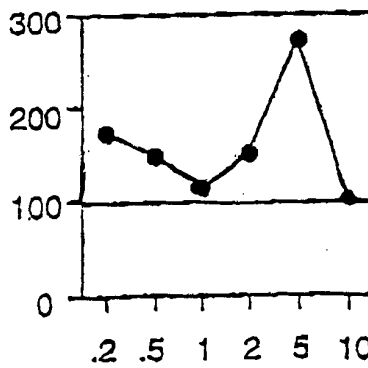
% der aktivierten Kontrolle



IFN γ



IL-2



TNF α

Konzentration (μ M)

FIG. 3

Typ 2 Cytokine

D-Ribavirin

L-Ribavirin

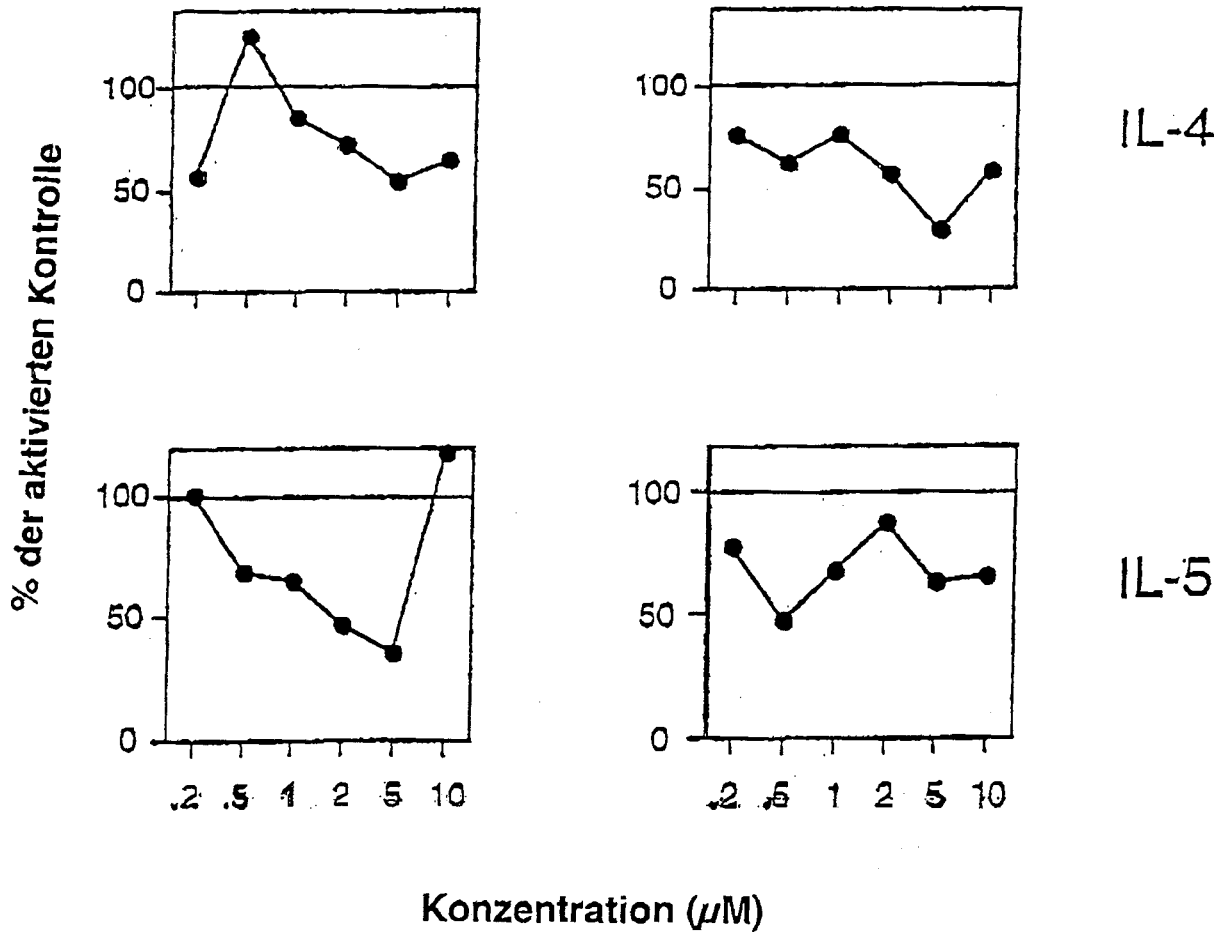
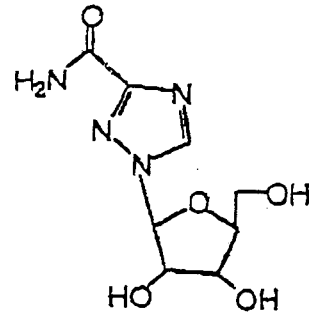
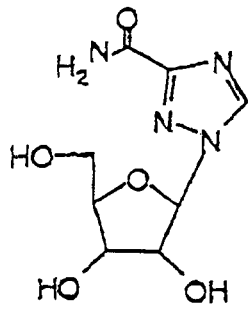


FIG. 4

Tam et al.: Wirkung von L-Ribavirin auf die inflammatorische Antwort gegenüber Dinitrofluorobenzen im Ohr

