



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 502 T2 2004.06.24**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 177 202 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 502.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/03025**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 925 625.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/69877**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.7: **C07H 19/173**

A61K 31/70, A61P 31/18

(30) Unionspriorität:

13153999 **12.05.1999** **JP**

17492099 **22.06.1999** **JP**

31824699 **09.11.1999** **JP**

2000081117 **23.03.2000** **JP**

(73) Patentinhaber:

Yamasa Corp., Choshi, Chiba, JP

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**OHRUI, Hiroshi, Sendai-shi, JP; KODAMA, Eiichi,
Kyoto-shi, JP; KOHGO, Satoru, Sendai-shi, JP;
MITSUYA, Hiroaki, Kumamoto-shi, JP;
MATSUOKA, Masao, Ootsu-shi, JP; KITANO,
Kenji, Choshi-shi, JP**

(54) Bezeichnung: **4'-C-ETHYNYL-PURIN-NUKLEOSIDE**

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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf 4'-C-Ethynylpurin-Nucleoside und deren Verwendung zum Herstellen von Pharmazeutika und genauer auf deren Verwendung beim Behandeln des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

Stand der Technik

[0002] Die klinische Situation bei AIDS hat sich durch eine hochaktive antiretrovirale Therapie oder HAART genannte Mehrfachwirkstofftherapie dramatisch verändert. Bei dieser Therapie werden Nucleoside als Hemmer der reversen Transkriptase (NRTI) wie etwa Zidovudin (AZT), Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC), Stavudin (d4T) und Lamivudin (3TC) und Proteasehemmer (PI) in Kombination eingesetzt. Die Anwendung dieser Therapie hat die Anzahl der Todesfälle aufgrund von AIDS in vielen Ländern drastisch erniedrigt (Textbook of AIDS Medicine, S. 751 (Williams & Wilkins, Baltimore, 1999)).

[0003] Trotz der Abnahme der mit AIDS in Verbindung stehenden Todesfälle aufgrund von HAART hat sich eine Mehrfachwirkstoff-resistente HIV-1-Mutante (humaner Immunschwächevirus-1) entwickelt, die eine Kreuzresistenz gegenüber verschiedenen Wirkstoffen zeigt. Zum Beispiel waren in den frühen 1990ern Patienten sehr selten, die mit einem HIV infiziert waren, das eine Resistenz sowohl gegenüber AZT als auch 3TC zeigt, während der Prozentsatz der mit einem derartigen HIV infizierten AIDS-Patienten 1995–1996 42% hoch war (AIDS, 11, 1184 (1997)).

[0004] Es ist berichtet worden, daß derartige Mehrfachwirkstoff-resistente Viren 30–60% der Fälle von Wirkstoffversagen verursachen, bei denen der Virämiewert einmal unter die Nachweisgrenze fällt und sich anschließend wieder unter Zeigen einer andauernden Virämie erholt (AIDS, 12, 1631 (1998)). Somit ist der derzeitige Status der AIDS-Behandlung ernst.

[0005] Als eine Verbindung, die starke antivirale Aktivitäten gegen Mehrfachwirkstoff-resistente Viren zeigt, sind herkömmlicherweise nur einige wenige Proteasehemmer bekannt, z. B. JE-2147, die eine starke antivirale Aktivität gegen ein multi-PI-resistentes HIV-1 aufweisen (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 8675 (1999)). Es sind bis jetzt jedoch keine Nucleosidderivate mit derartigen starken Aktivitäten mitgeteilt worden.

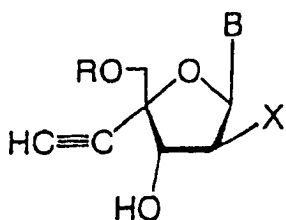
[0006] Ohru, einer der Erfinder der vorliegenden Erfindung, hat 1-(4'-C-Ethynyl-β-D-ribofuranosyl)thymidin, 4'-C-Ethynyluridin und 4'-C-Ethynylcytidin synthetisiert und die biologischen Aktivitäten wie etwa Antiviral- und Antitumor-Aktivitäten davon bestimmt. Bei diesen Verbindungen wurden jedoch keine derartigen Aktivitäten beobachtet (Biosci. Biotechnol. Biochem., 63 (4), 736–742, 1999).

[0007] Weiterhin haben Matsuda et al. 4'-C-Ethynylthymidin synthetisiert und dessen Anti-HIV-Aktivität bestimmt. Die Anti-HIV-Aktivität der Verbindung ist schwächer als die von AZT. Der von Matsuda et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 9 (1999), 385–388) beschriebene Test bezieht sich jedoch auf einen gewöhnlichen Test zum Bestimmen der Anti-HIV-Aktivität auf der Grundlage von MT-4-Zellen gegenüber einem HIV-1-III_B-Stamm und verwendet keinen Mehrfachwirkstoffresistenten Virusstamm.

Offenbarung der Erfindung

[0008] Zum Auffinden einer Verbindung mit einer stärkeren Antiviralaktivität als AZT haben die Erfinder eine Vielfalt von 4'-C-Ethynylnucleosiden synthetisiert und deren Antiviralaktivität untersucht und haben gefunden, daß: 1) ein 4'-C-Ethynylnucleosidderivat mit einer speziellen Struktur eine starke Anti-HIV-Aktivität zeigt, die der von AZT gleich oder größer als diese ist; 2) die Verbindung eine starke Antiviralaktivität gegen einen Mehrfachwirkstoff-resistenten Virusstamm aufweist, der eine Resistenz gegen verschiedene Anti-HIV-Wirkstoffe wie etwa AZT, ddI, ddC, d4T und 3TC zeigt, und 3) die Verbindung keine bedeutsame Zytotoxizität zeigt. Die vorliegende Erfindung ist auf der Grundlage dieser Befunde vollendet worden.

[0009] Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung durch die Formel [I] dargestellte 4'-C-Ethynylpurin-Nucleoside bereit:



[I]

worin B eine Base darstellt, die aus der aus Purin und Derivaten davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist, wobei das Derivat als B Purin mit einem Substituenten ist, der aus der aus einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, einer Halogenalkylgruppe, einer Alkenylgruppe, einer Halogenalkenylgruppe, einer Alkynylgruppe, einer Aminogruppe, einer Alkylaminogruppe, einer Hydroxygruppe, einer Hydroxyaminogruppe, einer Aminoxygruppe, einer Alkoxygruppe, einer Mercaptogruppe, einer Alkylmercaptogruppe, einer Arylgruppe, einer Aryloxygruppe und einer Cyangruppe bestehenden Gruppe ausgewählt ist, X ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellt und R ein Wasserstoffatom oder einen Phosphatrest darstellt.

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine der Verbindungen und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0011] Vorzugsweise wird die Zusammensetzung als antiviraler Wirkstoff oder als Wirkstoff zum Behandeln von AIDS eingesetzt.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung durch Formel [1] dargestellter Verbindungen als Pharmazeutika bereit.

Genauere Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

(1) Verbindungen

[0013] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch Formel [I] dargestellt. Die durch B in Formel [I] dargestellten Basen sind Purine einschließlich Azapurinen und Deazapurinen und Derivaten davon.

[0014] Beispiele von Substituenten bei den Basen schließen ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, eine Halogenalkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Halogenalkenylgruppe, eine Alkynylgruppe, eine Aminogruppe, eine Alkylaminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyaminogruppe, eine Aminoxygruppe, eine Alkoxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine Alkylmercaptogruppe, eine Arylgruppe, eine Aryloxygruppe und eine Cyangruppe ein. Die Anzahl und der Substitutionsort dieser Substituenten sind nicht besonders eingeschränkt.

[0015] Beispiele von Halogenatomen, die als Substituenten dienen, schließen Chlor, Fluor, Iod und Brom ein. Beispiele von Alkylgruppen schließen C₁-C₇-Alkylgruppen wie etwa Methyl, Ethyl und Propyl ein. Beispiele von Halogenalkylgruppen schließen C₁-C₇-Halogenalkylgruppen wie etwa Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Brommethyl und Bromethyl ein. Beispiele von Alkenylgruppen schließen C₂-C₇-Alkenylgruppen wie etwa Vinyl und Allyl ein. Beispiele von Halogenalkenylgruppen schließen C₂-C₇-Halogenalkenylgruppen wie etwa Bromvinyl und Chlorvinyl ein. Beispiele von Alkynylgruppen schließen C₂-C₇-Alkynylgruppen wie etwa Ethinyl und Propinyl ein. Beispiele von Alkylaminogruppen schließen C₁-C₇-Alkylaminogruppen wie etwa Methylamino und Ethylamino ein.

[0016] Beispiele von Alkoxygruppen schließen C₁-C₇-Alkoxygruppen wie etwa Methoxy und Ethoxy ein. Beispiele von Alkylmercaptogruppen schließen C₁-C₇-Alkylmercaptogruppen wie etwa Methylmercapto und Ethylmercapto ein. Beispiele von Arylgruppen schließen eine Phenylgruppe, Alkylphenylgruppen mit C₁-C₅-Alkyl wie etwa Methylphenyl und Ethylphenyl, Alkoxyphenylgruppen mit C₁-C₅-Alkoxy wie etwa Methoxyphenyl und Ethoxyphenyl, Alkylaminophenylgruppen mit C₁-C₅-Alkyl wie etwa Dimethylaminophenyl und Diethylaminophenyl und Halogenphenylgruppen wie etwa Chlorphenyl und Bromphenyl ein.

[0017] Beispiele von Purinbasen und Derivaten davon schließen Purin, 6-Aminopurin (Adenin), 6-Hydroxypurin, 6-Fluorpurin, 6-Chlorpurin, 6-Methylaminopurin, 6-Dimethylaminopurin, 6-Trifluormethylaminopurin, 6-Benzoylaminopurin, 6-Acetylaminopurin, 6-Hydroxyaminopurin, 6-Aminoxypurin, 6-Methoxypurin, 6-Acetyloxypurin, 6-Methylpurin, 6-Ethylpurin, 6-Trifluormethylpurin, 6-Phenylpurin, 6-Mercaptopurin, 6-Methylmercaptopurin, 6-Aminopurin-1-oxid, 6-Hydroxypurin-1-oxid, 2-Amino-6-hydroxypurin (Guanin), 2,6-Diaminopurin, 2-Amino-6-chlorpurin, 2-Amino-6-iodpurin, 2-Aminopurin, 2-Amino-6-mercaptopurin, 2-Amino-6-methylmercaptopurin, 2-Amino-6-hydroxyaminopurin, 2-Amino-6-methoxypurin, 2-Amino-6-benzoyloxypurin, 2-Amino-6-acetyloxypurin, 2-Amino-6-methylpurin, 2-Amino-6-cyclopropylaminomethylpurin, 2-Amino-6-phenylpurin, 2-Amino-8-brompurin, 6-Cyanpurin, 6-Amino-2-chlorpurin (2-Chloradenin), 6-Amino-2-fluorpurin (2-Fluoradenin), 6-Amino-3-deazapurin, 6-Amino-8-azapurin, 2-Amino-6-hydroxy-8-azapurin, 6-Amino-7-deazapurin, 6-Amino-1-deazapurin und 6-Amino-2-azapurin ein.

[0018] Wenn B eine Purinbase ist und X ein Wasserstoffatom ist, schließen Beispiele durch Formel [I] dargestellter Verbindungen die folgenden Verbindungen ein:

4'-C-Ethinyl-2'-desoxyadenosin,

4'-C-Ethinyl-2'-desoxyguanosin,

4'-C-Ethinyl-2'-desoxyinosin,

9-(4-C-Ethinyl-2-desoxy-β-D-ribo-furanosyl)purin und

9-(4-C-Ethinyl-2-desoxy-β-D-ribo-furanosyl)-2,6-diaminopurin

und 5'-Phosphatester davon ein.

[0019] Wenn B eine Purinbase ist und X eine Hydroxygruppe ist, schließen Beispiele durch Formel [I] dargestellter Verbindungen die folgenden Verbindungen ein:

9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)adenin,
 9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)guanin,
 9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)hypoxanthin,
 9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)purin und
 9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)-2,6-diaminopurin
 und 5'-Phosphatester davon ein.

[0020] Beispiele bevorzugter Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden Verbindungen ein:

4'-C-Ethynylpurin-Nucleoside einschließlich

- (1) einer durch die Formel [I], worin X ein Wasserstoffatom ist, dargestellten Verbindung,
- (2) einer durch die Formel [I], worin X eine Hydroxygruppe ist, dargestellten Verbindung,
- (3) einer durch die Formel [I] dargestellten Verbindung, worin B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist,
- (4) einer durch die Formel [I] dargestellten Verbindung, worin B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist und X ein Wasserstoffatom ist,
- (5) einer durch die Formel [I] dargestellten Verbindung, worin B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist und X eine Hydroxygruppe ist,
- (6) 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyadenosin,
- (7) 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyguanosin,
- (8) 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyinosin,
- (9) 9-(4-C-Ethynyl-2'-desoxy-β-D-arabino-pentofuranosyl)-2,6-diaminopurin und
- (10) 9-(4-C-Ethynyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)adenin.

[0021] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Salze, Hydrate oder Solvate sein. Wenn R ein Wasserstoffatom ist, schließen Beispiele von Salzen Säureaddukte wie etwa Hydrochloride und Sulfate ein. Wenn R ein Phosphatrest ist, schließen Beispiele von Salzen Alkalimetallsalze wie etwa Natriumsalze, Kaliumsalze und Lithiumsalze, Erdalkalimetallsalze wie etwa Calciumsalze und Ammoniumsalze ein. Diese Salze sind pharmazeutisch annehmbar.

[0022] Beispiele von Hydraten oder Solvaten schließen Addukte ein, die ein Molekül der Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein Salz davon und 0,1–0,3 Moleküle Wasser oder ein Lösungsmittel umfassen. Außerdem umfassen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine Vielfalt von Isomeren davon wie etwa Tautomere.

(2) Herstellungsverfahren

[0023] Eine der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, bei der X ein Wasserstoffatom ist, d. h. ein 2'-Desoxyderivat, kann durch die folgenden Schritte hergestellt werden.

Erster Schritt

[0024] Im ersten Schritt wird eine Hydroxymethylgruppe in der 4-Stellung der durch [II] dargestellten Verbindung oxidiert, um dadurch einen Aldehyd zu bilden, der weiter in ein Alkin umgewandelt wird, um dadurch eine durch die Formel [III] dargestellte Verbindung zu ergeben:



[II]

[III]

worin R1 und R2 jeweils eine Schutzgruppe darstellen, R3 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt und Bn eine Benzylgruppe darstellt.

[0025] Das Ausgangsmaterial der Reaktion ist eine durch die Formel [II] dargestellte, bekannte Verbindung (Biosci. Biotech. Biochem., 57, 1433–1438 (1993)).

[0026] R1 und R2 können jeweils eine Schutzgruppe sein, die typischerweise zum Schützen einer Hydroxygruppe eingesetzt wird. Beispiele von Typen einer R1 oder R2 enthaltenden, schützenden Struktureinheit schließen einen Ethertyp, einen Acyltyp, einen Silyltyp und einen Acetaltyp ein. Spezielle Beispiele von Schutzgruppen schließen eine Silylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Benzylgruppe und eine Isopropylidengruppe ein.

[0027] Wenn die Hydroxymethylgruppe in der 4-Stellung der durch [II] dargestellten Verbindung durch die Ver-

wendung eines Oxidationsmittels in eine Aldehydgruppe umgewandelt wird, schließen Beispiele der Oxidationsmittel ein chromhaltiges Oxidationsmittel wie etwa ein aus Chromsäureanhydrid-Pyridin-Acetanhydrid zusammengesetztes Reagenz, Pyridiniumchlorochromat oder Pyridiniumdichromat, ein hypervalentes Iodoxidationsmittel wie etwa Dess-Martin-Reagenz und ein Oxidationsmittel auf Dimethylsulfoxidgrundlage wie etwa eine Kombination aus Dimethylsulfoxid und einem aus Acetanhydrid, Oxalylchlorid oder Dicyclohexylcarbodiimid ein.

[0028] Die Reaktionsbedingungen schwanken in Abhängigkeit von dem eingesetzten Oxidationsmittel. Wenn die Oxidation zum Beispiel durch die Verwendung von Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid durchgeführt wird, werden Oxalylchlorid in einer Menge von 0,5–5 Mol und Dimethylsulfoxid in einer Menge von 1,5–6 Mol 1 Mol einer durch Formel [II] dargestellten Verbindung in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan, gegebenenfalls unter einer Inertgasatmosphäre wie etwa Argon oder Stickstoff zugefügt. Man läßt das Gemisch anschließend ungefähr 15 Minuten bis zwei Stunden bei -100°C bis 0°C reagieren. Nachfolgend wird eine Base wie etwa Triethylamin dem Gemisch in einer Menge von 2–10 Mol zugefügt und man läßt das sich daraus ergebende Gemisch bei Raumtemperatur ungefähr 15 Minuten bis zwei Stunden weiterreagieren.

[0029] Der auf diese Weise gebildete Aldehyd kann durch eine kohlenstoff erhöhende Reaktion (d. h. C-C-Bindungsbildung) des Aldehyds, Behandeln der sich daraus ergebenden Verbindung mit einer starken Base und dadurch Bilden einer Metallalkinylverbindung und Einführen einer Schutzgruppe in die Metallalkinylverbindung in ein entsprechendes Alkin umgewandelt werden.

[0030] Die kohlenstoff erhöhende Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan oder Dichlorethan, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol des vorstehend hergestellten Aldehyds ungefähr 15 Minuten bis drei Stunden mit 1–5 Mol Tetrabromkohlenstoff und 2–10 Mol Triphenylphosphin bei $0-50^{\circ}\text{C}$ umgesetzt.

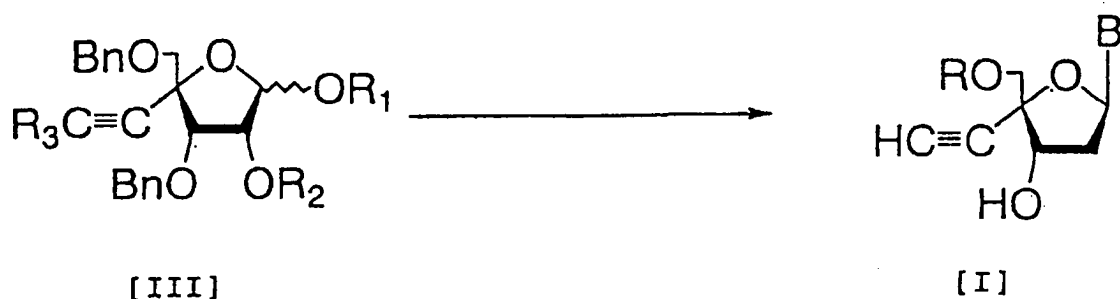
[0031] Die Behandlung mit einer starken Base kann in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Dimethoxyethan, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol einer durch die kohlenstoff erhöhende Reaktion erhaltenen Verbindung ungefähr 5–60 Minuten mit 2–4 Mol einer Lithiumverbindung wie etwa n-Butyllithium oder t-Butyllithium bei -100°C bis -20°C umgesetzt.

[0032] Wenn weiterhin eine durch R3 dargestellte Silylschutzgruppe in eine Alkinylgruppe in der so erhaltenen Verbindung eingeführt wird, wird die vorstehend angeführte Behandlung von der Zugabe eines Silylierungsmittels wie etwa Chlortriethylsilan gefolgt. Eine Schutzgruppe kann durch Anwenden eines gebräuchlichen Verfahrens in die Hydroxygruppe eingeführt werden. Zum Beispiel kann eine Acetylgruppe durch die Reaktion mit einem Acetylierungsmittel wie etwa Acetanhydrid eingeführt werden.

[0033] Die so erhaltene, durch Formel [III] dargestellte Verbindung kann auf eine Weise, wie sie zum Isolieren und Reinigen typischer geschützter Saccharide eingesetzt wird, isoliert und gereinigt werden. Die rohe Verbindung wird zum Beispiel durch die Verwendung einer mit Ethylacetat gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt und die isolierte Verbindung wird durch die Verwendung einer Kieselgelsäule gereinigt.

Zweiter Schritt

[0034] Der zweite Schritt schließt die Kondensation einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung und einer durch B dargestellten Base, die Desoxygenierung in der 2'-Stellung, das Entfernen einer Schutzgruppe vom Saccharidteil und gegebenenfalls das Phosphorylieren der Hydroxygruppe in der 5'-Stellung ein, um dadurch eine durch die Formel [I] dargestellte Verbindung herzustellen:



worin B wie vorstehend definiert ist, R ein Wasserstoffatom oder einen Phosphatrest darstellt, R1 und R2 jeweils eine Schutzgruppe darstellen, R3 ein Wasserstoff oder eine Schutzgruppe darstellt und Bn eine Benzylgruppe darstellt.

[0035] Die Kondensation einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung und einer durch B dargestellten Base kann durch Umsetzen der Verbindung mit der Base in Gegenwart einer Lewissäure durchgeführt werden.

[0036] Die durch B dargestellte Base kann silyliert sein und die Silylierung kann durch ein bekanntes Verfah-

ren durchgeführt werden. Zum Beispiel wird eine Base durch Verwendung von Hexamethylsilazan und Trimethylchlorsilan unter Rückfluß silyliert.

[0037] Beispiele der Lewissäuren schließen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, Zinntetrachlorid, Zinkchlorid, Zinkiodid und wasserfreies Aluminiumchlorid ein.

[0038] Die Kondensationsreaktion kann in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril oder Toluol, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung ungefähr 30 Minuten bis drei Stunden mit 1–10 Mol einer durch B dargestellten Base und 0,1–10 Mol Lewissäure bei -20°C bis 150°C umgesetzt.

[0039] Die Desoxygenierung in der 2'-Stellung kann durch Umwandeln des Derivats mit einer Hydroxygruppe in das Derivat mit einer Gruppe wie etwa Halogen, Phenoxythiocarbonyl, Thiocarbonylimidazolyl oder Methyl-dithiocarbonyl und Reduzieren des umgewandelten Derivats unter Verwenden eines radikalischen Reduktionsmittels in Gegenwart eines Radikalinitiators durchgeführt werden.

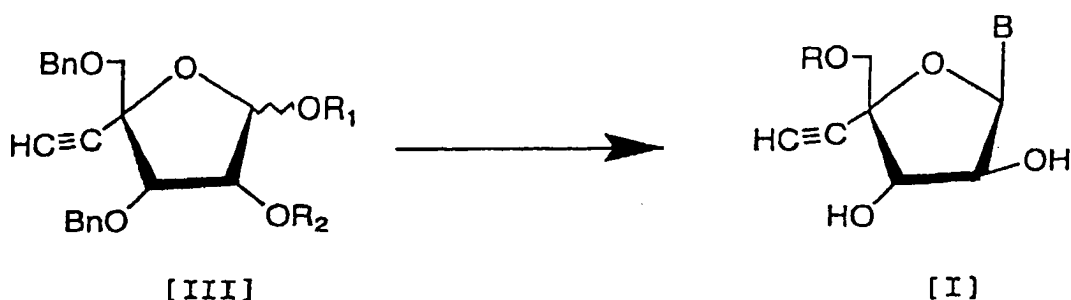
[0040] Wenn die Desoxygenierung zum Beispiel durch Phenoxythiocarbonat durchgeführt wird, kann die Umwandlung einer Hydroxygruppe in eine Phenoxythiocarbonylgruppe in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dichlormethan in Gegenwart einer Base wie etwa Dimethylaminopyridin oder Pyridin, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol des vorstehend angeführten Kondensationsprodukts, bei dem nur die Schutzgruppe für die Hydroxygruppe in der 2'-Stellung entfernt worden ist, unter Rühren mit 1–10 Mol, vorzugsweise 1,1–2 Mol eines Phenylchlorthionoformatderivats ungefähr 0,5–5 Stunden bei $0-50^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Wenn die Desoxygenierung wahlweise über eine Bromverbindung ausgeführt wird, kann die Bromierung in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dichlormethan durch Verwenden eines Bromierungsmittels wie etwa Acetylbromid ungefähr 0,5–5 Stunden bei $0-150^{\circ}\text{C}$, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Das Bromierungsmittel wird in einer Menge von 1–50 Mol, vorzugsweise 5–20 Mol je Mol vorstehend angeführtes Kondensat, von dem eine Schutzgruppe in der 2'-Stellung entfernt worden ist, verwendet.

[0041] Nachfolgend kann die Reduktion in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Toluol oder Benzol in Gegenwart eines Radikalinitiators wie etwa Azobisisobutyronitril, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol vorstehend angeführtes Phenoxythiocarbonat oder Bromid unter Rühren mit 1–10 Mol, vorzugsweise 2–5 Mol eines radikalischen Reduktionsmittels wie etwa Tributylzinnhydrid ungefähr 1–5 Stunden bei $50-150^{\circ}\text{C}$ umgesetzt.

[0042] Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung, bei der X eine Hydroxygruppe ist, d. h. ein Arabinoderivat, kann durch die folgenden Schritte hergestellt werden.

Erster Schritt

[0043] Der erste Schritt schließt die Kondensation einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung und einer durch B dargestellten Base, die stereochemische Umkehrung der Hydroxygruppe in der 2'-Stellung in eine Arabinof orm, das Entfernen einer Schutzgruppe eines Saccharidteils und gegebenenfalls das Phosphorylieren der Hydroxygruppe in der 5'-Stellung ein, um dadurch eine durch die Formel [I] dargestellte Verbindung herzustellen:



worin B wie vorstehend definiert, R ein Wasserstoffatom oder einen Phosphatrest darstellt, R1 und R2 jeweils eine Schutzgruppe darstellen, R3 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt und Bn eine Benzylgruppe darstellt.

[0044] Die Kondensation einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung und einer durch B dargestellten Base kann durch Umsetzen der Verbindung mit der Base in Gegenwart einer Lewissäure durchgeführt werden.

[0045] Die durch B dargestellte Base kann silyliert sein und die Silylierung kann durch ein bekanntes Verfahren durchgeführt werden. Eine Base wird zum Beispiel durch die Verwendung von Hexamethylsilazan und Trimethylchlorsilan unter Rückfluß silyliert.

[0046] Beispiele von Lewissäuren schließen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, Zinntetrachlorid, Zinkchlorid,

rid, Zinkiodid und wasserfreies Aluminiumchlorid ein.

[0047] Die Kondensationsreaktion kann in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril oder Toluol, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol einer durch Formel [III] dargestellten Verbindung ungefähr 30 Minuten bis drei Stunden mit 1–10 Mol einer durch B dargestellten Base und 0,1–10 Mol Lewissäure bei –20°C bis 150°C umgesetzt.

[0048] Die Stereoumkehr der Hydroxygruppe in der 2'-Stellung kann durch Umwandeln einer Hydroxy enthaltenden Verbindung in ein entsprechendes 2,2'-Anhydrocyclonucleosid und Hydrolysieren des Nucleosids durchgeführt werden. Die Anhydrocyclisierung kann durch Behandlung mit einem Sulfonierungsmittel wie etwa Methansulfonylchlorid oder durch Behandlung mit einem Fluorierungsmittel wie etwa Diethylaminoschwefeltrifluorid durchgeführt werden.

[0049] Wenn zum Beispiel Diethylaminoschwefeltrifluorid eingesetzt wird, kann die Anhydrocyclisierung in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan oder Toluol, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol vorstehend angeführtes Kondensationsprodukt, bei dem die Schutzgruppe für die Hydroxygruppe in der 2'-Stellung entfernt wurde, mit 1,1–5 Mol, vorzugsweise 1,5–2 Mol Diethylaminoschwefeltrifluorid ungefähr fünf Minuten bis 2 Stunden bei 0°C bis Raumtemperatur umgesetzt. Wenn Methansulfonylchlorid eingesetzt wird, kann die Anhydrocyclisierung wahlweise in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Pyridin, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol vorstehend angeführtes Kondensationsprodukt, bei dem die Schutzgruppe für die Hydroxygruppe in der 2'-Stellung entfernt wurde, mit 1,1–5 Mol, vorzugsweise 1,5–2 Mol Methansulfonylchlorid ungefähr fünf Minuten bis 10 Stunden bei 0–50°C umgesetzt.

[0050] Nachfolgend kann die Hydrolyse in Gegenwart eines geeigneten Basen- oder Säurekatalysators durchgeführt werden. Wenn zum Beispiel ein Basenkatalysator eingesetzt wird, kann die Hydrolyse in einem Wasser und ein alkoholisches Lösungsmittel wie etwa Ethanol umfassenden Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer Base wie etwa Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid ungefähr 30 Minuten bis 5 Stunden bei Raumtemperatur bis 100°C durchgeführt werden.

[0051] Im dem Fall, wenn eine durch B dargestellte Base in der Zielverbindung, d. h. dem 4'-Ethinylnucleosid, eine Base mit einer Aminogruppe ist, kann die Zielverbindung auch aus der hydroxyhaltigen Basenverbindung durch ein bekanntes Verfahren hergestellt werden. Falls zum Beispiel die 4-Stellung einer Pyrimidinbase aminiert werden soll, kann die Hydroxygruppe in der 4-Stellung einer Pyrimidinbase in eine Gruppe wie etwa Chlor, Silyloxy, Alkyloxy, Sulfonyloxy oder Triazolyl umgewandelt werden und anschließend wird die umgewandelte Gruppe mit Ammoniak umgesetzt. Die Aminierung über ein Triazolderivat kann zum Beispiel unter Rühren in einem organischen Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid oder Pyridin in Gegenwart einer Base wie etwa Triethylamin (Triethylamin kann weggelassen werden, wenn Pyridin als Lösungsmittel verwendet wird) und eines Phosphorylierungsmittels wie etwa 4-Chlorphenylphosphorodichloridat, gegebenenfalls unter einem Inertgas wie etwa Argon oder Stickstoff durchgeführt werden. Genauer wird 1 Mol vorstehend angeführtes Kondensationsprodukt mit 1–20 Mol, vorzugsweise 2–10 Mol 1,2,4-Triazol ungefähr 12–72 Stunden bei 0°C bis Raumtemperatur umgesetzt, gefolgt von der Zugabe wässrigen Ammoniaks in geeigneter Menge und ungefähr 1–12 Stunden weiterer Reaktion bei 0°C bis Raumtemperatur.

[0052] Außerdem kann eine Aminogruppe in einer Base durch ein herkömmliches Verfahren entfernt werden, das von einer Vielfalt Deaminasen wie etwa Adenosindeaminase oder Cytidindeaminase Gebrauch macht.

[0053] Schließlich wird eine Schutzgruppe des so hergestellten Nucleosids entfernt, um dadurch die Verbindungen (R = H) der vorliegenden Endung zu erhalten.

[0054] Eine Schutzgruppe kann durch ein Verfahren entfernt werden, das aus einem Routineverfahren wie etwa Hydrolyse unter sauren Bedingungen, Hydrolyse unter basischen Bedingungen, Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid oder katalytische Reduktion gemäß der eingesetzten Schutzgruppe geeignet ausgewählt ist.

[0055] Wenn R in einer Zielverbindung ein Phosphatrest wie etwa ein Monophosphat oder Diphosphat ist, wird eine Verbindung, bei der R ein Wasserstoffatom ist, mit einem Phosphorylierungsmittel, z. B. Phosphoroxchlorid oder Tetrachlorpyrophosphorsäure, die die 5'-Stellung eines Nucleosids selektiv phosphoryliert, umgesetzt, um dadurch eine Zielverbindung in freier oder Salzform herzustellen.

[0056] Die Verbindungen der vorliegenden Endung können durch herkömmliche Verfahren, die zum Isolieren und Reinigen von Nucleosiden und Nucleotiden eingesetzt werden, z. B. Umkristallisation, Ionenaustausch-Säulenchromatographie und Adsorptionssäulenchromatographie in geeigneter Kombination isoliert und gereinigt werden. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen können nach Bedarf weiter in ein Salz davon umgewandelt werden.

(3) Verwendung

[0057] Wie bei den nachstehend beschriebenen Versuchsbeispielen dargestellt, zeigen die Verbindungen der

vorliegenden Erfindung eine ausgezeichnete antivirale Aktivität gegen ein Herpesvirus oder Retrovirus. Somit können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die eine der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als aktiven Bestandteil enthalten, als therapeutische Wirkstoffe verwendet werden. Genauer sind die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung durch Herpesviren oder Retroviren verursachter Infektionskrankheiten, insbesondere AIDS, das durch eine HIV-Infektion verursacht wird, brauchbar.

[0058] Beispiele von Zielviren schließen den Herpesviridae wie etwa das Herpes-simplex-Virus Typ 1, das Herpes-simplex-Virus Typ 2 oder Varicella-zoster-Virus und den Retroviridae angehörende Viren wie etwa das humane Immunschwächevirus ein.

[0059] Die Dosis der Verbindungen der vorliegenden Erfindung hängt von Bedingungen wie etwa dem Alter, Körpergewicht und Krankheitstyp des Patienten, der Schwere der Erkrankung des Patienten, der Wirkstofftoleranz und dem Verabreichungsweg ab und wird unter deren Berücksichtigung bestimmt. Die Dosis je Tag und nach dem Körpergewicht wird typischerweise innerhalb 0,00001–1000 mg, vorzugsweise 0,0001–100 mg/kg ausgewählt. Die Verbindungen werden einzeln oder auf verteilte Weise verabreicht.

[0060] Jeder Verabreichungsweg kann eingesetzt werden und die Verbindungen können oral, parenteral, enteral oder topisch verabreicht werden.

[0061] Wenn ein Pharmazeutikum aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, werden die Verbindungen typischerweise mit gebräuchlich eingesetzten Additiven wie etwa einem Träger und einem Arzneimittelhilfsstoff gemischt. Beispiele fester Träger schließen Lactose, Kaolin, Sucrose, kristalline Cellulose, Maisstärke, Talk, Agar, Pektin, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Lecithin und Natriumchlorid ein. Beispiele flüssiger Träger schließen Glycerin, Erdnußöl, Polyvinylpyrrolidon, Olivenöl, Ethanol, Benzylalkohol, Propylenglykol und Wasser ein.

[0062] Die Dosierungsform wird beliebig ausgewählt. Wenn der Träger fest ist, schließen Beispiele von Dosierungsformen Tabletten, Pulver, Granulate, Kapseln, Suppositorien und Pastillen ein, wogegen, wenn er fest ist, Beispiele einen Sirup, Emulsion, Weichgelatine kapsel, Creme, Gel, Paste, Sprühlösung und Injektion einschließen.

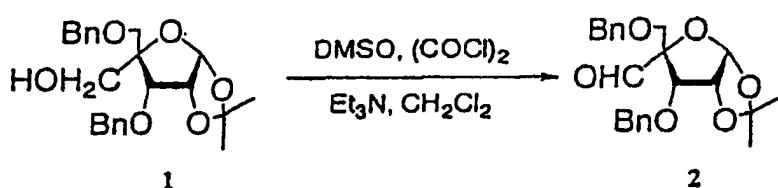
[0063] Wie bei den nachstehend beschriebenen Ergebnissen von Versuchsbeispielen dargestellt, zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eine ausgezeichnete Anti-HIV-Aktivität, insbesondere gegen Mehrfachwirkstoff-resistente HIV-Stämme mit einer Resistenz gegen verschiedene Anti-HIV-Wirkstoffe wie etwa AZT, DDI, DDC, D4T und 3TC. Die Verbindungen weisen keine bedeutende Zytotoxizität auf. Somit wird von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung erwartet, daß sie zur Herstellung von Pharmazeutika, insbesondere Wirkstoffen zur Behandlung von AIDS entwickelt werden.

Beispiele

[0064] Die vorliegende Erfindung wird als nächstes genauer durch Beispiele einschließlich Synthesebeispiele, Versuchsbeispiele und Wirkstoffherstellungsbeispiele, die nicht als die Erfindung darauf beschränkend aufgefaßt werden sollten, genau beschrieben.

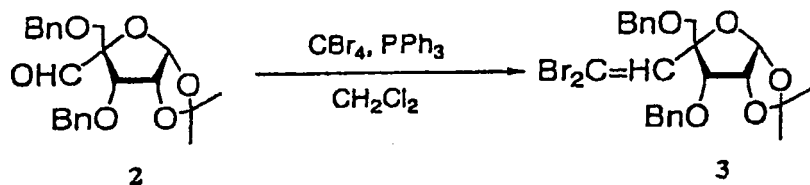
Synthesebeispiel 1

(1) Synthese von 4-C-Formyl-3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-ribo-pentofuranose (Verbindung 2)



(1H, d, H-3, $J_{2,3} = 4.50$), 3.68, 3.61 (jew. 1H, d, H-5, $J_{g=m} = 10.95$), 1.60, 1.35 (jew. 3H, s, Acetoni)
 EIMS m/z: 398(M⁺).
 HRMS m/z(M⁺): Ber. für C₂₃H₂₆O₆: 398.1729, Gef.: 398.1732
 $[\alpha]_D +24.5^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃)

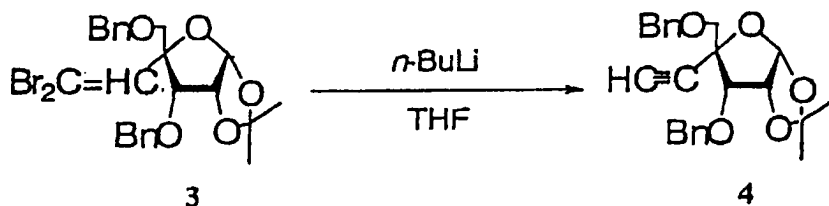
(2) Synthese von 4-C-(2,2-Dibromethenyl)-3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-ribo-pentofuranose (Verbindung 3)



[0066] Verbindung 2 (9,50 g, 23,8 mMol) wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und Tetrabromkohlenstoff (15,8 g, 47,6 mMol) und Triphenylphosphin (25,0 g, 95,3 mMol) wurden der Lösung unter Eiskühlen zugefügt, gefolgt von einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur. Dem Gemisch wurde Triethylamin (20,0 ml, 142 mMol) zugefügt, gefolgt von 10 Minuten Rühren. Das Reaktionsgemisch wurde in n-Hexan (1000 ml) gegossen und die erzeugten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (1500 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 3:1) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 3; 12,6 g, 22,7 mMol, 95,4%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.34–7.24 (1OH, m, aromatisch), 7.16 (1H, s, Br₂C=CH-), 5.76 (1H, d, H-1 $J_{1,2} = 3.90$), 4.72, 4.60 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{g=m} = 12.00$), 4.53 (1H, br.t, H-2), 4.60, 4.42 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{g=m} = 12.00$), 4.21 (1N, d, H-3, $J_{2,3} = 4.80$), 3.83, 3.39 (jew. 1H, d, H-5, $J_{g=m} = 11.40$), 1.59, 1.30 (jew. 3H, s, Acetonid)
 EIMS m/z: 473, 475(M-Br).
 $[\alpha]_D +6.20^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

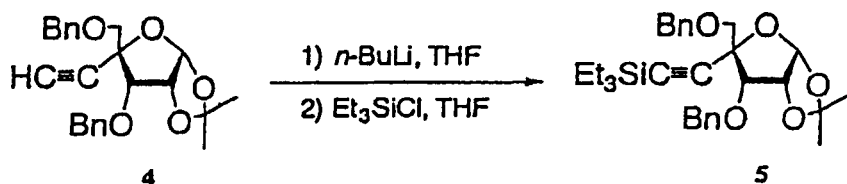
(3) Synthese von 4-C-Ethinyl-3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-ribo-pentofuranose (Verbindung 4)



[0067] Verbindung 3 (12,4 g, 22,4 mMol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (160 ml) gelöst und 1,6 M n-Butyllithium (30,7 ml, 49,1 mMol) in n-Hexan wurde der Lösung bei -78°C in einer Argonatmosphäre zugefügt, gefolgt von 30 Minuten Rühren bei derselben Temperatur. Nachdem dem Gemisch unter Rühren Wasser zugefügt worden war, wurde die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (1500 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 3:1) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 4; 7,95 g, 20,2 mMol, 90,3%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.39–7.22 (1OH, m, aromatisch), 5.70 (1H, d, H-1 $J_{1,2} = 3.60$), 4.78, 4.69 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{g=m} = 12.60$), 4.55 (1H, br.t, H-2), 4.53, 4.44 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{g=m} = 12.30$), 4.16 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 4.50$), 3.71, 3.56 (jew. 1H, d, H-5, $J_{g=m} = 11.40$), 1.73, 1.33 (jew. 3H, s, Acetonid)
 EIMS m/z: 394 (M⁺).
 HRMS m/z (M⁺): Ber. für C₂₄H₂₆O₅: 394.1780, Gef.: 394.1777
 $[\alpha]_D +22.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

(4) Synthese von 4-C-Triethylsilylethinyl-3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-ribo-pentofuranose (Verbindung 5)



[0068] Verbindung 4 (5,00 g, 12,7 mMol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst und 1,6 M n-Butyllithium (9,50 ml, 15,2 mMol) in n-Hexan wurde der Lösung bei -78°C in einer Argonatmosphäre zugefügt, gefolgt von fünf Minuten Rühren bei derselben Temperatur. Unter denselben Bedingungen wurde Chlortriethylsilan (2,55 ml, 15,2 mMol) hinzugefügt, gefolgt von 30 Minuten Rühren. Nachdem dem Gemisch unter Rühren Wasser zugefügt worden war, wurde die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (1000 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan: Ethylacetat = 3:1) gereinigt, um dadurch eine farblose, ölige Verbindung (Verbindung 5; 6,32 g, 12,4 mMol, 97,6%) zu liefern.

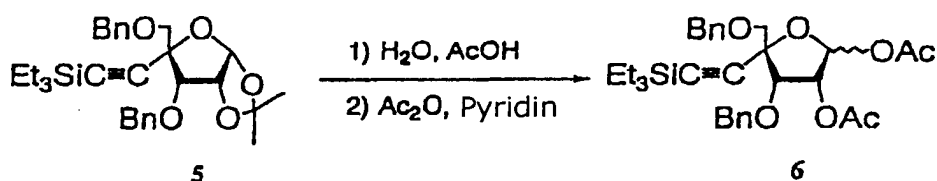
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.41–7.22 (1OH, m, aromatisch), 5.71 (1H, d, H-1, $J_{1,2} = 3.85$), 4.77, 4.65 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.63 (1H, br.t, H-2), 4.57, 4.48 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.,23 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 4.67$), 1.73, 1.33 (jew. 3H, s, Acetonid), 0.98 (9H, t, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.83$), 0.60 (6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.97$)

EIMS m/z : 508 (M^+).

HRMS m/z (M^+): Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$: 508.2645, Gef.: 508,2642

$[\alpha]_{\text{D}} -27.27^{\circ}$ ($c = 1.045$, CHCl_3)

(5) Synthese von 4-C-Triethylsilylethynyl-1,2-di-O-acetyl-3,5-di-O-benzyl-D-ribo-pentofuranose (Verbindung 6)



[0069] Verbindung 5 (5,55 g, 10,9 mMol) wurde in Essigsäure (70,0 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (10,0 ml) und Wasser (30,0 ml) wurden der Lösung zugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Nachdem das Verschwinden von Verbindung 5 mittels Kieselgel-Dünnschichtchromatographie bestätigt worden war, wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde durch dreimaliges, gemeinsames Kochen mit Toluol weiter eingengt und anschließend in Pyridin (50,0 ml) gelöst. Es wurde Acetanhydrid (10,3 ml, 0,11 Mol) hinzugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde durch Destillation unter verringertem Druck eingengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (1000 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 5:1) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 6; 4,80 g, 8,68 mMol, 79,6%) als Anomerengemisch ($\alpha:\beta = 1:6,6$) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ für das α -Anomer (CDCl_3) δ 7.38–7.28 (1OH, m, aromatisch), 6.39 (1H, d, H-1, $J_{1,2} = 4.67$), 5.13 (1H, dd, H-2, $J_{1,2} = 4.67$, $J_{2,3} = 6.87$), 4.80, 4.55 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.61, 4.52 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.30 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 6.87$), 3.62 (2H, d, H-5, $J = 0.55$), 2.12, 2.07 (jew. 3H, s, Acetyl), 0.94 (9H, t, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.97$), 0.55 (6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.97$)

$[\alpha]_{\text{D}} -21.8^{\circ}$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ für das β -Anomer (CDCl_3) δ 7.35–7.24 (1OH, m, aromatisch), 6.20 (1N, d, H-1, $J_{1,2} = 0.82$), 5.33 (1H, dd, H-2, $J_{1,2} = 0.82$, $J_{2,3} = 4.67$), 4.66, 4.61 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 11.81$), 4.56, 4.47 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 11.81$), 4.48 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 4.67$), 3.69, 3.62 (jew. 1H, d, H-5, $J_{\text{gem}} = 10.99$), 2.09, 1.84 (jew. 3H, s, Acetyl), 0.96 (9H, t, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.97$), 0.58 (6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.97$)

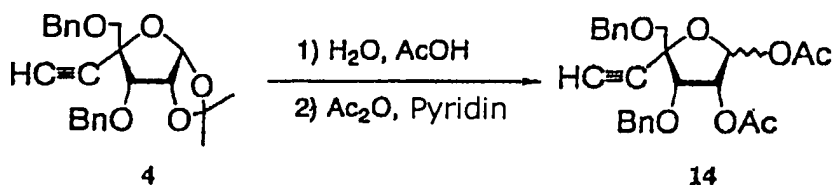
$[\alpha]_{\text{D}} -58.0^{\circ}$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

EIMS m/z: 552(M^+).

HRMS m/z (M^+): Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Si}$: 552.2543, Gef.: 552.2551

Synthesebeispiel 3 (Bezugsbeispiel)

1) Synthese von 4-C-Ethynyl-1,2-di-O-acetyl-3,5-di-O-benzyl-D-ribo-pentofuranose (Verbindung 14)



[0070] (Verbindung 4 (6,00 g, 15,2 mMol) wurde in Essigsäure (70,0 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (10,0 ml) und Wasser (30,0 ml) wurden der Lösung zugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur.

Nachdem das Verschwinden von Verbindung 4 mittels Kieselgel-Dünnschichtchromatographie bestätigt worden war, wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch dreimaliges, gemeinsames Kochen mit Toluol eingeeengt. Der behandelte Rückstand wurde in Pyridin (50,0 ml) gelöst. Es wurde Acetanhydrid (14,3 ml, 0,15 Mol) hinzugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (1000 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 2:1) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 14; 5,40 g, 12,3 mMol, 80,9%) als Anomerengemisch ($\alpha:\beta = 1:3,0$) zu liefern.

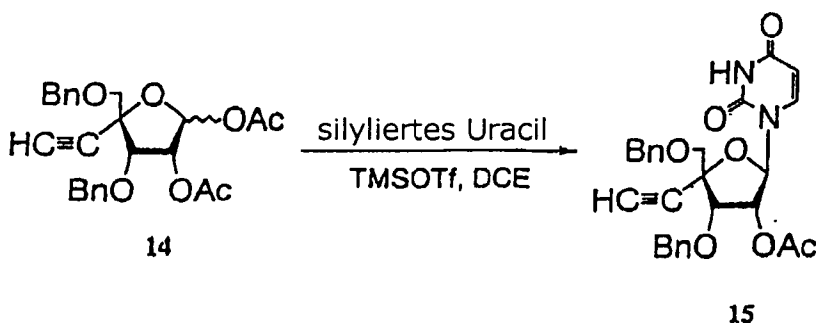
$^1\text{H-NMR}$ für das α -Anomer (CDCl_3) δ 7.39–7.25 (1OH, m, aromatisch), 6.42 (1H, d, H-1, $J_{1,2} = 4.67$), 5.13 (1H, dd, H-2, $J_{1,2} = 4.67$, $J_{2,3} = 6.87$), 4.81, 4.60 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.59, 4.51 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{\text{gem}} = 12.09$), 4.30 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 6.87$), 3.63 (2H, d, H-5, $J = 0.55$), 2.73 (1H, s, Ethinyl), 2.10, 2.02 (jew. 3H, s, Acetyl).

$^1\text{H-NMR}$ für das β -Anomer (CDCl_3) δ 7.35–7.20 (1OH, m, aromatisch), 6.21 (1H, d, H-1, $J_{1,2} = 0.82$), 5.40 (1H, dd, H-2, $J_{1,2} = 0.82$, $J_{2,3} = 4.67$), 4.66, 4.60 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 11.81$), 4.50, 4.47 (jew. 1H, Benzyl, d, $J_{\text{gem}} = 11.81$), 4.42 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 4.67$), 3.70, 3.66 (jew. 1H, d, H-5, $J_{\text{gem}} = 10.99$), 2.80 (1H, s, Ethinyl), 2.08, 1.81 (jew. 3H, s, Acetyl).

EIMS m/z : 438(M^+).

HRMS $m/z(\text{M}^+)$: Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_7$: 438.1679, Gef.: 438.1681

(2) Synthese von 4'-C-Ethinyl-2'-O-acetyl-3',5'-di-O-benzyluridin (Verbindung 15)



[0071] Verbindung 14 (2,50 g, 5,70 mMol) wurde in 1,2-Dichlorethan (80,0 ml) gelöst und Uracil (1,60 g, 14,27 mMol) und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (9,86 ml, 39,74 mMol) wurden der Lösung zugefügt, gefolgt von einer Stunde Erhitzen unter Rückfluß. Nachdem man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (2,06 ml, 11,40 mMol) hinzugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei 50°C. Eine gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde dem Gemisch zugefügt und nach dem Rühren wurde der Niederschlag filtriert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (300 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 2:3) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 15; 2,44 g, 4,97 mMol, 87,2%) zu liefern.

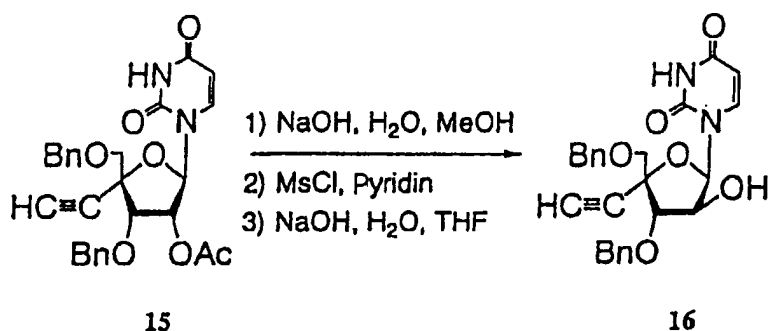
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.52 (1H, br. s, 3-NH), 7.55 (1H, d, 6-H, $J_{5,6} = 8.24$), 7.40–7.22 (1OH m, aromatisch), 6.25 (1H, d, H-1', $J_{1,2'} = 4.40$), 5.33 (1H, d, H-5, $J_{5,6} = 8.24$), 5.22 (1H, dd, H-2', $J_{1,2'} = 4.40$, $J_{2,3'} = 5.77$), 4.63 (2H, s, Benzyl), 4.45, 4.40 (jew. 1H, d, Benzyl, $J_{\text{gem}} = 10.99$), 4.34 (1H, d, H-3', $J_{2,3'} = 5.77$), 3.84, 3.62 (jew. 1H, d, H-5', $J_{\text{gem}} = 10.58$), 2.69 (1H, s, Ethinyl), 2.11 (3H, s, Acetyl).

FABMS m/z : 491(MH^+).

HRMS $m/z(\text{MH}^+)$: Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$: 491.1818, Gef.: 491.1821.

$[\alpha]_D^{20}$ 29.0° (c = 1.00, CHCl_3).

(3) Synthese von 1-(4-C-Ethynyl-2-O-acetyl-3,5-di-O-benzyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)uracil (Verbindung 16)



[0072] Verbindung 15 (2,30 g, 4,69 mMol) wurde in Methanol (90,0 ml) gelöst und 1 N wäßrige Natriumhydroxidlösung (10,0 ml) wurde der Lösung zugefügt, gefolgt von zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäure neutralisiert und anschließend unter verringertem Druck zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde durch dreimaliges Kochen zusammen mit einer geringen Menge Pyridin eingeengt. Das Produkt wurde in Pyridin (50,0 ml) gelöst und der Lösung wurde unter Kühlen Methansulfonylchlorid (0,73 ml, 9,41 mMol) zugefügt, gefolgt von drei Stunden Rühren. Dem Reaktionsgemisch wurde eine geringe Menge Wasser zugefügt und das Gemisch wurde unter verringertem Druck zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, gefolgt vom Waschen mit Wasser. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter verringertem Druck zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran (30,0 ml) gelöst und der Lösung wurde 1 N wäßrige Natriumhydroxidlösung (50,0 ml) zugefügt, gefolgt von einer Stunde erhitzen unter Rückfluß. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Essigsäure neutralisiert worden war, wurde die Zielverbindung durch Extraktion mit Ethylacetat aufgenommen. Die organischen Schichten wurden vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde unter verringertem Druck zur Trockene gebracht und der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (250 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 1:2) gereinigt, um dadurch eine weiße, pulverige Verbindung (Verbindung 16; 1,54 g, 3,43 mMol, 73,1%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.82 (1H, br.s, 3-NH), 7.73 (1H, d, 6-H, J_{5,6} = 8.06), 7.41–7.19 (1OH, m, aromatisch), 6.24 (1H, d, H-1', J_{1',2'} = 5,86), 5.25 (1H, d; H-5, J_{5,6} = 8.06), 4.88, 4.76 (jew. 1H, d, Benzyl, J_{gem} = 12.21), 4.78 (1H, H-2'), 4.52 (1H, 2'-OH), 4.46, 4.39 (jew. 1H, d, Benzyl, J_{gem} = 11.11), 4.19 (1H, d, H-3', J_{2',3'} = 6.59), 3.834, 3.64 (jew. 1H, d, H-5', J_{gem} = 10.62), 2.67 (1H, s, Ethynyl).

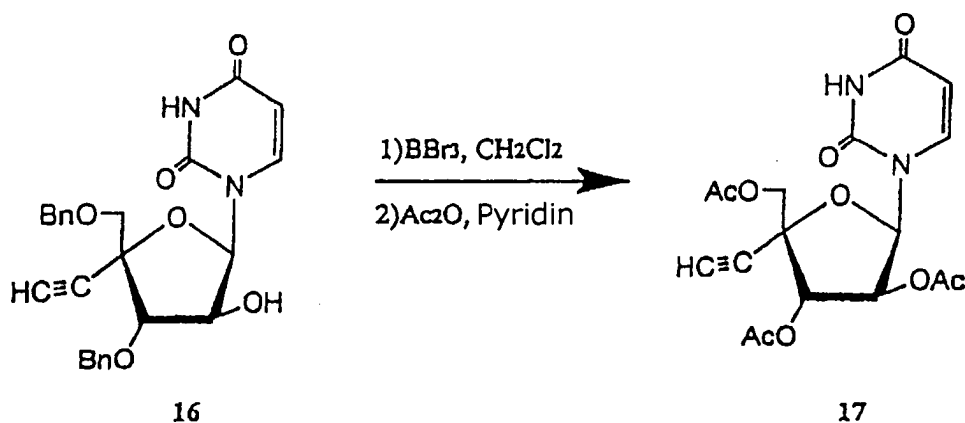
FABMS m/z: 449(MH⁺).

HRMS m/z(MH⁺): Ber. für C₂₅H₂₅N₂O₆: 449.1722, Gef.: 449.1713.

[α]_D 40.7° (c = 1.00, CHCl₃).

Schmp. 105–106°C

4) Synthese von 1-(4-C-Ethynyl-2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)uracil (Verbindung 17)



[0073] (Verbindung 16 (1,40 g, 3,12 mMol) wurde in Dichlormethan (40,0 ml) gelöst und 1,0 M Bortribromid (15,6 ml, 15,6 mMol) in Dichlormethan wurde der Lösung bei –78°C in einer Argonatmosphäre zugefügt, gefolgt von drei Stunden Rühren bei derselben Temperatur. Ein Gemisch aus Pyridin (5,00 ml) und Methanol

(10,0 ml) wurde bei -78°C hinzugefügt und nach zehn Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Nachdem der Rückstand durch dreimaliges Kochen zusammen mit einer geringen Menge Methanol und durch weiteres dreimaliges Kochen mit einer geringen Menge Pyridin eingeeengt worden war, wurde der Rückstand in Pyridin (50,0 ml) gelöst und der Lösung wurde Acetanhydrid (4,42 ml, 46,7 mMol) zugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde unter verringertem Druck zur Trockene gebracht und der Rückstand wurde durch dreimaliges Kochen zusammen mit einer geringen Menge Toluol eingeeengt und anschließend mit Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (150 ml Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 20:1) gereinigt, um dadurch eine weiße, pulverige Verbindung (Verbindung 17; 1,15 g, 2,92 mMol, 93,6%) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.99 (1H, br. s, 3-NH), 7.42 (1H, d, 6-H, $J_{5,6} = 8.24$), 6.45 (1H, d, H-1', $J_{1,2'} = 4.95$), 5.76 (1H, dd, H-5, $J_{5,6} = 8.24$), 5.55 (1H, dd, H-2', $J_{1,2'} = 4.95$, $J_{2,3'} = 3.57$), 5.34 (1H, d, H-3', $J_{2,3'} = 3.57$), 4.51, 4.42 (jew. 1H, d, H-5', $J_{g=m} = 11.81$), 2.73 (1H, s, Ethinyl).

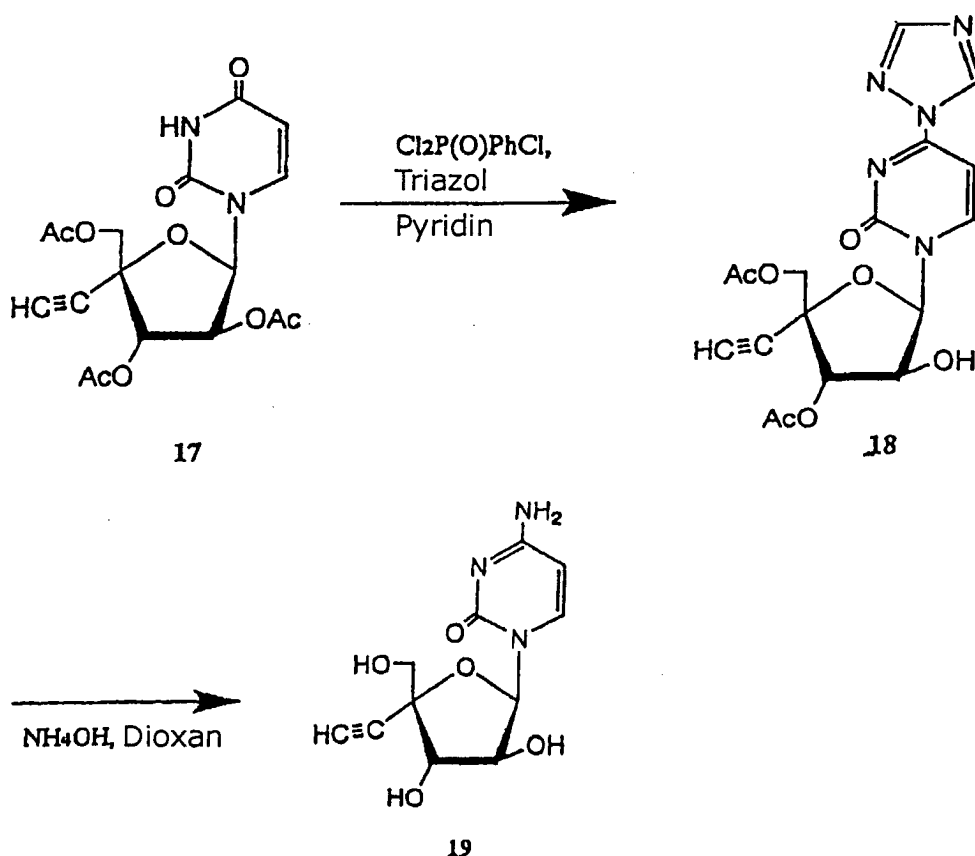
FABMS m/z : 395(MH⁺).

HRMS m/z (MH⁺): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_9$: 395.1090, Gef.: 395.1092.

$[\alpha]_D$ 18.2° (c = 1.00, CHCl_3).

Schmp. 160–162°C

(5) Synthese von 1-(4-C-Ethynyl- β -D-arabino-pentofuranosyl)cytosin (Verbindung 19)



[0074] Verbindung 17 (1,00 g, 2,54 mMol) wurde in Pyridin (50,0 ml) gelöst und p-Chlorphenylphosphorodichloridat (1,05 ml, 6,38 mMol) wurde der Lösung unter Eiskühlen zugefügt, gefolgt von fünf Minuten Rühren. Dem Gemisch wurde 1,2,4-Triazol (1,75 g, 25,3 mMol) zugefügt, gefolgt von sieben Tagen Rühren bei Raumtemperatur. Nachdem das Verschwinden des Ausgangsmaterials mittels Kieselgel-Dünnschichtchromatographie bestätigt worden war, wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (50 ml Kieselgel, Elutionsmittel: n-Hexan:Ethylacetat = 1:3) gereinigt, um dadurch eine farblose, viskose Verbindung (Verbindung 18: 1-(4-C-Ethynyl-2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-arabino-pentofuranosyl)-4-(1,2,4-triazolo)uracil) zu liefern. Verbindung 18 wurde in Dioxan (60,0 ml) gelöst und der Lösung wurde 25%ige wäßrige Ammoniaklösung (20,0 ml) zugefügt, gefolgt vom Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Nachdem das Verschwinden von Verbindung 18 mittels Kieselgel-Dünnschicht-

chromatographie bestätigt worden war, wurde das Reaktionsgemisch durch Destillation unter verringertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Umkehrphasen-Mitteldruck-Säulenchromatographie (50 g Wakoil 40C18, Elutionsmittel: 3%ige wäßrige Acetonitrillösung) gereinigt. Die Verbindung 19 enthaltenden Fraktionen wurden unter verringertem Druck zur Trockene gebracht und der Rückstand wurde in Methanol-Ether gelöst und aus demselben Medium kristallisiert, um dadurch eine weiße, kristalline Verbindung (Verbindung 19; 0,51 g, 1,91 mMol, 75,2%) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.52 (1H, d; H-6, $J_{5,6} = 7.42$), 7.10 (2H, br. d, NH_2), 6.17 (1H, dd, H-1', $J_{1,2'} = 6.04$), 5.66 (1H, d, H-5, $J_{5,6} = 7.42$), 5.62, 5.49 (jew. 1H, d, 2'-OH, 3'-OH), 5.42 (1H, t, 5'-OH), 4.16 (1H, q, H-2', $J_{1,2'} = J_{2,3'} = 6.04$), 3.97 (1H, t, H-3', $J_{1,2'} = 6.04$), 3.58 (2H, m, H-5'), 3.48 (1H, s, Ethinyl).

$[\alpha]_D +95.7^\circ$ (c = 1.00, CH_3OH)

FABMS m/z: 268(MH^+).

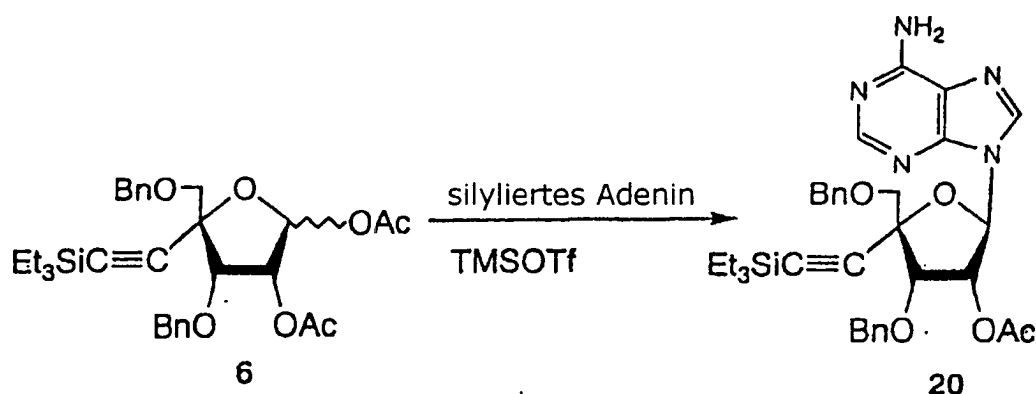
HRMS m/z (MH^+): Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$: 268.0933, Gef.: 268.0965.

UV λ_{max} (CH_3OH) nm (ϵ): 271 (9350)

Schmp. $\sim 200^\circ\text{C}$ (Zers.).

Synthesebeispiel 5

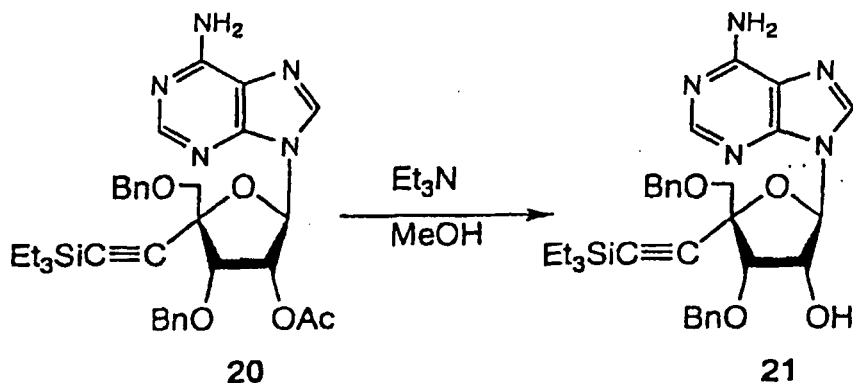
(1) Synthese von 2'-O-Acetyl-3',5'-di-O-benzyl-4'-C-triethylsilylethynyladenosin (Verbindung 20)



[0075] Einer Lösung von Verbindung 6 (1,1 g, 2 mMol) in 1,2-Dichlorethan (16,5 ml) wurde Adenin (0,405 g, 3 mMol) und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (2,7 ml, 11 mMol) zugefügt, gefolgt von 1,5 Stunden Erhitzen unter Rückfluß. Nachdem man das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen hatte, wurde dem Gemisch tropfenweise Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,77 ml, 4 mMol) unter Rühren bei 0°C in einer Argonatmosphäre zugefügt. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Bei 0°C wurde gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugefügt, gefolgt von 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur. Unlösliche Materialien wurden durch Filtration unter Verwenden von Celite entfernt und anschließend wurde die organische Schicht von dem Filtrat abgetrennt. Nachdem die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert worden war, wurde die organische Schicht einmal mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Destillation unter verringertem Druck unter Verdampfen des Lösungsmittels eingengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (15 g, Elutionsmittel: Ethylacetat: n-Hexan:Ethanol = 20:20:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 20 in einer Menge von 0,69 g (55%) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (1H, s, Purin-H), 8.01 (1H, s, Purin-H), 7.27–7.37 (1OH, m, 2 \times Ph), 6.37 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$, H-1'), 5.60 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$, H-2'), 5.59 (2H, br s, NH_2), 4.75 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 4.69 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$, H-3'), 4.60 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 4.58 (1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 4.51 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 3.84 (1H, d, $J = 11.1\text{Hz}$, H-5'), 3.69 (1H, d, $J = 11.1\text{Hz}$, H-5') 2.03 (3H, s, Ac), 0.98 (9H, t, $J = 8.7\text{Hz}$, 3 \times CH_2CH_3), 0.61 (6H, q, $J = 8.7\text{Hz}$, 3 \times CH_2CH_3).

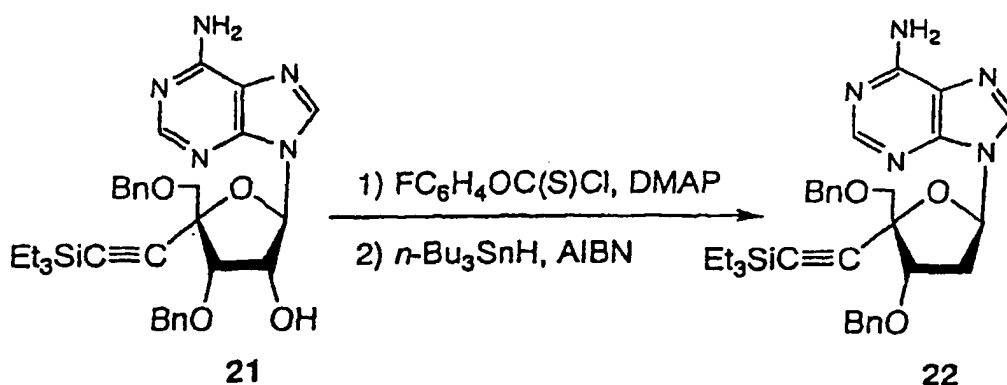
(2) Synthese von 3',5'-Di-O-benzyl-4'-C-triethylsilylethynyladenosin (Verbindung 21)



[0076] Einer Lösung von Verbindung 20 (0,354 g, 0,565 mmol) in Methanol (14 ml) wurde Triethylamin (3,3 ml) zugefügt und das Gemisch wurde einen Tag bei Raumtemperatur und luftdichten Bedingungen gerührt. Das Gemisch wurde unter verringertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (10 g; Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan:Ethanol = 20:10:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 21 in einer Menge von 0,283 g (86%) zu ergeben.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.30 (1H, s, Purin-H), 8.00 (1H, s, Purin-H), 7.30–7.42 (10H, m, 2 × Ph), 6.17 (1H, d, J = 5.6 Hz, H-1'), 5.55 (2H, br s, NH₂), 4.97 (1H, d, J = 11.1 Hz, CHH'Ph), 4.75–4.80 (1H, m, H-2'), 4.72 (1H, d, J = 11.1 Hz, CHH'Ph), 4.59 (1H, d, J = 11.6 Hz, CHH'Ph), 4.54 (1H, d, J = 11.6 Hz, CHH'Ph), 4.50 (1H, d, J = 5.6 Hz, H-3'), 3.84 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-5'), 3.74 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-5'), 3.50 (1H, d, J = 8.3 Hz, OH), 0.98 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3 × CH₂CH₃), 0.62 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3 × CH₃CH₂).

(3) Synthese von 3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-4'-C-triethylsilylethynyladenosin (Verbindung 22)

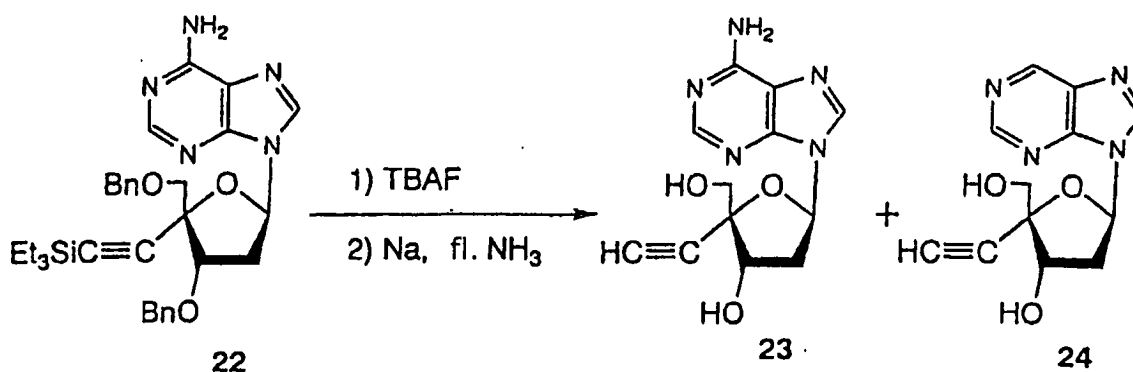


[0077] Einer Lösung von Verbindung 21 (0,18 g, 0,308 mmol) und DMAP (0,113 g, 0,924 mmol) in Acetonitril (10,6 ml) wurde 4-Fluorphenylchlorothionoformat (0,065 ml, 0,462 mmol) tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur in einer Argonatmosphäre zugefügt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Kondensation unter verringertem Druck. Dem Rückstand wurde Wasser zugefügt und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan:Ethanol = 20:20:1) aufgebracht, um dadurch rohes Thiocarbonat zu liefern.

[0078] Das Thiocarbonat wurde in Toluol (9 ml) gelöst und hydriertes Tributylzinn (0,41 ml, 1,85 mmol) und 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (0,013 g, 0,077 mmol) wurden der Lösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 85°C in einer Argonatmosphäre gerührt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (20 g, Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan:Ethanol = 20:10:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 22 in einer Menge von 0,10 g (57%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.32 (1H, s, Purin-H), 8.11 (1H, s, Purin-H), 7.26–7.37 (10H, m, 2 × Ph), 6.51 (1H, t, J = 6.0 Hz, H-1'), 5.54 (2H, br s, NH₂), 4.72 (1H, d, J = 12.0 Hz, CHH'Ph), 4.61 (2H, d, J = 10.5 Hz, CH₂Ph), 4.60 (1H, t, J = 6.6 Hz, H-3'), 4.55 (1H, d, J = 12.0 Hz, CHH'Ph), 3.88 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 3.76 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 2.71–2.76 (2H, m, H-2'), 0.99 (9H, t, J = 7.8 Hz, 3 × CH₂CH₃), 0.62 (6H, q, J = 7.5 Hz, 3 × CH₃CH₂).

4) Synthese von 2'-Desoxy-4'-C-ethynyladenosin (Verbindung 23) und 9-(2-Desoxy-4-C-ethynyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Verbindung 24)



[0079] (Einer Lösung von Verbindung 22 (0,23 g, 0,404 mMol) in Tetrahydrofuran (9,4 ml) wurde 1,0 M Tetra-butylammoniumfluoridlösung (0,44 ml, 0,44 mMol) unter Rühren bei Raumtemperatur zugefügt und nach 30 Minuten Rühren bei derselben Temperatur wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Ethylacetat eluiert, um dadurch 0,186 g rohe Verbindung ohne Triethylsilylgruppe zu liefern.

[0080] Eine Lösung der vorstehend beschriebenen Verbindung ohne Triethylsilylgruppe in Tetrahydrofuran (1,8 ml) und wasserfreiem Ethanol (0,18 ml) wurden einem Kolben zugeführt. 18 ml Ammoniakgas wurden bei -78°C kondensiert und dem Kolben zugeführt. Metallisches Natrium (0,047 g, 2,02 mMol) wurde rasch in einer Argonatmosphäre zugefügt, gefolgt von 15 Minuten Rühren bei derselben Temperatur. Weiteres metallisches Natrium (0,023 g) wurde dem Gemisch zugefügt und nach 10 Minuten Rühren wurde Ammoniumchlorid zugefügt. Nachdem das Gemisch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde Ethanol hinzugefügt. Unlösliche Materialien wurden durch Celite abgetrennt und zwei Mal mit Ethanol gewaschen. Das sich daraus ergebende Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (10 g, Elutionsmittel: Ethylacetat : Methanol = 20:1) aufgebracht, um dadurch ein Gemisch aus Verbindung 23 und Verbindung 24 in einer Menge von 0,079 g zu liefern. Nachfolgend wurde das Gemisch auf eine Umkehrphasen-ODS-Kieselgelsäule aufgebracht und mit 5%iger wäßriger Ethanollösung eluiert, um dadurch Verbindung 24 in einer Menge von 0,028 g (27%) zu liefern, und weiter mit 7,5%iger wäßriger Ethanollösung eluiert, um dadurch Verbindung 23 in einer Menge von 0,021 g (19%) zu liefern.

Verbindung 23

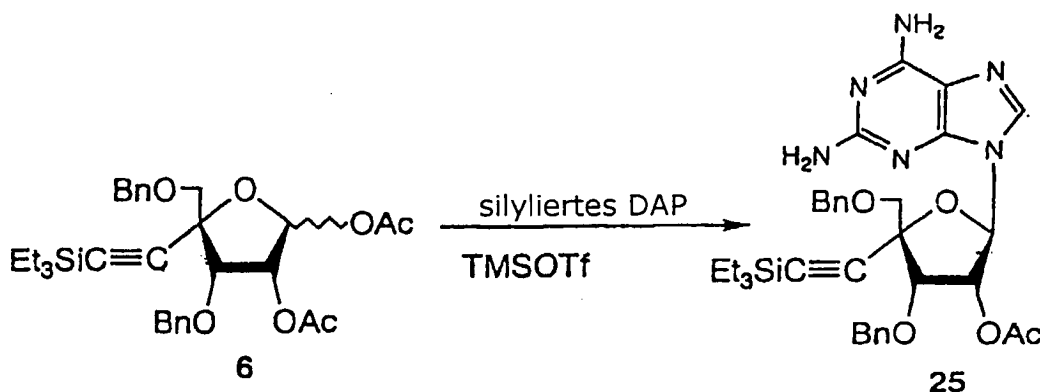
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.33 (1H, s, Purin-H), 8.15 (1H, s, Purin-H), 7.30 (2H, br s, NH_2), 6.36 (1H, t, $J = 6.4\text{Hz}$, H-1'), 5.54 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, OH), 5.53 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, OH), 4.58 (1H, q, $J = 5.9\text{Hz}$, H-3'), 3.66 (1H, dd, $J = 12.2, 5.4\text{Hz}$, H-5'), 3.56 (1H, dd, $J = 11.7, 7.3\text{Hz}$, H-5'), 3.5.0 (1H, s, Ethynyl-H), 2.76 (1H, dt, $J = 13.2, 6.4\text{Hz}$, H-2'), 2.41 (1H, dt, $J = 13.2, 6.8\text{Hz}$, H-2').

(Verbindung 24)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.18 (2H, s, Purin-H), 8.96 (1H, s, Purin-H), 8.79 (1H, s, Purin-H), 6.50 (1H, t, $J = 7.3, 4.9\text{Hz}$, H-1'), 5.60 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$, OH), 5.29 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, OH), 4.67 (1H, q, $J = 5.9\text{Hz}$, H-3'), 3.67 (1H, dd, $J = 11.7, 5.9\text{Hz}$, H-5'), 3.58 (1H, dd, $J = 11.7, 6.8\text{Hz}$, H-5'), 3.53 (1H, s, Ethynyl-H), 2.85 (1H, ddd, $J = 13.2, 6.8, 4.9\text{Hz}$, H-2'), 2.48-2.56 (1H, m, H-2').

Synthesebeispiel 6

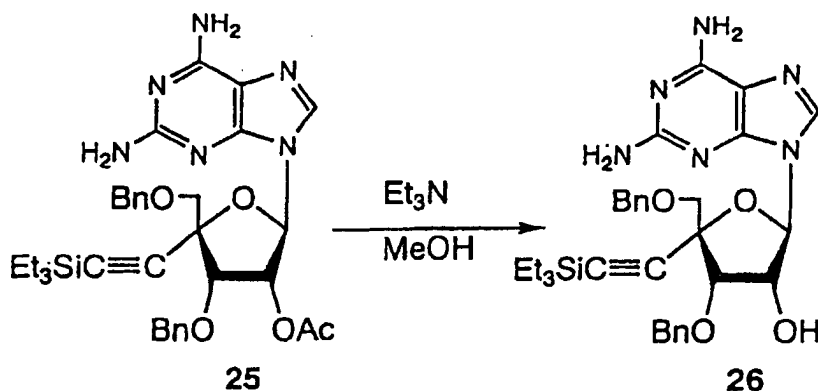
(1) Synthese von 9-(2-O-Acetyl-3,5-di-O-benzyl-4-C-triethylsilylethynyl-β-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurin (Verbindung 25)



[0081] Einer Lösung von Verbindung 6 (1,1 g, 2 mMol) in 1,2-Dichlorethan (16,5 ml) wurde Diaminopurin (0,45 g, 3 mMol) und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (4,4 ml, 18 mMol) zugefügt, gefolgt von drei Stunden Erhitzen unter Rückfluß. Nachdem das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde dem Gemisch bei 0°C in einer Argonatmosphäre tropfenweise Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,77 ml, 4 mMol) zugefügt. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei 0°C wurde gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugefügt, gefolgt von 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur. Unlösliche Materialien wurden durch Filtration unter Verwenden von Celite abgetrennt und anschließend wurde die organische Schicht von dem Filtrat abgetrennt. Nachdem die wäßrige Schicht einmal mit Chloroform extrahiert worden war, wurde die organische Schicht mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (20 g; Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan:Ethanol = 20:20:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 25 in einer Menge von 0,85 g (66%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.68 (1H, s, H-8), 7.26–7.37 (1OH-, m, 2 × Ph), 6.17 (1H, d, J = 6.5Hz, H-1'), 5.78 (1H, dd, J = 6.5, 6.0 Hz, H-2'), 5.34 (2N, br s, NH₂), 4.76 (1H, d, J = 11.4Hz, CHH'Ph), 4.69 (1H, d, J = 6.0Hz, H-3'), 4.61 (1H, d, J = 11.4Hz, CHH'Ph), 4.60 (1H, d, J = 11.9Hz, CHH'Ph), 4.55 (2H, br s, NH₂), 4.52 (1H, d, J = 11.9 Hz, CHH'Ph), 3.83 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 3.70 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 2.04 (3H, s, Ac), 0.99 (9H, t, J = 8.3 Hz, 3 × CH₃CH₂), 0.61 (6H, q, J = 8.3 Hz, 3 × CH₃CH₂).

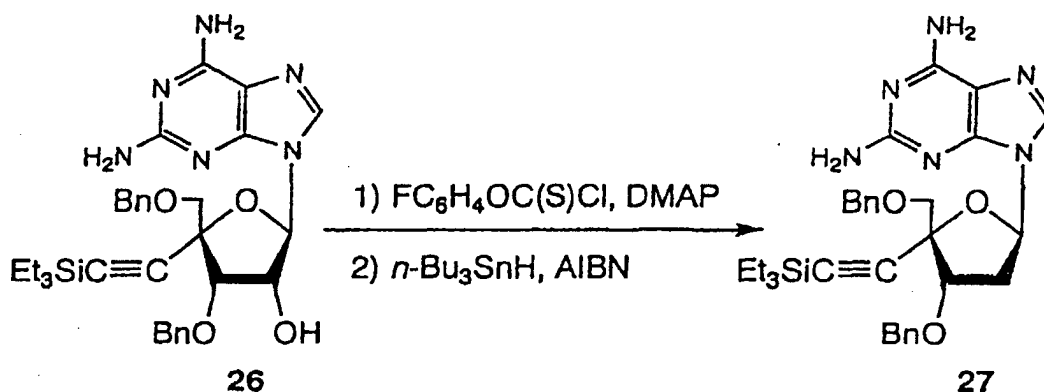
2) Synthese von 2,6-Diamino-9-(3,5-di-O-benzyl-4-C-triethylsilylethynyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Verbindung 26)



[0082] (Verbindung 25 (0,85 g, 1,32 mMol) wurde auf dieselbe Weise wie bei der Synthese von Verbindung 21 behandelt und der sich daraus ergebende Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (15 g; Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan:Ethanol = 30:10:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 26 in einer Menge von 0,74 g (93%) zu liefern.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.70 (1H, s, H-8), 7.29–7.42 (1OH, m, 2 × Ph), 6.00 (1H, d, J = 4.9Hz, N-1'), 5.35 (2H, br s, NH₂), 4.93 (1H, d, J = 11.5Hz, CHH'Ph), 4.74 (1N, d, J = 11.5 Hz, CHH'Ph), 4.73 (1H, t, J = 5.8 Hz, H-2'), 4.60 (1H, d, J = 12.0Hz, CHH'Ph), 4.55 (2H, br s, NH₂), 4.54 (1H, d, J = 12.0 Hz, CHH'Ph), 4.49 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-3'), 3.81 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 3.72 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-5'), 3.62 (1H, br s, OH), 0.99 (9H, t, J = 7.8 Hz, 3 × CH₃CH₂), 0.62 (6H, q, J = 7.8 Hz, 3 × CH₃CH₂).

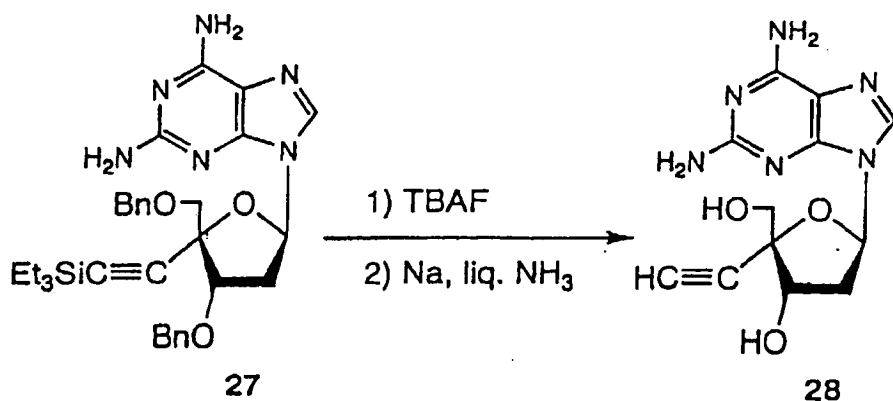
(3) Synthese von 2,6-Diamino-9-(3,5-di-O-benzyl-2-desoxy-4-C-triethylsilylethynyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Verbindung 27)



[0083] Verbindung 26 (0,103 g, 0,171 mMol) wurde auf dieselbe Weise wie bei der Synthese von Verbindung 22 behandelt und der sich daraus ergebende Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (10 g; Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan: Ethanol = 30:10:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 27 in einer Menge von 0,055 g (55%) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.79 (1H, s, H-8), 7.26–7.37 (10H, m, 2×Ph.), 6.34 (1H, dd, $J = 6.6, 5.5\text{ Hz}$, H-1'), 5.36 (2H, br s, NH_2), 4.72 (1H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 4.56–4.63 (5H, m, CH_2Ph , H-3'), 4.57 (1H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$, $\text{CHH}'\text{Ph}$), 3.85 (1H, d, $J = 10.1\text{ Hz}$, H=5'), 3.75 (1H, d, $J = 10.6\text{ Hz}$, H-5'), 2.62–2.73 (2N, m, H-2'), 0.99 (9H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$), 0.62 (6H, q, $J = 7.9\text{ Hz}$, $3 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$).

(4) Synthese von 2,6-Diamino-9-(2-desoxy-4-C-ethinyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Verbindung 28)



[0084] Einer Lösung von Verbindung 27 (0,263 g, 0,45 mMol) in Tetrahydrofuran (10,3 ml) wurde 1,0 M Tetra-butylammoniumfluoridlösung (0,5 ml, 0,5 mMol) bei Raumtemperatur zugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde auf eine kurze Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Ethylacetat:Ethanol = 30:1) aufgebracht, um dadurch 0,214 g einer rohen Verbindung ohne Triethylsilylgruppe zu liefern.

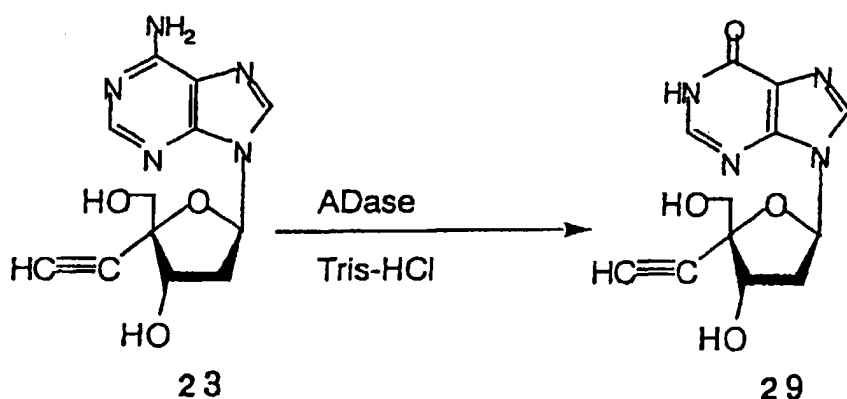
[0085] Die vorstehend beschriebene Verbindung ohne Triethylsilylgruppe in Tetrahydrofuran (2 ml) und wasserfreiem Ethanol (0,1 ml) wurde einem Kolben zugeführt. Bei -78°C wurden 20 ml Ammoniakgas kondensiert und dem Kolben zugeführt.

[0086] Metallisches Natrium (0,062 g, 2,7 mMol) wurde rasch in einer Argonatmosphäre zugefügt, gefolgt von 30 Minuten Rühren bei derselben Temperatur. Nachdem Ammoniumchlorid hinzugefügt worden war, wurde das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dem Gemisch wurde Ethanol hinzugefügt. Unlösliche Materialien wurden durch Filtration unter Verwenden von Celite abgetrennt und zweimal mit Ethanol gewaschen. Das sich daraus ergebende Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (13 g; Elutionsmittel: Ethylacetat:Methanol = 10:1) aufgebracht, um dadurch Verbindung 28 in einer Menge von 0,099 g (76%) zu liefern.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 7.89 (1H, s, H-8), 6.71 (2H, br s, NH_2), 6.20 (1H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$, H-1'), 5.74 (2H, br s, NH_2), 5.59 (1H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$, OH), 5.47 (1H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$, OH), 4.50 (1H, q, $J = 5.9\text{ Hz}$, H-3'), 3.65 (1H, dd, $J = 11.7, 5.4\text{ Hz}$, H-5'), 3.56 (1H, dd, $J = 11.7, 7.3\text{ Hz}$, H-5'), 3.46 (1H, s, Ethinyl-H), 2.64 (1H, dt, $J = 12.7, 6.4\text{ Hz}$, H-2'), 2.32 (1H, dt, $J = 13.2, 6.4\text{ Hz}$, H-2').

Synthesebeispiel 7

Synthese von 2'-Desoxy-4'-C-ethinylinosin (Verbindung 29)

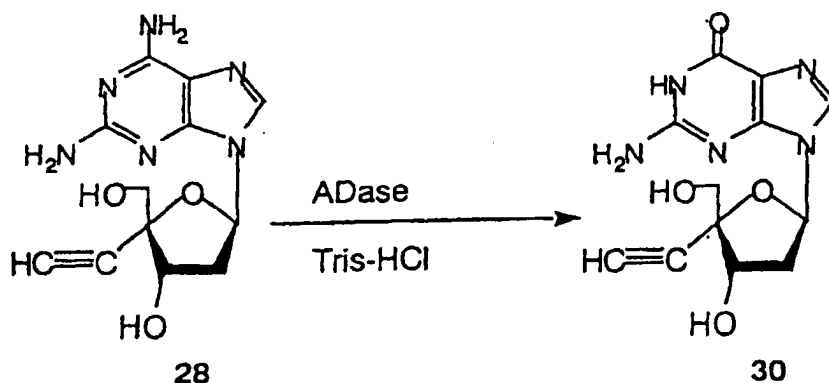


[0087] Einer Tris-HCl-Pufferlösung (6 ml, pH 7,5) der Verbindung 23 (0,022 g, 0,08 mMol) wurde Adenosin-deaminase (0,044 ml, 20 Einheiten) zugefügt und das Gemisch wurde 2,5 Stunden bei 40°C gerührt, gefolgt vom Abkühlen auf Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Umkehrphasen-ODS-Kieselgelsäule (50 g) aufgebracht, durch den Durchfluß von Wasser (500 ml) entsalzt und durch die Verwendung von 2,5%igem wäßrigem Ethanol wurde Verbindung 29 eluiert. Nachfolgend wurde die Verbindung 29 mit Isopropanol in ein Pulver überführt, um dadurch 0,016 g Verbindung 29 (72%) zu liefern.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.28 (1H, brs, NH), 8.29 (1H, s, Purin -H), 8.06 (1H, s, Purin -H), 6.32 (1H, dd, J = 6.8, 4.9 Hz, H-1'), 5.57 (1H, d, J = 5.4 Hz, OH), 5.32 (1H, t, J = 5.9 Hz, OH), 4.56 (1H, dt, J = 6.4, 5.4 Hz, H-3'), 3.65 (1H, dd, J = 12.2, 5.9 Hz, H-5'), 3.57 (1H, dd, J = 11.7, 6.4 Hz, H-5'), 3.50 (1H, s, Ethinyl-H), 2.66 (1H, dt, J = 12.2, 5.9 Hz, H-2'), 2.46 (1H, dt, J = 13.2, 6.9 Hz, H-2').

Synthesebeispiel 8

Synthese von 2'-Desoxy-4'-C-ethinylguanodin (Verbindung 30)



[0088] Einer Tris-HCl-Pufferlösung (7,8 ml, pH 7,5) der Verbindung 28 (0,03 g, 0,103 mMol) wurde Adenosin-deaminase (0,057 ml, 20 Einheiten) zugefügt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei 40°C gerührt, gefolgt vom Abkühlen auf Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Umkehrphasen-ODS-Kieselgelsäule (50 g) aufgebracht, durch den Durchfluß von Wasser (500 ml) entsalzt und durch die Verwendung von 2,5%igem wäßrigem Ethanol wurde Verbindung 30 eluiert. Umkristallisation aus Wasser lieferte Verbindung 30 in einer Menge von 0,015 g (50%).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.61 (1H, br s, NH), 7.90 (1H, s; H-8), 6.48 (2H, br s, NH₂), 6.13 (1H, dd, J = 7.3, 5.9 Hz, H-1'), 5.51 (1H, d, J = 4.9Hz, OH), 5.30 (1H, t, J = 5.9Hz, OH), 4.47 (1H, dt, J = 6.4, 5.4 Hz, H-3'), 3.62 (1H, dd, J = 12.2, 6.4 Hz, H-5'), 3.54 (1H, dd, J = 12.2, 6.4 Hz, H-5'), 3.47 (1H, s, Ethinyl-H), 2.56 (1H, dt, J = 12.2, 6.4 Hz, H-2'), 2.36 (1H, dt, J = 12.7, 6.8 Hz, H-2').

Synthesebeispiel 9

[0089] Adenin, Guanin und 2,6-Diaminopurin wurden anstatt in Synthesebeispiel 3 (2) (Bezugsbeispiel)) verwendetem Uracil eingesetzt und die Reaktion wird auf eine der vorstehend beschriebenen ähnliche Weise durchgeführt (die in (5) beschriebene Aminierung unter Verwenden von Triazol wird weggelassen), um dadurch die folgenden Verbindungen zu synthetisieren:

9-(4-C-Ethinyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)adenin;

9-(4-C-Ethinyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)guanin und 9-(4-C-Ethinyl-β-D-arabino-pentofuranosyl)-2,6-diaminopurin.

Wirkstoffherstellungsbeispiel 1

Tabletten

Verbindung der vorliegenden Erfindung	30,0 mg
Cellulosemikropulver	25,0 mg
Lactose	39,5 mg
Stärke	40,0 mg
Talk	5,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg

[0090] Tabletten werden aus der vorstehenden Zusammensetzung durch ein gebräuchliches Verfahren hergestellt.

Wirkstoffherstellungsbeispiel 2
Wirkstoffkapseln

Verbindung der vorliegenden Erfindung 30,0 mg	Lactose 40,0 mg
Stärke 15,0 mg	Talk 5,0 mg

[0091] Wirkstoffkapseln werden aus der vorstehenden Zusammensetzung durch ein gebräuchliches Verfahren hergestellt.

Wirkstoffherstellungsbeispiel 3
Injektionen

Verbindung der vorliegenden Erfindung	30,0
mg	Glucose
100,0	mg

[0092] Injektionen werden durch Lösen der vorstehenden Zusammensetzung in gereinigtem Wasser zum Herstellen von Injektionen hergestellt.

[0093] Als nächstes werden Versuchsbeispiele beschrieben. Bei den Versuchen wurden die folgenden sieben Verbindungen der vorliegenden Erfindung und zwei bekannte Verbindungen eingesetzt:

Verbindung 23: 9-(2-Desoxy-4-C-ethinyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)adenin (4'-C-Ethinyl-2'-desoxyadenosin);
 Verbindung 28: 9-(2-Desoxy-4-C-ethinyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)-2,6-diaminopurin;
 Verbindung 29: 9-(2-Desoxy-4-C-ethinyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)hypoxanthin (4'-C-Ethinyl-2'-desoxyinosin);
 Verbindung 30: 9-(2-Desoxy-4-C-ethinyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)guanin (4'-C-Ethinyl-2'-desoxyguanosin)
 und die bekannten Verbindungen 4'-C-Ethinylthymidin und AZT.

Versuchsbeispiele

<Testverfahren >

(2) Anti-Humanimmunschwächevirusaktivität (HIV)

1) MTT-Verfahren unter Verwenden von MT-4-Zellen

1. Ein Testmittel (100 μ l) wird auf einer 96-Näpfchen-Mikroplatte verdünnt. Mit HIV-1 (Stamm III_b; 100 TCID₅₀) infizierte MT-4-Zellen und nicht infizierte MT-4-Zellen werden der Mikroplatte so zugefügt, daß die Zellenzahl in jedem Näpfchen 10 000 beträgt. Die Zellen werden fünf Tage bei 37°C kultiviert.
2. MTT (20 μ l, 7,5 mg/ml) wird jedem Näpfchen zugefügt und die Zellen werden 2–3 Stunden weiter kultiviert.
3. Dem Kulturmedium (120 μ l) werden Proben entnommen und der Probe wird MTT-Terminierungslösung (4% Triton X-100 und 0,04 N HCl enthaltendes Isopropanol) zugefügt. Das Gemisch wird zum Bilden des Formazans gerührt, das gelöst wird. Die Absorption der Lösung bei 540 nm wird gemessen. Da die Absorption proportional zur Anzahl lebensfähiger Zellen ist, stellt die Testmittelkonzentration, bei der bei einem Test unter Verwenden infizierter MT-4-Zellen der halbe Wert der Absorption gemessen wird, EC₅₀ dar, wogegen die Testmittelkonzentration, bei der bei einem Test unter Verwenden nicht infizierter MT-4-Zellen der halbe Wert der Absorption gemessen wird, CC₅₀ darstellt.

2) MAGI-Test unter Verwenden von HeLa-CD4/LTR-beta-Gal-Zellen

1. HeLa-CD4/LTR-beta-Gal-Zellen werden 96 Näpfchen zugefügt, so daß die Zellenzahl in jedem Näpfchen 10 000 beträgt. Nach 12–24 Stunden wird das Kulturmedium entfernt und ein verdünntes Testmittel (100 μ l) wird zugefügt.
2. Eine Vielfalt von HIV-Stämmen (Wildstamm: WT, Wirkstoff-resistenter Stamm: MDR, M184V, NL4-3, 104pre und C; jeweils äquivalent zu 50 TCID₅₀) wird zugesetzt und die Zellen werden 48 Stunden weiter kultiviert.
3. Die Zellen werden unter Verwenden von 1% Formaldehyd und 0,2% Glutaraldehyd enthaltender PBS fünf Minuten fixiert.
4. Nachdem die fixierten Zellen drei Mal mit PBS gewaschen worden sind, werden die Zellen eine Stunde mit 0,4 mg/ml X-Gal angefärbt und die Anzahl blaugefärbter Zellen in jedem Näpfchen wird unter einem Transmissionsstereomikroskop gezählt. Die Testmittelkonzentration, bei der die Zahl der blaugefärbten Zellen auf 50% und 90% abnimmt, stellt EC₅₀ beziehungsweise EC₉₀ dar.
5. Auf eine zu der bei dem MTT-Verfahren eingesetzten ähnliche Weise wird die Zytotoxizität durch Verwenden

von HeLa-CD4/LTR-beta-Gal-Zellen gemessen.

[0094] Die Versuchsergebnisse werden in Tabelle 1 bis 2 dargestellt.

<Ergebnisse>

(2) Anti-Humanimmunschwächevirusaktivität (HIV) und Zytotoxizität

[0095] Jeder in Tabelle 1 bis 2 dargestellte Wert stellt den Durchschnitt aus zwei bis fünf ermittelten Werten dar.

1. MTT-Verfahren unter Verwenden von MT-4-Zellen
[Tabelle 1]

Wirkstoffe	MT-4-Zellen	
	HIV-1 (EC ₅₀ , µg/ml)	Zytotoxizität (CC ₅₀ , µg/ml)
Verbindung 23	0.0027	4.4
Verbindung 28	0.0001	0.26
Verbindung 29	0.037	38
Verbindung 30	0.00044	0.41
AZT	0.0011	9.08

2. MAGI-Test unter Verwenden von HeLa-CD4/LTR-beta-Gal-Zellen
[Tabelle 2]

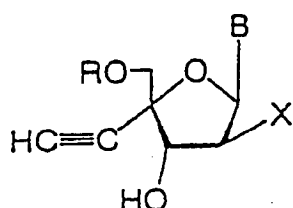
Wirkstoffe	HeLa-CD4/LTR-beta-Gal-Zellen			
	HIV			Zytotoxizität (CC ₅₀ , µg/ml)
	WT	MDR (EC ₅₀ , µg/ml)	M184V	
Verbindung 23	0.0012	0.0017	0.013	>100
Verbindung 28	0.00028	0.00029	0.0017	2.7
Verbindung 29	0.22	0.14	4.6	>100
Verbindung 30	0.002	0.0014	0.0023	15.2
AZT	0.0027	5.34	0.0013	>26.7

Industrielle Anwendbarkeit

[0096] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung zeigt eine ausgezeichnete Anti-HIV-Aktivität, insbesondere gegen Mehrfachwirkstoff-resistente HIV-Stämme mit einer Resistenz gegen verschiedene Anti-HIV-Wirkstoffe wie etwa AZT, DDI, DDC, D4T und 3TC. Die Verbindung weist auch keine bedeutende Zytotoxizität auf. Die die Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassende Zusammensetzung wird als Anti-HIV-Mittel oder als Wirkstoff zum Behandeln von AIDS verwendet.

Patentansprüche

1. 4'-C-Ethynylpurin-Nucleosid dargestellt durch die folgende Formel [1]:



[1]

worin B eine Base darstellt, die aus der aus Purin und Derivaten davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

wobei das Derivat als B Purin mit einem Substituenten ist, der aus der aus einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, einer Halogenalkylgruppe, einer Alkenylgruppe, einer Halogenalkylengruppe, einer Alkinylgruppe, einer Aminogruppe, einer Alkylaminogruppe, einer Hydroxygruppe, einer Hydroxyaminogruppe, einer Aminoxygruppe, einer Alkoxygruppe, einer Mercaptogruppe, einer Alkylmercaptogruppe, einer Arylgruppe, einer Aryloxygruppe und einer Cyangruppe bestehenden Gruppe ausgewählt ist, X ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellt und R ein Wasserstoffatom oder einen Phosphatrest darstellt.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X eine Hydroxygruppe ist.
4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist und X ein Wasserstoffatom ist.
6. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei B aus der aus Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Diaminopurin bestehenden Gruppe ausgewählt ist und X eine Hydroxygruppe ist.
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyadenosin ist.
8. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyguanosin ist.
9. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung 4'-C-Ethynyl-2'-desoxyinosin ist.
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung 9-(4-C-Ethynyl-2-desoxy- β -D-ribo-pentofuranosyl)-2,6-diaminopurin ist.
11. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung 9-(4-C-Ethynyl- β -D-arabino-pentofuranosyl)adenin ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein in einem der Ansprüche 1 bis 11 angeführtes 4'-C-Ethynylpurin-Nucleosid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, die ein Anti-HIV-Mittel ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, die ein Wirkstoff zur AIDS-Behandlung ist.
15. Verwendung eines in einem der Ansprüche 1 bis 11 angeführten 4'-C-Ethynylpurin-Nucleosids zur Herstellung eines Arzneimittels.
16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei das Arzneimittel ein Anti-HIV-Mittel ist.
17. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei das Arzneimittel ein Wirkstoff zur AIDS-Behandlung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen