



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1813/85

(51) Int.Cl.⁵ C 07 H 19/24

(22) Indleveringsdag: 23 apr 1985

(41) Alm. tilgængelig: 25 okt 1985

(44) Fremlagt: 22 apr 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 apr 1984 GB 8410484

(71) Ansøger: Societe de *Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.); 51/53 rue du Docteur Blanche;

75016 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

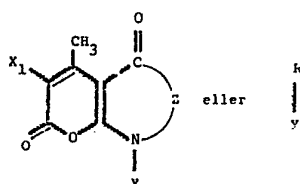
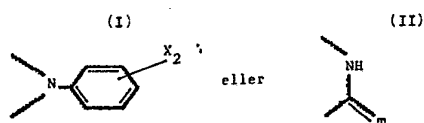
(54) Heterocycliske pyrano-derivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og lægemidler indeholdende sådanne forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag:

1813-85

Heterocycliske pyrano-ose-derivater med formlen:

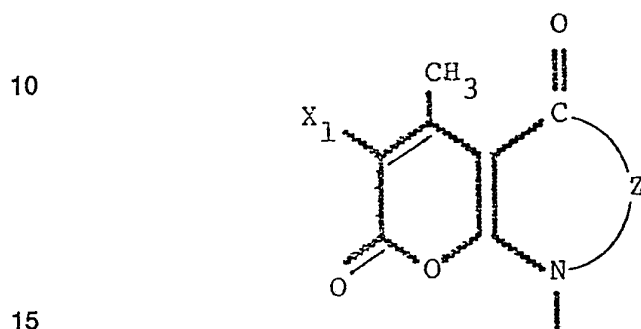
hvor i X₁ = H, Cl eller Br og Z betegner:

hvor i X₂ er H, Cl eller Br, Y = O eller S, og Y er en arabinose-, xylose- eller riboserest, den acetylerede form af en sådan, med enten pyran- eller furankonfiguration og bundet som α- eller β-anomer, fremstilles ved reaktion mellem R - H og ose-forbindelsen i acetyleret form i støkiometrisk forhold i acetonitril under N₂ og omrøring ved stuetemperatur i 12-24 timer og i nærvær af 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan, trimethylchlorsilan og tintetrachlorid.

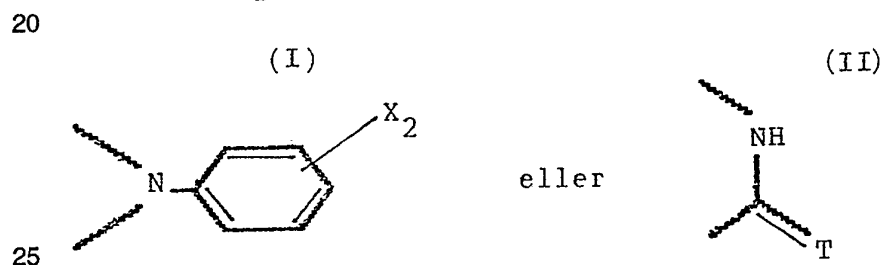
Forbindelsen er aktive over for vira og bakterier, og visse af dem indvirker på hjerte-karsystemet, hvorfor de kan anvendes i lægemidler, især til bekæmpelse af virus-sygdomme.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte heterocycliske pyrano-derivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og lægemidler indeholdende sådanne forbindelser.

- 5 De heterocycliske pyrano-derivater ifølge opfindelsen er ejendommelige derved, at de har den almene formel R-Y, hvor R betyder



hvor X_1 er H, Cl eller Br, og Z betegner:



30 hvori X_2 er H, Cl eller Br, T er O eller S, og Y betegner en arabinose-, xylose- eller riboserest eller den acetylerede form af en sådan og med enten pyran- eller furan- konfiguration og bundet til R-gruppen på en sådan måde, at der er dannet enten den α - eller β -anomere.

De omhandlede forbindelser har særlig stor interesse p.g.a. deres terapeutiske virkning over for virus- og bakterie-fremkaldte sygdomme, samt for visse af forbindel-

35

sernes vedkommende for deres aktivitet inden for hjertesystemet.

Den foreliggende opfindelse angår ligeledes en fremgangsmåde til fremstilling af de ovennævnte heterocycliske pyrano-derivater, og denne fremgangsmåde er ejendommelig derved, at man ved stuetemperatur, under cirkulation af nitrogen, i acetonitril omsætter støkiometriske andele af en forbindelse R - H, hvor R har ovenstående betydning, og af den pågældende ose-forbindelse i dennes acetylerede form i nærvær af 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan, trimethylchlorsilan og tintetrachlorid, idet omsætningen gennemføres under omrøring i 12-24 timer, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket deacetyleres.

Den foreliggende opfindelse angår endelig et lægemiddel, som er ejendommeligt ved, at det som aktiv bestanddel indeholder mindst en forbindelse blandt de ovennævnte heterocycliske pyrano-derivater ifølge opfindelsen kombineret med et passende fortyndingsmiddel eller bærestof.

Fremgangsmåden fører til den acetylerede form af de omhandlede forbindelser. De tilsvarende ikke-acetylerede forbindelser opnås under anvendelse af sædvanlig teknik til deacetylering.

Med hensyn til udgangsmaterialerne kan anføres:

A - De acetylerede ose-forbindelser opnås ud fra de tilsvarende ose-forbindelser ved acetylering, på sædvanlig måde under anvendelse af et overskud af eddikesyreanhydrid i nærvær af perchlorsyre og under omrøring ved stuetemperatur (0,5 til 1 time). Reaktionsblandingen hældes ud i isvand, hvilket fører til olieagtigt reaktions-

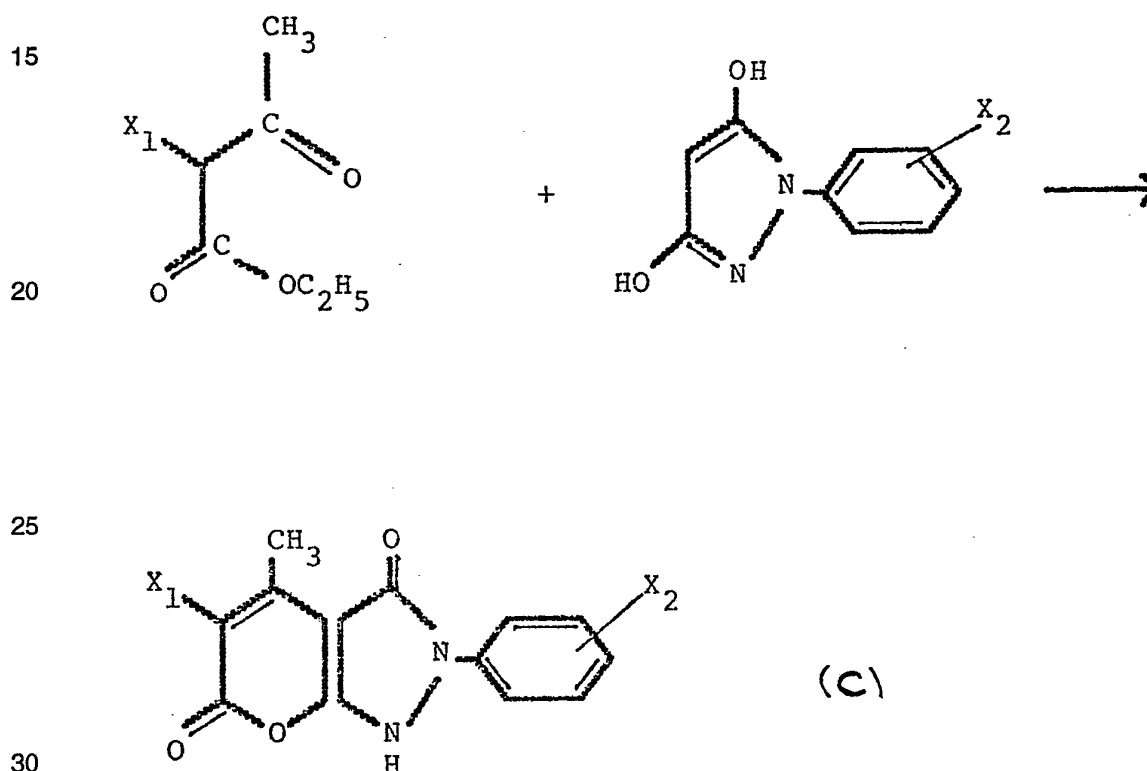
produkt, som ekstraheres med chloroform og tørres. Afdampning af chloroform under reduceret tryk fører til en olie med et udbytte på ca. 55-85% i afhængighed af det pågældende reaktionsprodukt. Eftersom disse ose-forbindelser fore-

5 hver af disse former eller blandinger deraf i forskellige indbyrdes forhold.

B - De forskellige kondenserede ringsystemer RH opnås på følgende måde:

10

a) Z er I: RH = c



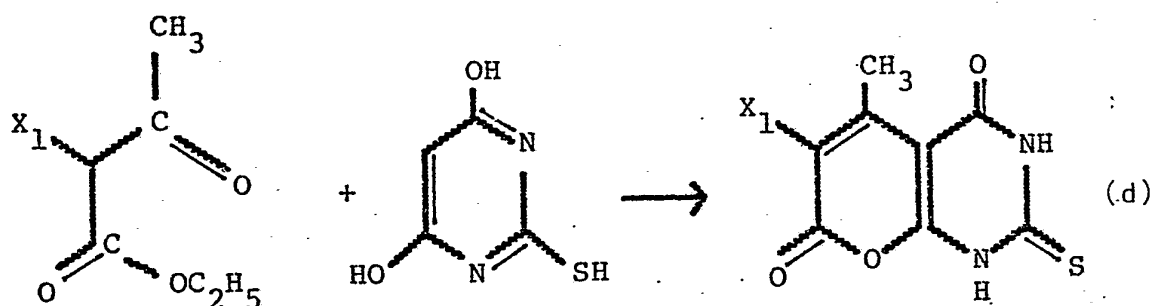
Man behandler for den forbindelse, hvori begge X er H, 123 g (0,7 mol) 1-phenyl-3,5 dihydroxypyrazol med 0,27 l (2,1 mol) ethylacetylacetat ved 130°C. Efter afdestillation af vand og ethanol frembragt ved reaktionen hæves

35 temperaturen til 180°C. Efter 3 timers forløb afkøles

blandingen, den hældes ud i en kogende blanding af vand og ethanol (50/50), hvilket fører til en suspension. Denne suspension omrøres, filtreres, vaskes med 0,1 l af en blanding 50/50 af vand og methanol, tørres under reduceret tryk og omkrystalliseres i ethylenglycolmonomethylether; udbytte 105 g (73%).

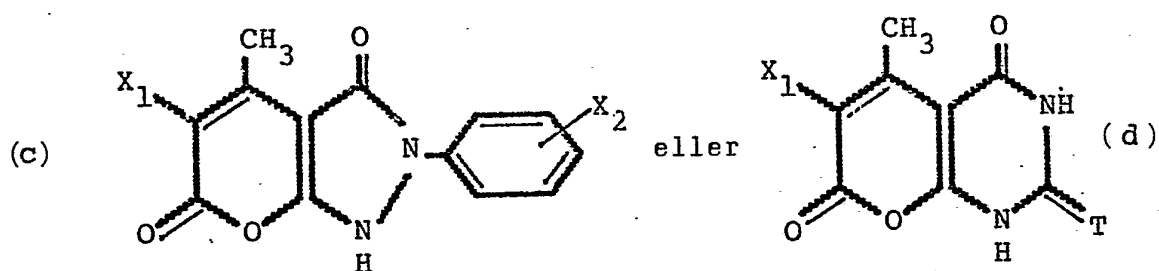
Denne proces er den samme, når en hvilken som helst af X (eller begge X) betegner et halogenatom.

b) Z er II: RH = d



Denne reaktion er den samme som beskrevet i a) ovenfor, idet man dog går ud fra 100 g (0,7 mol) thiobarbitursyre. Udbytte 101 g (68%). Barbitursyre anvendes for T = 0.

Udgangsmaterialerne RH er således:

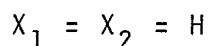


hvor X_1 og $X_2 = \text{H, Cl eller Br, T = S eller O.}$

De efterfølgende eksempler belyser opfindelsen nærmere. Eftersom reaktionerne og fremgangsmåderne er fuldstændig de samme for samtlige forbindelser vil kun det første eksempel blive beskrevet i samtlige detaljer. Med hensyn
 5 til de øvrige eksempler er kun anført udgangsmaterialerne og karakteristika.

Eksempel C: RH = c

1) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-2-phenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion



β -D-ribofuranose

Man anbringer under nitrogencirkulation i en reaktor på 1 liter, som er udstyret med midler til omrøring, 19,4 g (0,08 mol) 2-phenyl-4-methyl-pyrano- (2,3-c)-pyrazol-
 10 3,6-dion, 12,3 ml (0,0585 mol) hexamethyldisilazan, 27,3 ml (0,0215 mol) trimethylchlorsilan, 18,7 ml (0,16 mol) SnCl_4 og 250 ml acetonitril. Efter omrøring opnår man en opløsning, hvortil man sætter 25,5 g (0,08 mol) β -D-tetraacetyl-ribofuranose. Omrøring opretholdes i 19 timer
 15 under cirkulation af nitrogen. Reaktionsblandingen hældes derpå ud på kold 10% NaHCO_3 opløsning, og pH reguleres til 6,7. Man tilsætter under omrøring 320 ml CHCl_3 , og de organiske faser frasepareres, vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og indampes til tørhed. Det tørre reaktionsprodukt tritureres med diethylether og omkrystalliseres i varm ethanol. Efter adskillelse, vask og tørring
 20 opnår man 12,4 g (udbytte 31%) af et hvidt krystallinsk pulver, hvis analyse viser god overensstemmelse med formelen $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Smeltepunkt 157°C (Tottoli). Denne forbindelse er uopløselig i vand og opløselig i dimethylsulfoxid.
 25

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7$) er et hvidt pulver, der smelter ved $173\text{--}175^\circ\text{C}$ (Tottoli),

og som er uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

2) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-2-phenyl-4-methyl-5-chlorpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

$X_1 = H$ $X_2 = Cl$ β -D-ribofuranose

Reaktionstid 15 timer - udbytte 36,5% af et hvidt krystallinsk produkt, der smelter ved 168°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{24}H_{24}N_2O_{10}Cl$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{18}N_2O_7Cl$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 189°C (Tottoli), og som er uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

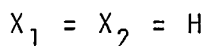
3) N-1-(β -D,2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-2-p-chlorphenyl-4-methyl-5-chlorpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

$X_1 = X_2 = Cl$ β -D-ribofuranose

Reaktionstid 12 timer - udbytte 38% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 193°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{24}H_{23}N_2O_{10}Cl_2$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{17}N_2O_7Cl_2$) er beigefarvet pulver, der smelter ved 233°C (Tottoli), og som er uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

4) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylxylopyranosyl)-2-phenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

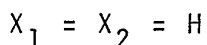


β -D-xylopyranose

- Reaktionstid 17 timer - udbytte 39% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 201°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{25}N_2O_{10}$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{19}N_2O_7$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 246°C (Tottoli), og som er uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

5) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-2-phenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

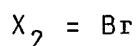
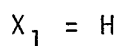


β -D-xylofuranose

- Reaktionstid 22 timer - udbytte 29,5% af et hvidt krystallinsk produkt, der smelter ved 168°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{25}N_2O_{10}$.

- Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{25}N_2O_7$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 218°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

6) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-2-p-bromphenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion



β -D-xylofuranose

- 5 Reaktionstid 16 timer - udbytte 27% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 159°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{24}N_2O_{10}Br$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{18}N_2O_7Br$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 241°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

7) N-1-(β -D-2,3,4-tri-acetylxylopyranosyl)-2-phenyl-4-methyl-5-chlorpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion



- 10 Reaktionstid 23 timer - udbytte 42% af et hvidt krystallinsk produkt, som smelter ved 188°C (Tottoli). Kun svagt opløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{24}N_2O_{10}Cl$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{18}N_2O_7Cl$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 262°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

8) N-1-(D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-2-phenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion



- 20 Reaktionstid 17 timer - udbytte 28% af et hvidt krystallinsk produkt, der smelter ved 144°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{25}N_2O_{10}$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{19}N_2O_7$) er et beigeifarvet pulver, der smelter ved $244^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

9) N-1-(D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-2-p-chlorphenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

$X_1 = H$ $X_2 = Cl$ D-arabinofuranose

- 5 Reaktionstid 17 timer - udbytte 39% af et hvidt krystallinsk produkt, der smelter ved $177^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{24}N_2O_{10}Cl$.
- 10 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{18}N_2O_7Cl$) er et beigeifarvet pulver, der smelter ved $201^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

10) N-1-(α -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-2-p-chlorphenyl-4-methylpyrano-(2,3-c)-pyrazol-3,6-dion

$X_1 = H$ $X_2 = Cl$ α -D-arabinofuranose

- 15 Reaktionstid 18 timer - udbytte 32,5% af et gråligthvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $189^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{24}H_{24}N_2O_{10}Cl$.

- 20 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{18}H_{18}N_2O_7Cl$) er et beigeifarvet pulver, som smelter ved $249^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

Eksempel D : RH = d

1) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = H$ $T = 0$ β -D-arabinofuranose

Reaktionstid 22 timer - udbytte 33% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 190°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{11}$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 210°C-212°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

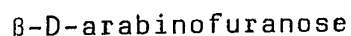
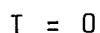
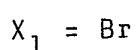
2) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = Cl$ $T = 0$ β -D-arabinofuranose

- 10 Reaktionstid 13 timer - udbytte 29,5% af et hvidt krystallinsk produkt, som smelter ved 203°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{19}N_2O_{11}Cl$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_8Cl$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 255°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

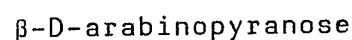
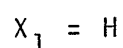
3) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion



Reaktionstid 17 timer - udbytte 26% af et hvidt krystallinsk produkt, som smelter ved 180°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Br}$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_8\text{Br}$) er et beigefarvet pulver, der smelter ved 222°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

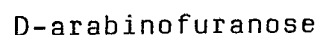
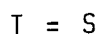
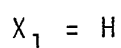
4) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion



- 10 Reaktionstid 18 timer - udbytte 41% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 175°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{11}$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 218°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

5) N-1-(D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo



- 20 Reaktionstid 20 timer - udbytte 36% af et pulver, som smelter ved 202°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $184^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

6) N-1-(α -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ α -D-arabinofuranose

5 Reaktionstid 20 timer - udbytte 24,5% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $165^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

10 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $242^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

7) N-1-(α -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)-5-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = Cl$ $T = S$ α -D-arabinofuranose

Reaktionstid 15 timer - udbytte 36,5% af et hvidt krystallinsk pulver, der smelter ved $194^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{19}N_2O_{10}SCl$.

15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_7SCl$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $229^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

8) N-1-(α -D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ α -D-arabinopyranose

Reaktionstid 19 timer - udbytte 36% af et gråhvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 230°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 207-209°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

9) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ β -D-arabinopyranose

- 10 Reaktionstid 21 timer - udbytte 34% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 226°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 248°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

10) N-1-(D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ D-arabinopyranose

Reaktionstid 23 timer - udbytte 44% af et krystallinsk pulver, som smelter ved 163°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beige pulver, som smelter ved 239°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

11) N-1-(D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = Cl$

$T = S$

D-arabinopyranose

- 10 Reaktionstid 22 timer - udbytte 30,5% af et lysegult krystallinsk pulver, som smelter ved 193°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{19}N_2O_{10}SCl$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_7SCl$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 235°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

12) N-1-($\alpha + \beta$ -D-2,3,4-tri-O-acetylarabinopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$

$T = S$

$\alpha + \beta$ -D-arabinopyranose
(kommercielt tilgængeligt produkt)

- 19 Reaktionstid 20 timer - udbytte 39,5% af et lysegult krystallinsk pulver, som smelter ved 214°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

løseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $241^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

13) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion.

$X_1 = H$ $T = 0$ β -D-ribofuranose

Reaktionstid 18 timer - udbytte 26% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $165^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{11}$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $249^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

14) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion.

$X_1 = Cl$ $T = 0$ β -D-ribofuranose

Reaktionstid 15 timer - udbytte 32% af et hvidt krystallinsk produkt, som smelter ved $208^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{19}N_2O_{11}Cl$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_8Cl$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $199^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

15) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-6-brom -1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = Br$

$T = 0$

β -D-ribofuranose

- 5 Reaktionstid 16 timer - udbytte 31% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $271^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en god overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{19}N_2O_{11}Br$.

- 10 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_8Br$) er et beige pulver, som smelter ved $260^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

16) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = H$

$T = 0$

β -D-ribopyranose

- 15 Reaktionstid 14 timer - udbytte 38% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $123^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{20}N_2O_{11}$.

- 20 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $190^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

17) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = \text{Br}$ $T = 0$ β -D-ribopyranose

Reaktionstid 21 timer - udbytte 24% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter over 300°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en god overensstemmelse med formlen $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Br}$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_8\text{Br}$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 255°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

18) N-1-(α -D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = \text{H}$ $T = 0$ α -D-ribopyranose

- 10 Reaktionstid 22 timer - udbytte 33% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 172°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en god overensstemmelse med formlen $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{11}$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 233°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid.

19) N-1-(D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = \text{H}$ $T = 5$ D-ribofuranose

Reaktionstid 20 timer - udbytte 43% af et hvidt krystal-
linsk pulver, som smelter ved 188°C (Tottoli). Uopløse-
ligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen
viser en fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 212°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

20) N-1-(β-D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ β-D-ribofuranose

Reaktionstid 15 timer - udbytte 40% af et hvidt krystal-
linsk pulver, som smelter ved 295°C (Tottoli). Uopløse-
ligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen vi-
ser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 260°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

21) N-1-(α-D-2,3,5-tri-O-acetylribofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ α-D-ribofuranose

Reaktionstid 19 timer - udbytte 37% af et hvidt krystal-
linsk pulver, som smelter ved 276°C (Tottoli). Uopløse-
ligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen vi-
ser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved $236^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

22) N-1-(D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ D-ribopyranose

5 Reaktionstid 17 timer - udbytte 27% af et hvidt krystallinsk pulver, der smelter ved $215^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

10 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et hvidt pulver, som smelter ved $260^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i $NaHCO_3$.

23) N-1-(α -D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ α -D-ribopyranose

Reaktionstid 22 timer - udbytte 34% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved $233^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formelen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et hvidt pulver, som smelter ved $174^{\circ}C$ (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i $NaHCO_3$.

24) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-acetylribopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = 5$ β -D-ribopyranose

Reaktionstid 21 timer - udbytte 37% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 199°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7 \cdot SH_2O$) er et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 280° (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i $NaHCO_3$.

25) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = H$ $T = 0$ β -D-xylofuranose

- 10 Reaktionstid 17 timer - udbytte 28% af et lysegult krystallinsk pulver, som smelter ved 218°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser en fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{11}$.

- 15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 249°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

26) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-5-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = Cl$ $T = 0$ β -D-xylofuranose

Reaktionstid 19 timer - udbytte 26% af et lysegult reaktionsprodukt, der smelter ved 247°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{19}N_2O_{11}Cl$.

- 5 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{13}N_2O_8Cl$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 208°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og i dimethylsulfoxid.

27) N-1-(β-D-2,3,4-tri-O-acetylxylopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-2,4,7-trion

$X_1 = H$ $T = O$ β-D-xylopyranose

- 10 Reaktionstid 22 timer - udbytte 34% af et gult pulver, som smelter ved 270°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{11}$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_8$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 243°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

28) N-1-(α-D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ α-D-xylofuranose

- 15 Reaktionstid 20 timer - udbytte 29% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 202°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

- 20 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 234°C

(Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

29) N-1-(D-2,3,5-tri-O-acetylxylofuranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ D-xylofuranose

5 Reaktionstid 19 timer - udbytte 30% af et pulver, som smelter ved 222°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser fuldstændig overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 255°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

30) N-1-(β-D-2,3,4-tri-O-acetylxylopyranosyl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano-(2,3-d)-pyrimidin-4,7-dion-2-thioxo

$X_1 = H$ $T = S$ β-D-xylopyranose

10 Reaktionstid 22 timer - udbytte 31% af et hvidt krystallinsk pulver, som smelter ved 221°C (Tottoli). Uopløseligt i vand, opløseligt i dimethylsulfoxid. Analysen viser god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{20}N_2O_{10}S$.

15 Det tilsvarende deacetylerede produkt (formlen $C_{13}H_{14}N_2O_7S$) er et beigefarvet pulver, som smelter ved 260°C (Tottoli). Uopløseligt i vand og opløseligt i dimethylsulfoxid.

TOKSICITET

Foreløbige toksicitetundersøgelser per os på rotter og mus har ikke afsløret nogen toksicitet ved 650 mg/kg for nogen som helst af de omhandlede forbindelser. Eftersom den maksimale effektive terapeutiske dosering er af størrelsesordenen 50 mg/kg, som kan variere i mindre omfang afhængig af de enkelte forbindelser, har man ikke afprøvet højere dosering.

FARMAKOLOGII. Virkning af lokal behandling under anvendelse af forbindelserne ifølge opfindelsen på marsvins genitale infektioner

Man inokulerede grupper på hver hvide marsvin i alderen 3-4 måneder og med en legemesvægt på ca. 200 g vaginalt med bomuldsvatpinde, som var imprægneret med enten WAL-stammen af HSV-1 ($10^{7,5}$ pfu/ml) (plettdannende enheder/ml) eller 333-stammen af HSV-2 ($10^{7,5}$ pfu/ml). Vatpinde, som var gennemvædet med virus, blev gnedet på de eksterne overflader og implanteret internt i vagina. 24 timer efter inokuleringen med virus blev dyrene opdelt i 18 grupper, og de 17 af disse blev behandlet med enhver af de 15 forbindelser ifølge opfindelsen (1,5% i en basiscream), "Acyclovir", således som det opnås kommercielt, eller en placebo i form af en basiscream, idet den 18. gruppe (kontrollen) ikke blev behandlet. Behandlinger blev givet 4 gange om dagen igennem en observationsperiode på 11 dage. Dyrene blev undersøgt dagligt for klinisk påvisning af HSV-infektion; dette inkluderede erytem, ekssudat, en kombination af erytem og ekssudat og urin-retention, hvilket er et fælles træk ved den senere del af en HSV-infektion. Tidligere undersøgelser havde vist, at en genital infektion med HSV-1 (WAL-stammen) eller HSV-2 (333-stammen) førte til erytem og ekssudat uden nødvendigvis at fremkalde blærer.

- De opnåede resultater er vist i efterfølgende tabel 1 i den midterste del, som viser en klinisk bedømmelse på bestemte dage. I denne tabel er de enkelte forbindelser identificeret ved nummeret på det respektive eksempel som
- 5 sådan for den acetylerede form eller efterfulgt af udtrykket (OH) for den deacetylerede form. Observationerne af de kliniske reaktioner blev foretaget på dagene 1 - 11 efter inokuleringen med virus. For HSV-1 inficerede kontroldyr så man ingen reaktioner indtil dag 6 efter inokuleringen. På dette tidspunkt iagttog man udbredt erytem
- 10 og ekssudat, og dette fortsatte til 11, hvor man fandt urin-retention. Dette forløb af infektionen går sædvanligvis forud for en dødelig encephalitis, men eksperimenterne fik ikke lov til at fortsætte til denne af-
- 15 slutning. Dyr, som var behandlet med en placebocream viste tilsvarende reaktioner til dem, som man fandt i de ubehandlede dyr (kontrol). I modsætning hertil viste dyr, som var behandlet med forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse og med "Acyclovir" forsinket udbrud af
- 20 erytem og minimalt ekssudat i perioden 7 - 11 dage efter inokulationen med virus. Resultaterne indikerer en klinisk forbedring af symptomerne af genital HSV-1 infektion hos marsvin fremkaldt ved forbindelserne ifølge opfindelsen og "Acyclovir".
- 25 Det kliniske forløb for dyr, som var inokuleret med HSV-2, og som var behandlet med anti-virusforbindelser var mere udprægede. Således udviklede forsøgsdyr, som var ikke-inokulerede kontroldyr og placebo-behandlede dyr erytem og/eller ekssudat fra dag 6 - 7 efter inokulationen med
- 30 virus, og urin-retention blev observeret på dagene 10 - 11. I modsætning hertil fandt man ingen erytem eller ekssudat hos dyr, som var behandlet med enten "Acyclovir" eller kun

ganske lidt, når de var behandlet med forbindelserne ifølge opfindelsen.

5 De opnåede resultater er vist i samme tabel 1 i den højre del. Det fremgår klart af disse tabeller, at forbindelserne ifølge opfindelsen i sammenligning med "Acyclovir" udviser en ganske tilsvarende aktivitet overfor HSV-2 vira, men en kraftig aktivitet over for HSV-1 vira.

T A B E L 1

Forbindelse	HSV-1 (WAL)					HSV-2 (333)				
	Klinisk bedømmelse på dag nr.									
	7	8	9	10	11	7	8	9	10	11
Placebo	2	2	2	2	2	3	3	3	2R	2R
"Acyclovir"	2	1	2	1	1	-	-	-	-	-
C ₄	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-
C ₇	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-
C ₈	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
D ₅	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
D ₈	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D ₁₀	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
D ₁₃	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
D ₁₆	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-
D ₁₇	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
D ₁₉	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
D ₂₀ (OH)	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
D ₂₄	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
D ₂₇	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
D ₃₀	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
D ₃₀ (OH)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

Følgende symboler betyder:

- samme udseende som ikke-inficerede dyr, 1 svag erytem, 2 erytem, 3 erytem + kraftigt ekssudat, R urin-retention.

II Anti-virusaktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen over for influenza A/Bangkok/79 virusinfektion hos mus.

Man opdelte en gruppe mus af typen Swiss A fra en lukket
5 koloni ved Sheffield universitetet med alderen 4-5 uger
og en legemsvægt på ca. 15-20 g i grupper på hver 25.
Grupperne blev inokuleret daglig i 6 dage intraperitonealt med forbindelserne, som skulle afprøves, i et
rumfang på 0,2 ml. Alle forbindelserne blev opløst i
10 phosphatbufferet saltopløsning (PBS) indeholdende 0,2% carboxymethylcellulose og 0,2% "Tween 80". 24 timer efter
denne første indgivelse af lægemidler blev alle musene
inokuleret igennem næsen med $10^{5,0}$ EID₂₀ af influenza A
virus i et rumfang på 0,05 ml PBS. 3 mus fra hver gruppe
15 blev dræbt med daglige intervaller igennem 5 dage efter
inokulering med virus. Lungerne blev udtaget, separat
formalet i PBS indeholdende 2,0% bovint serumalbumin til
dannelse af en 40% suspension, centrifugeret ved 2000 o/m
i 10 minutter, og supernatantvæsken blev titreret for in-
20 fektionsindhold ved den såkaldte allantoin-på-skål (AOS)
metode. Efter afslutningen af undersøgelsen ved dag 15
blev de tilbageværende 10 dyr i hver gruppe dræbt, og
lungerne blev bedømt for graden af konsolidation. For-
udgående bedømmelser havde vist, at den foretrukne intra-
25 peritoneale dosering for hver af de afprøvede forbindelser
var omkring 1 mg/kg, så man anvendte dette tal i det fore-
liggende eksperiment.

Idet man anvendte den ovenfor skitserede eksperiment-frem-
gangsmåde gav man 15 grupper på hver 25 dyr en af forbin-
30 delserne ifølge opfindelsen ved intraperitoneal indgift

(i.p.) i en koncentration på 1,0 mg/kg i et rumfang på 0,2 ml phosphatbuffer saltopløsning (PBS) indeholdende 0,2% carboxymethylcellulose og 0,2% "Tween 80". En kontrolgruppe af mus fik kun indgivet bufferen. Forbindelserne blev indgivet en gang om dagen i 6 dage fra 24 timer forud for infektionen med influenza A/Bangkok/79 virus.

I tabel 2 er i den venstre del vist de opnåede titerværdier for virus, som var tilstede i lungerne fra dag 1 - 5 efter infektionen med virus. For ubehandlede mus forøgedes titerværdien for virus til maksimum på $10^{2,5}$ $10^{2,9}$ EBID₅₀/ml på dag 2 og 3 efter inokuleringen. Efter dette tidspunkt aftog titerværdierne; men ved dag 5 var den gennemsnitlige titerværdi for virus tilstede i lungen $10^{1,8}$ EBID₅₀/ml.

Omfanget af lunge-konsolidation efter infektionen af muse-
ne med influenza virus A/Bangkok/79 blev målt. Lungerne fra hvert dyr blev bedømt med værdien 1 (25% konsolidation), (25-50% konsolidation), 3 (50-75% konsolidation) og 4 (fuldstændig konsolidation); og den gennemsnitlige vurdering for hver gruppe af dyr er vist på tabel 2 i den højre del. For kontrolmusene var lunge-konsolidationen mellem værdierne 2 - 3 med den gennemsnitlige værdi på 2,6.

Konklusion

De opnåede resultater viser, at forbindelserne ifølge opfindelsen i signifikante omfang formindskede ved en koncentration på 1,0 mg/kg indgivet intraperitonealt til mus titerværdierne for virus i lungerne og omfanget af lunge-konsolidation i sammenligning med resultater, som er opnået med kontroldyrene.

Et sammenligneligt eksperiment blev gennemført, men denne gang med peroral indgift af forbindelserne ifølge opfindelsen. Man opnåede tilsvarende resultater i doseringer,

som varierede med den respektive forbindelse, og som var på mellem 15 og 60 mg/kg.

UDFØRELSESFORM - POSOLOGI

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan foreligge i form af creamer eller geler, lotioner og såkaldte "sprays" indeholdende 1-5 vægt-% af den aktive bestanddel opløst i diethylenglycolmonoethylether til lokal anvendelse. Sædvanlig posologi ved behandling af mennesker består af 1 - 4 daglige påføringer.

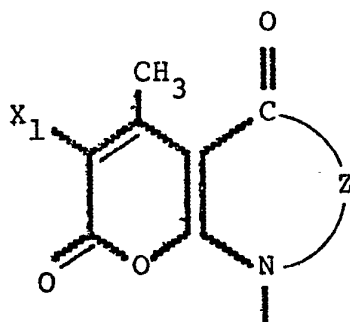
10 Udførelsesformerne til peroral indgift består af tabletter eller gelatinekapsler i enhedsdoseringer indeholdende 100 mg af den aktive bestanddel i kombination med passende bærestof. Posologien per os ved behandling af mennesker er fra 1 - 8 enhedsdoseringer pr. dag.

T A B E L 2

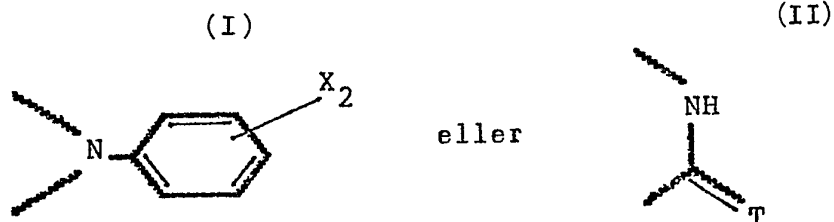
Dage efter infektionen					Forbind- elser Kontrol	Lunge- Konsolidation	
Virus titer i lungerne (EBID ₅₀ /ml) på dag						Område	Gennem- snit
1	2	3	4	5		2-3	2, 6
< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	C ₄	1-3	1,4
< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	C ₇	1-3	1,4
< 0,5	0,6	< 0,5	< 0,5	< 0,5	C ₈	1-2	1,4
< 0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₅	1-3	1,6
< 0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₈	1-2	1,5
< 0,5	< 0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	D ₁₀	1-2	1,2
< 0,5	0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	D ₁₃	1-3	1,3
< 0,5	0,6	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₁₆	1-2	1,6
< 0,5	0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	D ₁₇	1-2	1,6
< 0,5	< 0,5	0,5	< 0,5	< 0,5	D ₁₉	1-2	1,2
< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₂₀ (OH)	1-2	1,2
< 0,5	0,5	0,6	< 0,5	< 0,5	D ₂₄	1-3	1,1
< 0,5	0,6	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₂₇	1-3	1,3
< 0,5	0,6	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₃₀	1-2	1,6
< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	D ₃₀ (OH)	1-3	1,1

P a t e n t k r a v:

1. Heterocycliske pyrano-derivater, k e n d e t e g-
n e t ved, at de har den almene formel R-Y, hvor R betyder



hvor X_1 er H, Cl eller Br, og Z betegner:



5 hvori X_2 er H, Cl eller Br, T er O eller S, og Y betegner en arabinose-, xylose- eller riboserest eller den acetylerede form af en sådan og med enten pyran- eller furan- konfiguration og bundet til R-gruppen på en sådan måde, at der er dannet enten den α - eller β -anomere.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af heterocycliske py-
rano-derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at man ved stuetemperatur, under cirkulation af
nitrogen, i acetonitril omsætter støkiometriske andele
af en forbindelse R - H, hvor R har ovenstående betyd-
ning, og af den pågældende ose-forbindelse i dennes
acetylerede form i nærvær af 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisi-
lazan, trimethylchlorsilan og tintetrachlorid, idet om-

sætningen gennemføres under omrøring i 12-24 timer, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket deacetyleres.

3. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder mindst en forbindelse ifølge krav 1 kombineret med et passende fortyndingsmiddel eller bærestof.
- 5