



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 296 687 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 H 19/048
A 61 K 31/435
A 61 K 31/495
A 61 K 31/53

DEUTSCHES PATENTAMT

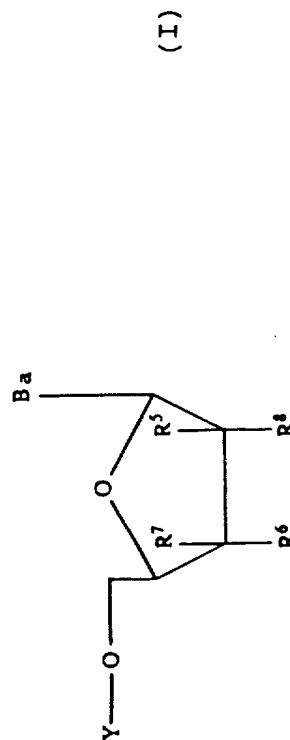
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 H / 342 998 5	(22)	23.07.90	(44)	12.12.91
(31)	P3924424.5	(32)	24.07.89	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Seela, Frank, Prof.; Bourgeois, Werner; Gumbiowski, Rainer; Röling, Angelika; Rosemeyer, Helmut, Dr.; Mertens, Alfred, Dr.; Zilch, Harald, Dr.; König, Bernhard, Dr.; Koch, Edith, Dr., DE
(73) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, W - 6800 Mannheim 31, DE

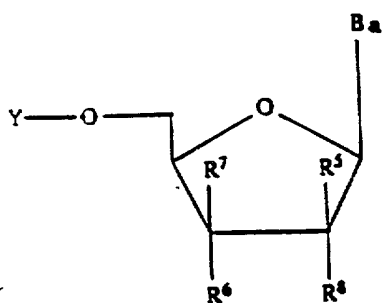
(54) Nucleosid-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft Nucleosid- und Nucleotid-Derivate, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie die Verwendung dieser Nucleosid-Derivate als Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Sequenzierung von Nucleinsäuren. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Nucleosid-Derivate der allgemeinen Formel I, in der Ba eine durch R^1 , R^2 und R^3 substituierte Indolyl- (A), Benzimidazolyl- (B), Pyrrolopyridinyl- (C), Imidazopyridinyl- (D), Triazolopyrimidinyl- (E), Imidazotriazinyl- (F) oder Imidazopyrimidinylgruppe (G) bedeutet, R^1 , R^2 , R^3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine C_1 - C_7 -Alkyl-, C_2 - C_7 -Alkenyl-, Hydroxy-, Mercapto-, C_1 - C_7 -Alkylthio-, C_1 - C_7 -Alkyloxy-, C_2 - C_7 -Alkenyloxy-, $Ar-C_1-C_5$ -alkyl-, $Ar-C_2-C_5$ -alkenyl-, $Ar-C_1-C_5$ -alkyloxy-, $Ar-C_2-C_5$ -alkenyloxy-, Aryloxy-, Nitro-, Amino- C_1 - C_7 -alkyl-, C_1 - C_7 -Alkylamino- C_1 - C_7 -alkyl-, Di- C_1 - C_7 -alkylamino- C_1 - C_7 -alkyl-, Amino-, eine substituierte Aminogruppe $-NHR^4$, bzw. $-N(R^4)_2$, oder eine Iminogruppe $-N=CH-$ R^4 bedeuten, und R^4 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung hat, R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bzw. einer oder zwei der Reste R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine Hydroxy-, Halogen, Cyano-, Azido- oder eine substituierte Aminogruppe $-NHR^4$ bzw. $-N(R^4)_2$ bedeuten, oder R^5 und R^7 zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können, und Y Wasserstoff oder eine C_1 - C_7 -Alkylcarbonyl-, Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe darstellt, wobei „Aryl“ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe und „Hetaryl“ eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeutet, sowie deren mögliche Anomere, N^7 - bzw. N^9 -Regioisomere (Purin-Nomenklatur), Tautomere und Salze, sowie Nucleinsäuren, die Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten. Formel I



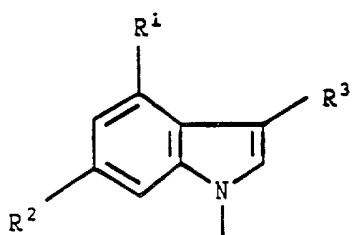
Patentansprüche:

1. Nucleosid-Derivate der allgemeinen Formel I

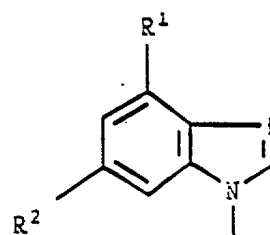


in der

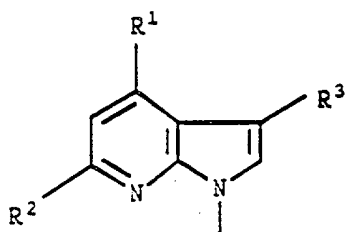
Ba eine Indolyl- (A), Benzimidazolyl- (B), Pyrrolopyridinyl- (C), Imidazopyridinyl- (D), Triazolopyrimidinyl- (E), Imidazotriazinyl- (F) oder Imidazopyrimidinylgruppe (G) bedeutet, wobei



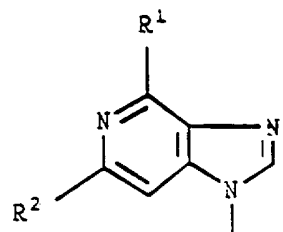
(A)



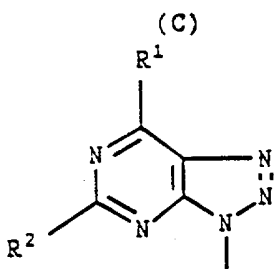
(B)



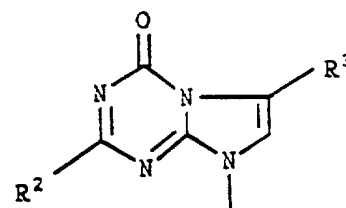
(C)



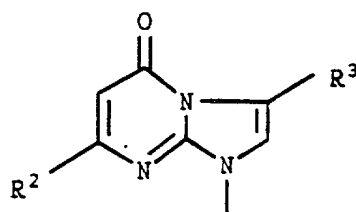
(D)



(E)



(F)



(G)

R^1, R^2, R^3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine C_1 - C_7 -Alkyl-, C_2 - C_7 -Alkenyl-, Hydroxy-, Mercapto-, C_1 - C_7 -Alkylthio-, C_1 - C_7 -Alkyloxy-, C_2 - C_7 -Alkenyloxy-, Ar- C_1 - C_5 -alkyl-, Ar- C_2 - C_5 -alkenyl-, Ar- C_1 - C_5 -alkyloxy-, Ar- C_2 - C_5 -alkenyloxy-, Aryloxy-, Nitro-, Amino- C_1 - C_7 -alkyl-, C_1 - C_7 -Alkylamino- C_1 - C_7 -alkyl-, Di- C_1 - C_7 -alkylamino- C_1 - C_7 -alkyl-, Amino-, eine substituierte Aminogruppe- NHR^4 - bzw. $-N(R^4)_2$, oder eine Iminogruppe $-N=CH-R^4$ bedeuten, wobei R^4 eine C_1 - C_7 -Alkyl-, C_2 - C_7 -Alkenyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_7 -alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkenyl-, C_1 - C_7 -Alkoxy- C_1 - C_7 -alkyl-, Halogen- C_1 - C_7 -alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_7 -alkyl-, Ar- C_1 - C_5 -alkyl-, Ar- C_2 - C_5 -alkenyl-, Hetaryl- C_1 - C_5 -alkyl- oder Hetaryl- C_2 - C_5 -alkenylgruppe, wobei der Aryl- bzw. Hetarylteil ein-, zwei- oder dreifach durch C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder R^4 eine Amino- C_1 - C_7 -alkyl-, C_1 - C_7 -Alkylamino- C_1 - C_7 -alkyl- oder Di- C_1 - C_7 -alkylamino- C_1 - C_7 -alkylgruppe bedeuten kann und im Fall der $-NHR^4$ - und $-N=CH-R^4$ -Gruppe, R^4 zusätzlich eine Amino-, C_1 - C_7 -Alkylamino-, Di- C_1 - C_7 -alkylamino- oder C_1 - C_7 -Alkoxygruppe sein kann, oder im Fall der $N(R^4)_2$ -Gruppe die beiden Stickstoffsubstituenten R^4 zusammen eine C_1 - C_7 -Alkylidengruppe bilden, die ihrerseits durch eine C_1 - C_7 -Alkoxy-, C_1 - C_7 -Alkylamino- oder Di- C_1 - C_7 -Alkylaminogruppe substituiert sein kann,

R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bzw. einer oder zwei der Reste R^5, R^6, R^7 und R^8 eine Hydroxy-, Halogen-, Cyano-, Azido- oder eine substituierte Aminogruppe $-NHR^4$ bzw. $-N(R^4)_2$ bedeuten, oder R^5 und R^7 zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können, und Y Wasserstoff oder eine C_1 - C_7 -Alkylcarbonyl-, Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe darstellt, wobei „Aryl“ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe und „Hetaryl“ eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten soll, mit der Maßgabe, daß

- a) für den Fall, daß R^6 eine Hydroxygruppe ist, R^8 nicht ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe sein kann,
- b) für den Fall, daß Ba die Gruppe (B) ist, R^6 nicht eine Halogen- oder Azidogruppe sein kann,
- c) für den Fall, daß Ba die Gruppe (D) und R^2 Wasserstoff ist, R^1 nicht eine Chlor- oder Aminogruppe und R^6 nicht ein Wasserstoff- oder Chloratom sein können, und
- d) für den Fall, daß Ba die Gruppe (E) und R^1 die Aminogruppe ist, R^5 und R^7 gemeinsam keine Bindung darstellen können,

sowie deren mögliche α - oder β -Anomere, N^7 -, N^8 - oder N^9 - Regioisomere (Purin-Nomenklatur), Tautomere und Salze, sowie Nucleinsäuren, die Verbindungen der Formel I als Bausteine enthalten.

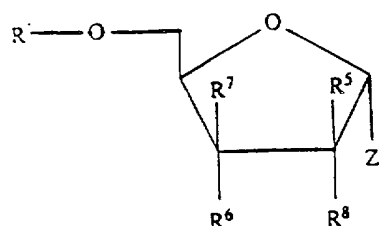
2. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 Wasserstoff, eine Amino-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Halogen- oder Nitrogruppe, R^2 Wasserstoff oder eine Halogen- oder Aminogruppe, R^3 Wasserstoff und R^5 - R^8 Wasserstoff oder R^5 und R^7 gemeinsam eine Bindung bilden.
3. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (A) ist, R^1 eine Amino- oder Nitrogruppe und R^2, R^3, R^5 - R^8 jeweils ein Wasserstoffatom, bzw. R^5 und R^7 zusammen auch eine Bindung darstellen.
4. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (B), und R^1, R^2 und R^5 - R^8 ein Wasserstoffatom bedeuten.
5. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (C) und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Amino- oder Nitrogruppe, und R^2, R^3, R^5 - R^8 jeweils ein Wasserstoffatom und R^5 und R^7 zusammen auch eine Bindung bedeuten.
6. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (D) und R^1 eine Amino- oder Chlorgruppe und R^2, R^5 - R^8 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.
7. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (E) und R^1 eine Amino- oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppe und R^2 und R^5 - R^8 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.
8. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (F) und R^2 Wasserstoff oder eine Aminogruppe und R^3, R^5 - R^8 ein Wasserstoffatom bedeuten.
9. Nucleoside der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ba die Gruppe (G) und R^2 Wasserstoff oder eine Amino- oder Chlorgruppe und R^3, R^5 - R^8 ein Wasserstoffatom bedeuten.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1-9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel II,



(II)

in der

Ba die oben angegebene Bedeutung hat, und X ein Wasserstoffatom oder eine Alkalimetallgruppe, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

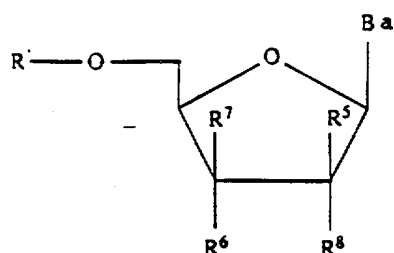
in der

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung hat,

R' eine Sauerstoffschutzgruppe und

Z eine reaktive Gruppe bedeuten

zu Verbindungen der Formel IV



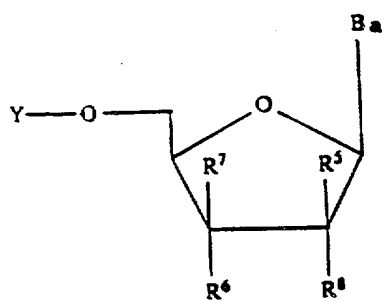
(IV)

in der

Ba, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschutzgruppen abspaltet und danach gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektivem Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Halogen, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeutet, überführt oder in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Wasserstoff bedeutet, desoxygeniert oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Aminogruppe bedeutet, überführt und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1–9 bei der DNA-Sequenzierung.
12. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1–9 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.
13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1–9 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.
14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1–9 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe, mit der Maßgabe, daß a) R₆ auch eine Halogen-, Azido- oder Aminogruppe sein kann, wenn Ba die Gruppe (B) ist, und b) R₁ und Chlor oder Amino und R₆ Wasserstoff oder Chlor sein kann, wenn Ba die Gruppe (D) und R₂ Wasserstoff ist.

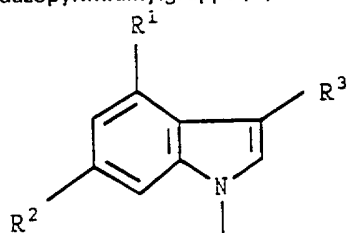
Die Erfindung betrifft Nucleosid- und Nucleotid-Derivate, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, die Verwendung dieser Nucleosid-Derivate als Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Sequenzierung von Nucleinsäuren. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Nucleosid- und Nucleotid-Derivate der allgemeinen Formel I



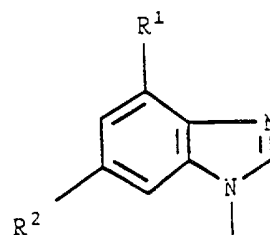
(I)

in der

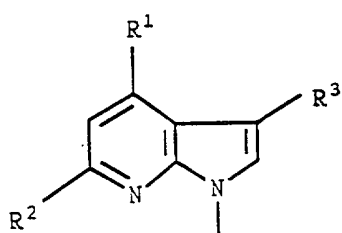
Ba eine Indolyl- (A), Benzimidazolyl- (B), Pyrrolopyridinyl- (C), Imidazopyridinyl- (D), Triazolopyrimidinyl- (E)-, Imidazotriazinyl- (F) oder Imidazopyrimidinylgruppe (G) bedeutet,



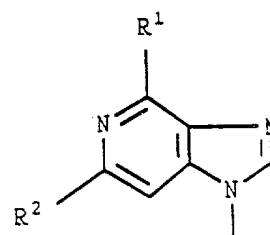
(A)



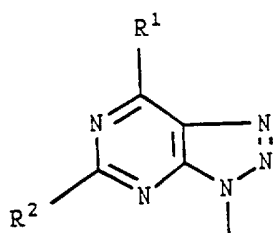
(B)



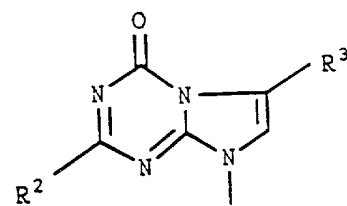
(C)



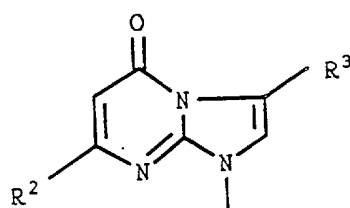
(D)



(E)



(F)



(G)

wobei

R^1, R^2, R^3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine C_1-C_7 -Alkyl-, C_2-C_7 -Alkenyl-, Hydroxy-, Mercapto-, C_1-C_7 -Alkylthio-, C_1-C_7 -Alkyloxy-, C_2-C_7 -Alkenyloxy-, $Ar-C_1-C_5$ -alkyl-, $Ar-C_2-C_5$ -alkenyl-, $Ar-C_1-C_5$ -alkyloxy-, $Ar-C_2-C_5$ -alkenyloxy-, Aryloxy-, Nitro-, Amino- C_1-C_7 -alkyl-, C_1-C_7 -Alkylamino- C_1-C_7 -alkyl-, Di- C_1-C_7 -alkylamino- C_1-C_7 -alkyl-, Amino-, eine substituierte Aminogruppe- NHR^4 , bzw. $-N(R^4)_2$, oder eine Iminogruppe $-N=CH-R^4$ bedeuten, wobei R^4 eine C_1-C_7 -Alkyl-, C_2-C_7 -Alkenyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- C_1-C_7 -alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkenyl-, C_1-C_7 -Alkoxy- C_1-C_7 -alkyl-, Halogen- C_1-C_7 -alkyl-, Hydroxy- C_1-C_7 -alkyl-, $Ar-C_1-C_5$ -alkyl-, $Ar-C_2-C_5$ -alkenyl-, Hetaryl- C_1-C_5 -alkyl- oder Hetaryl- C_2-C_5 -alkenylgruppe, wobei der Aryl- bzw. Hetarylteil ein-, zwei- oder dreifach durch C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann, oder R^4 eine Amino- C_1-C_7 -alkyl-, C_1-C_7 -Alkylamino- C_1-C_7 -alkyl- oder Di- C_1-C_7 -alkylamino-, Di- C_1-C_7 -alkylamino- oder C_1-C_7 -Alkoxygruppe sein kann, oder im Fall der $N(R^4)_2$ -Gruppe die beiden Stickstoffsubstituenten R^4 zusammen eine C_1-C_7 -Alkylidengruppe bilden, die ihrerseits durch eine C_1-C_7 -Alkoxy-, C_1-C_7 -Alkylamino- oder Di- C_1-C_7 -Alkylaminogruppe substituiert sein kann, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bzw. einer oder zwei der Reste R^5, R^6, R^7 und R^8 eine Hydroxy-, Halogen-, Cyano-, Azido- oder eine substituierte Aminogruppe- NHR^4 bzw. $-N(R^4)_2$ bedeuten, oder R^5 und R^7 zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können, und

Y Wasserstoff oder eine C_1-C_7 -Alkylcarbonyl-, Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe darstellt,

wobei „Aryl“ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe und „Hetaryl“ eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten soll, mit der Maßgabe, daß

- für den Fall, daß R^6 eine Hydroxygruppe ist, R^8 nicht ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe sein kann,
- für den Fall, daß Ba die Gruppe (B) ist, R^6 nicht eine Halogen- oder Azidogruppe sein kann,
- für den Fall, daß Ba die Gruppe (D) und R^2 Wasserstoff ist, R^1 nicht eine Chlor- oder Aminogruppe und R^6 nicht ein Wasserstoffatom oder Chloratom sein können, und

- für den Fall, daß Ba die Gruppe (E) und R^1 die Aminogruppe ist, R^5 und R^7 gemeinsam keine Bindung darstellen können, sowie deren mögliche α - oder β -Anomere, N^7 -, N^8 - oder N^9 -Regioisomere (Purin-Nomenklatur), Tautomere und Salze, sowie Nucleinsäuren, die Verbindungen der Formel I als Bausteine enthalten.

Ähnliche Verbindungen der Formel I sind aus EP-A-286,028 bekannt. Die vorliegenden erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich strukturell von den bekannten Verbindungen durch die in der Definition von Ba angegebenen Basen. Weiterhin weisen sie überraschende und überlegene Eigenschaften bzgl. der Verwendung als Arzneimittel auf.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind überwiegend neue Verbindungen.

Aus dem Stand der Technik sind bereits eine Vielzahl von Ribofuranosyl-Derivaten ($R^6=R^8=OH$) sowie die entsprechenden 2'-Desoxy-ribofuranosyl-Derivate ($R^6=OH$; $R^8=H$) bekannt, die jedoch durch den Disclaimer a) nicht von der vorliegenden Erfindung umfaßt werden.

Aus der Literatur bekannt (Bioorg. Khim. 13, 1375, 1987) sind ferner im Basenteil unsubstituierte Benzimidazole (Basentyp B), die im Zuckerteil in 3'-Stellung Halogen-, Azido- und Aminoreste enthalten und als Triphosphate hinsichtlich ihrer Substratspezifität für die DNA-Biosynthese in vitro untersucht wurden. Die Synthese der entsprechenden Nucleoside wurde ebenfalls publiziert (Z. Chem. 25, 180, 1985 und Synthesis 410, 1985). Diese Verbindungen werden durch den Disclaimer b) vom Stoffanspruch nicht umfaßt. Von den 3-Deazapurin-Nucleosiden (Purin-Nomenklatur; Basentyp D) ist die Synthese von Derivaten bekannt, die in 6-Stellung Chlor oder eine Aminogruppe enthalten und in der Ribose in 3'-Stellung durch Wasserstoff oder ein Chloratom substituiert sind (Nucleic Acids Res., 15, 1121, 1987 und Nucleosides Nucleotides 3, 413, 1984). Diese Verbindungen werden durch den Disclaimer c) vom Stoffanspruch nicht umfaßt. Eine pharmakologische Wirkung dieser Verbindungen ist nicht beschrieben. In US-A-3,817,982 ist ein 8-Aza-6-amino-purin-Derivat (Basentyp E) mit einem 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxyribose-Res beschrieben, das Verwendung als Antibiotikum, Virustatikum und bei DNA-Replikations-Studien finden kann. Diese Verbindungen werden durch den Disclaimer d) vom Stoff- und Arzneimittelanspruch nicht umfaßt.

Ferner sind bereits einige Verbindungen der Formel I literaturbekannt, in denen Y ein Wasserstoffatom (Nucleoside) oder eine Alkylcarbonylgruppe bedeutet, und entweder R^6 und R^8 gleichzeitig Hydroxy (Ribose-Derivate), oder R^6 Hydroxy und R^8 ein Wasserstoffatom (2'-Desoxyribose-Derivate) darstellen. Diese Verbindungen sind durch den Disclaimer a) vom Stoffanspruch ausgenommen. Das gleiche trifft zu für die aus EP-A-0,038,569 bekannten 2'-Desoxyribofuranosyl-nucleoside mit dem Basentyp (D), die eine entzündungshemmende Wirkung besitzen.

Außerdem sind aus EP-A-0,043,722 β -D-Arabinofuranosyl-nucleoside mit dem Basentyp (D) als antivirale Mittel bekannt. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Furanosyl-Derivate, in denen R^5 und R^6 jeweils eine Hydroxygruppe und R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet. Aufgrund des Disclaimers a) werden diese Derivate von den Ansprüchen nicht umfaßt.

Für den Fall, daß Ba den Basentyp (B) oder (D) darstellt, so sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung die N^7 - und N^9 -Regioisomere, und für den Fall, daß Ba eine Triazolopyrimidingruppe (Basentyp E), auch die entsprechenden N^7 -, N^8 - oder N^9 -Regioisomere. Die Trennung der verschiedenen Regioisomere erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie zum Beispiel durch Säulenchromatographie.

Die „Alkyl-“ oder „Alkenyl“-teile in der Definition der Substituenten R^1, R^2, R^3 und R^4 können geradkettig oder verzweigt sein und 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthalten.

Ganz besonders bevorzugt sind die Methyl- und die Ethylgruppe, für R^4 außerdem noch die Propyl- und Isobutylgruppe.

Unter Halogen in der Definition der Substituenten $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$ und R^8 werden Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden, besonders bevorzugt ist das Fluor- und Chloratom.

Die in den Definitionen der Substituenten R^1, R^2, R^3 oder R^4 vorkommenden Aralkyl-, Hetarylalkyl- bzw. Aralkoxy-Reste enthalten vorzugsweise eine Alkylkette mit 1-5, bzw. 1-3 Kohlenstoffatomen, die ein- oder zweifach mit einem aromatischen Rest, beispielsweise Phenyl- oder Naphthylrest, substituiert ist. Die Arylteile der zuvor genannten Aralkyl-, Aralkoxy- oder Hetarylalkylgruppen können ihrerseits ein-, zwei- oder dreifach durch eine Alkyl-, Hydroxy-, Halogen- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1-6, bevorzugt 1-3 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Als Aralkylgruppe ist besonders bevorzugt die Benzyl- und Hetaryl-methylgruppe.

Als Aryloxy-Reste in der Definition der Substituenten R^1, R^2 und R^3 sind besonders Phenyl- oder Aryloxy-Reste bevorzugt, die gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch weitere Substituenten, wie beispielsweise Nitro-, Alkyl- und Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Alkyl- und Alkoxygruppen 1-6 Kohlenstoffatome enthalten können.

Unter „Aryl“ sollen die Phenyl- und Naphthylgruppe verstanden werden. Die „Hetaryl“-gruppen sind vorzugsweise die Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe.

Die in der Definition der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 vorkommende Aminogruppe, die gegebenenfalls ein- oder zweifach durch R^4 substituiert sein kann, enthält als mögliche Substituenten vorzugsweise Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Alkoxyalkyl-, Halogenalkyl-, Aryl- und Di-alkylaminoalkylgruppen, wobei die Alkyl- und Alkenylteile der vorgenannten Gruppen vorzugsweise 1–5, bzw. 1–3 Kohlenstoffatome enthalten.

Die beiden Stickstoffsubstituenten R^4 können auch zusammen einen Alkylden, vorzugsweise einen Methyliden-Rest darstellen, der seinerseits durch Alkoxy oder durch substituierte Aminogruppen substituiert sein kann. Ein ganz bevorzugter Substituent dieser Art ist die Dimethylaminomethyliden-Gruppe.

Die Monophosphatgruppe ist die Gruppe $-PO(OH)_2$, die Diphosphatgruppe, die Gruppe $-P_2O_3(OH)_3$ und die Triphosphatgruppe bedeutet die Gruppe $-P_3O_5(OH)_4$.

Als mögliche Salze kommen vor allem Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Phosphatgruppen in Frage. Als Alkalisalze sind Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt. Als Erdalkalisalze kommen insbesondere Magnesium- und Calciumsalze in Frage. Unter Ammoniumsalzen werden erfindungsgemäß Salze verstanden, die das Ammoniumion enthalten, das bis zu vierfach durch Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder/und Arylreste, bevorzugt Benzylreste, substituiert sein kann. Die Substituenten können hierbei gleich oder verschieden sein. Die Salze der Phosphate können auf bekannte Weise in die freien Säuren überführt werden.

Die Verbindungen der Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geeigneten Säuren in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, die als Glyceropentofuranoside bezeichnet werden, insbesondere deren Didesoxy-, Didesoxy-didehydro- und Didesoxy-3'-Fluor-Derivate. In diesem Sinne kommen die folgenden Bedeutungen von R^5 – R^8 in Frage: R^5 stellt vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom dar, R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, oder R^5 und R^7 bilden gemeinsam eine Bindung. R^6 und R^8 bedeuten insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine Fluoro- oder Azidogruppe.

Für R^1 – R^3 und R^5 – R^8 kommen insbesondere die folgenden Gruppen in Frage: für R^1 Wasserstoff, Amino, Chlor, C_1 – C_6 -Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Nitro; für R^2 Wasserstoff oder Amino; für R^3 Wasserstoff; für R^5 – R^8 Wasserstoff bzw. R^5 und R^7 bilden gemeinsam eine Bindung (2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-ribofuranosyl-Derivate).

In Abhängigkeit vom Basentyp (A)–(G) kommen für die Reste R^1 – R^8 vor allem die folgenden Gruppen bevorzugt in Frage:

Wenn Ba die Gruppe (A) ist, dann bedeutet R^1 vorzugsweise eine Amino- oder Nitrogruppe und R^2 , R^3 , R^5 – R^8 jeweils ein Wasserstoffatom, bzw. R^5 und R^7 zusammen auch eine Bindung.

Wenn Ba die Gruppe (B) ist, dann bedeuten R^1 – R^3 und R^5 – R^8 vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Wenn Ba die Gruppe (C) ist, dann bedeutet R^1 vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Amino- oder Nitrogruppe, und R^2 , R^3 , R^5 – R^8 jeweils ein Wasserstoffatom, bzw. R^5 und R^7 zusammen auch eine Bindung.

Wenn Ba die Gruppe (D) ist, dann bedeutet R^1 vorzugsweise eine Amino- oder Chlorgruppe und R^2 , R^3 , R^5 – R^8 jeweils ein Wasserstoffatom.

Wenn Ba die Gruppe (E) ist, dann bedeutet R^1 vorzugsweise eine Amino- oder C_1 – C_6 -Alkoxygruppe und R^2 , R^5 – R^8 jeweils ein Wasserstoffatom.

Wenn Ba die Gruppe (F) ist, dann bedeutet R^2 vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe und R^3 , R^5 – R^8 vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Wenn Ba die Gruppe (G) ist, dann bedeutet R^2 vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Amino- oder Chlorgruppe und R^3 , R^5 – R^8 ein Wasserstoffatom.

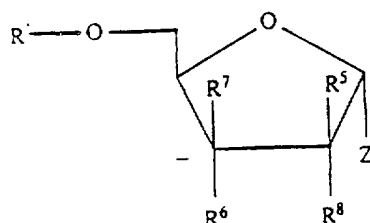
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Analogie zu bekannten, verwandten Verbindungen hergestellt werden. Als besonders zweckmäßig hat sich zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ein Verfahren erwiesen, bei dem man eine Verbindung der Formel II



(II)

in der

Ba die oben angegebene Bedeutung hat, und X Wasserstoff oder eine Alkalimetallgruppe, wie z. B. Lithium oder Natrium bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

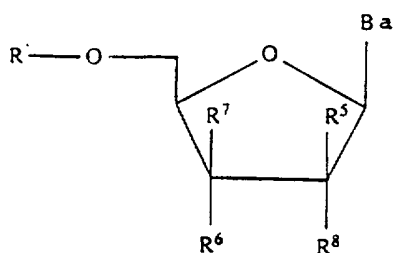
in der

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

R' eine Sauerstoffschutzgruppe und

Z eine reaktive Gruppe bedeutet,

zu einer Verbindung der Formel IV



(IV)

in der

Ba, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschutzgruppen abgespalten und danach gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektiven Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Halogen oder eine Cyano- oder Azidogruppe bedeutet, überführt oder in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Wasserstoff bedeutet, desoxygeniert, oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Aminogruppe bedeutet, reduziert und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

Die Verbindungen der Formel II werden mit den Verbindungen der Formel III umgesetzt, besonders vorteilhaft unter Phasentransferbedingungen. Unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse werden die Basen der Formel II in ein entsprechendes Anion überführt, beispielsweise durch 50%ige wäßrige Natronlauge. Das so entstandene Anion wird durch einen Phasentransferkatalysator, beispielsweise Tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amin, hydrophobiert und in die organische Phase transportiert, in der es mit der reaktiven Verbindung der Formel III abreagiert.

Als reaktive Gruppen Z in den Verbindungen der allgemeinen Formel III kommen vorzugsweise Halogen, Acetoxy und Alkoxygruppen in Frage. Die Hydroxygruppen des Zuckerrestes werden bei dieser Umsetzung in üblicher Weise durch dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppen, beispielsweise Toluoyl-, Benzoyl-, Tetrahydropyran- oder Acetylgruppen, geschützt. Die Sauerstoffschutzgruppen können nach beendeter Umsetzung in bekannter Weise unter alkalischen Bedingungen wieder abgespalten werden, zweckmäßigerweise verwendet man eine 1M methanolische Methanolatlösung. Es kann zweckmäßig sein, auch die Reste R¹, R² und R³ während der Reaktion durch geeignete Schutzgruppen geschützt zu halten.

Eine weitere vorteilhafte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV stellt das Fest-Flüssig-Phasentransfer-Verfahren unter Verwendung von festem, pulverförmigem Kaliumhydroxid, dem oben genannten Kryptanden, sowie den Verbindungen der Formeln II und III in einem aprotischen Lösungsmittel dar.

Verbindungen der Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Halogen oder eine Azidogruppe bedeutet, werden vorzugsweise hergestellt, indem man von Verbindungen der Formel I ausgeht, in denen R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Hydroxygruppe darstellt. Die Hydroxygruppe in 5'-Stellung wird zunächst selektiv geschützt. Auch hierzu stehen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise hat sich in der Nucleotidchemie die 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylgruppe bewährt. Diese kann nach erfolgter Umsetzung wieder leicht durch milde Säurehydrolyse abgespalten werden, während die ebenfalls säurelabile glycosidische Bindung unter diesen Bedingungen nicht hydrolysiert wird. Die Umsetzung des zu schützenden Nucleosids mit dem Sauerstoffschutzgruppenreagenz für die 5'-Hydroxygruppe wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, zweckmäßigerweise getrocknetem Pyridin, mit einem leichten Überschuß des Sauerstoffschutzgruppenreagenzes sowie gegebenenfalls einer geeigneten Hilfsbase, beispielsweise N-Ethyl-diisopropylamin, durchgeführt.

Die so geschützte Verbindung der Formel I wird mit einem Halogenid, zweckmäßigerweise einem Alkalihalogenid oder einem organischen Halogenid, bzw. mit einem Azid, zweckmäßigerweise mit einem Alkylazid, wie z.B. Lithiumazid in allgemein bekannter Weise umgesetzt. Die OH-Gruppe am C-2'- oder C-3'-Atom wird dabei nucleophil durch das Halogenid bzw. Azid substituiert.

Verbindungen der Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Hydroxygruppe bedeuten, können auch nach vorherigem Schutz der 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise, nach bekannten Methoden desoxygeniert werden, wobei Verbindungen der Formel I entstehen, in denen R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ Wasserstoff bedeuten. Hierzu wird die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁵, R⁶, R⁷ oder R⁸ eine Hydroxygruppe vorstellt und bei der die 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise geschützt worden ist und auch sonstige funktionelle Reste Schutzgruppen tragen, zunächst in ein 2'- oder 3'-o-Thiocarbonylderivat überführt, welches anschließend mit Tributylzinnhydrid radikalisch reduziert wird. Solche Methoden zur Desoxygenierung von 2'-Desoxynucleosiden zu 2'- und 3'-Didesoxynucleosiden sind dem Fachmann bekannt. Als besonders günstig hat sich die Methode der Barton-Desoxygenierung erwiesen (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I [1975] 1574).

Verbindungen der Formel I, in denen R⁵ und R⁷ eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen, können in Analogie zu bekannten verwandten Verbindungen (Robins, Hansske Tetrahedron Letters, 25, 367, 1984 und hierin zitierte Literatur) hergestellt werden. Als besonders zweckmäßig hat sich zur Herstellung dieser Verbindungen ein Verfahren erwiesen, bei dem man die entsprechenden Ribosen mit Acetoxyisobutyrylbromid umsetzt und die entstandenen Isomeren anschließend mit einem Reduktionsmittel wie z.B. dem Zink/Kupfer-Paar oder ähnlichen Reduktionsmitteln reduziert und aus dem erhaltenen Rohprodukt nach Abspaltung der Schutzgruppe unter alkalischen Bedingungen die 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-Derivate erhält.

Neben diesem Verfahren sind in der Literatur weitere Verfahren zur Didesoxygenierung und gleichzeitigen Einführung der Doppelbindung beschrieben (vgl. Jain et al. J. Org. Chem. 39, 30, 1974; Robins et al. JACS 98, 8204 und 8213, 1976; Adachi et al. J. Org. Chem. 44, 1404, 1979; Mengel et al. Tetrah. Lett. 4203, 1977; Classon et al. Acta Chem. Scand. B 36, 251, 1982; Chu et al. J. Org. Chem. 54, 2217, 1989). Weiterhin können diese Verbindungen aus entsprechenden 2'-Desoxyribosen nach bekannten Verfahren (vgl. Horwitz et al. JACS 86, 1896, 1964; McCarthy et al. JACS 88, 1549, 1966; Samukov et al. Biorg. Khim. 9, 52, 1982) der Monodesoxygenierung unter gleichzeitiger Einführung der Doppelbindung hergestellt werden. Ein weiterer Weg zur Herstellung dieser Verbindungen ist die Umsetzung einer 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydroribose mit einem entsprechend

substituierten Basenderivat Ba, wie sie einem Fachmann aus der Literatur (vgl. z.B. EP-A-0,286,028) bekannt ist. Verbindungen der Formel I, in denen R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 eine Aminogruppe bedeutet, werden zweckmäßigerweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formel I, in denen dieser Rest R^5 , R^6 , R^7 oder R^8 eine Azidogruppe darstellt, reduziert. Diese Reduktion der Azidogruppe zur Aminogruppe kann nach verschiedenen, allgemein bekannten Methoden erfolgen. Besonders vorteilhaft hat sich die Reduktion mit Wasserstoff an einem Palladium-Kohlekatalysator erwiesen.

Die Phosphatgruppen werden in Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise eingeführt. Die Monophosphate erhält man beispielsweise, indem man Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, mit Phosphoroxychlorid in Trimethylphosphat phosphoryliert. Die auf diesem Wege erhaltenen Triethylammoniumsalze können in bekannter Weise in andere Salze durch Umsalzen überführt werden. Die Di- bzw. Triphosphate werden nach bekannten Methoden, vorzugsweise aus den Monophosphaten durch Umsetzung mit o-Phosphaten bzw. Pyrophosphaten erhalten. Ihre verschiedenen Salze können ebenfalls nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannte Verbindungen oder können in Analogie zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. Derartige Herstellungsverfahren sind beispielsweise beschrieben in Chem. Ber. 110 (1977) 1462, J. Chem. Soc. 1960, 131 bzw. Tetrahedron Lett. 21 (1980) 3135.

Auch die Verbindungen der Formel III sind zum Teil bekannte Verbindungen. Bisher nicht beschriebene Verbindungen können in völliger Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung einer solchen Verbindung ist beispielsweise beschrieben in Chem. Ber. 93 (1960) 2777 bzw. Synthesis 1984, 961.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere eignen sie sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z.B. das Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papova-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV-I und -II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 oder -2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retro-viralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden, generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS- verwandten Komplexes (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren auf der Stufe der virusspezifischen DNA- bzw. RNA-Transkription hemmen. Die Substanzen können speziell über die Inhibierung des Enzyms Reverse Transkriptase oder über einen Kettenabbruch der wachsenden DNA-Kette die Vermehrung von Retroviren beeinflussen (vgl. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 bzw. Nature 325, 773 1987). Von besonderem therapeutischem Interesse ist die Hemmwirkung auf das HIV-Virus, dem Verursacher der Immunschwäche-Erkrankung AIDS. Zur Behandlung von AIDS ist heute nur 3'-Azido-3'-desoxythymidin (DE-A-3608606) bei AIDS-Patienten zugelassen. Jedoch machen toxische Nebenwirkungen des 3'-Azido-3'-desoxythymidins auf das Knochenmark bei etwa 50% der behandelten Patienten Bluttransfusionen erforderlich. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I lassen sich auch vorteilhaft bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger einsetzen. Besonders die Sequenzierung d(G-C)-reicher DNA-Fragmente wird durch die Bildung von Sekundärstrukturen, die zu einer Bandenkompression im Bereich von d(G-C)-Clustern führen, erschwert. Durch den Ersatz von 2'-Desoxyguanosin-triphosphat oder 2'-Desoxyadenosin-triphosphat durch erfindungsgemäße Verbindungen, in denen R^6 eine Hydroxygruppe vorstellt, wird die Bandenkompression größtenteils behoben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in denen R^6 und R^7 Wasserstoff bedeuten, werden bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger als Kettenterminatoren anstelle der bekannten 2',3'-Didesoxyverbindungen verwendet. Nucleinsäuren, die als Baustein eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (beispielsweise Nucleic Acids Research Vol. 14, Nr. 5, 1986, S. 2319ff.). Sie entstehen aber auch beispielsweise bei der DNA-Sequenzierung. Werden als Bausteine Verbindungen der Formel I verwendet, in welchen R^6 eine Hydroxygruppe bedeutet, so kann eine Nucleinsäure mehrere solcher Bausteine aufweisen; wird als Baustein eine Verbindung der Formel I verwendet, in der R^6 Wasserstoff bedeutet, so kann ein solcher Baustein nur einmal, nämlich am Kettenende eingebaut sein. Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuren sind aus 2 bis 1000, vorzugsweise 8 bis 50 Nucleotidbausteinen aufgebaut. Besonders bevorzugt sind Nucleinsäuren mit 15–30 Nucleotidbausteinen.

Diese Nucleinsäuren können ebenfalls als antivirale Mittel eingesetzt werden. Als sogenannte Anti-sense-Nucleinsäure hybridisiert diese Nucleinsäure mit der ssDNA/RNA des Virus und erschwert die Transkription zur Virus-DNA. Solche Nucleinsäuren können insbesondere als Mittel gegen AIDS verwendet werden, da sie nicht oder nur schwer durch zelleigene Restriktionsenzyme abgebaut werden.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I, ihre pharmakologisch verträglichen Salze oder sie enthaltende Nucleinsäuren in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1–100mg, vorzugsweise 0,2–80mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2–5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1–2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5–1000mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1–3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2–2000mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion ein- bis achtmal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 5–4000mg/Tag normalerweise ausreichen.

Neben den in den Beispielen genannten Verbindungen kommen im Sinne der vorliegenden Erfindung beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

1-(2,3-Didesoxy-3-fluor-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-3-azido-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-diamino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-6-hydroxy-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-hydroxy-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylamino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-dihydroxy-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-hydroxy-6-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methyl-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-chlor-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-mercapto-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylmercapto-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methoxy-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-dimethylamino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-difluoro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-2-azido-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-indol
 1-(2,3-Didesoxy-3-fluor-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-aminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-3-azido-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-aminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-aminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-diaminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-6-hydroxy-benzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-hydroxybenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylaminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-dihydroxybenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-hydroxy-6-aminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methyl-benzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-chlor-benzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-mercaptobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylmercaptobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methoxybenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-dimethylaminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2,2-difluoro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-aminobenzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-benzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-2-azido-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-benzimidazol
 1-(2,3-Didesoxy-3-fluoro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-3-azido-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-diamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-6-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-dihydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-hydroxy-6-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-mercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylmercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-dimethylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,2-difluoro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2-azido-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-3-fluor-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-3-azido-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-diamino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylamino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4,6-dihydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-hydroxy-6-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-chlor-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-mercapto-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methylmercapto-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-methoxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-dimethylamino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2,2-difluoro-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

1-(2,3-Didesoxy-2-azido- β -D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-3-fluoro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-3-azido- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4,6-diamino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-6-hydroxy-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-hydroxy-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-methylamino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4,6-dihydroxy-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-hydroxy-6-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-methyl-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-6-chlor-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-mercapto-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-methylmercapto-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-methoxy-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-dimethylamino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2,2-difluoro- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 1-(2,3-Didesoxy-2-azido- β -D-arabinofuranosyl)-4-amino-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin
 8-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 8-(2,3-Didesoxy-3-fluoro- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 8-(2,3-Didesoxy-3-azido- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 8-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-2-amino-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 8-(2,3-Didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-2-hydroxy-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 1-(2,3-Didesoxy-2,3-didehydro- β -D-glyceropentofuranosyl)-2-chloro-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 1-(2,3-Didesoxy-2,2-difluoro- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 1-(2,3-Didesoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 1-(2,3-Didesoxy-2-azido- β -D-arabinofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

1-(2,3-Didehydro-2,3-didesoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-4-amino-1H-indol

- a) 1-(2-Desoxy-3,5-di-O-(p-toluoxy)- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol
 Zu einer Lösung von 4-Nitroindol (972 mg, 6,0 mmol) in CH_3CN (50 ml) fügt man KOH (838 mg, 15,0 mmol) und TDA-1 (100 mg, 0,31 mmol) hinzu und rührt 15 Min. bei RT (N_2 -Atmosphäre). Nach Zugabe der Halogenose (2,45 g, 6,3 mmol) rührt man weitere 15 Min. bei RT, filtriert, dampft bis zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand über eine kurze Kieselgel-60H-Säule. Eindampfen der Hauptzone und Kristallisation aus Benzol/Cyclohexan (1:2) liefert gelbe Nadeln (2,70 g, 85 %) (82%; N. S. Girgis, H. B. Cottam, and R. K. Robins, J. Heterocycl. Chem. 25, 361 [1988]); $\text{Rf}(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOPAc } 99:1) = 0,6$; $\text{Rf}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,4$.
 $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,37, 2,41$ (2s, 6H, 2CH₃), 2,78 (m, 1H, H-2'b), 3,03 (m, 1H, H-2'a), 4,56 (m, 3H, H-4' und H-5'), 5,74 (m, 1H, H-3'), 6,75 (dd, J = 5,9 Hz u. 7,8 Hz, 1H, H-1'), 7,13 (d, J = 3,1 Hz, H-3), 7,29–7,40 (m, 5H, arom. H), 7,83–8,02 (m, 5H, arom. H und H-6), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-5), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-7).
- b) 1-(2-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol
 Die unter a) erhaltene Verbindung (3,86 g, 7,5 mmol) wird mit MeOH (200 ml) versetzt und zusammen mit NaOMe/MeOH-Lösung (1 M, 15,5 ml) 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel 60 (5 g) dampft man bis zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel 60H (Säule 3x 30 cm, Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 8:1$, $\text{Rf} = 0,3$). Elution der Hauptzone ergibt nach Abdampfen des Lösungsmittels einen gelben Feststoff in 80% Ausbeute. (96%; N. S. Girgis, H. B. Cottam, and R. K. Robins, J. Heterocycl. Chem. 25, 361 [1988]);
 $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,31$ (m, 1H, H-2'b), 2,51 (m, 1H, H-2'a), 3,55 (m, 2H, H-5'), 3,87 (m, 1H, H-4'), 4,40 (m, 1H, H-3'), 4,97 (m, 1H, 5'-OH), 5,36 (m, 1H, 3'-OH), 6,51 (pt, J = 6,5 Hz, 1H, H-1'), 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H-3), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H-6), 8,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H-2), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-5), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-7).
- c) 4-Amino-1-(2-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-indol
 (1,3,7-tridesaza-2'-desoxyadenosin)
 1,0 g der unter b) erhaltenen Verbindung wird in 50 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 100 mg Pd/Kohle (10% Pd) 6 h bei RT und Normaldruck hydriert. Man filtriert, adsorbiert an Kieselgel und chromatographiert an Kieselgel 60 (Säule 15x 3,5 cm). Man erhält einen farblosen Schaum (Ausbeute 70%); (74%, N. S. Girgis, H. B. Cottam, and R. K. Robins, J. Heterocycl. Chem. 25, 361 [1988]).
 $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,17$ (m, 1H, H-2'b), 2,42 (m, 1H, H-2'a), 3,51 (m, 2H, H-5'), 3,79 (m, 1H, H-4'), 4,32 (m, 1H, H-3'), 4,89 (m, 1H, 5'-OH), 5,26 (m, NH₂ und 3'-OH), 6,23 (m, 2H, H-5 und H-1-), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-3), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-7), 6,84 (pt, J = 8,2 Hz, 1H, H-6), 7,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-2).
- d) 4-((Dimethylamino)methylen)amino-1-(2-desoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-1H-indol
 1,54 g (6,21 mmol) der unter c) erhaltenen Verbindung werden in 30 ml trockenem, aminfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 12 ml (68,3 mmol) N,N-Dimethylformamid-diethylacetal versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 h bei 50 °C unter Argon gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Toluol nachgedampft. Chromatographie an Kieselgel 60H (Säule 13x 5 cm, Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 5:1$) liefert 1,28 g (68%) farbloses, schaumiges Produkt; DC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 5:1$): $\text{Rf} = 0,4$.
 $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,19$ (m, 1H, H-2'b), 2,46 (m, 1H, H-2'a), 3,01 (s, 6H, 2CH₃), 3,51 (m, 2H, H-5'2), 3,81 (m, 1H, H-4'), 4,34 (m, 1H, H-3'), 4,89 (m, 1H, 5'-OH), 5,29 (d, J = 4,2 Hz, 1H, 3'-OH), 6,31 (dd, J = 6,2 und 7,6 Hz, 1H, H-1'), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-), 7,43 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H-2), 7,80 (s, 1H, CH).

- e) 4-[[[Dimethylamino)methylen]amino]-1-[2-desoxy-5-O-(tert-butyldiphenylsilyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-1H-indol 1,6g (5,27 mmol) der unter d) erhaltenen Verbindung werden 2× mit Pyridin abgedampft und anschließend in Pyridin (26 ml) gelöst. In der Kälte wird TBDPSiCl (1,63 ml, 6,36 mmol) zutropft und die Lösung 30 min. bei 0°C gerührt. Man läßt auf RT erwärmen und rührt weitere 24 h. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Toluol nachgedampft. UV (MeOH): $I_{\max}(\epsilon) = 200$ (44 200), 298 nm (13 200). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0,87$ (s, 9H, tBu), 2,12 (m, 1H, H-2'b), 2,41 (m, 1H, H-2'a), 2,86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,64 (m, 2H, H-5'a,b), 3,78 (m, 1H, H-4'), 4,33 (m, 1H, H-3'), 5,22 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 3'-OH), 6,20 (pt, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-1'), 6,30 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-3), 6,36 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-), 6,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-6), 7,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-), 7,18 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-2), 7,20–7,50 (m, 10 phenyl-H), 7,64 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).
- $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ (553,78) Ber. C 71,57 H 7,10 N 7,59
Gef. C 71,45 H 7,21 N 7,72
- f) 4-[[[Dimethylamino)methylen]amino]-1-[2-desoxy-5-O-(tert-butyldiphenylsilyl)-3-O-methylsulfonyl-β-D-erythro-pentofuranosyl]-1H-indol 800 mg (1,44 mmol) der unter e) erhaltenen Verbindung werden in CH_2Cl_2 (24 ml) gelöst und die Lösung mit Pyridin (5,5 ml) versetzt. Unter Eiskühlung wird Methansulfonylchlorid (2,17 ml, 28,5 mmol) zutropft und die Mischung bei RT gerührt (4 h). Nach Zugabe von MeOH (6,5 ml) wird mit CHCl_3 (100 ml) verdünnt, und mit 0,1 N HCl und H_2O (je 100 ml) extrahiert. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Nach chromatographischer Aufarbeitung (Kieselgel 60H) erhält man 310 mg (34%) eines farblosen Schaums. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1,02$ (s, 9H, t-Bu), 2,62 (m, 1H, H-2'b), 2,87 (m, 1H, H-2'a), 3,00 (s, 6H, 2 CH_3), 3,32 (s, 3H, SCH_3), 3,82 (m, 2H, H-5'), 4,26 (m, 1H, H-4'), 5,47 (m, 1H, H-3'), 6,40 (dd, $J = 6,1$ und $8,1$ Hz, 1H, H-1'), 6,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-3), 6,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (pt, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-6), 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-), 7,40 (m, arom. H und H-2), 7,64 (m, arom. H), 7,78 (s, $\text{N}=\text{CH}$).
- g) 4-[[[Dimethylamino)methylen]amino]-1-(2,3-didesoxy-2,3-didehydro-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-indol Die unter f) erhaltene Verbindung (420 mg, 0,84 mmol) wird in 50 ml THF gelöst und die Lösung mit 10 ml Bu_4NF (1 M Lösung in THF) versetzt. Man rührt die Lösung 4 h bei 50°C, verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und adsorbiert den Rückstand an Kieselgel 60. Nach Säulenchromatographie (30×3 cm, CHCl_3 -MeOH, [8:2] $R_f = 0,5$) erhält man ein farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,01$ (s, 6H, 2 CH_3), 3,46 (m, 2H, H-2-5'), 4,77 (m, 1H, H-4'), 4,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, 5'-OH), 6,12 (m, 1H, H-2'), 6,49 (m, 3H, H-3' und H-7/H-5 und H-3), 7,00 (m, 2H, H-6 und H-1'), 7,19 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-2), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-5/H-7), 7,81 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).
- h) 4-Amino-(2,3-didehydro-2,3-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-indol Die unter g) erhaltene Verbindung (200 mg) wird in MeOH (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von 20 ml conc. NH_3 (25%) kocht man die Lösung unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 8:2, $R_f = 0,84$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, $R_f = 0,40$). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 5,21$ (s, NH_2), 6,91 (m, H-1'), 7,08 (d, $J = 3,4$ Hz, H-2').

Beispiel 2

1-(2,3-Didehydro-2,3-didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol

- a) 1-[2-Desoxy-5-O-(tert-butyldiphenylsilyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-4-nitro-1H-indol 1,43 g (5,14 mmol) der unter Bsp. 1 b erhaltenen Verbindung werden 2× mit Pyridin abgedampft, in 30 ml Pyridin gelöst, mit 1,57 ml (6,11 mmol) TBDPSiCl in der Kälte versetzt, 30 min bei 0°C gerührt, 24 h bei RT gerührt, Py abgedampft, 2× mit Toluol nachgedampft, an Kieselgel 60 (15 g) adsorbiert. Chromatographie (Säule 20×5 cm), R_f (CH_2Cl_2) = 0,2, gelber Schaum, Ausbeute: 1,73 g (65%). UV (MeOH): $I_{\max}(\epsilon) = 241$ (Sch, 11 900), 338 (4 600), 372 (6 100). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0,96$ (s, 9H, tBu), 2,30–2,64 (m, H-2'a,b), 3,79 (m, 2H, H-5'2), 3,97 (m, 1H, H-4'), 4,53 (m, 1H, H-3'), 5,45 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 3'-OH), 6,55 (pt, $J = 6,4$ Hz, 1H, H-1'), 7,03 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-3), 7,28–7,59 (m, 11 arom. H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-2), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-5), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-7).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ (516,67) Ber. C 67,42 H 6,24 N 5,42
Gef. C 67,56 H 6,23 N 5,39

- b) 1-[2-Desoxy-5-O-(tert-butyldiphenylsilyl)-3-O-methylsulfonyl-β-D-erythro-pentofuranosyl]-4-nitro-1H-indol 800 mg (1,55 mmol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in CH_2Cl_2 (26 ml)/Pyridin (6 ml) gelöst. Man versetzt unter Kühlung mit Methansulfonylchlorid (2,36 ml, 31 mmol), läßt die Mischung langsam auf RT erwärmen und rührt weitere 4 h. Man versetzt mit MeOH (1,7 ml), rührt weitere 15 Min., verdünnt mit CHCl_3 (100 ml) und extrahiert mit 0,1 N HCl und H_2O (je 100 ml). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Das LM wird im Vakuum verdampft. Nach Chromatographie (CH_2Cl_2 , Säule 30×4 cm, R_f 0,5) erhält man einen gelben Schaum (840 mg, 91%). UV (MeOH): $I_{\max}(\epsilon) = 235$ (Sch, 13 300), 270 (Sch, 1 800), 338 (5 300), 365 (6 300), 388 (Sch, 5 100). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1,01$ (s, 9H, t-Bu), 2,83 (m, 1H, H-2'b), 2,98 (m, 1H, H-2'a), 3,36 (s, 3H, S-CH_3), 3,86 (m, 2H, H-5'), 4,34 (m, 1H, H-4'), 5,53 (m, 1H, H-3'), 6,66 (pt, $J = 6,2$ Hz, 1H, H-1'), 7,08 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-3), 7,30–7,62 (arom. H sowie H-6), 7,94 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-2), 8,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5), 8,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ (594,76) Ber. C 60,58 H 5,76 N 4,71 S 5,39
Gef. C 60,45 H 5,76 N 4,74 S 5,54

- c) 1-(2,3-Didehydro-2,3-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol 800 mg (1,35 mmol) der unter b) erhaltenen Verbindung werden in 25 ml THF gelöst, mit 5 ml Bu_4NF (1 M Lsg. in THF) versetzt und die Lösung 2 h bei 50°C unter N_2 -Atmosphäre gerührt. Das LM wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel (Säule $30 \times 3,5$ cm, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1, R_f 0,3) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man nach Abdampfen des LM ein gelbes Öl, das beim Stehenlassen durchkristallisiert. UV (MeOH): $I_{\max}(\epsilon) = 237$ (11 700), 339 (Sch, 4 700), 370 (6 100). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,51$ (m, 2H, H-5'), 4,86 (m, 2H, H-4')

und 5'-OH), 6,20 (pq, J = 6,0 Hz und 1,7 Hz, 1H, H-2'), 6,54 (pq, J = 6,0 Hz und J = 1,6 Hz, 1H, H-3'), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-3), 7,21 (m, 1H, H-1'), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H-6), 7,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-2), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-5), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-7)

C₁₃H₁₂N₂O₄ (260,25) Ber. C 60,00 H 4,65 N 10,76
Gef. C 60,18 H 4,76 N 10,69

Beispiel 3

4-Amino-1-(2,3-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-indol (1,3,7-tridesaza-2,3-didesoxyadenosin)

150 mg (0,58 mmol) der unter Bsp. 2c erhaltenen Verbindung werden in 15 ml EtOH gelöst und in Gegenwart von 15 mg Pd/C (10% Pd) 12 h bei RT unter Atmosphärendruck hydriert. Man filtriert und dampft bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel, R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 = 0,3) chromatographiert.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,91–2,40 (m, 4H, H-2' und H-3'), 3,49 (m, 2H, H-5'), 4,04 (m, 1H, H-4'), 4,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H, 5'-OH), 5,20 (s, 2H, NH₂), 6,15 (dd, J = 4,8 Hz und J = 6,6 Hz, 1H, H-1'), 6,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-5), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-3), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7), 6,83 (t, 7,5 Hz, 1H, H-6), 7,32 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-2).

Beispiel 4

1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol

a) 5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-(2,3-didesoxy-α,β-D-glycero-pentofuranosyl)chlorid

5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-2,3-didesoxy-α,β-D-glycero-pentofuranose (1,51 g, 6,5 mmol) (M. Okabe, R.-C. Sun, S.Y.-K. Tam, L.T. Todaro, and D.L. Coffen, J. Org. Chem. 53, 4780, 1988) werden in 26 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit CCl₄ (1 ml) unter N₂ versetzt. Man kühlt auf –80°C und versetzt während 15 min tropfenweise mit Tris-(dimethylamino)phosphin (1,56 ml). Nach ca. 2 h werden nochmals die gleichen Mengen CCl₄ und Phosphin hinzugefügt. Nach 6 h zeigt das DC (Kieselgel, EtOAc-Petrolether, 2:8) einen etwa 50% Umsatz des Lactols an. Die kalte Reaktionslösung der Halogenose wird direkt in die vorbereitete Glycosylierungsreaktion eingetragen.

b) 1-(2,3-Didesoxy-5-O-(tert-butyl)dimethylsilyl)-D-glyceropentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol

1,0 g (6,16 mmol) 4-Nitroindol wird in 200 ml MeCN gelöst und zusammen mit 690 mg (12,32 mmol) KOH und TDA-1 20 min bei RT gerührt. Die in situ bereitete kalte Lösung der unter a) erhaltenen Halogenose (aus 12,32 mmol Lactol) wird der Suspension portionsweise zugespritzt und die Reaktionsmischung weitere 45 Min. intensiv gerührt. Unlösliche Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Man adsorbiert an Kieselgel 60 (10 g) und chromatographiert an Kieselgel 60 H (Petrolether/EtOAc 8:2). Eindampfen der Hauptzone liefert ein Anomerengemisch in 60% Ausbeute, das aus 30% des β-Anomeren und 30% des α-Anomeren besteht. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (β-Anomer: 4,16 (m, 1H, H-4'), 6,42 (dd, J = 3,5 Hz und J = 6,4 Hz, 1H, H-1'); α-Anomer: 4,32 (m, 1H, H-4'), 6,47 (dd, H-1'))

C₁₉H₂₈N₂O₄Si (376,53) Ber. C 60,61 H 7,50 N 7,44
Gef. C 60,77 H 7,42 N 7,32

c) 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol

Das unter b) erhaltene β-Anomere wird in THF gelöst. Nach Zugabe von Bu₄NF (1 M Lösung in THF) rührt man 30 Min. bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel 60 adsorbiert. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH, 97:3) erhält man die Titelverbindung als gelbes Öl. R_f (CH₂Cl₂-MeOH, 97:3) = 0,4. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4,11 (m, 1H, H-4'), 4,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H, 5'-OH), 6,41 (dd, J = 4,0 und 6,7 Hz, 1H, H-1'), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H-3), 7,37 (pt, J = 8,1 Hz, 1H, H-6), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H-2).

Beispiel 4.1

1-(2,3-Didesoxy-α-D-glycero-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-indol

Das unter 4b erhaltene α-Anomere wird analog zu Bsp. 4c desilyliert. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH, 97:3) erhält man die Titelverbindung als gelbes Öl, R_f = 0,4.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4,27 (m, 1H, H-4'), 4,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H, 5'-OH), 6,49 (dd, J = 4,2 Hz und 6,3 Hz, 1H, h-1'), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H-3), 7,38 (pt, J = 8,1 Hz, 1H, h-6), 7,93 (d, J = 3,2 Hz, 1H, h-2).

Beispiel 5

1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)benzimidazol

a) 1-[2-Desoxy-3,5-di-O-(4-methylbenzoyl)-β-D-erythropentofuranosyl]-benzimidazol

Die Glycosylierung von Benzimidazol mit 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)-α-D-erythro-pentofuranosylchlorid erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie in Bsp. 4b beschrieben. Daten siehe (Z. Kazimierczuk, R. Stolarski und D. Shugar, Z. Naturforsch. 40c, 715 [1985]).

b) 1-(2-Desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)benzimidazol

Die Herstellung dieser Substanz erfolgt aus der unter a) erhaltenen Verbindung durch Detoluoylierung. Lit. wie unter a)

c) 1-[2-Desoxy-5-O-(tert-butyl)dimethylsilyl]-β-D-erythropentofuranosyl)benzimidazol

1,0 g (4,26 mmol) der unter b) erhaltenen Verbindung wird 2× mit Pyridin abgedampft und anschließend in 20 ml Pyridin gelöst. In der Kälte (0°C) werden 1,3 ml (1,391 g, 5,06 mmol) TBDPSiCl hinzugefügt und die Lösung 30 min bei 0°C gerührt. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 24 h.

Chromatographie (Säule 25×4 cm/Kieselgel 60) liefert ein farbloses Öl; Behandlung mit Diethylether ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 144–145°C, R_f (CHCl₃/MeOH 9:1) = 0,45.

Ausbeute: 1,24 g (61%). UV (MeOH): I_{max} (ε) = 246 (7500), 252 (Sch, 7200), 265 (4800), 273 (4900), 281 (4200)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0,94 (s, 9H, 3CH₃), 2,35 (m, 1H, H-2'b), 2,65 (m, 1H, H-2'a), 3,77 (m, 2H, H-5'), 3,94 (m, 1H, H-4'), 4,49 (m, 1H, H-3'), 5,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H, 2'-OH), 6,37 (pt, J = 6,5 Hz, 1H, H-1'), 7,10–7,66 (m, 14 arom. H), 8,36 (s, 1H, H-2).

C₂₈H₃₂N₂O₃Si (472,66) Ber. C 71,15 H 6,82 N 5,93
Gef. C 71,23 H 6,85 N 5,94

- d) 1-[2-Desoxy-5-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3-O-phenoxythiocarbonyl-β-D-erythro-pentofuranosyl]benzimidazol
500 mg (1,06 mmol) der unter c) erhaltenen Verbindung in wasserfreiem MeCN (20 ml) werden mit 4-(Dimethylaminopyridin) (DMAP, 768 mg, 6,36 mmol) und Phenoxythiocarbonylchlorid (PTC-Cl, 320 µl, 2,34 mmol) 16 h bei RT gerührt. Nach Abdampfen des LM chromatographiert man an Kieselgel 60 H und erhält aus der Hauptzone einen farblosen Schaum (480 mg, 74%). Rf (CH₂Cl₂/Aceton, 95:5) = 0,5. UV (MeOH): I_{max} (ε) = 243 (12 000), 264 (Sch, 5 100), 273 (4 800), 280 (4 100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,03 (s, 9H, 3CH₃), 2,88 (m, 1H, H-2'b), 3,06 (m, 1H, H-2'a), 3,99 (m, 2H, H-5'), 4,48 (m, 1H, H-3'), 6,55 (dd, J = 5,4 und 9,0 Hz, 1H, H-1'), 7,09–7,84 (m, 19 arom. H), 8,46 (s, 1H, H-2)

C₃₅H₃₆N₂O₄SSi (608,84) C 69,05 H 5,96 N 4,60 S 5,27
Gef. C 69,26 H 5,99 N 4,74 S 5,12

- e) 1-[2,3-Didesoxy-5-O-(tert-butyldimethylsilyl)-β-D-glyceropentofuranosyl]benzimidazol
Eine Lösung von 350 mg (0,57 mmol) der unter d) erhaltenen Verbindung in wasserfreiem Toluol (20 ml) wird in Gegenwart von AIBN (35 mg) und Tributylzinnhydrid (200 µl) 3 h bei 80 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Chromatographische Aufarbeitung. Ausbeute 83%.
Rf (CH₂Cl₂/Aceton) = 0,4. UV (MeOH): I_{max} (ε) = 247 (7 300), 251 (Sch, 7 100), 265 (4 600), 273 (4 700), 281 (4 100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 0,96 (s, 9H, 3CH₃), 2,13 (m, 2H, H-3'), 2,47 (m, 2H, H-2'), 3,74 (m, 2H, H-5'), 4,26 (m, 1H, H-4'), 6,32 (pt, J = 4,8 Hz, 1H, H-1'), 7,22–7,71 (m, 14 arom. H), 8,42 (s, 1H, H-2)

C₂₈H₃₂N₂O₂Si (456,66) Ber. C 73,65 H 7,06 N 6,13
Gef. C 73,64 H 7,02 N 6,10

- f) 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)benzimidazol
Die unter e) erhaltene Verbindung (200 mg) wird in THF gelöst, mit Bu₄NF (1 M Lsg. in THF) versetzt und 30 Min. bei RT gerührt. Abdampfen des Lösungsmittels und chromatographische Aufarbeitung liefert ein farbloses Öl (Ausbeute 69%).
¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,06 (m, 2H, H-3'), 2,36 (m, 2H, H-2'), 3,55 (m, 2H, H-5'), 4,14 (m, 1H, H-4'), 4,93 (m, 1H, 5'-OH), 6,28 (dd, J = 4,1 und 6,5 Hz, 1H, H-1'), 7,27 (m, 2H, H-5 und H-6), 7,68 (m, 2H, H-4 und H-7), 8,51 (s, 1H, H-2)

Beispiel 6

1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)benzimidazol

- a) Die in Bsp. 5 beschriebene Titelverbindung erhält man auch analog Bsp. 2b, indem man 1,0 g (8,48 mmol) Benzimidazol in 200 ml MeCN löst und mit KOH (1,9 g) und TDA-1 (0,8 mmol) 15 min bei RT rührt. Die in situ bereitete kalte Lösung der Halogenose (bereitet aus 17 mmol Lactol) wird der Mischung portionsweise zugespritzt. Man rührt weitere 30 min bei RT, filtriert und verdampft das LM im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 chromatographiert. Man erhält das α-Anomer in 30% und das β-Anomer in 30% Ausbeute.
¹H NMR ([D₆]DMSO): β-Anomer: δ 4,17 (m, 1H, H-4'), 6,26 (dd, 1H, H-1'), 8,42 (s, 1H, H-2); α-Anomer: 4,34 (m, 1H, H-4'), 6,33 (pt, 1H, H-1'), 8,38 (s, 1H, H-2)
- b) Nach Abspaltung der Silylschutzgruppe analog Bsp. 2c erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 7

1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

- a) 1-[2'-Desoxy-5-O-(triphenylmethyl)-β-D-erythro-pentofuranosyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
1,48 g (6,3 mmol) 1-(2-Desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (F. Seela und R. Gumbiowski, Heterocycles, 29, 795 [1989]) wird zweimal mit je 30 ml trockenem Pyridin abgedampft und in 40 ml Pyridin gelöst. Anschließend gibt man unter Argon 3,55 g (12,6 mmol) Triphenylmethylchlorid sowie 3,3 ml (19 mmol) Hünigbase hinzu und rührt 4 h bei Raumtemperatur.
Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml 5% wässrige NaHCO₃ gegeben und dreimal mit je 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und an Kieselgel 60 H (Säule 7 × 4,5 cm, CH₂Cl₂/Aceton, 8:2) chromatographiert. Nach dem Eindampfen der Hauptzone erhält man einen farblosen Schaum; 1,75 g (58%). DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton, 8:2) Rf 0,8. UV (MeOH): I_{max} = 288 nm (ε = 7 600).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,28 (m, 2'-Ha); 2,61 (m, 2'-Hb); 3,17 (d, J = 4,8 Hz, 5'-H2); 3,97 (m, 4'-H); 4,39 (m, 4'-H); 5,38 (d, J = 4,7 Hz, 3'-OH); 6,53 (d, J = 3,6 Hz, 3'-H); 6,76 (pt, J = 4,0 Hz, 1'-H); 7,13 (dd, J = 4,7 Hz, J = 7,8 Hz, 5-H); 7,59 (d, J = 3,7 Hz, 2-H); 7,97 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 4-H); 8,24 (dd, J = 1,5 Hz, J = 4,7 Hz, 6-H).

C₃₁H₂₈N₂O₃ (476,58) Ber. C 78,13 H 5,92 N 5,88
Gef. C 78,06 H 6,04 N 5,79

- b) 1-(2-Deoxy-5-O-triphenylmethyl-3-O-phenoxythiocarbonyl-β-D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
Eine Lösung von 1,75 g (3,7 mmol) der unter a) erhaltenen Verbindung in 50 ml abs. Acetonitril wird unter Argon mit 1,12 g (9,2 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin und 1,0 ml (7,4 mmol) Phenoxythiocarbonylchlorid versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung wird der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 10 × 4 cm, CH₂Cl₂) chromatographiert. Aus der Hauptzone ergeben sich 1,2 g (51%) eines farblosen Schaums. – UV (MeOH): I_{max} = 285 nm (ε = 8 600).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,77 (m, 2'-Ha); 3,18 (m, 2'-Hb); 3,38 (m, 5'-H2); 4,42 (m, 4'-H); 5,93 (m, 3'-H); 6,62 (d, J = 3,7 Hz, 3-H); 6,81 (dd, J = 5,5 Hz, J = 9,1 Hz, 1'-H); 7,18 (dd, J = 4,7 Hz, J = 7,8 Hz, 5-H); 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 2-H); 8,03 (dd, J = 1,4 Hz, J = 7,8 Hz, 4-H); 8,24 (dd, J = 1,4 Hz, J = 4,7 Hz, 6-H) und andere arom. Protonen.

C₃₈H₃₂N₂O₄S (612,74) Ber. C 74,49 H 5,26 N 4,57
Gef. C 74,65 H 5,41 N 4,35

- c) 1-(2,3-Didesoxy-5-O-triphenylmethyl-β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
Eine Lösung von 1,2 g (1,86 mmol) der unter b) erhaltenen Verbindung in 60 ml absolutem Toluol wird unter Argon mit 90 mg (0,6 mmol) AlBN und 1,1 ml (4 mmol) Tributylzinnhydrid versetzt und 5 h bei 80°C gerührt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung wird der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 8×3 cm, CH₂Cl₂) chromatographiert. Aus der Hauptzone ergeben sich 0,8 g (93%) amorphes Produkt. Umkristallisation aus i-PrOH liefert, farblose Nadeln vom Schmp. 115°C. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton, 95:5), R_f: 0,83 – UV (MeOH): I_{max} = 289 nm (ε = 8100).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,08 (m, 3'-H₂); 2,37 (m, 2'-H₂); 3,12 (m, 5'-H); 4,24 (m, 4'-H); 6,48 (d, J = 3,7 Hz, 3-H); 6,63 (dd, J = 4,0 Hz, J = 6,9 Hz, 1'-H); 7,13 (dd, J = 4,7 Hz, J = 7,8 Hz, 5-H); 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 2-H); 7,97 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 4-H); 7,26 (dd, J = 1,5 Hz, J = 4,7 Hz, 6-H) und andere arom. Protonen.

C₃₁H₂₈N₂O₂ (460,58) Ber. C 80,84 H 6,13 N 6,08
Gef. C 80,79 H 6,16 N 6,14

- d) 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
240 mg (0,52 mmol) der unter c) erhaltenen Verbindung werden mit 30 ml 80%iger Essigsäure versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum abgezogen und der Rückstand mehrfach mit Wasser nachgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 H (Säule 8×3 cm, CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95:5) chromatographiert. Der Rückstand der Hauptzone wird aus Wasser umkristallisiert. 102 mg (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 124–125°C. – UV (MeOH): I_{max} = 288 nm (ε = 7500).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,08 (m, 3'-H₂); 2,31 (m, 2'-H₂); 3,56 (m, 5'-H₂); 4,08 (m, 4'-H); 4,98 (tr, J = 5,5 Hz, 5'-OH); 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 3-H); 6,59 (pt, J = 5,4 Hz, 1'-H); 7,13 (dd, J = 4,7 Hz, J = 7,7 Hz, 5-H); 7,77 (d, 1H, J = 3,2 Hz, 2-H); 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 4-H); 8,25 (d, J = 4,8 Hz, 6-H).

C₁₂H₁₄N₂O₂ (218,26) Ber. C 66,04 H 6,47 N 12,83
Gef. C 66,09 H 6,57 N 12,84

Beispiel 8

1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropent-2-enofuranosyl)-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

- a) 1-[5-O-((1,1-Dimethylethyl)-diphenylsilyl)]-(2'-desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)]-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
1,0 g (3,6 mmol) 1-(2-Desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (F. Seela und R. Gumbiowski, Heterocycles, 29, 795 [1989]) wird zweimal mit je 30 ml trockenem Pyridin abgedampft, in 50 ml Pyridin gelöst und unter N₂ auf 0°C gekühlt. Nun werden 1,18 ml (4,6 mmol) 1,1-Dimethylethyl-diphenylsilylchlorid durch ein Septum eingespritzt. Anschließend entfernt man das Kältebad und läßt 8 h bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird eingedampft, der Rückstand mit 200 ml CHCl₃ aufgenommen, zweimal mit je 40 ml 0,1 N HCl und anschließend mit wenig Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird abgezogen, und das zurückbleibende gelbe Öl wird an Kieselgel 60 (Säule 10×3 cm, CH₂Cl₂/Aceton, 95:5) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man beim Abdampfen 1,5 g (81%) eines gelben Schaums. – UV (MeOH): I_{max} = 357, 338 nm (ε = 4400, 4400).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0,99 (s, CH₃); 2,38 (m, 2'-H_b); 2,63 (m, 2'-H_a); 3,75 (dd, J = 4,8 Hz, 10,9 Hz, 5'-H); 3,87 (dd, J = 4,8 Hz, 10,9 Hz, 5'-H); 3,96 (m, 4'-H); 4,53 (m, 3'-H); 5,46 (d, J = 4,4 Hz, 3'-OH); 6,79 (tr, J = 6,6 Hz, 1'-H); 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 3-H); 7,97 (d, J = 5,3 Hz, 5-H); 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 2-H); 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 6-H) und andere arom. Protonen.

C₂₈H₃₁N₃O₅Si (517,66) Ber. C 64,97 H 6,04 N 8,12
Gef. C 65,00 H 6,24 N 8,01

- b) 1-[2-Desoxy-5-O-((1,1-dimethylethyl)-diphenylsilyl)-3-O-methylsulfonyl-(β-D-erythro-pentofuranosyl)]-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
Zu einer Lösung von 1,0 g (1,9 mmol) der unter a) erhaltenen Verbindung in 50 ml CH₂Cl₂ gibt man 1 ml (13 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 15 ml Pyridin und läßt 12 h Rühren. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) fügt man 20 ml Methanol zu und rührt weitere 15 min. Die Reaktionsmischung wird eingedampft, der Rückstand wird mit 200 ml CHCl₃ versetzt, zweimal mit je 40 ml 0,1 N HCl und anschließend mit wenig Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird abgezogen und das zurückbleibende gelbe Öl an Kieselgel 60 (Säule 8×3 cm, CH₂Cl₂) chromatographiert. Aus dem Eindampfrückstand der Hauptzone erhält man eine farblose Substanz, die beim Abdampfen aufschäumt. 1,04 g (90%) – UV (MeOH): I_{max} = 352, 338 nm (ε = 4400, 4700).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0,99 (s, CH₃); 2,80 (m, 2'-H_a); 3,11 (m, 2'-H_b); 3,90 (m, 5'-H₂); 4,32 (m, 4'-H); 5,54 (m, 3'-H); 6,28 (pt, J = 6,3 Hz, 1'-H); 7,02 (d, J = 4,9 Hz, 3-H); 7,98 (d, J = 5,3 Hz, 5-H); 8,09 (d, J = 4,9 Hz, 2-H); 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 6-H) und andere arom. Protonen.

C₂₉H₃₃N₃O₇SSi (595,74) Ber. C 58,47 H 5,58 N 7,03
Gef. C 58,69 H 5,65 N 7,03

- c) 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glyceropent-2-enofuranosyl)-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
Zu einer Lösung von 400 mg (0,67 mmol) der unter b) erhaltenen Verbindung in 10 ml THF gibt man 5 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in THF und läßt 4 h unter Rückfluß rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt an Kieselgel 60 (Säule 10×3 cm, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) chromatographiert. Der Abdampfrückstand wird aus Isopropanol kristallisiert. 120 mg (68%) gelbe Nadeln vom Schmp. 154°C. – UV (MeOH): I_{max} = 358, 338 nm (ε = 5000, 4700).
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3,57 (m, 5'-H₂); 4,87 (m, 4'-H); 4,96 (tr, J = 5,4 Hz, 5'-OH); 6,14 (m, 2'-H); 6,52 (m, 3'-H); 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 3-H); 7,40 (m, 1'-H); 7,99 (d, J = 5,3 Hz, 5-H); 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 2-H); 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 6-H).

C₁₂H₁₁N₃O₄ (261,24) Ber. C 55,17 H 4,24 N 16,09
Gef. C 55,27 H 4,38 N 16,03

Beispiel 9**4-Amino-1-(2,3-dideoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

50 mg der unter Bsp. 8 c erhaltenen Verbindung werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,1 ml Pyridin und 10 mg Pd/C (10% Pd) versetzt. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Durch Entfärben der Lösung wird der Endpunkt angezeigt. Der Katalysator wird abfiltriert, mehrfach mit Methanol gewaschen, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Säule 8 × 1,5 cm, CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) chromatographiert. Aus der Hauptzone erhält man 10 mg (22%) der farblosen Titelverbindung.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,99 (m, 3'-H₂); 2,27 (m, 2'-H₂); 3,50 (m, 5'-H₂); 4,03 (m, 4'-H); 6,16 (d, J = 5,4 Hz, 5-H); 6,25 (s, NH₂); 6,34 (pt, J = 5,98 Hz, 1'-H); 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 3-H); 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 2-H); 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 6-H).

Beispiel 10**1-(2,3-Dideoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 5'-Triphosphat, Triethylammoniumsalz**

21,8 mg (0,1 mmol) der in Bsp. 7 d erhaltenen Verbindung werden in 250 μl (2,14 mmol) Trimethylphosphat gelöst und mit 11,7 μl (0,13 mmol) frisch destilliertem POCl₃ bei 4°C versetzt. Nach 1,5 h Rühren bei 4°C wird eine Lösung aus 0,5 mmol Bis-(tri-n-butylammonium)pyrophosphat in 1 ml DMF und 100 μl (0,42 mmol) Tri-n-butylamin hinzugegeben. Nach 1 min wird mit 1 M wässriger Triethylammonium-bicarbonatlösung (TBK) neutralisiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 150 ml Wasser aufgenommen und an Fraktogel TSK (Säule: 30 × 2,6 cm) adsorbiert. Gradientenelution (360 ml H₂O/360 ml 0,5 M TBK-Lösung) führt bei 0,49 M TBK zu einer Hauptzone, aus der nach Abdampfen des Lösungsmittels 370 A₂₈₈-Einheiten (49%) eines farblosen amorphen Triphosphats in Form des Triethylammoniumsalzes erhalten werden. DC (2-Propanol/NH₃/H₂O; 3:1:1); R_f = 0,12; HPLC (LiChrosorb RP-18; 0,1 M Ammoniumacetat/50% Acetonitril; 1 ml/min); Rt = 1,95 min; UV (MeOH): I_{max} = 288 nm (ε = 7500).

³¹P-NMR (D₂O; 0,1 M Tris-HCl (1:1), pH 7,0, 100 mM EDTA): δ = -10,32 (d, J = 19 Hz, Pa); -22,04 (t, J = 19 Hz, Pβ); -7,46 (d, J = 19 Hz, Pgamma).

Beispiel 11**1-(2,3-Dideoxy-β-D-glyceropent-2-enofuranosyl)-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 5'-Triphosphat, Triethylammoniumsalz**

26 mg (0,1 mmol) der unter Bsp. 8 c erhaltenen Verbindung wurden wie in Bsp. 10 angegeben phosphoryliert und aufgearbeitet. DC (2-Propanol/NH₃/H₂O; 3:1:1); R_f = 0,12.

HPLC (LiChrosorb PR-18; 0,1 M Ammoniumacetat 50% Acetonitril; 1 ml/min); Rt = 1,91 min; Ausbeute 180 A₃₅₈-Einheiten (36%) farbloses amorphes Produkt. UV (MeOH): I_{max} = 358 nm (ε = 5000).

³¹P-NMR (D₂O, 0,1 M Tris-HCl (1:1), pH 7, 100 mM EDTA): δ = -10,52 (d, J = 20 Hz, Pa); -21,75 (t, J = 20 Hz, Pβ); -6,18 (d, J = 20 Hz, Pgamma).

Beispiel 12**8-(2,3-Dideoxy-α,β-D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on**

a) 8-(5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-2,3-dideoxy-α,β-D-glyceropentofuranosyl)-2-[(2-methylpropionyl)amino]-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on

2-[(2-Methylpropionyl)amino]-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on (500 mg, 2,26 mmol) werden in trockenem MeCN (100 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst und mit K₂CO₃ (1 g) versetzt. Man fügt TDA-1 (50 μl) hinzu und läßt 10 min bei RT rühren. Anschließend wird die kalte Lösung des nach Beispiel 4 a hergestellten 5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethyl-silyl]-2,3-dideoxy-D-glyceropentofuranosylchlorids in acht gleichen Portionen im Abstand von 2–3 min hinzugefügt und die Reaktionsmischung weitere 30 min bei RT unter N₂ gerührt.

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) zeigt eine vollständige Umsetzung zu zwei Produkten an. Nach Filtration durch Celit (1 cm) wird im Ölvakuum eingedampft (20–25°C) und der Rückstand sofort an Kieselgel 60H (Säule: 6 × 25 cm, CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) chromatographiert. Aus der schnell wandernden Hauptzone erhält man das Anomerenmisch, das in CH₂Cl₂-MeOH 99:1 gelöst und erneut an Kieselgel 60H (Säule: 6 × 15 cm, CH₂Cl₂-MeOH 99:1 (1:1), CH₂Cl₂-MeOH 97:3 (2:1) chromatographiert wird. Aus der schneller wandernden Zone (R_f [Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1] 0,90) erhält man nach Eindampfen 250 mg (25%) des β-Anomeren als farblosen Schaum. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 10,33 (s, NH); 7,64 (d, J = 2,7 Hz, H-7); 7,58 (d, J = 2,7 Hz, H-6); 6,14 (pt, J = 3,8 Hz, H-1'); 4,14 (m, H-4'); 3,75 (m, H₂-5'); 2,92 (m, CH); 2,40 (m, H₂-2'); 2,06 (m, H₂-3'); 1,07 und 1,05 (2 s, iBu-Me); 0,84 (s, t-Bu-Me); 0,01 (s, Si-Me).

Aus der langsamer wandernden Zone (R_f [Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1] 0,85) erhält man nach Eindampfen 270 mg (27%) des α-Anomeren als farblosen Schaum. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 10,3 (s, NH); 7,66 (d, J = 2,7 Hz, H-7); 7,59 (d, J = 2,7 Hz, H-6); 6,19 (dd, J = 5,8 Hz, H-1'); 4,51 (m, H-4'); 3,62 (m, H₂-5'); 2,94 (m, CH); 2,35 und 1,82 (m, H₂-2' und H₂-3'); 1,07 und 1,05 (2 s, iBu-Me); 0,87 (s, t-Bu-Me); 0,05 (s, Si-Me).

b) 2-[(2-Methylpropionyl)amino]-8-(2,3-dideoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on

Das nach Beispiel 12 a isolierte β-Anomere wird in trockenem THF (5 ml) gelöst und mit Bu₄NF (1 M in THF, 5 ml) versetzt. Man rührt 10 min bei RT, dampft zu einem farblosen Öl ein und chromatographiert an Kieselgel 60H (Säule: 10 × 6 cm, 1 l CH₂Cl₂-MeOH 97:3; 1 l CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Aus der Hauptzone erhält man das Produkt (110 mg, 93%) als farblosen Schaum. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1); R_f = 0,3. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 10,32 (s, NH); 7,77 (d, J = 2,7 Hz, H-7); 7,58 (d, J = 2,7 Hz, H-6); 6,14 (dd, J = 6,4 Hz, 3,7 Hz H-1'); 4,99 (t, J = 5,4 Hz, 5'-OH); 4,11 (m, H-4'); 3,58 (m, H₂-5'); 2,93 (m, J = 6,8 Hz); 2,38 (m, H₂-2-); (2,03 H₂-3'); 1,07 und 1,05 (2 CH₃).

c) 2-[(2-Methylpropionyl)amino]-8-(2,3-dideoxy-α-D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on

Das nach Beispiel 12 a isolierte α-Anomere wird, wie für Beispiel 12 b beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1); R_f = 0,3. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 10,34 (s, NH); 7,67 (d, J = 2,6 Hz, H-7); 7,59 (d, J = 2,6 Hz, H-6); 6,21 (dd, J = 6,5 Hz, 3,8 Hz, H-1'); 4,83 (t, J = 5,4 Hz, 5'-OH); 4,12 (m, H-4'); 3,43 (m, H₂-5'); 2,90 (m, J = 6,9 Hz, CH); um 2,3 (m, H₂-2'); 1,85 und 1,58 (H₂-3'); 1,07 und 1,05 (2 CH₃).

- d) 8-(2,3-Dideoxy- β -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
Das nach Beispiel 12b isolierte β -Anomere (75 mg, 0,23 mmol) wird in methanolischem Ammoniak (5 ml) gelöst und 2 h bei RT gerührt. Man dampft ein und chromatographiert den öligen Rückstand an Kieselgel 60H (Säule 6×6 cm, LM: CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Nach Eindampfen der Hauptzone erhält man 40 mg (70%) Produkt als farblose Kristalle vom Schm. 157–158°C (MeOH). DC (Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1) R_f = 0,2. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 7,50 (d, J = 2,7 Hz, H-7); 7,34 (d, J = 2,7 Hz, H-6); 6,03 (dd, J = 5,8 Hz, 3,4 Hz, H-1'); 4,99 (t, J = 5,8 Hz, 5'-OH); 4,06 (m, H-4'); 3,57 (m, H₂-5'); um 2,3 (m, H₂-2'); 1,97 (m, H₂-3').
- e) 8-(2,3-Dideoxy- α -D-glyceropentofuranosyl)-8H-imidazo[1,2-a]-s-triazin-4-on
Das nach Beispiel 12c isolierte α -Anomere wird, wie für Beispiel 12d beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel 60 (Säule 15×6 cm, LM: 11 CH₂Cl₂-MeOH 95:5; 21 CH₂Cl₂-MeOH 9:1) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptzone erhält man 60 mg (74%) Produkt als farblosen Schaum. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂-MeOH 9:1): R_f = 0,2. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 7,39 (d, J = 2,7 Hz, H-7); 7,35 (d, J = 2,7 Hz, H-6); 6,92 (s, br., NH₂); 6,10 (dd, J = 3,6 Hz, 6,3 Hz H-1'); 4,81 (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 4,33 (m, H-4'); 3,40 (m, H₂-5'); 2,40 und 2,20 (2 m, H₂-2'); 2,20 und 1,83 (2 m, H₂-3').

Beispiel 13

7-Methoxy-1-(2),(3)-(2',3'-dideoxy- α -(β)-D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

- a) Zu einer Suspension von gepulvertem KOH (750 mg, 14,3 mmol) in wasserfreiem MeCN (50 ml) werden in Abständen von je 10 min TDA-1 (40 μ l, 0,12 mmol) und 7-Methoxy-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin (900 mg, 6 mmol) gegeben. Nach weiteren 10 min wird innerhalb von 30 min in Portionen von je 5 ml eine kalte Lösung des nach Beispiel 4a hergestellten t-Butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy-D-ribofuranosylchlorid (12 mmol) in 30 ml THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 min gerührt, unlösliches Material filtriert und das Filtrat bei 40°C im Ölpumpenvakuum zur Trockene eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird sofort flashchromatographiert (Kieselgel 60, Säule: 30×3 cm, Petrolether:Essigester, 6:4). Man erhält 3 Hauptfraktionen (I, II, III). Fraktion I enthält 4 Verbindungen, die durch mehrfache Chromatografie (Kieselgel 60, Säule: 25×3 cm, Dichlormethan:Aceton, 95:5 und (Säule: 30×3 cm; Petrolether:Essigester, 7:3) separiert werden. Fraktion II und III enthalten jeweils eine Verbindung. Die Zuordnung der Regio- und Stereoisomeren erfolgte durch Vergleich der ¹³C-NMR-Daten mit denen der entsprechenden Desoxyverbindungen (F. Seela et al. Heterocyclus, 1989, 29, 2193).
- b) 7-Methoxy-3-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Die schnellste Zone von Fraktion I (siehe 13a) liefert 202 mg (9,2%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Petrolether:Essigester, 7:3) R_f = 0,6. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 0,033 und 0,049 (2s, 2 SiCH₃); 0,86 (s, SiC(CH₃)₃); 1,97 (m, 3'-H); 2,66 (m, 2'-H); 3,66 (m, 5'-H); 4,21 (s, OCH₃); 4,40 (m, 4'-H); 6,72 (dd, J = 6,8 Hz und 3,3 Hz, 1'-H); 8,76 (s, 5-H).
- c) 7-Methoxy-3-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Aus der mittleren Zone von Fraktion I (siehe 13a) erhält man 195 mg (8,9%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Aceton, 95:5) R_f = 0,65. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): -0,194 und -0,15 (2s, 2 SiCH₃); 0,72 (s, SiC(CH₃)₃); 2,21 (m, 3'-H); 2,59 und 2,81 (m, 2'-H); 3,55 (dd, J = 11,0 Hz und 5,9 Hz, 5'-H); 4,21 (s, OCH₃); 4,26 (m, 4'-H); 6,67 (dd, J = 7,1 Hz und 1,7 Hz, 1'-H); 8,79 (s, 5-H).
- d) 7-Methoxy-2-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Die langsamste Zone von Fraktion I (siehe 13a) (bezogen auf Laufmittel Dichlormethan:Aceton, 95:5) trennt sich nach erneuter Chromatographie (Laufmittel Petrolether:Essigester, 7:3) in zwei Unterzonen auf. Die schnellere Unterzone ergibt 172 mg (7,8%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Petrolether:Essigester, 7:3) R_f = 0,5. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): -0,058 und 0,065 (2s, 2 SiCH₃); 0,86 (s, SiC(CH₃)₃); 1,96 (m, 3'-H); 2,5 (m, 2'-H); 3,68 (m, 5'-H); 4,18 (s, OCH₃); 4,50 (m, 4'-H); 6,67 (dd, J = 5,9 Hz und 2,7 Hz, 1'-H); 8,76 (s, 5-H).
- e) 7-Methoxy-2-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Aus der langsameren Unterzone (siehe 13d) erhält man 168 mg (7,7%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Aceton, 95:5) R_f = 0,55. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): -0,163 und 0,111 (2s, 2 SiCH₃); 0,72 (s, SiC(CH₃)₃); 2,17 (m, 3'-H); 2,65 und 2,56 (m, 2'-H); 3,66 (m, 5'-H); 4,31 (m, 1'-H); 6,59 (d, J = 5,6 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).
- f) 7-Methoxy-1-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Fraktion II (siehe 13a, Laufmittel Petrolether:Essigester, 6:4) liefert 118 mg (5,4%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Petrolether:Essigester, 6:4) R_f = 0,5. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 0,048 und 0,063 (2s, 2 SiCH₃); 0,87 (s, SiC(CH₃)₃); 1,98 (m, 3'-H); 2,75 und 2,60 (m, 2'-H); 3,66 (m, 5'-H); 4,20 (s, OCH₃); 4,33 (m, 4'-H); 6,77 (dd, J = 6,9 Hz und 2,9 Hz, 1'-H); 8,8 (s, 5-H).
- g) 7-Methoxy-1-(5'-t-butyldimethylsilyl-2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Fraktion III (siehe 13a, Laufmittel Petrolether:Essigester, 6:4) liefert 175 mg (8,0%) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, Petrolether:Essigester, 6:4) R_f = 0,35. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): -0,24 und -0,20 (2s, 2 SiCH₃); 0,67 (s, SiC(CH₃)₃); 2,15 (m, 3'-H); 2,87 und 2,60 (m, 2'-H); 3,40 (dd, J = 11,1 Hz und 3,9 Hz, 5'-H); 4,28 (m, 4'-H); 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).
- h) 7-Methoxy-3-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
500 mg (2,0 mmol) der nach 13b hergestellten Verbindung werden in 20 ml THF gelöst, mit 2 ml einer 1,1 N Lösung von Bu₄NF in THF versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der sirupöse Rückstand an Kieselgel 60 (Säule 20×3 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert. Aus der Hauptfraktion erhält man 213 mg (62%) farbloses, amorphes Produkt. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,55. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 1,97 (m, 3'-H); 2,63 (m, 2'-H); 3,47 (m, 5'-H); 4,21 (s, OCH₃); 4,36 (m, 4'-H); 4,81 (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,74 (dd, J = 7,0 Hz und 3,4 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).
- i) 7-Methoxy-3-(2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
Die Entschützung der nach 13c hergestellten Verbindung wird, wie für Beispiel 13h beschrieben, durchgeführt. Nach 1 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel (Säule 20×3 cm, Dichlormethan:Methanol, 95:5) chromatographiert. Aus der Hauptfraktion erhält man 291 mg (85%) Produkt in farblosen Kristallen. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,65. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): 2,24 (m, 3'-H); 2,63 und 2,74 (m, 2'-H); 3,42 (m, 5'-H); 4,22 (m, 4'-H und OCH₃); 4,70 (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,66 (dd, J = 7,2 Hz und 2,2 Hz, 1'-H); 8,80 (s, 5-H).

- j) 7-Methoxy-2-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
500 mg (2,0 mmol) der nach 13 d hergestellten Verbindung wird, wie in Beispiel 13 h beschrieben, behandelt. Nach einer Reaktionszeit von 1,25 h wird das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel 60 (Säule 20 $\times$ 3 cm, Dichlormethan:Methanol, 95:5) chromatographiert. Eindampfen der Hauptzone ergibt das Produkt als kristalline Verbindung. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,45. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,94 und 2,34 (2 m, 3'-H); 2,56 (m, 2'-H); 3,48 (m, 5'-H); 4,18 (s, OCH_3); 4,46 (m, 4'-H); 4,85, (t, J = 5,8 Hz, 5'-OH); 6,67 (dd, J = 6,2 Hz und 2,5 Hz, 1'-H); 8,76 (s, 5-H).
- k) 7-Methoxy-2-(2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
500 mg (2,0 mmol) der nach 13 e hergestellten Verbindung wird, wie in Beispiel 13 h beschrieben, behandelt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel 60 (Säule: 20 $\times$ 3 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert. Man erhält so 286 mg (84%) amorphes Produkt.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,7. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 2,17 (2 m, 3'-H); 2,57 (m, 2'-H); 3,50 (m, 5'-H); 4,16 (s, OCH_3); 4,28 (m, 4'-H); 4,76, (t, J = 5,6 Hz, 5'-OH); 6,60 (dd, J = 4,8 Hz und 3,2 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).
- l) 7-Methoxy-1-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
500 mg (2,0 mmol) der nach 13 f hergestellten Verbindung wird, wie in Beispiel 13 h beschrieben, behandelt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel 60 (Säule 20 $\times$ 3 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert. Man erhält aus der Hauptfraktion 246 mg (72%) Produkt.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,6. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,97 (m, 3'-H); 2,71 und 2,60 (m, 2'-H); 3,47 (m, 5'-H); 4,21 (s, OCH_3); 4,29 (m, 4'-H); 4,81 (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,79 (dd, J = 7,4 Hz und 3,3 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).
- m) 7-Methoxy-1-(2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin
500 mg (2,0 mmol) der nach 13 g hergestellten Verbindung wird, wie in Beispiel 13 h beschrieben, behandelt. Nach einer Reaktionszeit von 0,5 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel 60 (Säule: 20 $\times$ 3 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert. Man erhält so 303 mg (89%) Produkt.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,5. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 2,19 (m, 3'-H); 2,60 und 2,79 (2 m, 2'-H); 3,33 (m, 5'-H); 4,20 (s, OCH_3); 4,23 (m, 4'-H); 4,64 (t, J = 5,6 Hz, 5'-OH); 6,69 (d, J = 5,7 Hz, 1'-H); 8,75 (s, 5-H).

Beispiel 14

7-Amino-3-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

100 mg (0,4 mmol) der nach 13 h hergestellten Verbindung werden in 10 ml methanolischem NH_3 (gesättigt bei 0°C) bei RT 24 h gerührt. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft ist, wird das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel 60, Säule: 10 $\times$ 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) gereinigt. Aus der Hauptfraktion erhält man 69 mg (74%) Produkt als kristallinen Feststoff. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,3. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,91 und 2,36 (2 m, 3'-H); 2,7–2,5 (2'-H); 3,46 (m, 5'-H); 4,33 (m, 4'-H); 4,80, (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,61 (dd, J = 7,0 und 3,5 Hz, 1'-H); 8,12 und 8,45 (2 s, 2 NH); 8,32 (s, 5-H).

Beispiel 15

7-Amino-3-(2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

100 mg (0,4 mmol) der nach 13 i hergestellten Verbindungen werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft ist, wird das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel 60, Säule: 10 $\times$ 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) gereinigt. Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhält man 83 mg (88%) Produkt, das aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 182°C kristallisiert.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,54. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 2,24 (m, 3'-H); 2,59 und 2,70 (2 m, 2'-H); 3,46 (m, 5'-H); 4,81 (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,55 (dd, J = 7,1 und 2,7 Hz, 1'-H); 8,47 und 8,14 (2 s, 2 NH); 8,33 (s, 5-H).

Beispiel 16

7-Amino-2-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

100 mg der nach 13 j hergestellten Verbindung werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Die Reaktion erfordert 7 h. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel (Säule 10 $\times$ 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) erhält man kristallines Produkt.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,15. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,94 und 2,35 (2 m, 3'-H); 2,55 (m, 2'-H); 3,49 (m, 5'-H); 4,43 (m, 4'-H); 4,85, (t, J = 5,3 Hz, 5'-OH); 6,56 (pt, J = 4,5 Hz, 1'-H); 8,1 (s, NH_2); 8,32 (s, 5-H).

Beispiel 17

7-Amino-2-(2',3'-dideoxy- β -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

100 mg der nach 13 k hergestellten Verbindung werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Nach 8 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel (Säule 10 $\times$ 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert.
DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,35. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 2,17 (m, 3'-H); 2,54 (m, 2'-H); 3,48 (pt, J = 5,6 Hz, 5'-H); 4,24 (m, 4'-H); 4,75, (t, J = 5,6 Hz, 5'-OH); 6,47 (d, J = 4,4 Hz, 1'-H); 8,10 (s, NH); 8,30 (s, NH und 5-H).

Beispiel 18

7-Amino-1-(2',3'-dideoxy- α -D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

100 mg der nach 13 l hergestellten Verbindung werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Nach 36 h wird das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel 60, Säule: 10 $\times$ 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) gereinigt. Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhält man 63 mg (67%) Produkt, das aus Aceton in feinen Nadeln kristallisiert. DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) R_f = 0,25. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,93 und 2,15 (2 m, 3'-H); 3,51 (m, 5'-H); 4,17 (m, 4'-H); 4,91, (t, J = 5,7 Hz, 5'-OH); 6,76 (dd, J = 6,3 Hz und 1,7 Hz, 1'-H); 7,78 (s, NH_2); 8,35 (s, 5-H).

Beispiel 19**7-Amino-1-(2',3'-dideoxy-β-D-erythropentofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin**

100 mg der nach 13 m hergestellten Verbindungen werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Nach 36 h wird zur Trockene eingedampft und an Kieselgel (Säule: 10 × 2 cm, Dichlormethan:Methanol, 9:1) chromatographiert. Aus der Hauptzone ergeben sich 58 mg (62 %) kristallines Produkt.

DC (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol, 9:1) $R_f = 0,25$, $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 1,93 und 2,16 (2 m, 3'-H); 2,49 (m, 2'-H); 3,15 (m, 5'-H); 4,36 (m, 4'-H); 4,77 (t, $J = 5,2\text{ Hz}$, 5'-OH); 6,64 (dd, $J = 4,5\text{ Hz}$, 1'-H); 7,76 (s, NH_2); 8,33 (s, 5-H).

Beispiel 20**4-Amino-1-(2,3-dideoxy-α,β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin**

a) 4-Chlor-1-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-2,3-dideoxy-α,β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin 4-Chlorimidazo[4,5-c]pyridin (809 mg, 5,3 mmol) wird, wie in Beispiel 12 a beschrieben, mit 5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-2,3-dideoxy-D-glyceropentofuranosylchlorid (bereitet aus 2,6 g, 11 mmol, des Lactols) umgesetzt und aufgearbeitet. (DC [Kieselgel, CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5]: $R_f = 0,77$). Das als farbloses Öl anfallende Anomerengemisch wird in EtOAc-Petrolether 3:7 gelöst und an Kieselgel 60 H (Säule 35 × 6 cm, 0,8 bar, EtOAc-Petrolether 3:7) chromatographiert. Aus der schneller wandernden Zone erhält man nach Eindampfen 390 mg (23 %) des α-Anomeren als farblose Kristalle vom Schmp. 65–68 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 8,63 (s, H-1); 8,16 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-6); 7,73 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-7); 6,39 (dd, $J = 6,4, 4,0\text{ Hz}$, H-1'); 4,39 (m, H-4'); 3,65 (m, H₂-5'); um 2,4 (m, H₂-2'); 2,20 (m, H_α-3'); 1,94 (m, H_β-3'); 0,87 (s, t-Bu-Me); 0,06 (s, Si-Me). Aus der langsamer wandernden Zone erhält man nach Eindampfen 420 mg (25 %) des β-Anomeren als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 8,56 (s, H-2); 8,14 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-6); 7,75 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-7); 6,31 (pt, $J = 4,3\text{ Hz}$, H-1'); 4,20 (m, H-4'); 3,69 (m, H₂-5'); um 2,5 (m, H₂-2'); 2,04 (m, H₂-3'); 0,78 (s, t-Bu-Me); 0,05–0,07 (s, Si-Me).

b) 4-Chloro-1-(2,3-dideoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin Das in Beispiel 20 a erhaltene β-Anomere (300 mg, 0,9 mmol) wird in THF (5 ml) gelöst und mit Bu_4NF (1 M in THF, 5 ml) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Man dampft zu einem farblosen Öl ein und chromatographiert an Kieselgel 60 H (Säule 10 × 6 cm, 0,5 bar, CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1). Nach Eindampfen der Hauptzone erhält man 170 mg (86 %) Produkt als farbloses Öl. DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 -MeOH 9:1) $R_f = 0,45$.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 8,73 (s, H-2); 8,15 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-6); 7,78 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-7); 6,32 (dd, $J = 6,4\text{ Hz}$, 3,4 Hz, H-1'); 4,98 (t, $J = 5,3\text{ Hz}$, 5'-OH); 4,13 (m, H-4'); 3,53 (m, H₂-5'); um 2,4 (m, H₂-2'); 2,05 (m, H₂-3').

c) 4-Chloro-1-(2,3-dideoxy-α-D-glyceropentofuranosyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin Das in Beispiel 20 a erhaltene α-Anomere (300 mg, 0,9 mmol) wird wie in Beispiel 12 b beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 160 mg (81 %) farblose Kristalle.

DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 -MeOH 9:1) $R_f = 0,42$.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 8,64 (s, H-2); 8,17 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-6); 7,74 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, H-7); 6,39 (dd, $J = 6,2\text{ Hz}$, 4,1 Hz, H-1'); 4,86 (t, $J = 5,3\text{ Hz}$, 5'-OH); 4,34 (m, H-4'); 3,46 (m, H₂-5'); um 2,5 (m, H₂-2'); 2,19 und 1,93 (2 m, H₂-3').

d) 4-Amino-1-(2,3-dideoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin Das in Beispiel 20 b erhaltene Produkt (100 mg, 0,46 mmol) wird mit Hydrazinhydrat (100 %, 10 ml) versetzt und 90 min unter N_2 bei 90–100 °C gerührt. Nach Abdampfen überschüssigen Hydrazinhydrats wird mehrfach mit EtOH nachgedampft und der Rückstand in EtOH (25 ml) gelöst. Man fügt 2 g Raney Nickel hinzu und kocht 2 h unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 6 × 6 cm, 0,5 bar, CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptzone erhält man 40 mg (37 %) der Titelverbindung als farblosen Schaum. DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 -MeOH 9:1) $R_f = 0,4$.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 8,33 (s, H-2); 7,67 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, H-6); 6,65 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, H-7); 6,25 (s, br., NH_2); 6,14 (dd, $J = 6,5\text{ Hz}$, 3,9 Hz, H-1'); 4,12 (m, H-4'); 3,53 (m, H₂-5'); 2,33 (m, H₂-2'); 2,01 (2 m, H₂-3').

Beispiel 21**1-(2,3-Dideoxy-β-D-glyceropentofuranosyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-on**

a) 7-Chlor-1-(2,3-dideoxy-5-O-(tert-butylidimethylsilyl)-β-D-glyceropentofuranosyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on und sein α-Anomer 1,0 g (5,9 mmol) 7-Chlor-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (R. G. Revankar et al. Anm. N. Y. Acad. Sci. 255, 166, 1975) werden in einem Gemisch aus 10 ml DMF und 50 ml THF gelöst und mit 3,0 g KOH und 30 µl TDA-1 30 min bei Raumtemperatur gerührt. In 4 Portionen wird das nach Beispiel 4 a in situ hergestellte 5-O-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-2,3-dideoxy-D-glyceropentofuranosyl-chlorid (13 mmol) zugespritzt. Man rührt weitere 45 min bei Raumtemperatur, filtriert, gibt 300 ml gesättigte NaHCO_3 Lösung dazu und extrahiert die wäßrige Phase mit CHCl_3 . Der organische Extrakt wird mit NaSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie an Kieselgel 60 liefert 450 mg (20 %) des α-Anomeren (schnelle Zone) als farbloses Öl und 590 mg (26 %) des β-Anomeren (langsame Zone) als farblose Kristalle vom Schmp. 63 °C (Ether). (β-Anomer): $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0,06$ (s, 6H, CH_3), 0,87 (s, 9H, CH_3), 1,68 (m, 2H, H-3'), 2,25 (m, 2H, H-2'), 3,62 (m, 2H, H-5'), 4,45 (m, 1H, H-4'), 5,99 (s, 1H, H-6), 6,27 (dd, $J = 3,9\text{ Hz}$, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H, H-1'), 7,73 (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H, H-3), 7,80 (d, $J = 2,7\text{ Hz}$, 1H, H-2);

(α-Anomer): $\delta = 0,02$ (s, 6H, CH_3), 0,64 (s, 9H, CH_3), 2,02 (m, 2H, H-3'), 2,38 (m, 2H, H-2'), 3,76 (m, 2H, H-5'), 4,14 (m, 1H, H-4'), 5,99 (s, 1H, H-6), 6,21 (m, 1H, H-1'), 7,72 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H, H-3), 7,79 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H, H-2).

b) 7-Chlor-1-(2,3-dideoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on 250 mg (0,65 mmol) des nach a) hergestellten β-Anomeren wird in THF gelöst, mit 2 ml Bu_4NF (1 M Lsg. in THF) versetzt und bei Raumtemperatur 60 min gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels chromatographiert man an einer 20 × 2 cm Kieselgel 60 Säule. Die Hauptzone liefert das Produkt als farblose Kristalle (74 %) vom Schmp. 157 °C (Propanol-2). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,00$ (m, 2H, H-3'), 2,37 (m, 2H, H-2'), 3,60 (m, 2H, H-5'), 4,10 (m, 1H, H-4'), 5,01 (t, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H, OH), 5,99 (s, 1H, H-6), 6,22 (dd, $J = 2,7\text{ Hz}$, $J = 6,7\text{ Hz}$, 1H, H-1'), 7,73 (d, $J = 2,6\text{ Hz}$, 1H, H-3), 7,92 (d, $J = 2,6\text{ Hz}$, 1H, H-2).

- c) 1-(2,3-Didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on
 60 mg (0,22 mmol) der nach b) hergestellten Verbindung werden in 50 ml Ethanol gelöst. Man gibt 4 ml konz. NH₃ dazu und hydriert mit 100 mg Pd (10% Pd auf C) 14 h bei RT. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem Ethanol gewaschen und das Filtrat eingedampft. Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 liefert 12 mg (23%) Produkt.
¹H NMR ([D₆]DMSO) δ = 2,00 (m, 2H, H-3'), 2,30 (m, 2H, H-2'), 3,60 (m, 2H, H-5'), 4,10 (m, 1H, H-4'), 5,03 (t, J = 5,4 Hz, 1H, OH), 5,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H, H-6), 6,28 (dd, J = 3,2 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, H-1'), 7,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-3), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-2), 7,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 22

7-Amino-1-(2,3-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on

Die Titelverbindung erhält man aus 60 mg (0,22 mmol) der nach Beispiel 21 b) hergestellten Verbindung in Analogie zu der Vorschrift für die entsprechende Riboverbindung (R. G. Revankar et al. Anm. N. Y. Sci. 255, 166, 1975). DC (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol, 9:1) R_f = 0,35.