

A2

**Vírusellenes hatású nukleozid vegyületek prekursorjai,
valamint e vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmé-
nyek előállítására**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát nukleozid analógok és ezek prekursorjai képezik, közelebbről a (I), (II), (III) és (IV) általános képletű nukleozid vegyületek, amelyek vírusellenes szerként emlősöknek, elsősorban humán betegeknek adhatók. Az (I)-(IV) általános képletű vegyületek a Levovirin olyan elővegyületei, melyek bio-reverzibilis módosításokat tartalmaznak az alapmolekula cukor- és tiazolrészében.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül a (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására, amelyek eredményesen alkalmazhatók vírusos fertőzések, így a HCV vírussal vagy HBV vírussal történt fertőzések kezelésére. A találmány szerinti vegyületek előnyösen alkalmazhatók olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek képesek emlősöknél a limfokin profilt modulálni.

felt. sz. : (I), (II), (III), (IV)

2003 AUG 4

**Vírusellenes hatású nukleozid vegyületek
prekurzorjai, valamint e vegyületek alkalmazása gyógyá-
szati készítmények előállítására**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát nukleozid analógok és ezek prekurzorjai, közelebbről az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek alkalmazása képezi gyógyászati készítmények előállítására.

A ribavirin (1- β -D-ribofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid) nukleozid analóg, amely hatásosnak mutatkozott vírusos megbetegedések kezelésénél, akár egyedüli hatóanyagként adták [lásd például: Hall, C. B. és munkatársai: Aeroszollá alakított ribavirinnel végzett kezelés légzőszervi vírusos fertőzésben szenvedő gyermekeknél; N. Engl. J. Med., **308**, 1443-1447 (1983)], akár interferon- α -val kombinálva alkalmazták [Reichard, O. és munkatársai: Kettős vak kontrollal, placeboval ellenőrzött randomizált vizsgálatok interferon-alfa 2B hatásának ellenőrzésére ribavirin jelenlétében vagy enélkül krónikus hepatitisz esetében, C. Lancet, **351**, 83-87 (1998)].

A RibavirinTM közvetlen vírusellenes szer, ezen jól ismert hatása mellett immunmodulátor tulajdonságokat is mutat [Hultgren, C. és munkatársai: A ribavirin vírusellenes vegyület modulálja az 1-es/2-es típusú T-helper egyensúlyt a Hepatitisz B és C vírus-specifikus immun válaszoknál; J. Gen. Virol., **79**, 2381-2391 (1998.)], ezt in vitro kísérletek igazolják, ahol mérik a humán személyektől és egerektől származó T-sejtek által aktivált 1-es típusú citokin koncentrációját [Tam, R. és munkatársai: A Ribavirin polarizálja az 1-es típusú citokinre adott humán T-sejt válaszokat; J. Hepatol., **30**, 376-382 (1999)]. Ezen immunmodulátor tulajdonságok előnyösen alkalmazhatók különböző betegségek kezelésére.



Azonban ismeretes, hogy a RibavirinTM jelentős toxicitást is mutat [lásd például: Joksic, G. és munkatársai: RibavirinTM hatása in vitro körülmények között a humán limfociták szaporodására; Neoplasma, 47(5), 283-287 (2000)], továbbá számottevő haematotoxicitást mutat [lásd például Jarvis, S. és munkatársai: Humán eritrociták Ribavirin felvétele, valamint a nitrobenzil tioinozinra érzékeny nukleozid transzporterek szerepe; Br. J. Pharmacol., 123(8), Április, 1587-1992 (1998)], amely hátrányos tulajdonságok számottevő mértékben csökkentik a Ribavirin alkalmazhatóságát hosszabb ideig tartó kezeléseknél és/vagy viszonylag magasabb dózisok beadását igénylő kezeléseknél.

A RibavirinTM citotoxikus hatásának legalább részbeni csökkentésére a RibavirinTM L-izomerjét (Levovirin) lehet a betegeknek adni. Így például amíg az orálisan patkányoknak 4 héten át adott RibavirinTM 180 mg/kg dózis mellett jelentős mértékű haemolitikus anémiát és leukopéniát idéz elő, míg a Levovirin nem idéz elő észlelhető kóros tüneteket. A RibavirinTM L-izomerjének alkalmazása bizonyos szempontból csökkenti a vegyület citotoxicitását, azonban a RibavirinTM-nek a megfelelő L-izomerré való átalakítása általában nem javítja a hatóanyag specifitását a megcélzott sejtekkel és/vagy szervekkel szemben.

Annak ellenére, hogy számos triazol típusú nukleozid analógot alkalmaznak vírusellenes és daganatellenes kezelésekre, ezen szerek mindegyike vagy csaknem mindegyike egy vagy több hátrányos tulajdonságot mutat. Így ezért változatlanul fennáll az igény jobban tolerálható és specifikusabb nukleozid vegyületek iránt.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát nukleozid analógok és ezek prekursorjai képezik. A találmány egyik aspektusát képezik az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R_1 jelentése az aminocsoport álcázócsoportha,

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

R jelentése 1-17 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport és

R' jelentése a foszfátcsoport álcázócsoportha,

R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül H vagy 1-18 szénatomos acilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.

A találmány egy másik aspektusa szerint az előállítani kívánt nukleozid analógok a (II) általános képlettel jellemezhetőek, ahol a képletben R_1 jelentése az aminocsoport álcázócsoportha, amely választható az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) képletű csoportok közül, ahol a képletekben X jelentése O vagy S, továbbá R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport.

A találmány egy további aspektusa szerint az előállítani kívánt vegyületek a (III) általános képlettel jellemezhetőek, ahol a képletben

R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázócsoportha, továbbá R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül a foszfátcsoport álcázócsoportha a (g), (h), (i) és (f) általános képletű csoportok közül választva, ahol a képletekben

X jelentése O vagy S, továbbá

R jelentése 1-18 szénatomos egyenes vagy elágazó alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport.

A találmány egy további aspektusát képezik a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázócsoportja, továbbá R_2 jelentése (j), (k), (m), (n) és (o) általános képletű csoportok közül választott, ahol a képletekben R jelentése 1-18 szénatomos egyenes vagy elágazó alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport, továbbá M jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aralkil-, arilcsoport vagy egy hidrofób csoport (így például koleszterin, D-vitamin-származék vagy kolsav-származékok, amelyek olyan kapcsolócsoportot hordoznak, ami kovalens kötéssel köthető a karbonilcsoportoz).

A találmány egy további aspektusát képezik azon gyógyászati készítmények, amelyek gyógyászatilag hatásos mennyiségben valamely (I)-(IV) általános képletű vegyületet vagy ezek kombinációját vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák legalább egy gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal elegyítve. Ezen készítmények eredményesen alkalmazhatók különböző betegségek, különösen vírusos fertőzések és rák kezelésére.

A találmány részletes ismertetése

A leírásban szereplő kifejezéseket az alábbiakban definiáljuk. A "nukleozid" és "nukleozid analóg" kifejezés egymással felcserélhetően alkalmazható és olyan vegyületet jelöl, amelyben egy cukor csoport kovalens kötéssel kapcsolódik egy heterociklusos gyűrűhöz. A heterociklusos gyűrűk közül különösen előnyösek az aromás heterociklusos gyűrűk, még előnyösebb heterociklusos gyűrűként említjük a purint, pirimidint vagy a purin/pirimidin analógokat. A heterociklusos gyűrűk közül legelőnyösebb a triazol gyűrű. A "nukleotid" kifeje-



zés olyan nukleozidra vonatkozik, amely legalább egy foszfátcsoporthoz kapcsolódik.

A "heterociklusos" kifejezés olyan karbociklusos csoportot jelöl, amely legalább egy heteroatomot tartalmaz a gyűrűn belül (így például nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot), ahol a heterociklusos csoport bármely helyzetben egymástól függetlenül szubsztituálva lehet egy funkciós csoporttal vagy nem funkciós csoporttal. Funkciós csoportként figyelembe jöhetnek a nukleofil csoportok, elektrofil csoportok, poláros csoportok (így például hidroxil-, oxo-, amino- és iminocsoportok), a nem-funciós csoportokhoz tartoznak az alkilcsoportok és halogénatomok.

A leírásban szereplő "védőcsoport" vagy "álcázó csoport" kifejezés olyan kémiai csoportot jelöl, amely kovalens kötéssel kapcsolódik a találmány szerinti vegyületekben lévő oxigénatomhoz vagy nitrogénatomhoz annak érdekében, hogy az oxigénatomot vagy nitrogénatomot megvédje attól, hogy a vegyületben lévő többi funkciós csoport átalakítása során a reakcióban részt vegyen. A szakember számára igen sokféle oxigén, foszfát és nitrogén védőcsoport ismert a szerves előállításokból (lásd például *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Hanson J. R., Blackwell Science Inc., ISBN: 063204506X, vagy *Activating Agents and Protecting Groups (Aktiválószeres és védőcsoportok)*, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, Roush W. R., és Pearson A. J.; John Wiley & Sons, Ltd., ISBN: 0471979279; mindkét művet találmányunknál referenciaként tekintjük.

Különösen előnyös amino-védőcsoportok vagy álcázócsoportok az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) általános képletű csoportok. Az aminocsoportok álcázására alkalmazhatók ezenkívül az alifás észter



típusú védőcsoportok (így például acetiloxipentánsavval, acetiloxihexánsavval vagy acetiloxipropánsavval készült észtercsoportok), a para-acetiloxibenziloxikarbonil-típusú álcázó csoportok (így például para-hidroxibenziloxikarbonil- vagy para-acetiloxibenziloxikarbonil-csoport), vagy a para-acetildiszulfidkarbonil típusú álcázó csoportok).

Hasonlóképpen a foszfátcsoportok álcázására különféle csoportok alkalmasak, különösen a (g), (h), (i) és (f) általános képletű csoportok.

Egy további megoldás szerint álcázó csoportként alkalmazhatók az alifás észter típusú védőcsoportok (így például az acetiloxipentánsavval, acetiloxihexánsavval vagy acetiloxipropánsavval készült észtercsoportok), előnyösek a para-acetiloxibenziloxikarbonil típusú álcázó csoportok (így például para-hidroxilbenziloxikarbonil- vagy para-acetiloxibenziloxikarbonil-csoport) vagy a para-acetildiszulfidkarbonil típusú álcázó csoportok.

A "rövid szénláncú alkil" kifejezés metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, terc-butyl-, izobutyl- vagy n-hexil-csoportot jelent, ezen kívül ide tartoznak az 1-6 szénatomos gyűrűs, egyenes vagy elágazó láncok. Az "aril" megjelölés telítetlen aromás karbociklusos gyűrűt jelent, amelyben egyetlen gyűrű van jelen (így például fenilcsoport), vagy két kondenzált gyűrű van jelen (így például naftilcsoport), amelyek funkciós vagy nem funkciós csoporttal lehetnek szubsztituálva.

Az "L-nukleozid" kifejezés olyan nukleozid csoportot jelent, amelyben a cukorcsoport L-konfigurációjú. Az (I)-(IV) általános képletű vegyületekben több aszimmetrikus centrum lehet jelen. Ennek értelmében e vegyületek optikailag aktív alakban vagy racém elegy



formájában állíthatók elő. A találmány oltalmi körébe tartoznak az elkülönített optikai izomerek és ezek nem racém elegyei, valamint az (I)-(IV) általános képletű vegyületek racém alakjai. Hasonlóképpen az " α " és " β " megjelölés egy aszimmetrikus szénatomon lévő szubsztituens sztereokémia konfigurációját jelöli a bemutatott kémiai szerkezetben.

A leírásban szereplő "gyógyászatilag megfelelő só" kifejezés szerves és/vagy szervetlen savval vagy bázissal készült bármely sóra vonatkozik.

Találmány szerinti vegyületek

Az előállítani kívánt vegyületek általában a RibarivinTM L-izomerjének (azaz Levovirin) egy részét tartalmazzák, és feltételezések szerint ezen vegyületek in vitro és/vagy in vivo körülmények között Levovirinné alakulnak. A találmány szerinti vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a cukor molekulában lévő hidroxilcsoportok közül legalább az egyikhez és/vagy a triazol gyűrűhöz kapcsolódó karboxamid funkciós csoportban lévő aminocsoporthoz kovalens módon legalább egy álcázócsoportot vagy módosító csoportot kapcsolunk.

Következésképpen, a találmány szerinti, előállítani kívánt vegyületekhez tartoznak azok az (I) általános képletű származékok, amelyekben a hidroxilcsoportok némelyikét vagy mindegyikét és/vagy az aminocsoportokat védőcsoport módosítja, ahol az (I) általános képletben R_1 jelentése az aminocsoport álcázó csoportja, R_2 jelentése H, aminosavcsoport, $-C(O)R$ vagy $-P(O)(OR')_2$ csoport, ahol a képletben R jelentése 1-17 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport és R' jelentése a foszfátcsoport védőcsoportja; R_3 és R_3' je-

lentése egymástól függetlenül H vagy 1-18 szénatomos acilcsoport, ahol R_1 és R_2 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogénatom.

További előállítani kívánt nukleozid analógoknál a triazol gyűrűhöz kapcsolódó karboxamid funkciós csoportban lévő aminocsoportra álcázó csoportot viszünk fel, ezen analógok a (II) általános képlettel írhatók le, ahol a képletben R_1 jelentése az aminocsoport álcázócsoportja, amely választható az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) általános képletű csoportok közül, ahol a képletekben X jelentése O vagy S, továbbá R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol mindezen csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak.

Az előállítani kívánt vegyületek további csoportját képezik azok a nukleozid analógok, amelyek olyan nukleotidok, amelyekben a karboxamid csoportban lévő aminocsoportot és/vagy a C5'-hez kapcsolódó oxigénatomon lévő foszfátcsoporthoz álcázó csoporttal módosítjuk, ezen nukleotid analógok a (III) általános képlettel írhatók le, ahol a képletben R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázó csoportja, továbbá R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül a foszfátcsoporthoz álcázó csoport, amely a (g), (h), (i) és/vagy (f) általános képletű csoportok közül választható, ahol a képletekben X jelentése O vagy S, továbbá R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol ezen csoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

Másik lehetőségként az előállítani kívánt vegyületek lehetnek (IV) általános képletűek, ahol a triazol gyűrűhöz kapcsolódó karboxamid csoportban az aminocsoportot adott esetben védjük, és ahol a ribózcsoporthoz C5' szénatomján lévő hidroxilcsoportot különböző szubsztituensekkel származékká alakítjuk át; a (IV) általános



képletben R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázó csoportja, R_2 jelentése (j), (k), (m), (n) vagy (o) általános képletű csoport, ahol a képletekben R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport, ahol ezen csoportok mindegyike lehet egyenes vagy elágazó láncú, továbbá M jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aralkil-, arilcsoport vagy hidrofób csoport (így például koleszterin, vitamin D származék vagy kolsav-származék, amelyek adott esetben egy kapcsoló csoportot tartalmaznak).

A találmány egy további megoldása szerint a szubsztituensek vagy ligandumok a vegyületben lévő cukor részen vagy a bázison különböző helyzetben kapcsolhatók. Egy előnyös megoldás szerint a nukleozid cukor részén a 2', 3', 4' vagy 5' helyzetbe vihetünk be szubsztituenseket vagy ligandumokat. Másik megoldás szerint a szubsztituenseket vagy ligandumokat a nukleozidban lévő bázis részre (így például triazolra) visszük fel, ily módon a bázis részt módosíthatjuk anélkül, hogy a heterociklusos gyűrűvel való kapcsolódást vagy ennek aromás jellegét befolyásolnánk. A számításba jöhető szubsztituensekhez tartoznak a halogénatomok, poláros és nem-poláros csoportok, nukleofil és elektrofil csoportok, a savas és bázisos csoportok. Így például szubsztituensként számításba jöhet -CN, -Cl, -COOH, -CHO, -CH \equiv CH, -C(O)NH $_2$ csoport és hasonlók.

Meg kívánjuk jegyezni, hogy egy vagy több szubsztituens elhagyása különösen kedvező fizikai-kémiai tulajdonságokat kölcsönözhet az előállítani kívánt molekuláknak. Így például amennyiben az előállítani kívánt vegyület nukleozid/nukleotid metabolizmuson megy keresztül, úgy 2'- és/vagy 3'-deoxiribóz csoportot alkalmazunk.

Különböző ligandumok kovalens módon köthetők a cukor részen és/vagy bázison (így például a triazol gyűrűn) lévő speciális helyzet-

be, ahol a ligandum tartalmazhat egy gyógyszer hatóanyagot vagy nem gyógyszer komponenst. Így például az előállítani kívánt vegyületekbe beépíthetők citosztatikus szerek, anti-metabolitikumok, immunmodulátorok, vírusellenes szerek és így tovább, a nem gyógyszer komponensek közül figyelembe jöhetnek a polimerek (így például PEG), gyanták, valamint különböző csoportok, amelyek befolyásolják az oldékonyságot, polaritást, töltést és így tovább.

A ligandumok vagy szubsztituensek oly módon is megválaszthatók, hogy ezek bizonyos méretűek vagy hosszúságúak legyenek, vagy speciális polaritást mutassanak. Így a vegyületbe beviendő ligandumok vagy szubsztituensek tartalmazhatnak alkil-, alkilén-csoportot, alkoholokat, aminokat, amidokat, szulfonokat, szulfidokat, észtereket, ketonokat, karbonsavakat, fémionokat, átmenetifém-ionokat, aromás vegyületeket, heterociklusos aromás vegyületeket, gyűrűs vegyületeket, heterociklusos vegyületeket, heterociklusos-acil vegyületeket, továbbá aminosavakat.

A találmány egy további aspektusa szerint a találmány szerinti vegyületek elkészíthetők oly módon, hogy ezek a "célra specifikusak" legyenek. Így például az előállítani kívánt vegyületek adott esetben tartalmazhatnak egy olyan további szubsztituenst vagy ligandumot, amely képes a beteg valamely szervét, így például a májat, agyat vagy gyomrot megcélozni. Másik lehetőségként az előállítani kívánt vegyületeket oly módon alakítjuk ki, hogy az képes legyen valamely sejten belüli részt, mint a sejtmagot vagy a mitokondriumot megcélozni. Következésképpen a megfelelő vegyületek tartalmazhatnak olyan szubsztituenseket és/vagy ligandumokat, amelyek a célmolekula, célrész, célsejt vagy célszerv vonatkozásában megváltoztatják a

molekula biológiai aktivitását, amikor ezen vegyületek belépnek a cél területre vagy onnan kilépnek.

A vegyületek alkalmazása

Az (I)-(IV) általános képletű vegyületek alkalmasak igen sokféle állapot kezelésére, bármely állapot figyelembe jöhet, amely pozitívan reagál egy vagy több találmány szerinti vegyület beadására. Egyebek között a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók fertőzések, rovarok által történő fertőzés, rák vagy daganat vagy autoimmun betegségek kezelésére. A találmány szerinti vegyületekkel a beteg (általában emlős, előnyösen humán beteg) speciális szervén fellépő betegséget vagy állapotot, így a májat vagy szívet célozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületekkel feltehetően kezelhető fertőzések közül megemlítjük a légzőszervi sincitialis vírust (RSV), hepatitis B vírust (HBV), hepatitis C vírust (HCV), a herpes simplex 1-es és 2-es típust, herpes genitalist, herpes keratitist, herpes encephalitist, herpes zostert, a humán immunhiány vírust (HIV), az influenza A vírust, hantann vírust (a vérzéssel járó láz előidézője), a humán papilloma vírust (HPV), kanyarót és gombás fertőzéseket. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető, rovarok által előidézett fertőzések közül említjük meg a protozoon fertőzéseket, valamint a bélférgek és egyéb paraziták által előidézett fertőzéseket.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető rákos vagy daganatos betegségekhez tartoznak a vírusok által előidézett daganatos betegségek; a kezelés hatására a vírussal fertőzött sejtek daganatos állapotú sejtté való átalakulása gátolható, a vegyületekkel gátolható a vírusoknak a transzformált sejtekről egyéb normális sejtekre való átáramlása, továbbá a vegyületekkel való kezelés segítségével a vírus által transzformált sejtek szaporodása leállítható.



A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető autoimmun és egyéb betegségek közül megemlítjük az ízületi gyulladást, psoriasis, bélbetegséget, fiatalkori diabetest, lupust, sclerosis multiplexet, köszvényt és köszvényes ízületi gyulladást, reumás ízületi gyulladást, a szervátültetésnél fellépő szervkivetést, óriás sejt artéria gyulladást, allergiát és asztmát.

Következésképpen azon emlős betegnek (előnyösen humán betegnek), akinél rákos megbetegedés, vírusos fertőzés, rovar által előidézett fertőzés, vagy autoimmun betegség áll fent, gyógyászatiilag és/vagy profilaktikusan hatásos mennyiségben találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményt adunk.

A találmány egy további aspektusa szerint a találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására, amely készítmények emlősök (előnyösen humán betegek) kezelésére adhatók; ennek során gyógyászatiilag és/vagy profilaktikusan hatásos mennyiségben találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményt adunk a kezelt betegnek. A kezelés hatására a kezelt emlős immunrendszerének bizonyos része modulálható, különösen az 1-es és 2-es típusú limfokinek egymáshoz viszonyított profilja. Amennyiben az 1-es és 2-es típusú limfokinek modulálva vannak, feltételezhetően mind az 1-es, mind a 2-es típusú limfokinek aktivitása gátolva lesz, vagy pedig csökken az 1-es típusú citokinek expresszálása, és stimulálva lesz a 2-es típusú citokinek expresszálása.

A találmány szerinti megoldás legelőnyösebb alkalmazását képezi az az eset, amikor a hatóanyagok kevesebb citotoxicitást mutatnak a nem megcélzott gazdasejtekkel szemben, és viszonylag hatásosabbak a cél területtel szemben. E tekintetben különösen előnyös, hogy a



találmány szerinti L-nukleozidok fokozott stabilitást mutatnak a D-nukleozidokhoz képest, ami javítja a hatóanyagok farmakokinetikai jellemzőit. Ez az eredmény feltehetően annak köszönhető, hogy az L-nukleozidokat az enzimek nem ismerik fel, és így a felezési idejük hosszabb lehet.

A találmány szerinti vegyületeket bármely megfelelő gyógyászati készítmény formájában adhatjuk be megfelelő előírások szerint. A hatóanyagok beadása történhet orálisan, parenterális úton (ideértve a szubkután injekciókat, az intravénás, intramuszkuláris, intrasternális injekciókat vagy az infúziós technológiát), a kezelés történhet spray belélegeztetése révén, vagy rektálisan, helyileg, és így tovább; a készítmények dózisegységei szokásos nemtoxikus, gyógyászatiilag megfelelő vivőanyagokat, adjuvánsokat és segédanyagokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatiilag megfelelő vivőanyagokkal elegyítve alakítjuk gyógyászati készítménnyé. Így például a találmány szerinti vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sók formájában orálisan adhatók. Minthogy a találmány szerinti vegyületek többnyire vízoldhatók, intravénásan beadhatók fiziológiailag megfelelő sóoldatok formájában (így például az oldat pH-ját mintegy 7,2-7,5 értékre állítva). Erre a célra alkalmazhatók hagyományos pufferek és foszfátok, hidrogén-karbonátok vagy citrátok. Nyilvánvalóan a szakember tetszés szerint alakíthatja ki a készítményeket különböző kezelési célokhoz alkalmas formában anélkül, hogy a találmány szerinti készítmények stabilitása csökkenne, vagy gyógyászati hatása károsodna. Így például a találmány szerinti vegyületek vízoldékonysága vagy egyéb vivőanyagban való oldékonysága módosítható például egyszerű megoldásokkal (sóképzés, észterképzés ré-



vén és így tovább), mindezek a szakember ismeretének körébe tartoznak. A szakember ismeretének köréhez tartozik a kezelés útjának módosítása is, valamint egy adott vegyületnél a megfelelő dózis alak adagolási rendjének megállapítása annak érdekében, hogy az alkalmazott találmány szerinti vegyület farmakokinetikai tulajdonságai maximálisan kedvező mértékben érvényesüljenek.

A találmány szerinti vegyületeket a sejtekhez (vagy cél sejtekhez) *in vivo* vagy *in vitro* körülmények között adhatjuk hozzá; a vegyületek koncentrációja mintegy 10 nmol/l és 1 mmol/l között lehet, előnyösen a koncentráció mintegy 100 nmol/l és 500 μ mol/l közötti, még előnyösebben 5 μ mol/l és 500 μ mol/l közötti. Amennyiben a kezelést *in vitro* körülmények között végezzük, úgy a hozzáadás megfelelő alakban történhet. Amennyiben a találmány szerinti vegyületek szilárd halmazállapotúak, úgy a hozzáadásnál szilárd anyagot (így például port vagy tablettát) adunk a tápközeghez. Másik lehetőségként a hatóanyagot feloldva adjuk, vagy a hatóanyagok folyékonyak, ez esetben az adagolás történhet folyamatosan vagy szakaszosan (így például pipettázással). Hasonlóképpen amennyiben a találmány szerinti vegyületeket *in vivo* körülmények között adjuk a kezelt sejtekhez, úgy a vegyületek bármilyen megfelelő formában és/vagy készítmény alakjában (lásd a fentiekben leírtakat) adhatók. Amennyiben a találmány szerinti vegyületek szilárdak, úgy a betegeknek tabletták adhatók. Másik lehetőségként a szilárd anyagot feloldjuk, és így adjuk a kezelt betegnek, vagy az esetben, ha a találmány szerinti vegyület folyékony, a vegyületet vagy ezt tartalmazó készítményeket adhatjuk injekció révén gyomron keresztül vagy helyi és/vagy szisztémás kezeléssel.



Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek *in vitro* és *in vivo* kezelési rendjét (ideértve a dózis nagyságát, a beadás gyakoriságát és módját) szükségtelen kísérletezés nélkül is meg lehet állapítani a kívánt biológiai hatás felméréseivel. Amennyiben a biológiai hatás vírusellenes, úgy a vírusok szaporodását számos jól ismert módszerrel követhetjük (így például RT-PCR módszerrel). Másik lehetőségként amennyiben immunmoduláló hatást kívánunk elérni, az 1-es és/vagy 2-es típusú citokinek expresszáálásában mutatkozó változást ELISA módszerrel követhetjük, vagy alkalmazhatunk a szakember számára ismert valamely másik módszert.

A találmány szerinti vegyületek egy másik alkalmazási lehetőségét képezi közbenső termékként való alkalmazásuk egyéb nukleozidok vagy nukleotid analógok előállításánál, ahol az előállított vegyületek eredményesen adhatók gyógyászati szerként vagy egyéb célra.

A találmány szerinti vegyületek adhatók kombinációs kezelés formájában is, legalább egy egyéb gyógyászati hatóanyaggal együtt. A találmány szerinti vegyületek és az egyéb gyógyászati hatóanyagok adhatók egymástól elkülönítve vagy együtt; amikor a hatóanyagokat egymástól elkülönítve adjuk, ez történhet egyidejűleg vagy egymást követően bármilyen sorrendben.

A kombinációs kezelésnél számításba jövő egyéb hatóanyagok vagy gyógyszerek közül említjük meg a vírusellenes szereket, így interferont, a korlátozás nélkül említve az interferon α -t és γ -t, ribavirint, acyclovirt és AZTTM-t; gombaellenes szerként számításba jöhet a tolnaftát, FungizoneTM, LotriminTM, MycelexTM, Nystatin és Amphotericin; parazitaellenes szerként alkalmazható a MintezolTM, NiclocideTM, VermoxTM és FlagylTM; figyelembe jöhetnek a bél kezelé-



sére alkalmas szerek, mint Immodium™, Lomotil™ és Phyzame™; daganatellenes szerek, mint interferon α és γ , Adriamycin™, Cytosan™, Imuran™, Methotrexate, Mithracin™, Tiazofurin™, Taxol™; dermatológiai szerek, mint Aclovate™, Cyclocort™, Denorex™, Florone™, OxSORalen™, a kőszénkátrány és szalicilsav; migrénellenes szerek, mint az ergotamin vegyületek; szteroidok és a fentiekben nem említett immunelnyomó szerek, ezek közül megemlíthetők a ciklosporinok, Diprosone™, hidrokortizon; Floron™, Lidex™, Topicort és Valisone, valamint metabolikus szerek, mint inzulin, továbbá egyéb olyan hatóanyagok, amelyek nem illeszthetők a fenti kategóriákba, ideértve a citokineket, mint az IL2, IL4, IL6, IL8, IL10 és IL12 citokint. Különösen előnyös hatóanyagok az AZT, 3TC, a 8-szubsztituált guanozin analógok, 2,3-didezoxinukleozidok, interleukin II, interferonok, mint az $I\alpha\beta$ interferonok, tukarezol, levamizol, izoprinozin és ciklolignánok.

A különösen figyelembe vehető gyógyászati szerekhez tartoznak azok, amelyek hatásosan modulálják az immunrendszert vagy ezzel kapcsolatos állapotokat, ezen szerek közül megemlíthető az AZT, 3TC 8-szubsztituált guanozin analógok, 2',3'-didezoxi-nukleozidok, interleukin II, interferonok, mint α -interferon, tukarezol, levamizol, izoprinozin és ciklolignánok. A találmány szerinti vegyületek némelyike képes ezen szerek némelyikének hatását fokozni oly módon, hogy csökkentik az egyéb vegyületek metabolizmusát vagy inaktiválódását, amikor is a találmány szerinti vegyületeket ebből a célból egyidejűleg adjuk a befolyásolni kívánt szerekkel.

A vegyületek előállítása

A tri-O-acetilezett Levovirin (ami egy amino álcázócsoport bevitelével módosítható) előállítását például az 1. reakcióvázlat mutatja be.

Másik lehetőségként a Levovirin 5'-retinoil-származékát (ami egy amino álcázócsoport bevitelével módosítható) a 2. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

A Levovirin további 5'-származékait Sergheraert C., Pierlot C., Tartar A., Henin Y., Lemaitre M. módszere szerint állíthatjuk elő [J. Med. Chem., **36**, 826-830 (1993)]. Az ily módon előállított vegyületeket a (11) általános képlet szemlélteti, ahol a képletben R jelentése $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$, (v) képletű csoport, koleszterin vagy koleszterin-származék. Ezenkívül R jelenthet epesavakat, lipideket, kolsavat és vitaminokat.

A Levovirin szalicilsav tartalmú prekursorját a 3. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Az 5'-aminosav-észter-származékok a 4. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket a májba vagy az epe rendszerbe kívánjuk juttatni, úgy ebből a célból előnyösen az endogén epesav transzport rendszer igénybevételével próbálkozhatunk. Célszerűen a Levovirin epesav (vagy kolsav) konjugátumait használjuk erre a célra, ezek előállítása történhet az 5. reakcióvázlat szerint.

A védett 5'-monofoszfát-származékok előállítását a 6. reakcióvázlat mutatja be. Amennyiben egy vagy több foszfátcsoporból lévő negatív töltést semleges szubsztituenssel védünk, úgy erősen lipofil származékokhoz jutunk, amelyek a sejten belül visszaalakulnak az eredeti foszfát hatóanyaggá. A 6. reakcióvázlatban bemutatott képletekben R_1 jelentése alkilcsoport, mint $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,



$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $(\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})\text{OCH}_2-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SS}-$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -csoport.

Az előállítani kívánt prekursorok egy másik csoportját képezik az aminosav-foszforamidátok, ezek előállítása a 7. reakcióvázlat szerint történhet, a reakcióvázlatban R jelentése alkil-, alkenil-, aril- vagy aralkilcsoport, amely csoportok mindegyike egy vagy több funkciós csoportot vagy szubsztituens hordozhat.

Az előállítani kívánt Levovirin monofoszfát prekursorok egy másik csoportjának előállítását szemlélteti a 8. reakcióvázlat.

Szalicilát-tartalmú Levovirin nukleotid prekuzort állíthatunk elő a 9. reakcióvázlat szerint, ahol a képletekben R_1 jelentése $-\text{CH}_3$, fenilcsoport, H vagy cukorcsoport (így például glükopiranoz). Hangsúlyozni szeretnénk, hogy az előállítani kívánt prekursorokhoz tartoznak olyan difoszfát és trifoszfát-származékok is, amelyek a sejten belül képesek egy vagy több metabolikus lépést megkerülni.

Lipofil nukleotid prekursorok előállítását szemlélteti például a 10. reakcióvázlat; a képletekben X jelentése O vagy CH_2 , továbbá M jelentése NBu_4^+ .

A Levovirin foszfonát prekursorok előállítását szemlélteti a 11. reakcióvázlat is.

Egyéb lehetséges prekursorok szubsztituens kombinációit ismertetik a WO 98/39342, a WO 98/39343, WO 98/39344 és a WO 99/45016 számú nemzetközi közrebocsátási iratokban.

A találmány szerinti vegyületek esetében előnyös, amennyiben a vegyületeket orálisan adjuk be, úgy ezek a gyomor- és béltraktuson áthaladva lényegében változatlanok maradjanak (így például a beadott vegyületeknek legalább 75%-a, előnyösen legalább 85%-a, leg-

előnyösebben legalább 95%-a változatlan marad), még előnyösebb, ha ezen vegyületek a bélfalon keresztül transzportálódnak (aktív módon vagy passzívan), és végül amikor a vegyületek a keringésbe jutnak, az eredeti nukleoziddá vagy nukleotiddá alakulnak vissza. Következésképpen így elsősorban figyelembe jöhetnek az enzimek által aktivált prekursorok, különösen ahol enzimként intracelluláris vagy extracelluláris észterázok játszanak szerepet, továbbá olyan enzimek, amelyek diszulfid redukáz aktivitást mutatnak, valamint számításba jöhetnek ras-farnezil protein transzferázzal aktiválható prekursorok.

Így például az előállítani kívánt prekursorokhoz tartoznak a kumarin-csoportot tartalmazó prekursorok, a szalicilátcsoporthoz tartozó, a ditioszukcinoil-csoportot (Dts) tartalmazó prekursorok, a redukázok által mediált prekursorok, a 4-aciloxibenziloxikarbonil-csoportot tartalmazó prekursorok, a ras-farnezil protein transzferázzal aktivált prekursorok, a borostyánkősav-csoportot tartalmazó prekursorok, valamint a homoszerin csoportot tartalmazó prekursorok; ezen vegyületek előállítását a 12. reakcióvázlat szemlélteti. A kumarincsoportot tartalmazó prekursorok könnyen felhasadnak észterázok hatására, ezen lépést laktonizáció követi, amikor is Levovirin szabadul fel. A 12. reakcióvázlatban R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak. Másik lehetőségként a kumarinsavat a Levovirinben lévő amid csoport álcázására alkalmazhatjuk, amikor is a (12) általános képletű vegyülethez jutunk.

Hasonlóképpen a szalicilát alapú prekursorok előállításánál szerepelhet egy aktiválási lépés is, ahol a szomszédos csoport katalitikus hatása érvényesül. A Levovirin szalicilát-származékait mutatja be a (13) és (14) általános képlet, ahol a vegyületekben a hidroxil- és amidcsoportok álcázva vannak; e vegyületek előállítása a fentiekben



a kumarinsav előállításánál leírtakhoz hasonlóan történhet, azzal az eltéréssel, hogy, hogy kumarinsav helyett szalicilsavat kell alkalmazni. A képletekben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak.

Amennyiben diszulfid reduktáz által aktivált prekursorokat kívánunk előállítani, úgy ditio-szukcinoilcsoport (DTS) tartalmú prekursorokat állíthatunk elő, amelyek enzim által aktivált redukció révén (ami magába foglalhatja az észteráz hatást is) a megfelelő nukleoziddá alakulnak át. A ditio-származékokat a (15) és (16) képletek szemléltetik.

A prekursoroknak a reduktáz által mediált felhasításánál az észterázok és reduktázok kombinációja játszik szerepet, ennek eredményeként a megfelelő nukleozidhoz jutunk; a (17), (18), (19) és (20) általános képletek szemléltetik példaként a prekursorok szerkezetét, ahol a képletekben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak.

A 4-aciloxibenziloxikarbonil-csoportot tartalmazó prekursorok oly módon állíthatók elő, hogy az aminosavakban lévő aminos csoportot szokásos módon védjük; a műveletet a 13. reakcióvázlat szemlélteti. Ezen prekursorokból észterázzal végbemenő felszakítás után visszkapjuk a szabad nukleozid vegyületeket. A képletekben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak és epesavak.

A ras-farnezil protein transzferázzal aktivált prekursorok alkalmazása különösen előnyös lehet daganatos sejtek vagy daganatos anyagok kezelésénél, ilyen típusú prekursor előállítását szemlélteti a 14. reakcióvázlat.



Borostyánkősav csoportot tartalmazó prekuzort mutat be a (20a) általános képlet, ahol a képletben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak.

Homoszerin csoportot tartalmazó prekuzorok állíthatók elő Levovirinből a fentiekben leírtak szerint, ilyen vegyületet szemléltet a (21) általános képletű vegyület, ahol a képletben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak.

A találmány tárgyát képezik ezenkívül a foszfoamidát csoportot tartalmazó nukleozidok és nukleotidok, a foszfonohangyasav tartalmú nukleozidok és nukleotidok, a nukleozid és nukleotid dimerek, valamint a ras-farnezil protein transzferázzal aktivált prekuzorok, ezek szerkezetét a (22), (23), (24), (25), (26) és (27) képletek és általános képletek mutatják be, ahol az általános képletekben R_1 jelentése $-CH_3$, zsírsavak, koleszterin, kolsavak vagy epesavak.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az előállítani szándékozott prekuzorok mindegyike előállítható mono-, di- és trifoszfát alakban, valamint a megfelelő foszfonát alakokban.

A találmány egy további megoldása szerint a Levovirin prekuzorok előállíthatók a karboxamidcsoportban lévő amino funkció csoport származékká való átalakítása révén is. A 15. és 16. reakcióvázlatok mutatják be az aminocsoporton módosított Levovirin prekuzorok előállítását.

A Levovirin prekuzorok előállításának egy további példáját szemlélteti a (28) képlet, ahol kapcsoló csoportként ligandumok, így lipidek, alkilcsoportok, epesavak és vitaminok lehetnek jelen, és ahol az álcázó csoport kovalens kötéssel kapcsolódik a kapcsoló csoport-hoz. A különösen előnyös kapcsoló csoportokhoz tartoznak az alkilcsoportok, koleszterin, epesavak, különböző lipidek és lipidben

oldható vitaminok (így például A, D, E, K); ilyen típusú Levovirin prekursorokat szemléltetnek a (29)-(32) képletek, ahol a (29) általános képletben R jelentése alkilcsoport, koleszterin, epesav, zsíroldékony vitamin vagy egyéb lipidek; L jelentése -C(O)- vagy -OOCCH₂CH₂CO-csoport; a (30) általános képlet kolsav-származékokat mutat be, ahol a képletben R₁ = R₂ = R₃ = H vagy Ac; a (31) képlet koleszterin származékot, a (32) képlet pedig vitamin D származékot szemléltet.

Másik lehetőségként számításba jöhetnek a Levovirin foszfonát prekursorok is, amelyek a (33) általános képlettel szemléltethetők, ahol a képletben X jelentése O, S, R² jelentése H, Ac, R₁ jelentése alkilcsoport, lipidek, epesavak, zsíroldható vitamin és így tovább; epesavat vagy ennek származékait mutatja be a (34) általános képletű vegyület, ahol a (34) képletben R = R₂ = R₃ = H vagy Ac; koleszterin származékot szemléltet a (35) általános képlet, ahol a képletben L = HOOCCH₂CH₂COO; D-vitamin-származékot mutat be a (36) általános képlet, amelyben L jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Egy további megoldás szerint a Levovirin monofoszfát prekursorok lehetnek (37) általános képletűek is, ahol a képletben R jelentése alkil-, koleszterin, epesav, zsíroldható vitamin vagy egyéb lipidek; kolsav-származékot szemléltet a (38) általános képlet, ahol a képletben R₁ = R₂ = R₃ = H vagy Ac; koleszterin-származékot mutat be a (39) képlet és D-vitamin-származékot ábrázol a (40) képlet.

A találmány egy további megoldása szerint a Levovirin prekursorok a foszfátcsoportokon keresztül polimerizálhatók, aholis a foszfátcsoport összekapcsolja a ribózcsoporton lévő 2'- vagy 3'-hidroxilcsoportot a következő ribóz-csoport 5'-OH csoportjával. Ilyen szerkezetet szemléltet a (41) általános képlet, ahol a nukleozid

L-konfigurációjú; a képletben R_1 jelentése Ac; kolsav-származékokat mutat be a (42) képlet és a (43) általános képlet, ahol a képletben $R_1 = R_2 = R_3 = H$; $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$; $R_1 = H$, $R_2 = Ac$, $R_3 = Ac$; $R_1 = Ac$, $R_2 = H$, $R_3 = Ac$; $R_1 = R_2 = Ac$; $R_3 = H$.

Egy különösen kedvező megoldásnál a nukleozid analógok diszulfid kötésen keresztül egy lipofil csoporthoz kapcsolódnak, ilyen szerkezetet mutat be például a (44) általános képletű vegyület, amelyben a Levovirin L-konfigurációjú; a képletben R_1 jelentése acilcsoport; kolsav-származékokat szemléltet a (45) képlet és a (46) általános képlet, ahol a képletben $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$, $R_1 = H$, $R_2 = Ac$, $R_3 = Ac$, $R_1 = Ac$, $R_2 = H$, $R_3 = Ac$, $R_1 = R_2 = Ac$, $R_3 = H$.

Az előállítani kívánt Levovirin prekursorokhoz tartoznak a lipofil vegyületekkel képzett foszfát-észterek, e vegyületeket a (47) általános képlet szemlélteti (ahol a Levovirin L konfigurációjú), a képletben $X = O$, S , $R_2 = H$, Ac , $R_1 =$ alkilcsoport, lipidek, epesavak, zsírolható vitamin és így tovább; epesavat vagy ennek származékát szemlélteti a (48) általános képlet, ahol $R_1 = R_2 = R_3 = H$ vagy Ac ; koleszterin-származékot és D-vitamin-származékot mutat be a (49) és (50) általános képlet, amelyekben L jelentése $HOOCCH_2CH_2COO$ csoport.

Amennyiben kívánatos, hogy a lipofil csoport diszulfid kötésen keresztül kapcsolódjon a Levovirin részhez, úgy a Levovirin prekursor szerkezete az (51) általános képlet szerinti lehet (ahol a Levovirin L konfigurációjú); a képletben $R =$ alkilcsoport, koleszterin, epesav, zsírolható vitamin vagy egyéb lipidek; kolsav-származékot mutat be az (52) általános képlet, ahol az (52) általános képletben $R_1 = R_2 = R_3 = H$ vagy Ac ; koleszterinszármazékot áb-

rázol az (53) képlet és D-vitamin-származékot szemléltet az (54) képlet.

Általános feltételezés szerint a fenti nukleozid prekurzorok biológiai átalakulása (ahol a Levovirin L konfigurációjú) a 17. reakcióvázlat szerint megy végbe, ahol az (55) általános képletben R_1 jelentése lipidek, alkilcsoport, epesav, R_2 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport; az (56) képletű vegyület esetében X jelentése O vagy S.

Másik lehetőségként a biológiai átalakulás a 18. reakcióvázlat szerint megy végbe (ahol a Levovirin L-konfigurációjú); az (58) képletű vegyület ribavirint jelöl, az (59) általános képletben R jelentése hidrogénatom, acilcsoport, lipid-származékok, az 1. biotranszformáció eredményeként ribavirin, majd a 2. biotranszformációnál (60) képletű ribavirin-monofoszfát képződik, ami az IMP dehidrogenáz inhibitora.

Egy másik aspektus szerint a biotranszformáció a 19. reakcióvázlat szerint megy végbe, ahol a (47) általános képletben $X = O, S$, R_1 jelentése lipidek, alkilcsoport, epesav, R_2 jelentése H, Ac, a (61) és (63) általános képletben X jelentése O, S.

Egy további megoldás szerint a biotranszformáció végbemehet a 20. reakcióvázlat szerint, ahol a (64) általános képletben R jelentése alkilcsoport, lipidek, vitamin, epesav, és így tovább. Vagy a bioátalakulás végbemehet a 21. reakcióvázlat szerint, ahol a (65) általános képletben X jelentése O, S vagy NH, R jelentése alkilcsoport, lipidek, vitamin, epesav, és így tovább.

A leírásban számos nukleozid analóg prekurzort mutattunk be. Nyilvánvaló azonban a szakember számára, hogy a bemutatottak mellett számos egyéb módosítás is lehetséges anélkül, hogy a találmány gondolatától eltérnénk. Ezért a találmányt a bemutatott megol-

dások nem korlátozzák, az oltalmi kört az igénypontok körvonalazzák. A leírás és az igénypontok értelmezésénél a kifejezéseket a legtágabb értelemben kell venni a szövegkörnyezettel összhangban. Különösen a "tartalmaz", "magában foglal" kifejezések nem exkluzív módon különböző elemekre, komponensekre vagy lépésekre vonatkoznak, és arra utalnak, hogy az említett elemek, komponensek vagy lépések jelen vannak, alkalmazva vannak vagy kifejezetten nem említett egyéb elemekkel, komponensekkel vagy lépésekkel vannak kombinálva.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű nukleozid vegyületek, ahol a képletben

R_1 jelentése az aminocsoport álcázócsoportja,

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

R jelentése 1-17 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport és

R' jelentése a foszfátcsoport álcázócsoportja,

R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül H vagy 1-18 szénatomos acilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_1 jelentése a következők közül választott: acetiloxipentánsav, para-acetiloxibenziloxikarbonil- és para-acetildiszulfidkarbonil-csoport; továbbá R_2 , R_3 és R_3' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy acetylcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_3 és R_3' jelentése hidrogénatom.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése hidrogénatom.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_1 jelentése karbonilcsoportot tartalmazó álcázócsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_3 és R_3' jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése foszfáttartalmú csoport.

7. A (II) általános képletű nukleozid vegyületek, ahol a képletben

R_1 jelentése az aminocsoport álcázócsoportja az (a), (b), (c), (d), (e) és (f) általános képletű csoportok közül választva, ahol a képletekben

X jelentése O vagy S, és

R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben az álcázócsoport diszulfid kötést tartalmaz.

9. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol az álcázócsoport az (a), (b) és (c) általános képletű csoportok közül van választva, ahol a képletekben X jelentése O vagy S és R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport.

10. A (III) általános képletű nukleozid vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázócsoportja, továbbá R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül a foszfátcsoport álcázócsoportja a (g), (h), (i) és (f) általános képletű csoportok közül választva, ahol a képletekben

X jelentése O vagy S, továbbá

R jelentése 1-18 szénatomos alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_1 jelentése álcázócsoport.

12. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R_2 jelentése diszulfid kötést tartalmazó álcázócsoport.

13. (IV) általános képletű nukleozid vegyületek, ahol a képletben R_1 jelentése H vagy az aminocsoport álcázócsoportja, továbbá R_2 jelentése (j), (k), (m), (n) és (o) általános képletű csoportok közül választott, ahol a képletekben R jelentése 1-18 szénatomos alkil-,



alkenil-, alkinil-, aril- vagy aralkilcsoport, továbbá M jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aralkil-, arilcsoport vagy hidrofób csoport.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, ahol a hidrofób csoport a következők közül választott: kolsav, epesav, koleszterin származék és D-vitamin-származék közül.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése foszfátcsoport.

16. Az 1., 7., 10. és 13. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása vírusfertőzés ellen emlősöknek adható gyógyászati készítmények előállítására.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás vírus fertőzésként HCV vírussal vagy HDV vírussal történt fertőzés ellen emlősként humán betegnek adható gyógyászati készítmények előállítására.


18. Az 1., 7., 10. és 13. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása a limfokin profil modulálására emlősöknek adható gyógyászati készítmények előállítására, ahol a gyógyászati készítmény adagolása olyan dózisban történik, ami lehetővé teszi az 1-es típusú citokin expresszálásának csökkentését és a 2-es típusú citokin expresszálásának stimulálását.

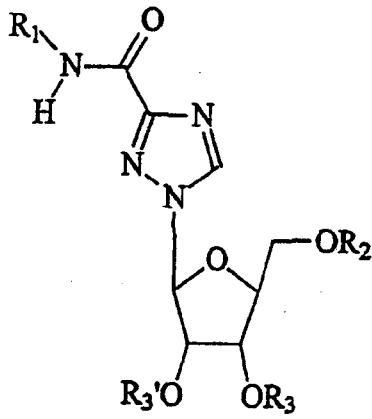
19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás emlősként humán betegnek adható gyógyászati készítmények előállítására.

22 köpnyűzettel
2003 AUG 4

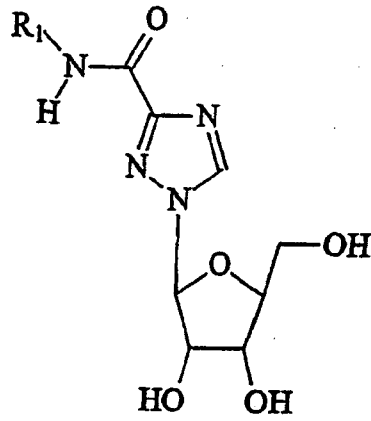
A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

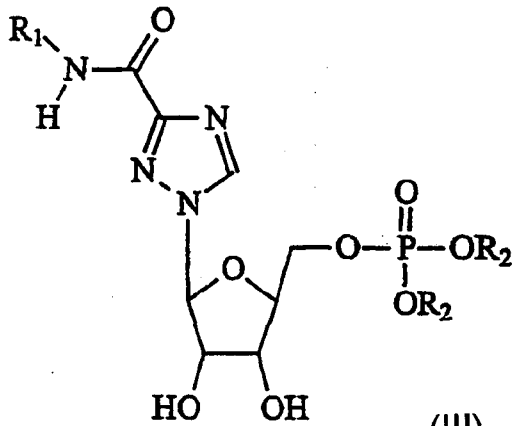

Dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő



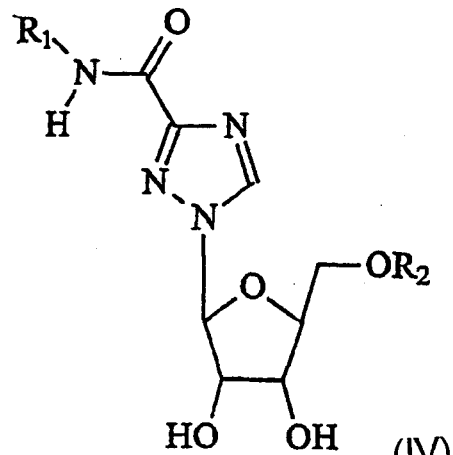
(I)



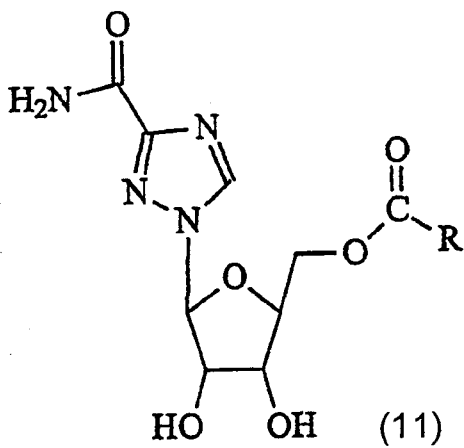
(II)



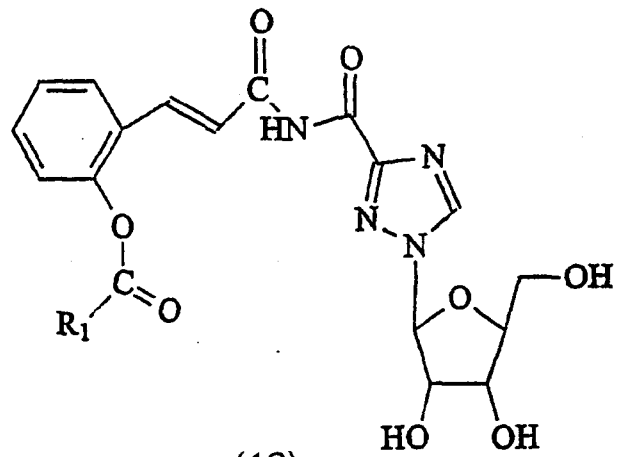
(III)



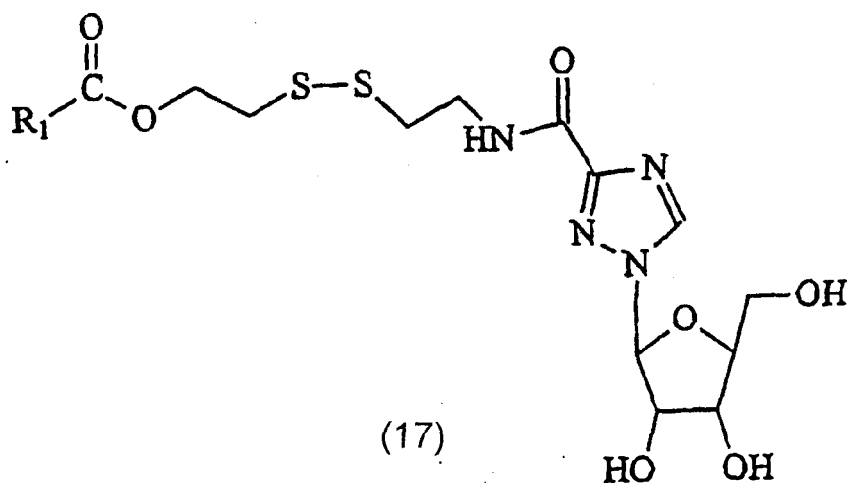
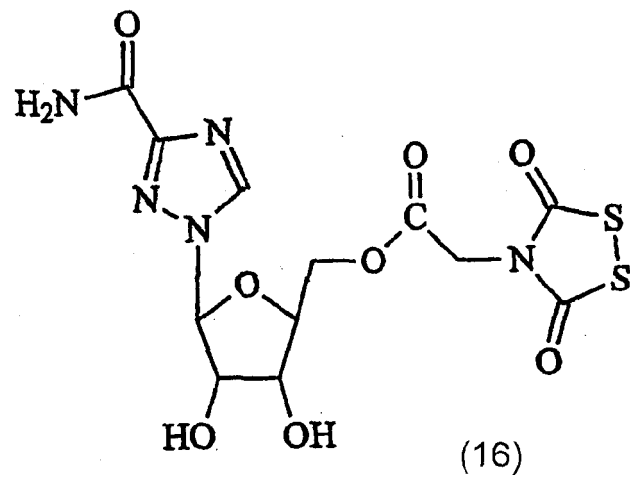
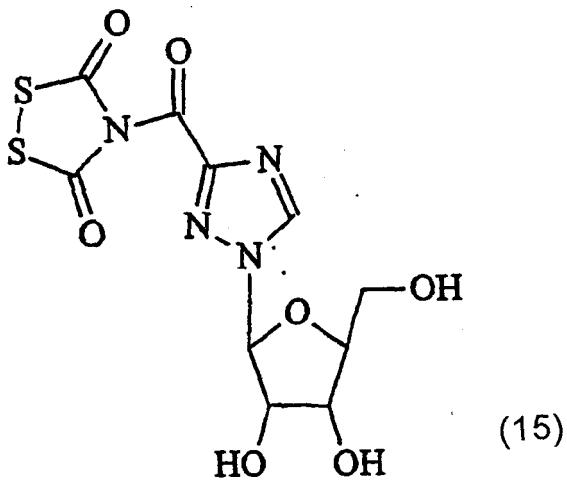
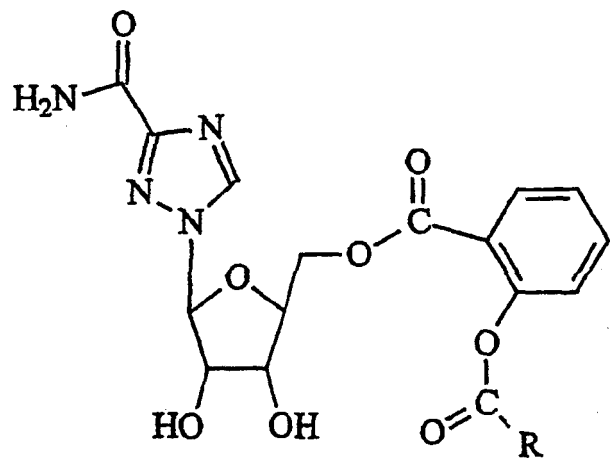
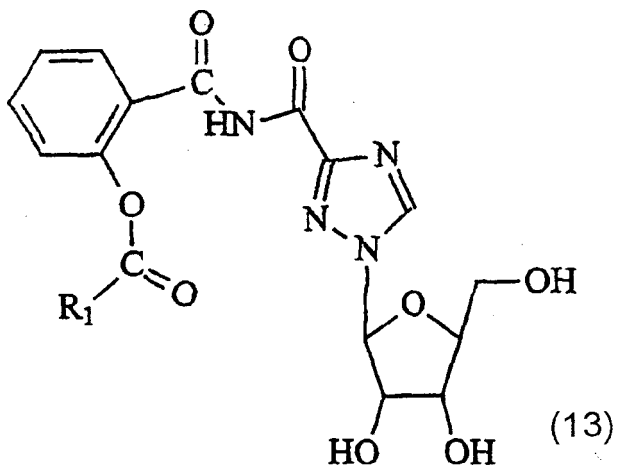
(IV)



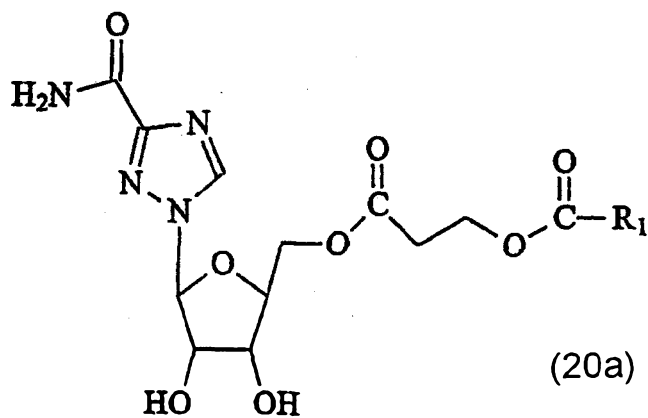
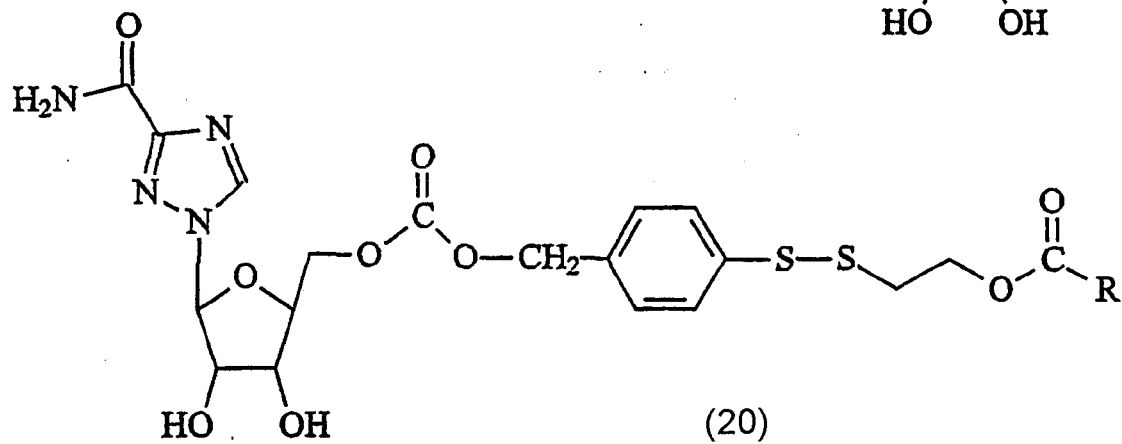
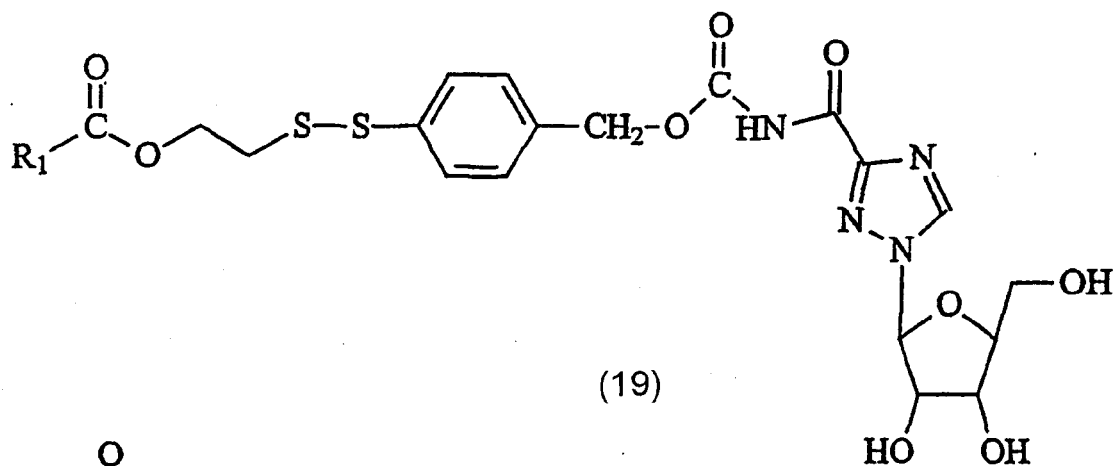
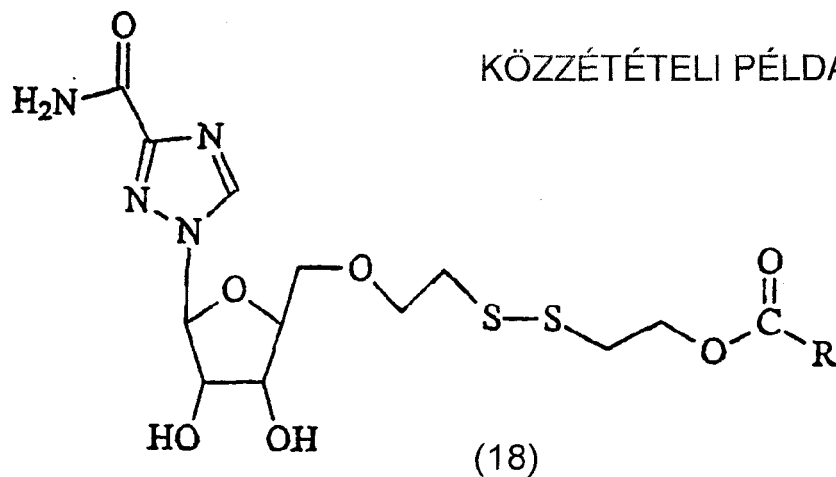
(11)

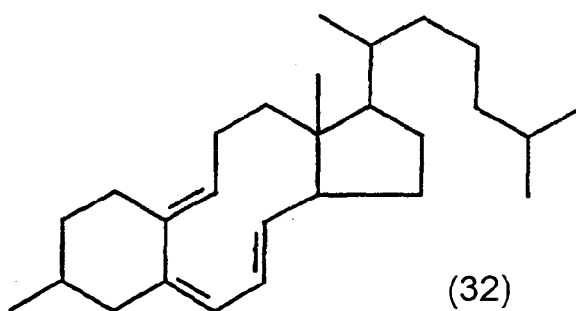
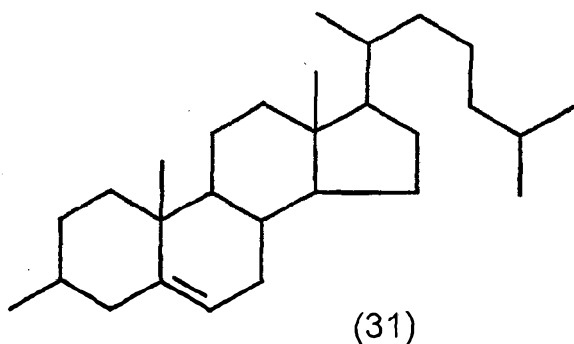
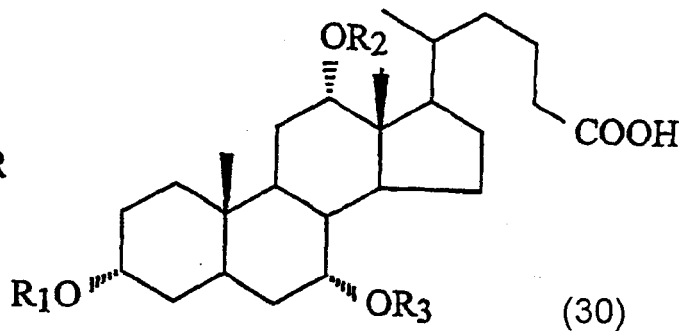
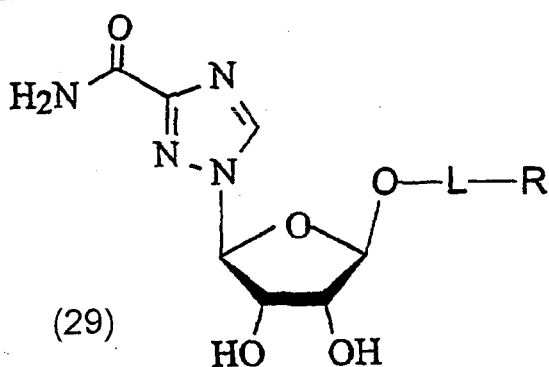
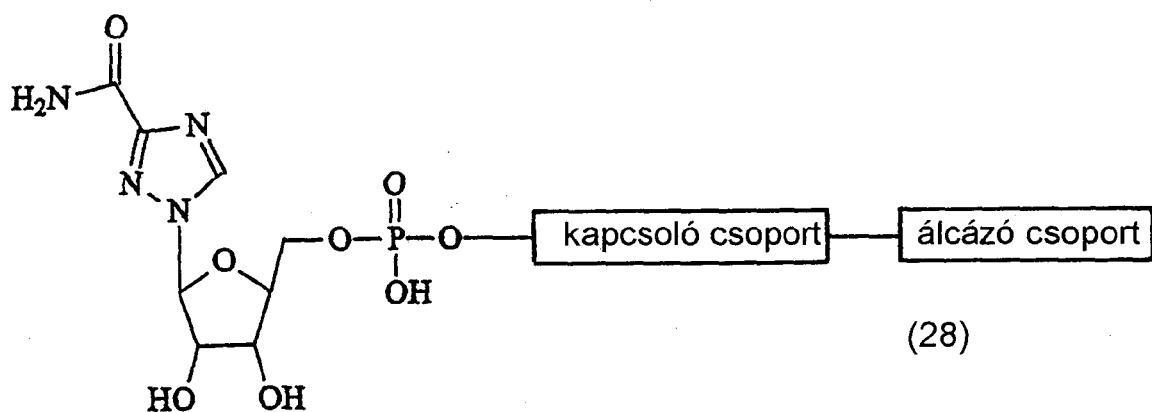
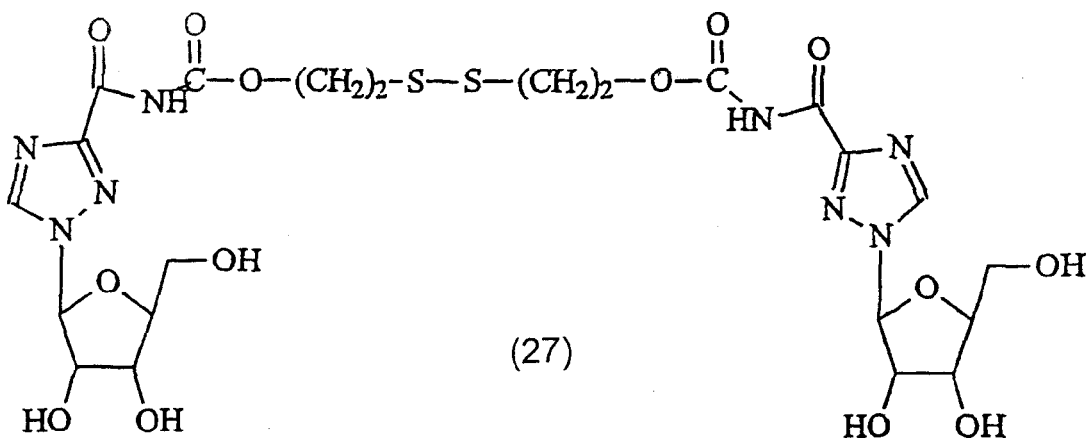


(12)

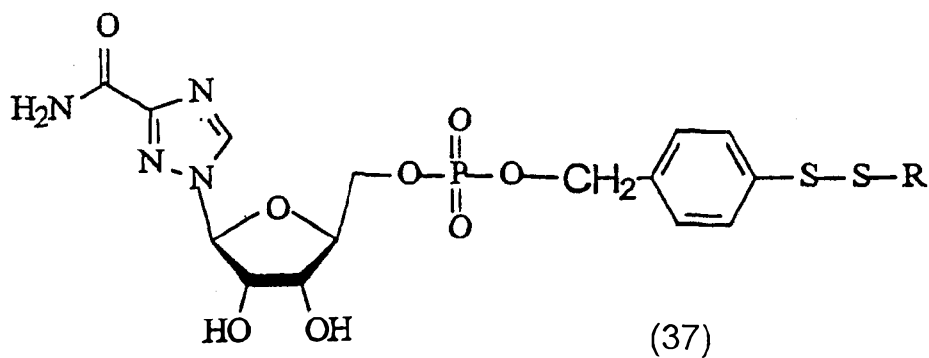
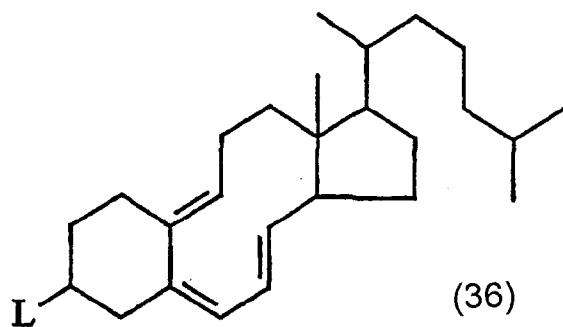
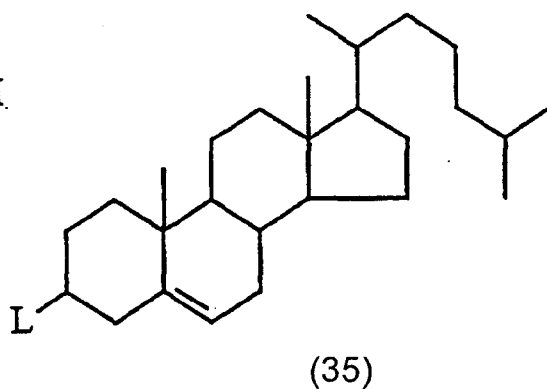
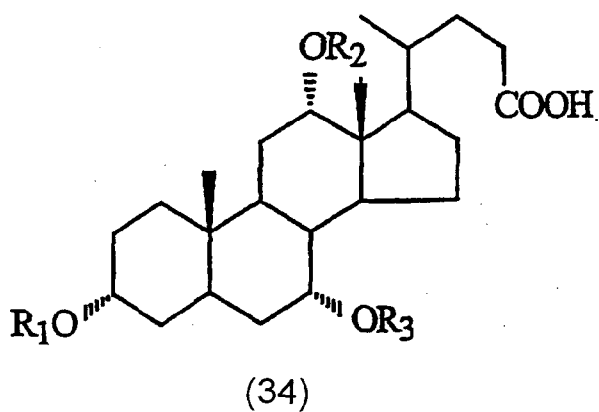
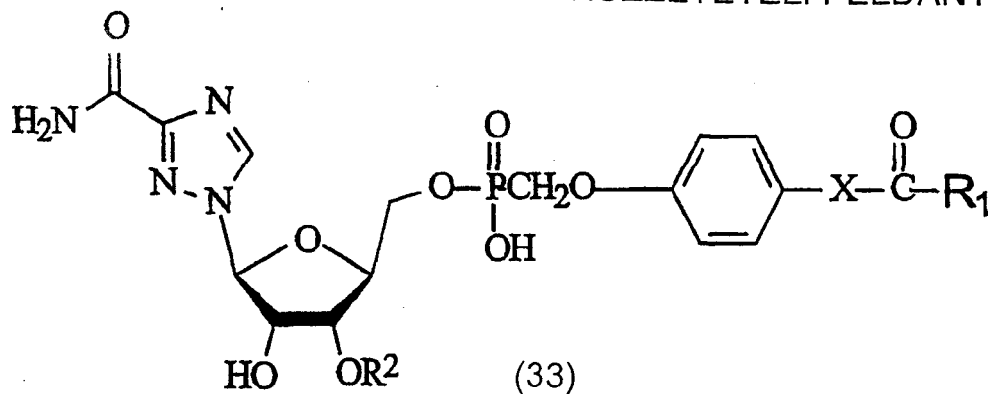


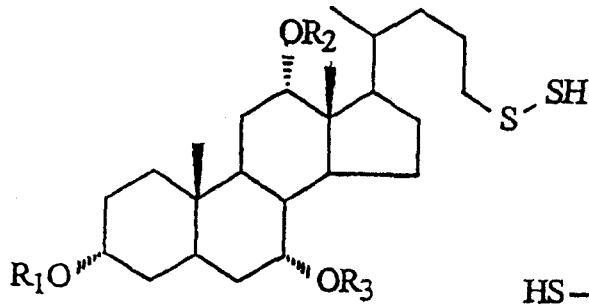
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



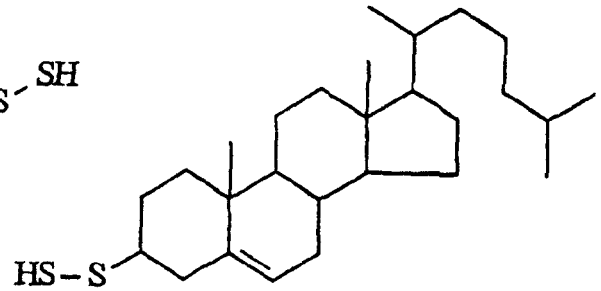


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

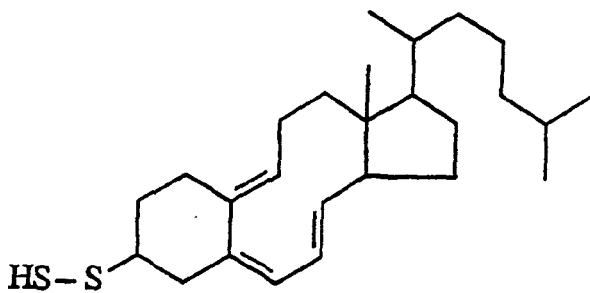




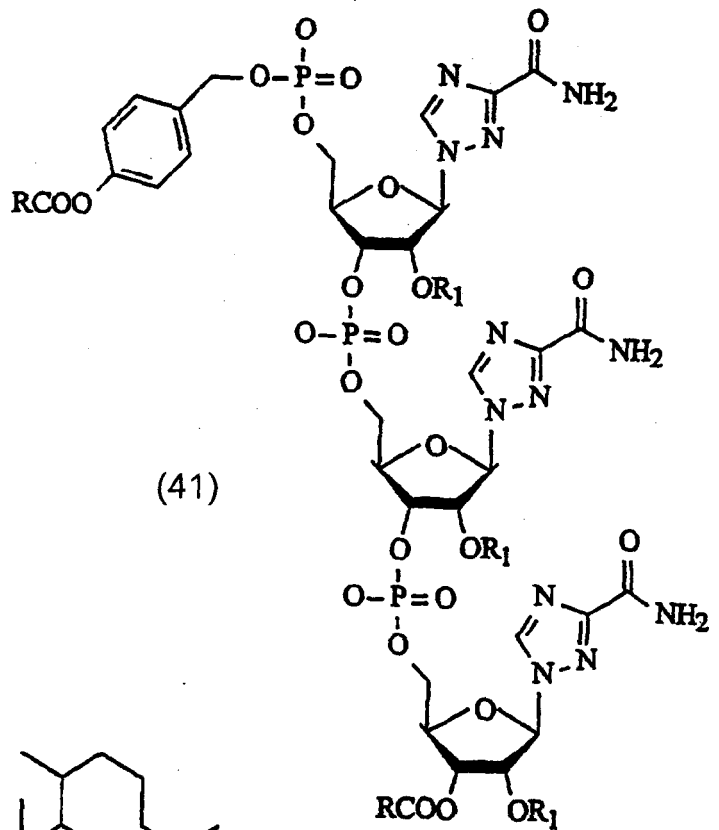
(38)



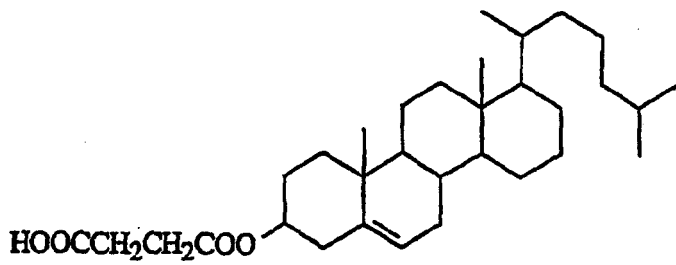
(39)



(40)

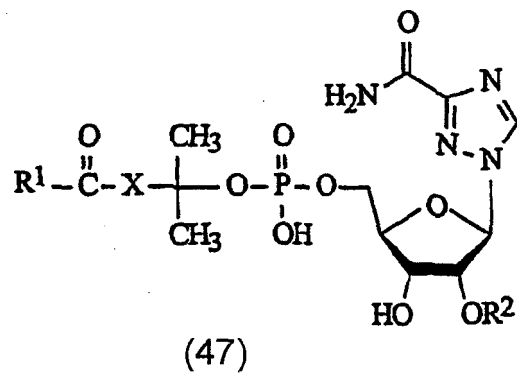
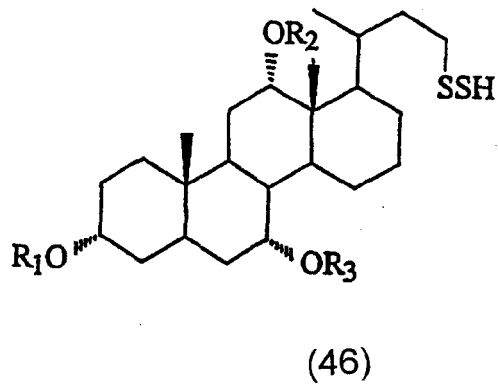
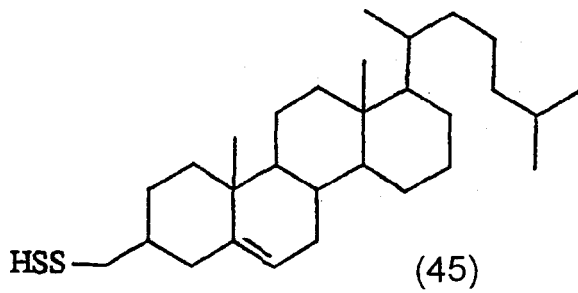
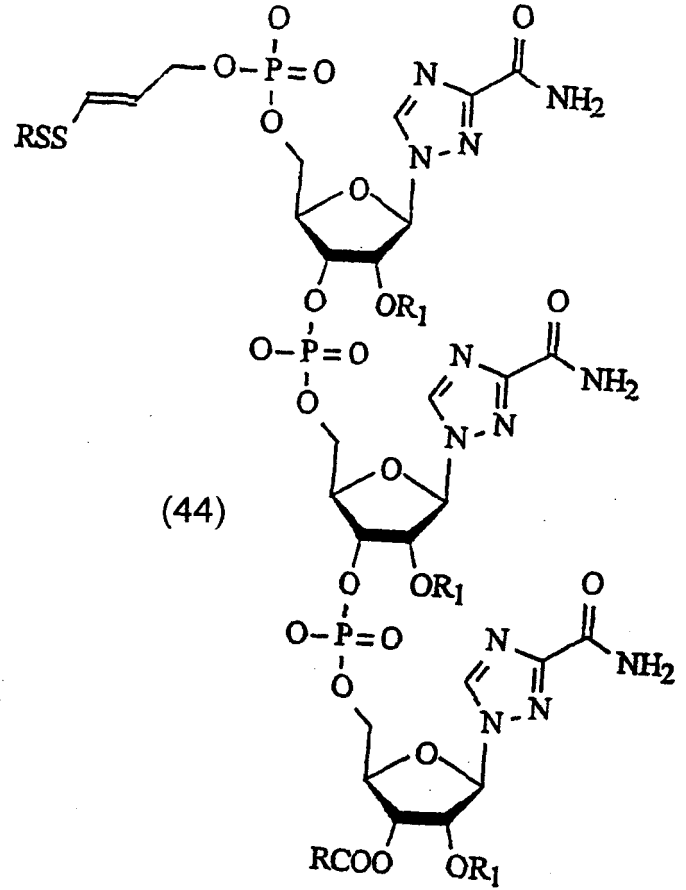
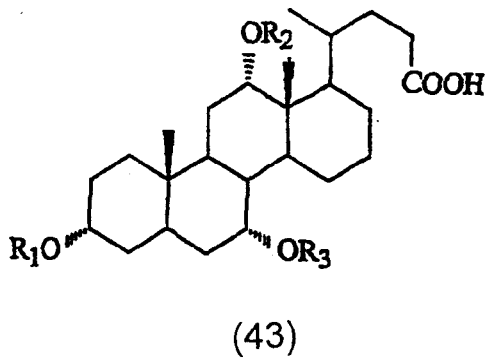


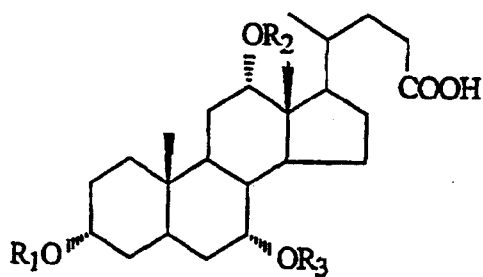
(41)



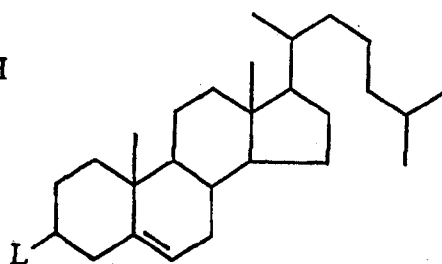
(42)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

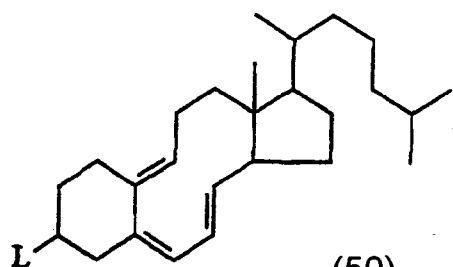




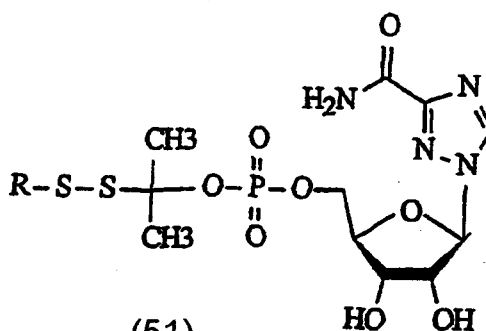
(48)



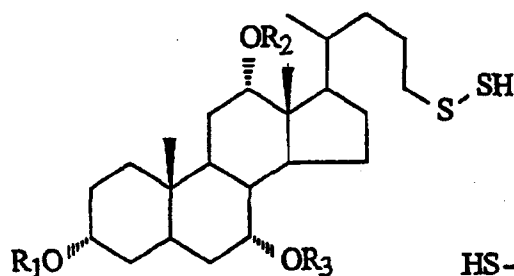
(49)



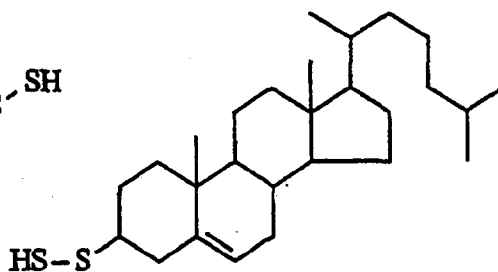
(50)



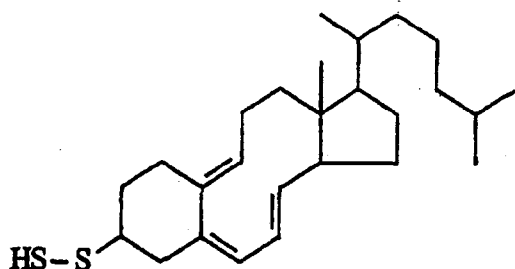
(51)



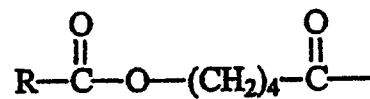
(52)



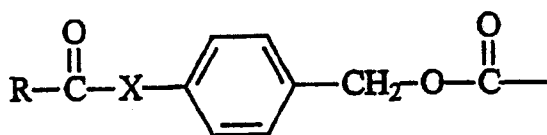
(53)



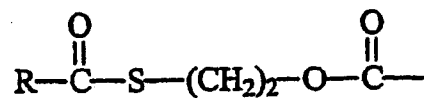
(54)



(a)



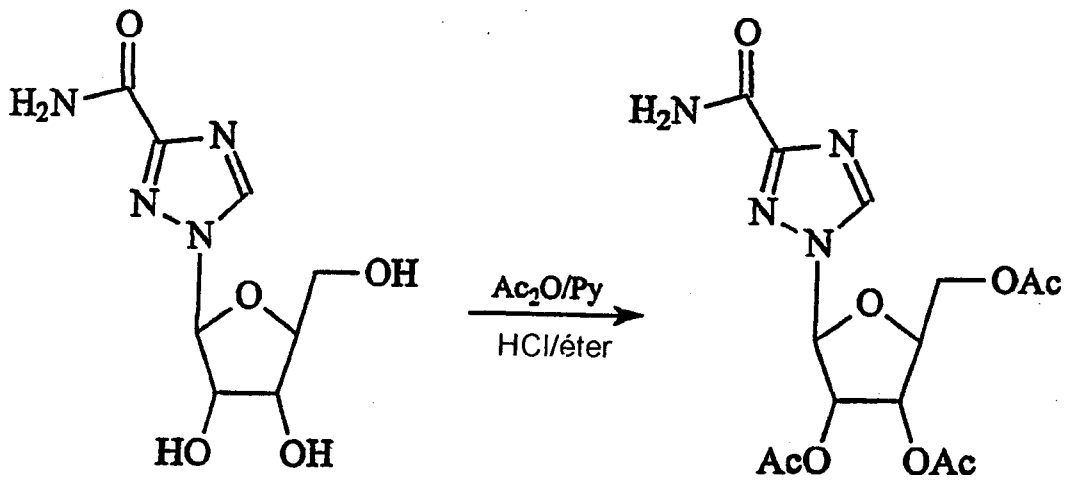
(b)



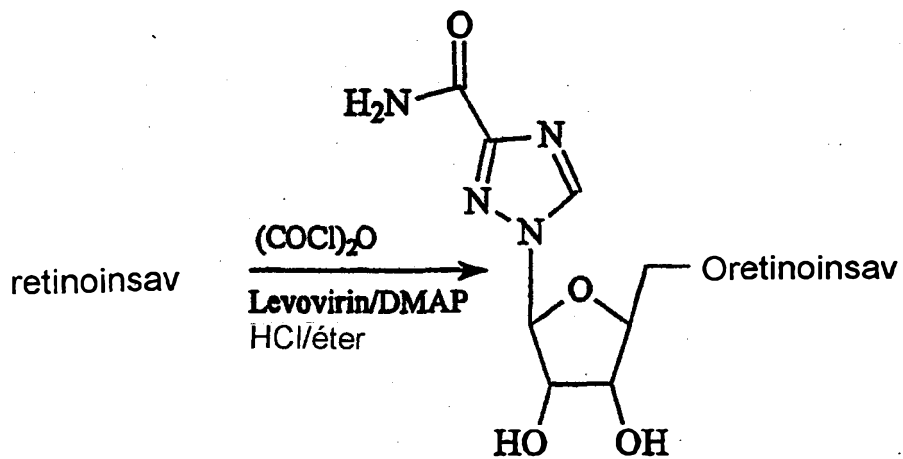
(c)

1. reakcióvázlat

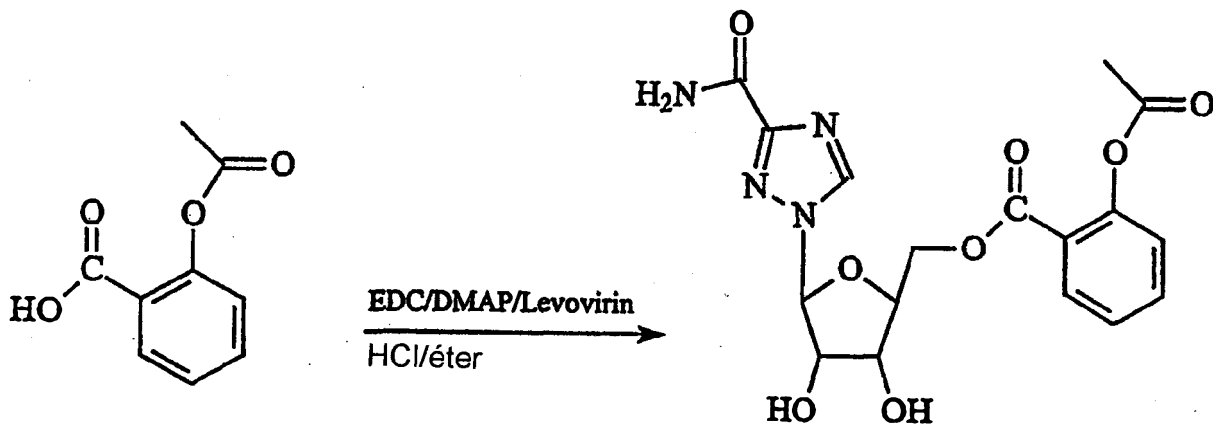
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. reakcióvázlat

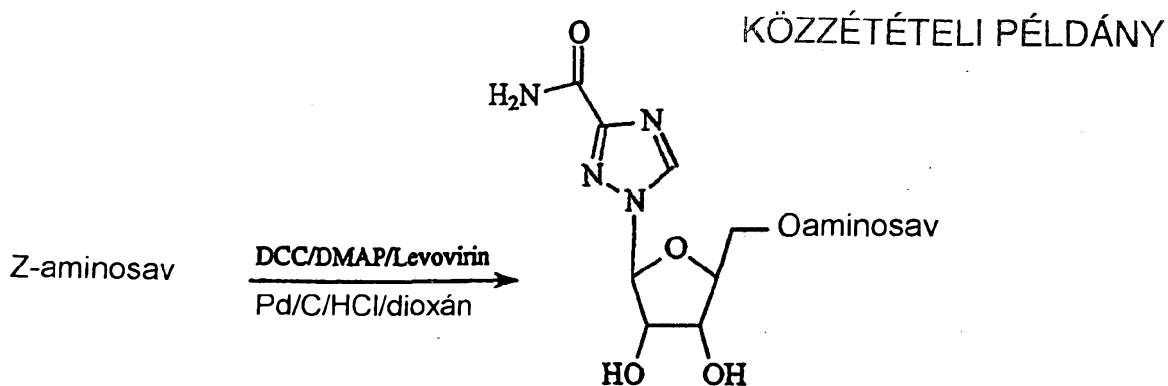


3. reakcióvázlat

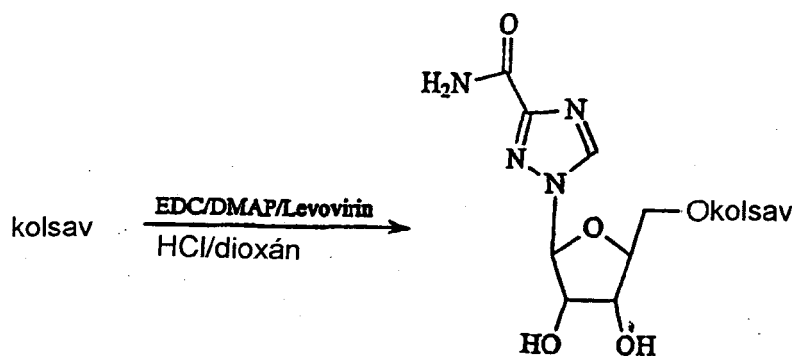


4. reakcióvázlat

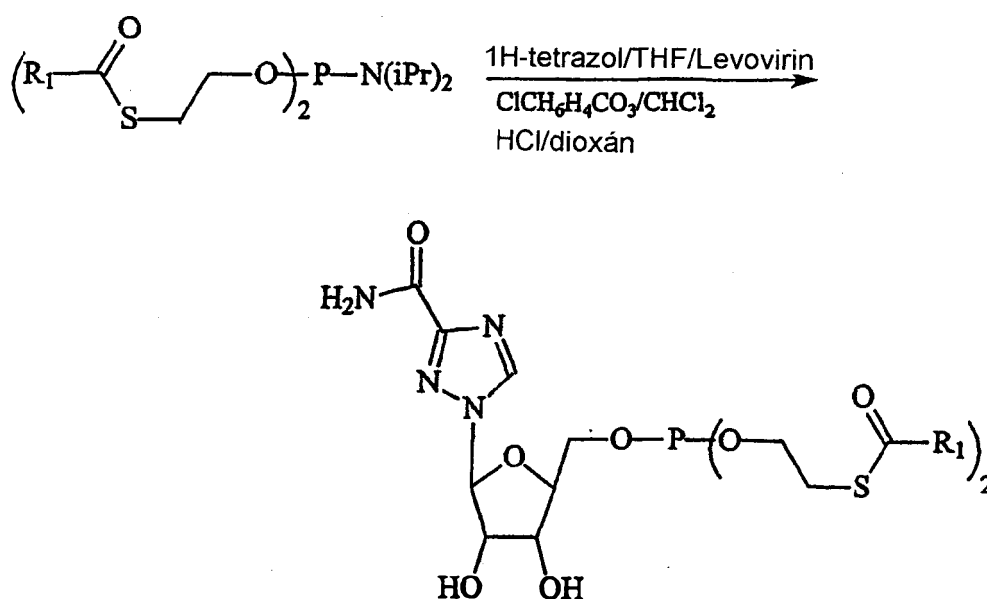
12/22



5. reakcióvázlat



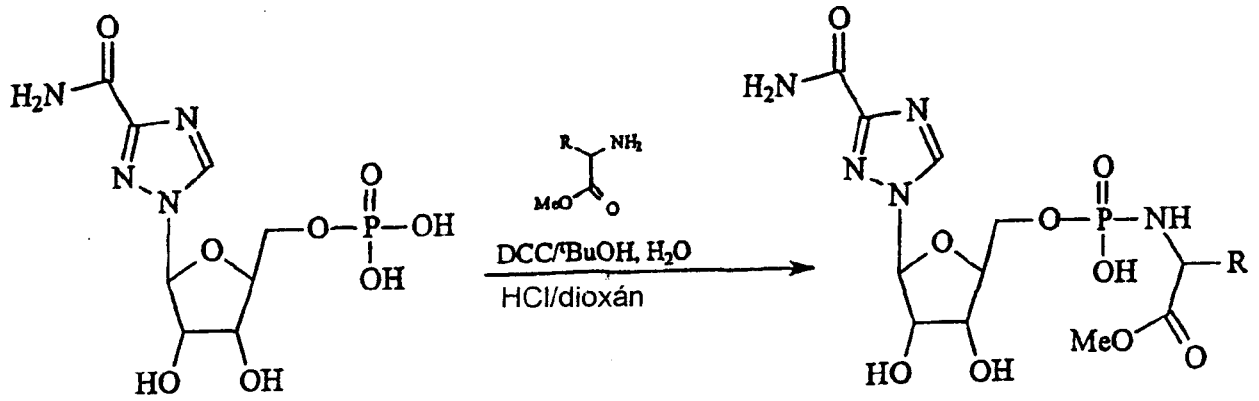
6. reakcióvázlat



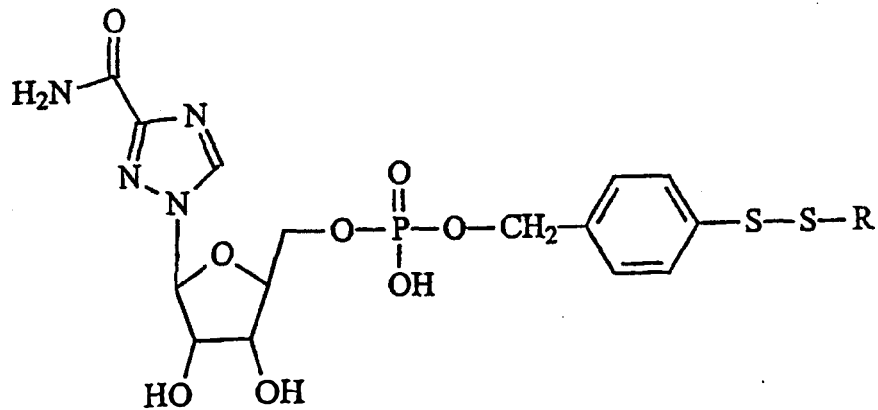
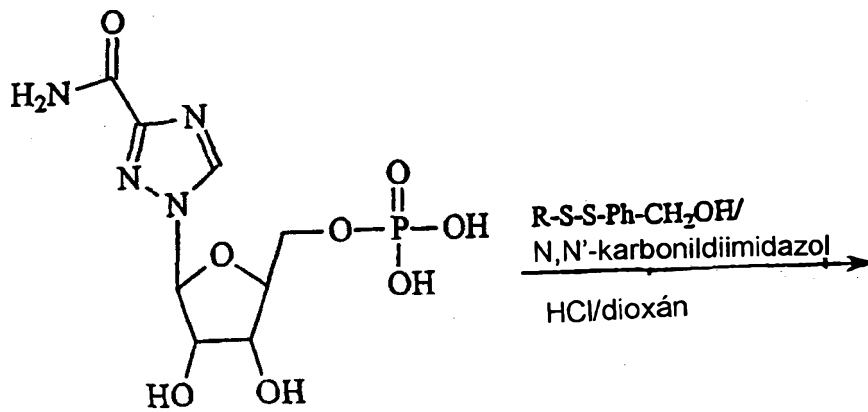
7. reakcióvázlat

13/22

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



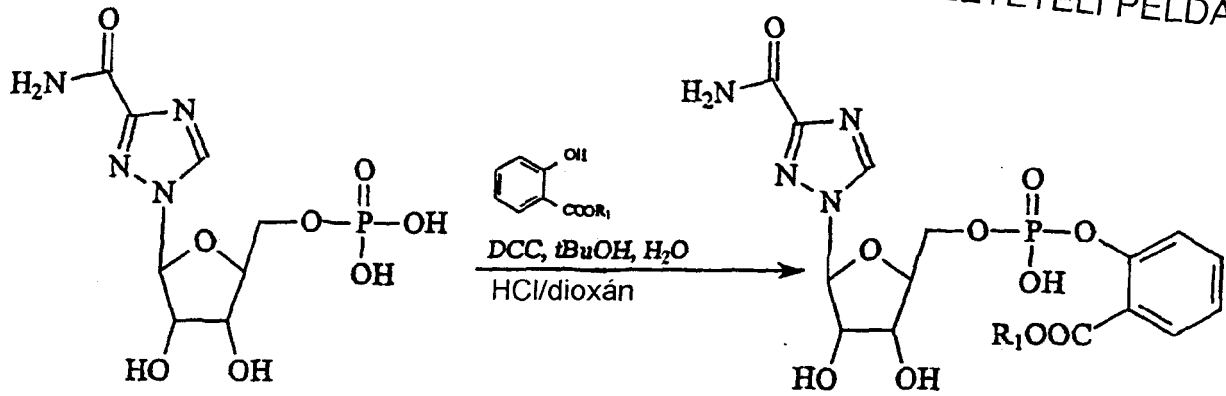
8. reakcióvázlat



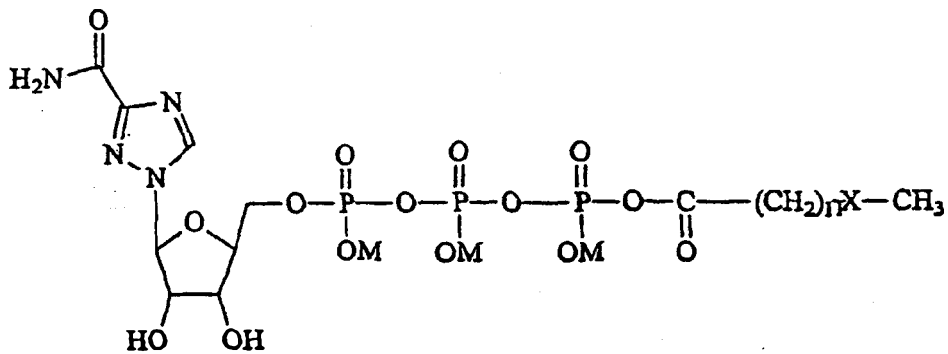
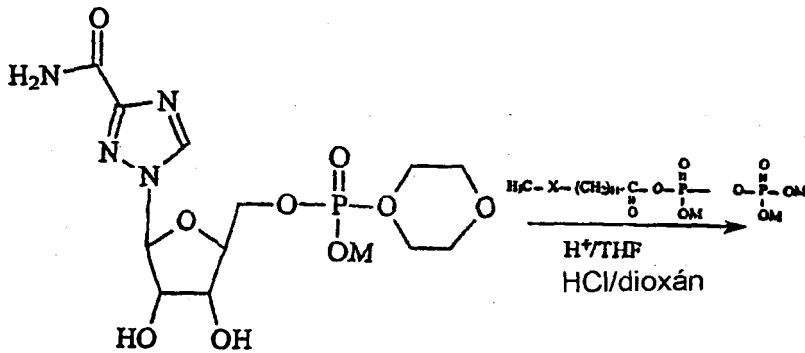
9. reakcióvázlat

14/22

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



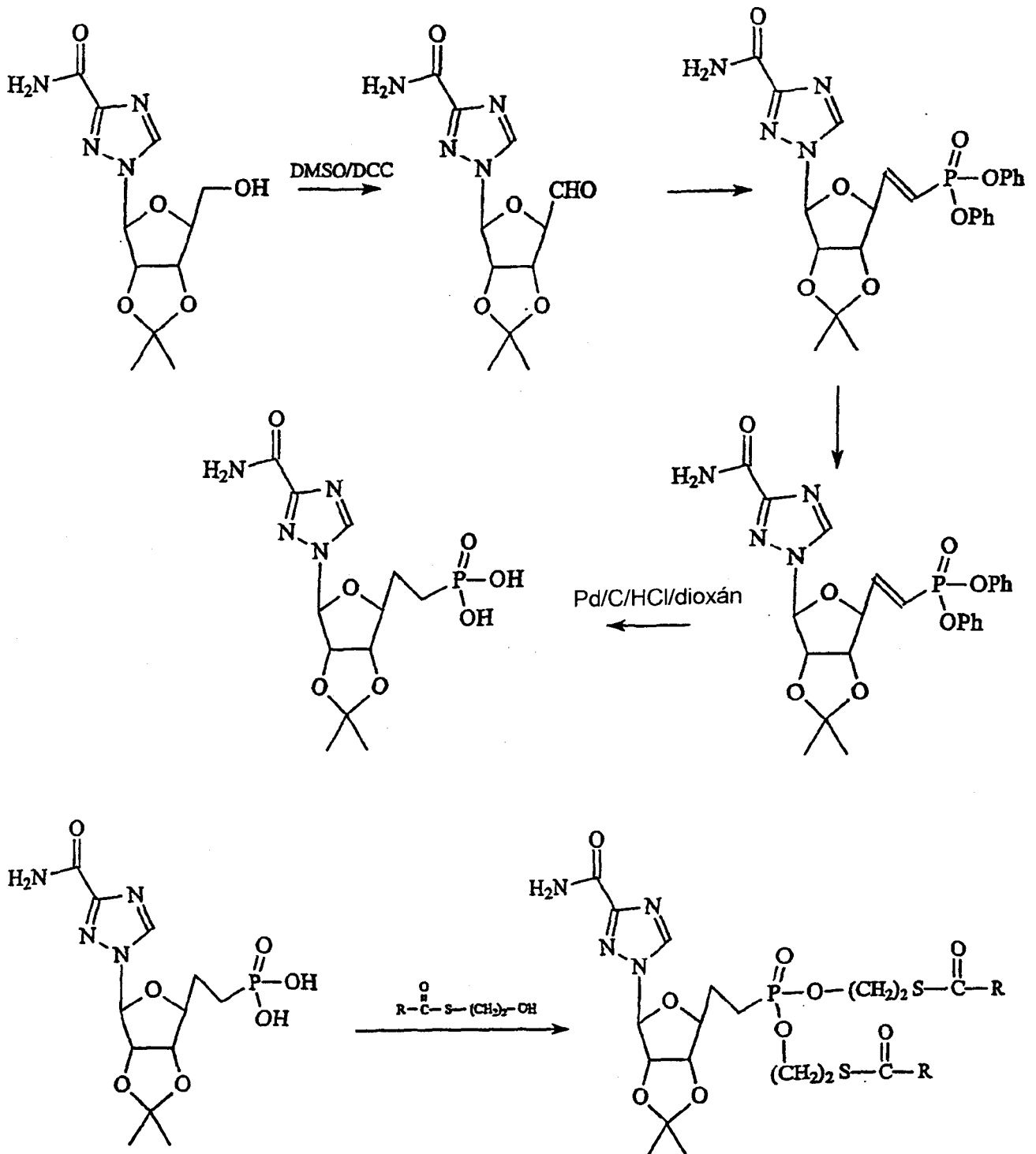
10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat

15/22

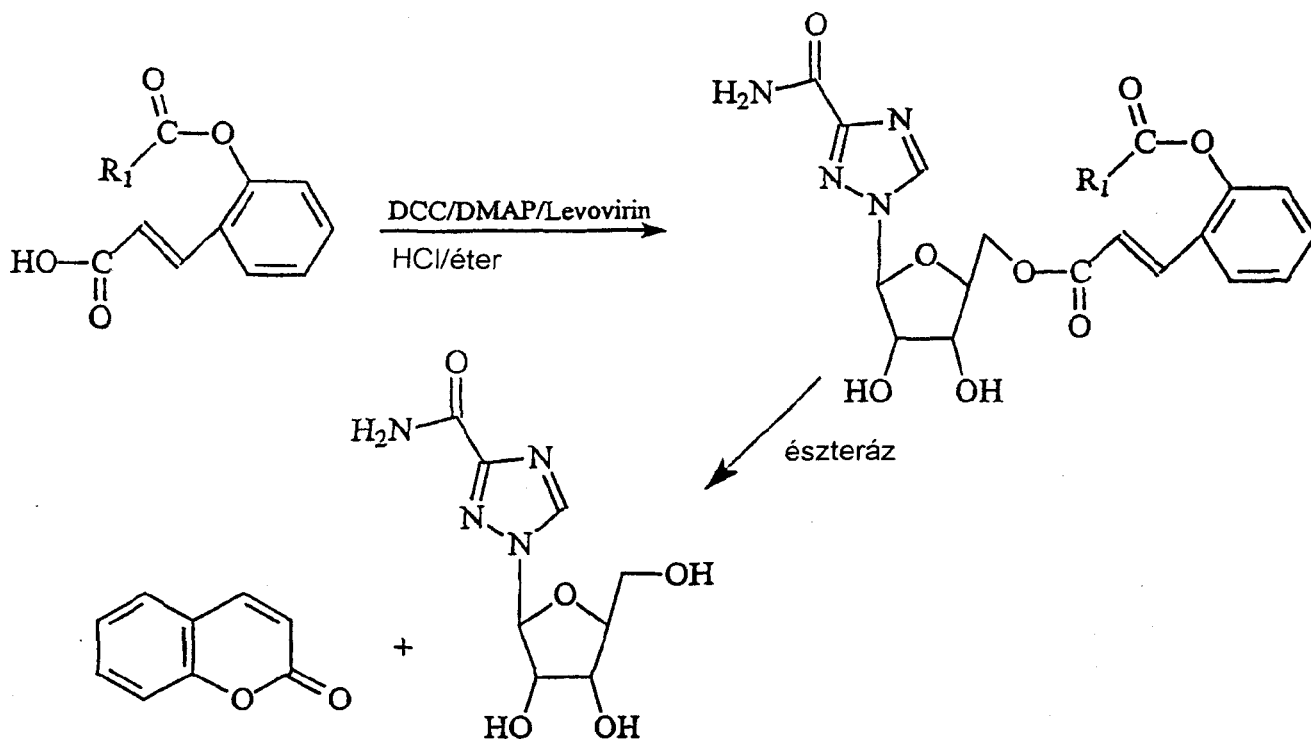
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



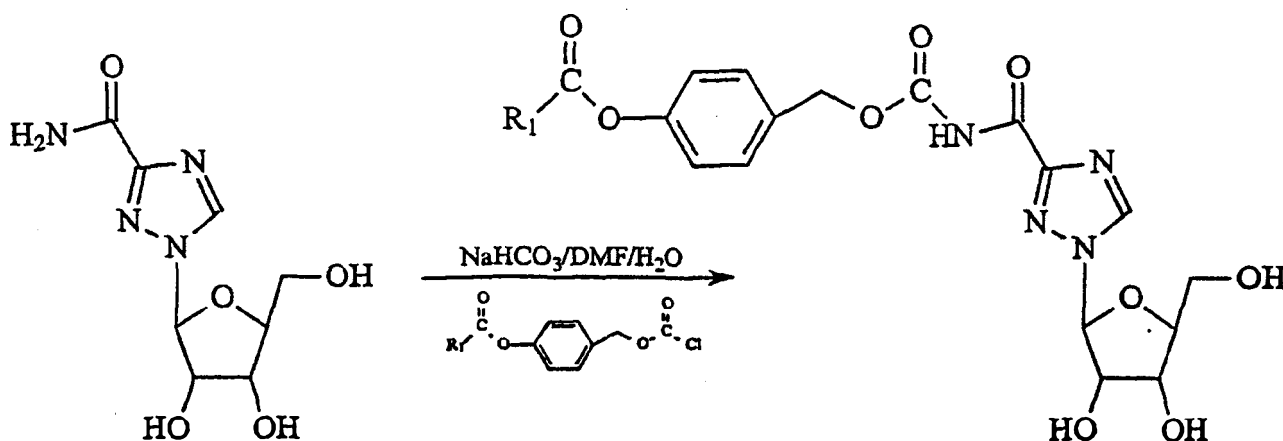
12. reakcióvázlat

16/22

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

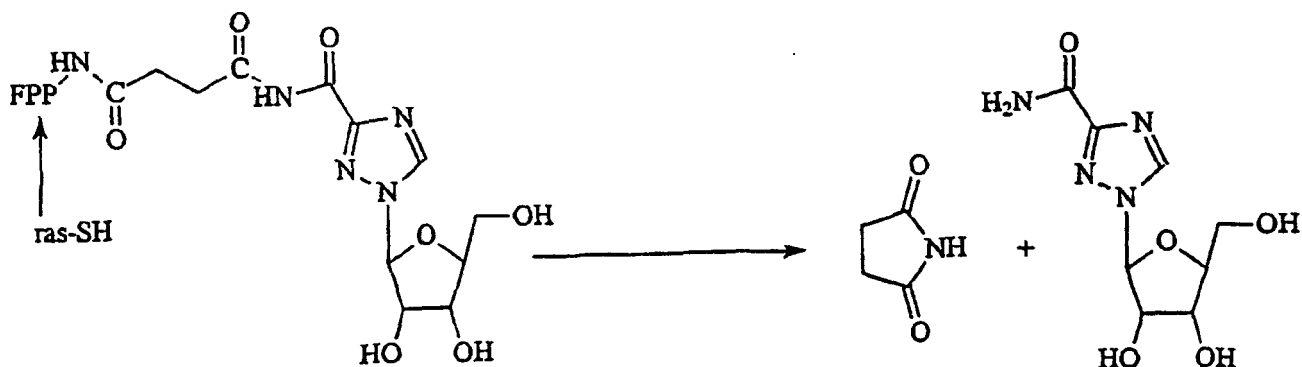


13. reakcióvázlat

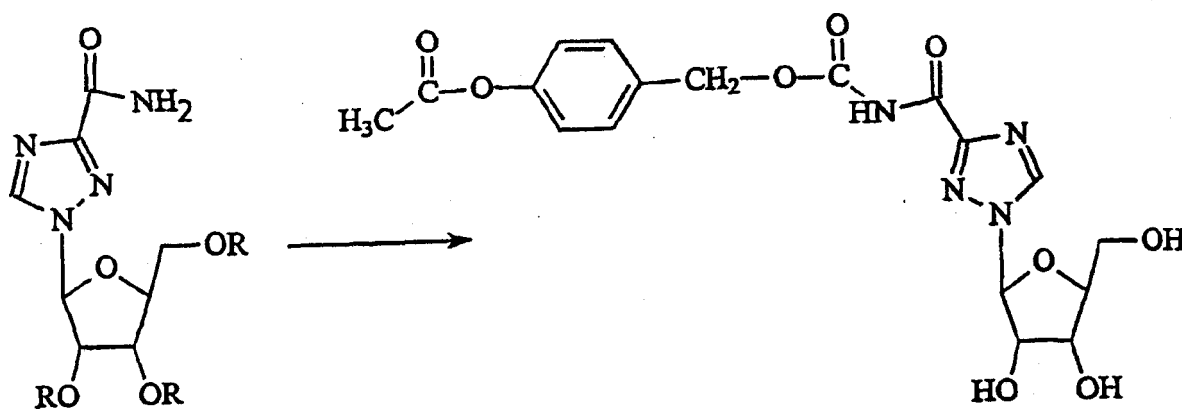


14. reakcióvázlat

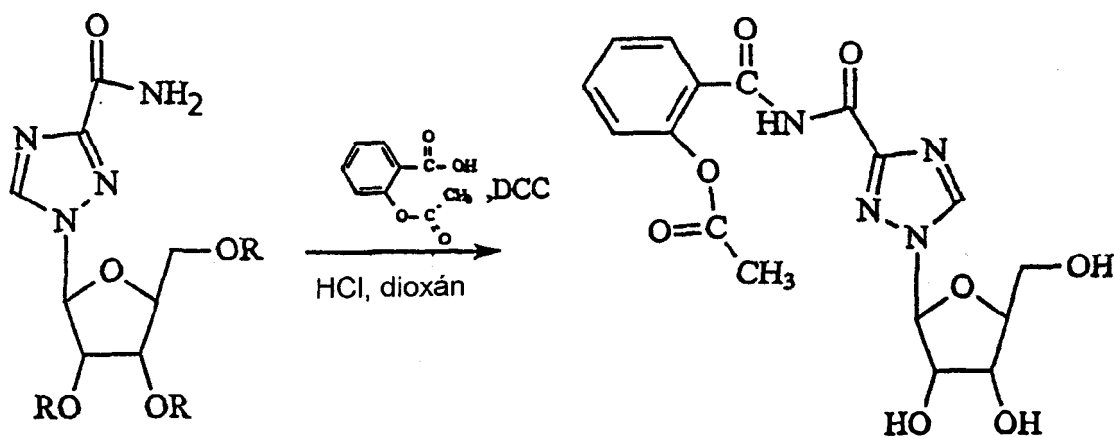
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



15. reakcióvázlat

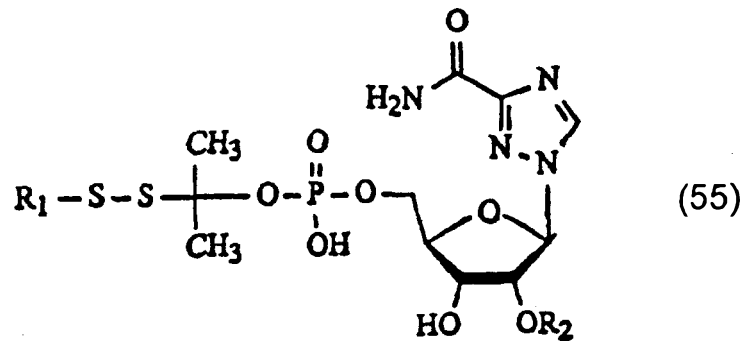


16. reakcióvázlat

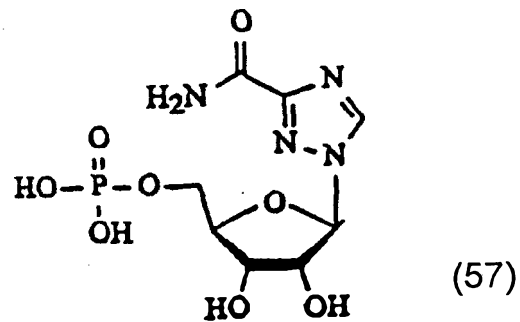
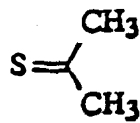
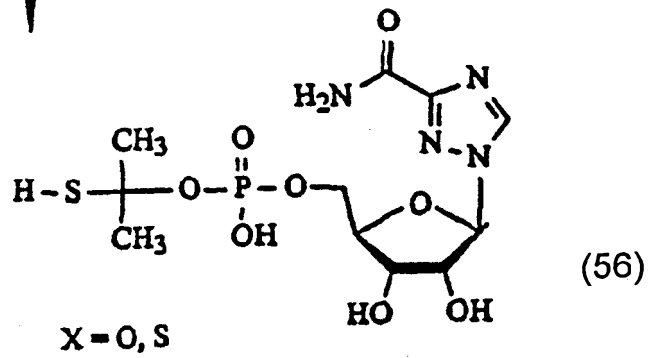


17. reakcióvázlat

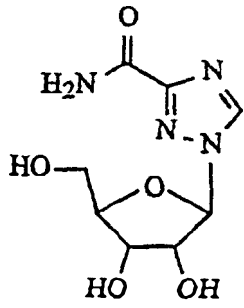
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Glutation

 $\text{R}_1 - \text{SH}$ 

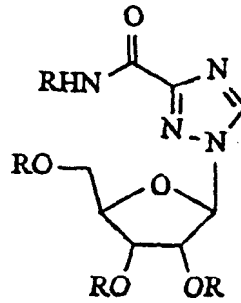
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(58)

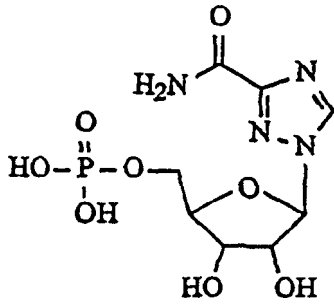
Ribavirin

álcázás
→



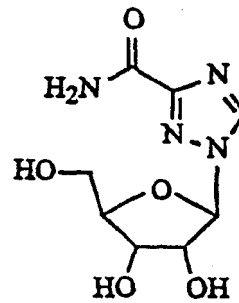
(59)

Biotranszformáció 1



(60)

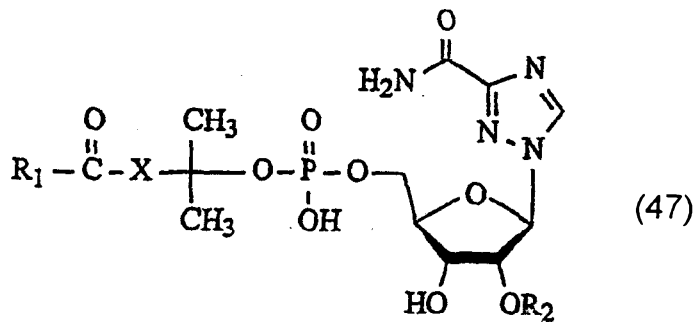
Biotranszformáció 2



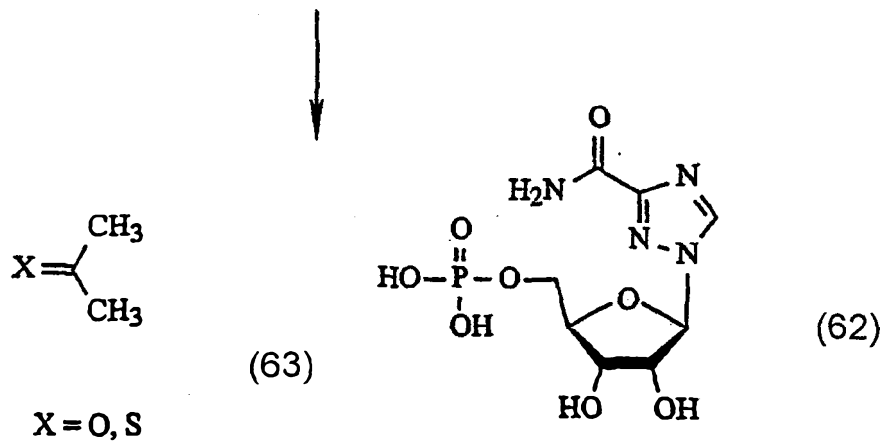
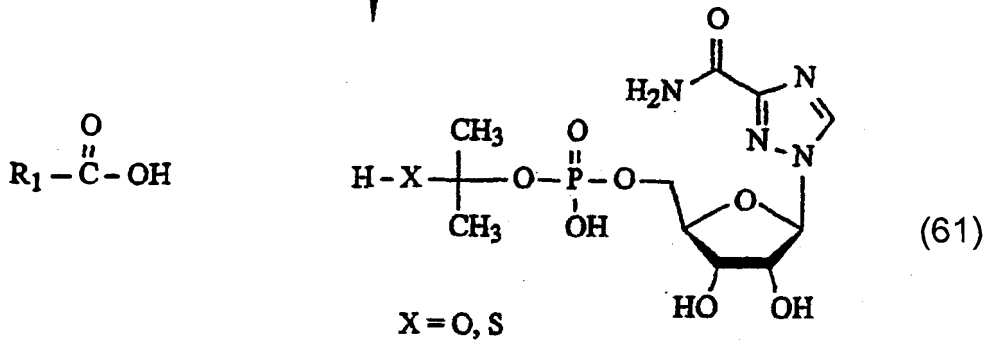
(58)

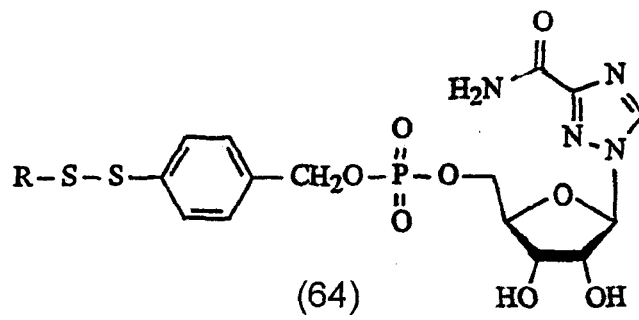


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

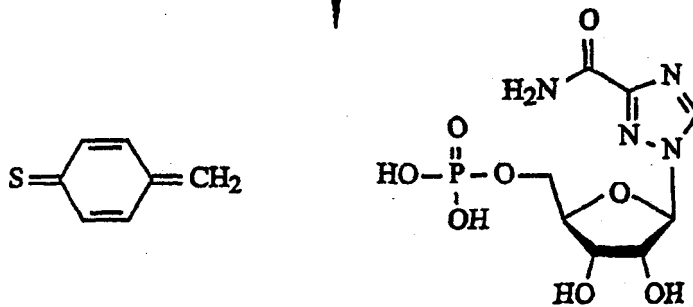
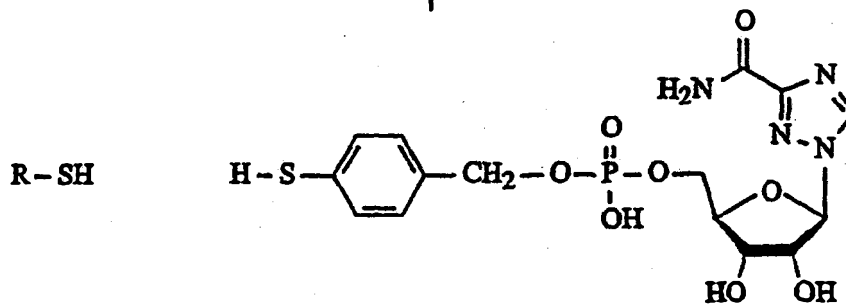


lipázok, észterázok



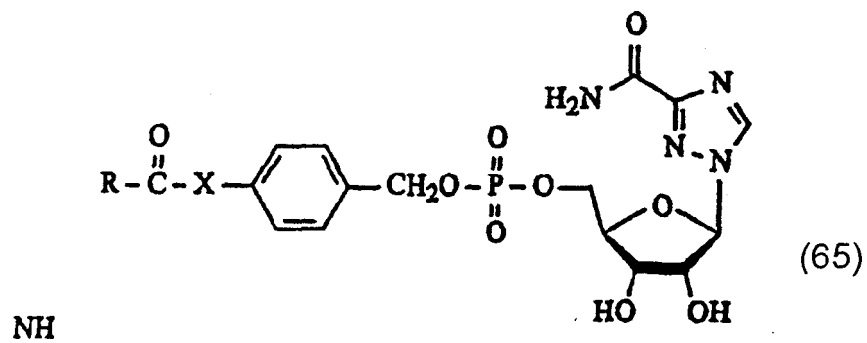


Glutation, nem enzimatis



21. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



lipázok, észterázok

