2476/91

54.650/SM

152

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészitmények Eljárás nukleozidok gyűrűs analógjainak előállítására

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 07. 23.

Elsőbbsége: 1990. 07. 04. (90 402 129.2) Európa

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

B (a) vagy (b) általános képletű purin vagy pirimidin csoport;

X $-OR_2$, $-N(R_2)(R_2)$, Cl, -SH vagy $-SCH_3$ csoport, ahol R hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport;

Y hidrogénatom vagy $-NH_2$ csoport;

W NH_2, -OH vagy -O-alkil-csoport;

V hidrogénatom, halogénatom, alkil-csoport, $-N(R_2)(R_2)$, -SH, $-SCH_3$, -C=CH, $-CH=CH_2$ vagy -CH=CHBr csoport;

Z hidrogénatom, fluoratom vagy N_3 csoport, azzal a feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal kettős kötés, Z hidrogénatom és Z_1, Z_2, Z_3 hidrogénatom, fluoratom vagy -OH csoport, azzal a feltétellel, hogy ha Z_1 vagy Z_2 egyikének jelentése -OH csoport, a másik hidrogénatom, valamint azzal a feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal kettős kötés, Z_1 hidrogénatom vagy fluoratom és a Z_2 szubsztituenst töröljük;

R_1-Q $-CH_2OCH_2P(O)(OR)_2$, $-CH_2C(A)(A)P(O)(OR)_2$ vagy $-CH=C(A)P(O)(OR)_2$ csoport, ahol A hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom, és R hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Az eljárás során valamely (II) általános képletű vegyületet dezészterezneknek.

A találmány szerinti eljárással kapott új nukleozid karbociklusos analógok vírusellenes hatásuak.

2470/91

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

54.650/SM

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

59152 A

NS20 5 C07F 9/6561
A61K 31/675

Eljárás nukleozidok gyürüs analógjainak előállitására

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: HALAZY Serge, STRASBOURG,
FRANCIAORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 07. 23.
Elsőbbsége: 1990. 07. 24. (90 402 129.2) EP

A találmány tárgya eljárás nukleozidok új gyürüs származékainak előállitására. A találmány szerinti eljárással előállitott új vegyületek virusellenes tulajdonságuak.

Az AIDS egy immunszupresszív vagy immundestruktiv betegség, amely végzetes fertőzéseknek teszi ki áldozatait. Az AIDS jellemzően együtt jár a T-sejtek elpusztulásával.

A HIV virus ismételten izolálták AIDS-es betegekből vagy AIDS-hez vezető tüneteket mutató betegekből. A HIV citopatikus és elpusztitja a T-sejteket, napjainkban általános feltételezés az, hogy a HIV virus az AIDS kóroki ágense.

A HIV virus ezen szerepének felismerése óta számtalan javaslat született az AIDS áldozatok hatékony kezelésére alkalmas anti-HIV kemoterápiás szerek kifejlesztésére.

A 196 1 85 számu Európai szabadalmi leirás 3'-azido-3'--dezoxi-timidint /zidovudin/, gyógyászatilag alkalmazható származékait és a humán retrovirus fertőzések kezelésében való alkalmazását ismerteti.

Vince és társai /Antiviral Research, 9-(1/2), 120 (1988) bizonyos karbociklusos purin nukleozid származékokat /főként (±)-9--(cisz-4-(hidroximetil)-2-ciklopentil)guanidint) és a HIV virus elleni alkalmazásukat ismerteti.

A hepatitis B virus (HBY) komoly betegséget okozó patogén virus. Legáltalánosabban az ázsiai országokban fordul elő és gyakori Afrika szahara alatti részében is. A virus kórokilag a primer májsejti karcinomához kapcsolódik és igy a világon előforduló májrákos esetek 80 %-át okozza. Az Egyesült Államokban évente ezernél több HBY betegség miatt kórházba kerülő eset fordul elő, átlagosan 250 halálesettel.

Az Egyesult Államokban napjainkban becsülten 500 000-1 millió fertőzéshordozó eset van. Ennek 25 %-a fejlődik krónikus hepatitisszé, amely gyakran cirrózishoz vezet. Becslések szerint

az USA-ban évente 5000 ember hal meg HBV vírusokozta cirrózisban és körülbelül 1000 halálesetet következik be HBV okozta májrák következtében. Ha lenne univerzális HBV vakcina, hatékony HBV elleni szerekre akkor is szükség lenne. A fertőzéshordozók nagy tömege - amely becslések szerint 220 millió embert jelent világszerte - semmiféle vakcinás segitséget nem kap és továbbra is fennáll a HBV okozta májbetegség nagy kockázata. Ez a fertőzéshordozó populáció fertőzésforrást jelent az erre fogékony egyedek számára, állandósitva a betegség előfordulásának veszélyét különösen a veszélyeztetett csoportoknál, mint amilyenek az intravénás kábitószert élvezők és a homoszexuális egyenek. Ilyen módon látható, hogy igen nagy szükség van hatékony vírusellenes szerekre, mind a krónikus fertőzések kontrolálása, mind a májsejti rákbetegség terjedésének visszaszoritására céljából.

A HBV vírus fertőzés klinikai tünetei a fejfájás, láz, rossz közérzet, émelygés, hányás, étvágytalanság és hasi fájdalmak. A vírus replikációját rendszerint befolyásolja az immunválasz, hetekig vagy hónapokig tartó gyogyulási periodussal, de a fertőzés tartós krónikus májbetegséget is okozhat, amint az a fentiekben részleteztük. A következő irodalom a hepatitisz fertőzések korúktanának részleteivel foglalkozik. "Viral Infections of Humans" 2., Ed., Evans, A.S. (1982) Plenum Publishing Corporation, New York.

A Hepatitis B vírus (HB) egy kis DNA tartalmu vírus,

amely megfertőzi az embereket. Ez a virus a hepadnavirusok családjának tagja, ezek mindegyike szelektiven megfertőzi az emlosöket és a madarakat is. A hepadnavirusok replikációja mechanizmusának tanulmányozása jelzi az RNA intermedier reverz transzkripciójának fontosságát, sugallva, hogy a reverz transzkriptáz a találmány szerinti vegyületek alkalmazásának egy logikus kemoterápiás célja. Más logikus célok a herpesz viruok, igy a herpesz simplex I és II virus (HSV-I és HSV-II) citomegalovirus (CMV) és varicella-zoster-virus (VZV), valamint a respirációs syncitiális virusok.

A találmány szerinti eljárással elöállitott (I) általános képletü purin és pirimidin nukleozid gyürüs analógok alkalmazásának célja a virusfertőzések, igy például a hepatitisz B virus, retrovirusok - főleg az AIDS virus - respirációs syncitiális virusok és herpeszvirusok, igy herpesz simplex I és II virus, cytomegalovirus és varicella-zoster-virus okozta fertőzések kezelése vagy megelőzése.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletü vegyületek - ahol

B jelentése (a) vagy (b) általános képletü purin vagy pirimidin csoport, ahol a hullámos vonal a B csoportnak az (I) általános vegyülethez való kapcsolodási helyét jelzi és a szaggatott vonal egy fakultativ kettős kötést jelent;

X jelentése $-OR_2$, $-N(R_2)(R_2)$, Cl, -SH vagy $-SCH_3$ csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy

3-6 szénatomos ciklcalkil-csoport;

Y jelentése hidrogénatom vagy $-NH_2$ csoport;

W jelentése NH_2, -OH vagy -O(1-3 szénatomos alkil)-csoport;

V jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-csoport, $-N(R_2)(R_2)$, -SH, $-SCH_3$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ vagy -CH=CHBr csoport;

Z jelentése hidrogenatom, fluoratom vagy N_3 csoport, azzal a feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal jelentése kettős kötés, Z jelentése hidrogénatom és Z_1, Z_2, Z_3 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy -OH csoport, azzal a feltétellel, hogy ha Z_1 vagy Z_2 egyikének jelentése -OH csoport, a másik jelentése hidrogénatom, valamint azzal a feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal jelentése kettos kötes, Z_1 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom és a Z_2 szubsztituenst törölják,

R_1-Q jelentése $-CH_2OCH_2P(O)(OR)_2$, $-CH_2C(A)(A)P(O)(OR)_2$ vagy $-CH=C(A)P(O)(OR)_2$ csoport, ahol A jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom és R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport - tautomerjeik, optikai és geometriai izomerjeik és azok keverékei, valamint gyógyászatilag alkalmazható sóik előállitására.

Az "1-6 szénatomos alkil" kifejezés egyenes és elágazó láncu szénhidrogén gyököket jelent, igy metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, t-butil-, pentil- és hexil-csoportot. A "halogén" kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent.

Az $-N(R_2)(R_2)$ általános képletü csoport amino-csoportot, valamint mono- és di-(1-6 szénatomos alkil)-aminokat jelent. Az R_1-Q általános képletü csoport az (I) általános képletben $-CH=C/A/P(O)(OR)_2$ $-CH_2OCH_2P(O)(OR)_2$ vagy $-CH_2C(A)(A)P(O)(OR)_2$ csoportokat jelent a Q csoportnak az R_1 csoporthoz és ciklopentil csoportokhoz való kapcsolódásában rejlő félreérthetőség elkerülése végett. Részletesebben, az R_1 és Q csoportok jelentése külön-külön:

R_1 jelentése $-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-(OR)_2$ csoport és Q jelentése $-CH_2OCH_2-$,

$-CH_2\overset{\overset{A}{|}}{\underset{\underset{A}{|}}{C}}$ és $-CH=\overset{\overset{A}{|}}{C}-$ csoportok, az figyelembevéve, hogy $-CH_2\overset{\overset{A}{|}}{\underset{\underset{A}{|}}{C}}$

jelölhető a $-CH_2C(A)(A)$ képlettel is, és $-CH-\overset{\overset{A}{|}}{C}-$ jelelölhető a $-CH=C(A)-$ képlettel is.

Az (I) általános képletü vegyületek elôállitásának leirásakor a $-CH=C(A)$ csoport elnevezése Q_1 csoport, a $-CH_2C(A)(A)$ csoport elnevezése Q_2 csoport, és a $-CH_2OCH_2$ csoport elnevezése Q_3 csoport is lehet; a Q_4 csoport elnevezés pedig egyaránt vonatkozhat a $-CH_2C(A)(A)$ és a $-CH_2OCH_2$ csoportra egyaránt. Az R_1 csoportot nevezhetjük $P(O)(OR')_2$ csoportnak is, ahol R' jelentése 1-6 szénatomos alkil-, elônyösen etil- vagy izopropil-csoport.

A "gyógyászatilag alkalmazható savaddiciós só" kifejezés az (I) általános képletü bázis bármilyen nem toxikus szerves vagy szervetlen savaddiciós sóját jelenti. A megfelelő

sókat képző szervetlen savak a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsavak; a savas fémsók, így a nátrium-monohidrogén--ortofoszfát és kálium-hidrogénszulfát. Megfelelő szerves savak lehetnek a mono-, di- és trikarbonsavak, így az ecetsav, glikolsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borkősav, glutársav, fumársav, almasav, borostyánkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroxi-maleinsav, benzoésav, hidroxi-benzoésav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav és a 2-fenoxibenzoésavak.

Megfelelő sókat képző egyéb szerves savak a szulfonsavak, így a metánszulfonsav és 2-hidroxi-etánszulfonsav. Mono- vagy di-savas sók egyaránt képezhetők, ezek a savak egyaránt létezhetnek hidratált vagy gyakorlatilag vízmentes formában. A savas sókat ismert módokon állíthatjuk elő, azaz, a szabad bázist vizes vagy vizes-alkoholos oldatban vagy más alkalmas, a megfelelő savat tartalmazó oldószerben feloldjuk és az oldószer bepárlásával izoláljuk a sót; vagy a szabad bázist valamilyen szerves oldószerben reagáltatjuk, amely esetben a só közvetlenül kiválik, vagy az oldószer bekoncentrálásával kaphatjuk meg. Általában a találmány szerinti vegyületek savaddiciós sói kristályos vegyületek, amelyek vízoldhatók és különféle hidrofil formákban létezhetnek, amelyeket magasabb olvadáspontok és jobb stabilitás jellemez.

Az (I) általános képletű vegyületek optikai és geometriai izomerjeti legelőnyösebben olyan eljárásokkal állíthat-

juk elő, amelyekkel a kívánt geometriai izomerekben és/vagy optikai izomerekben gazdag termékeket kapunk. A kapott keveréket ismert módszerrel rezolválhatjuk és izolálhatjuk. Alkalmas izolálási módszer például a kromatográfiás elválasztás, a frakcionált kristályosítás, optikailag aktív savak alkalmazása, enzimatikus rezolválás, stb. A purin gyürü 6-os helyen enol-keto tautomer formák létezhetnek; a pirimidin pedig amid-imin tautomer formákban létezhet.

A találmány szerinti (I) általános képletü vegyületeket ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, az Evans eljárásban ismertetettekkel analóg módon. Már irodalmi hivatkozások a találmány szerinti vegyületek előállítására, Sheely Y. F., O'Dell, C. A., Shannon W. M., Arnett C., J. Med. Chem. 1991, 34, 907; A. Bortwick és társai, J. Med. Chem. 1990, 33, 179; Marquez V. E., Liu M. I., Med. Res. Rev. 6, 1 (1986). Általánosságban a szintézisút a szóban forgó molekula szubsztituenseitől és a szükséges intermedierektől függ; olyan faktoroktól, amelyek a szakember számára értékelendők.

A találmány szerinti vegyületekkörébe tartoznak az X- és Y-szubsztituált purinok és a W- és V-szubsztituált pirimidinek. A találmány szerint (I) vegyületek előállítását csak az X,Y-szubsztituált purinok előállításával szemléltetjük. Nyilvánvaló, hogy analóg kémiai út alkalmazható a W,V-szubsztituált pirimidinek előállításánál is.

Általában az összes, az (I) általános képlet körébe

tartozó vegyület előállítható a következő általános reakcióvázlat szerint.

A reakcióvázlat

(2) ⟶ (3) ⟶ (4) ⟶ (5)

ahol

X', Y', Z', Z'_1, Z'_2, Z'_3 prekurzorok, amelyek szükség esetén átalakithatók az előzőekben definiált X, Z, Z_1, Z_2 és Z_3 csoportokká /megfelelőleg/ vagy jelentésük a kivánt X, Y, Z, Z_1, Z_2 és Z_3 csoport jelentésével megegyező.

R'_1 jelentése $P(O)(OC_{1-4}$ alkil$)_2$, és

Q jelentése az előzőekben megadott.

A (2) prekurzorok átalakitása olyan esetet példáz, amikor olyan vegyületet kivánunk előállitani, ahol Z, Z_1, Z_2 vagy Z_3 legalább egyikének jelentése hidroxil-csoport. Ekkor először az 5'OH csoportot védjük szelektiven egy ekvivalens t-butil-dimetil-szilil-kloridos kezeléssel, majd bármelyik másik Z -OH csoportot védhetjük olyan védőcsoportokkal, mint amilyen például az acetil-, benzil-, benzoil- vagy tetrahidropirán-csoport. Mihelyet a Z, Z_1, Z_2 vagy Z_3 -OH csoportok védettek, az 5'OH t-butil-dimetil-szilil csoportot szelektiven eltávolitjuk tetrahidrofuránban végzett tetrabutil-ammónium-fluoridos (Bu_4NF) kezeléssel; ekkor az 5'OH csoport kész

a reakcióra, amelyben a kívánt R'_1Q csoport a ciklopentil- vagy ciklopentenil-csoporthoz kapcsolódik. Ezt követően elvégezhetjük bármelyik OH védőcsoport eltávolítását, az X' és Y' csoportoknak a kívánt X és Y csoportokká való átalakítását és a foszfonát csoport R'_1 védőcsoportjainak dezészterezését. A dezészterezést vizmentes metil-cianidban, dimetil-formamidban vagy diklór-metánban trimetil-szilil-bromiddal (TMSBr) (vagy jodiddal) végzett reakcióval, majd vizes kezeléssel hajtjuk végre.

Az irodalomban ismeretes, hogy számtalan kiindulási anyag van, amelyből az (I) általános képletű purin- és pirimidin-származékok előállíthatók, ezért a kívánt X, Y és W, V szubsztituensekké átalakítható (vagy adott esetben érintetlenül maradó) X', Y' és W', V' prekurzor csoportok mindezeket a lehetőségeket magukban foglalják. Például ha a végtermékben X jelentése klóratom, akkor X' jelentésében klóratomnak is lennie kell, amely a reakciósorozaton keresztül változatlan kell maradjon. Másrészt, kiindulási anyagként 6-klór- vagy 2,6-diklór-purin vegyületet is alkalmazhatunk, amelyeket 6-amino- vagy 2,6-diamino végtermékké alakítunk, a megfelelő aminokkal/azaz, $-NH_3$, $-HN(H)(R_2)$ vagy $-HN(R_2)(R_2)$ csoportokkal/, metanolban, körülbelül 100 °C körüli hőmérsékleten reagáltatva. Hasonlóképpen, azon esetekben, amikor X jelentése -OR csoport, a megfelelő 6-klór purin csoportot reagáltathatjuk egy savval (HCl/HOH) a megfelelő 6-OH analóg kelet-

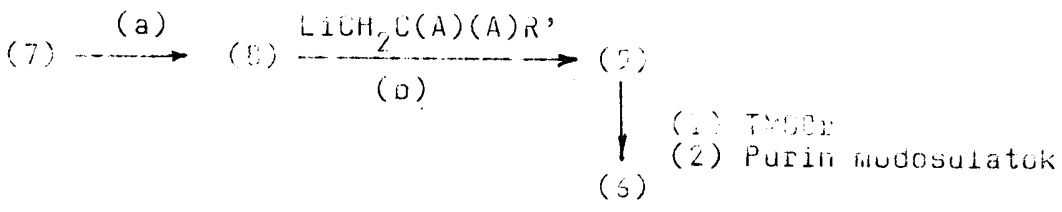
kezelése közben, vagy kezelhetjük egy alkohollal, bázikus körülmények között, a megfelelő 6-OR analóg kezelésekor közben. X' jelenthet védett -OH csoportot is, így $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, 1-benzil, 6-O(C) tenil- vagy -6-O(C) metil-csoportot, amely csoportokat azután átalakíthatjuk a kívánt 6-OH csoportokká. Analóg módon, ha egy célvegyületben X jelentése szerint, az alábbi ismert módokon átalakítható prekurzor valamilyen amid (például NHC(O)fenil; amidin (például -N=CHN$(CH_3)_2$) vagy $-N(C(O)fenil)_2$ csoport lehet. Hasonlóképpen egy 6-klór purin kiindulási anyagot ismert módokon, metil-merkaptános kezeléssel a kívánt $-SCH_3$ csoporttá alakítható.

A reakciók, a reakciólépések sorrendje, a megfelelő kiindulási anyagok hozzáférhetősége, valamint az egyéb faktorok a szakember számára nyilvánvalóan ismertek.

Az alább következő általános reakcióvázlat a különböző R csoportok előfordulását illusztrálja.

Azon esetben, amikor (6) általános képletű - ahol X, Y, Z, Z_1, Z_2, Z_3 és R_2 jelentése az előzőekben megadott, a ciklopentil-csoport 2',3'-szaggatott vonala egy fakultatív kettős kötést jelent - vegyületeket kívánunk előállítani, a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

B reakcióvázlat

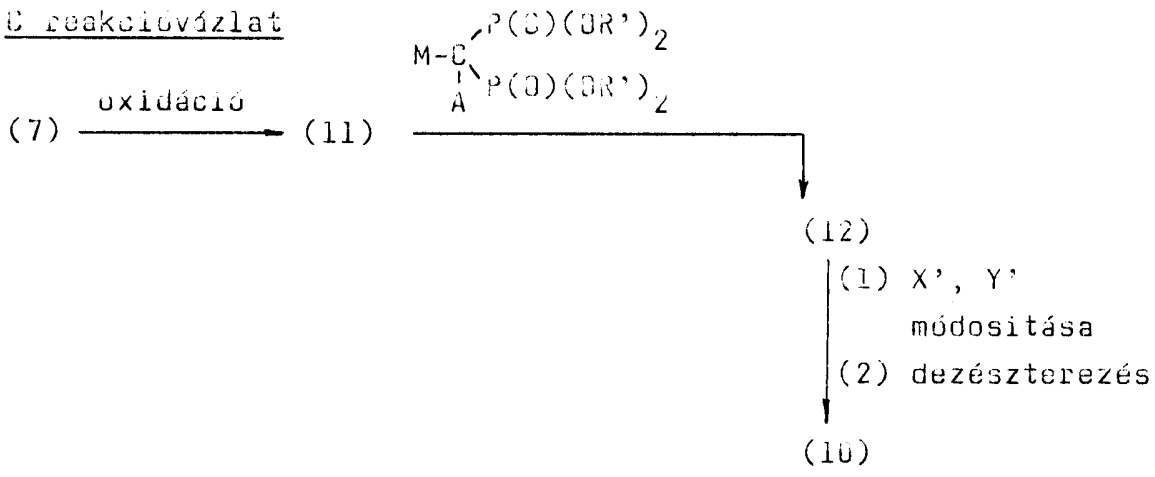


ahol X', Y', A, Z, Z_1, Z_2 és a szaggatott vonal jelentése az előzőekben megadott.

A fenti reakció (8) lépésében az 5'OH csoportot piridines trifluor-metánszulfonsav-anhidrides (TF_2O) kezeléssel triflátté alakitjuk diklór-metán oldószerben. A kapott triflátot a megfelelően A,A-di-szubsztituált foszfonsav származék dietil-észterének litio-származékával (például $LiCF_2P(O)(OEt)_2$-vel reagáltatjuk a (9) vegyület keletkezése közben. A (9) általános képletü vegyületeket TMSBr-os kezeléssel dezészterezzük és az X', Y' prekurzor szubsztituenseket kivánt esetben módositjuk a kivánt X,Y-szubsztituenseket tartalmazó vegyület keletkezése közben. Természetesen, kivánt esetben a dezészterezést a szubsztituensek módositása után is elvégezhetjük.

A (10) általános képletü vegyületek - ahol X, Y, Z, Z_1, Z_2, Z_3 és Q jelentése az előzőekben megadott - előállitása esetén a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

C reakcióvázlat



ahol M jelentése alkálifém, előnyösen nátrium vagy litium, X', Y', X, Y, A, R', Z, Z_1, Z_2 és Z_3 jelentése az előzőekben megadott.

Az előző reakcióban az 5'-OH funkciós csoportot megfelelő aldehidjévé alakitjuk valamilyen vizmentes oldószerben (például diklór-metánban) végzett piridinium-klór-kromátos reakcióval. Ezt a reakciót inert atmoszférában (argon), körülbelül 20 ^{o}C hőmérsékleten hajtjuk végre. A kapott (11) vegyületet valamilyen alkálifém sóval, előnyösen az A-szubsztituált metil-di-foszfonát nátrium sójával /pl. tetraetil-metilén-difoszfonat nátrium sóval) reagáltatjuk vizmentes tetrahidrofuránban, körülbelül 20 ^{o}C hőmérsékleten. Ezt követően a reakciót vizes ammónium-klorid hozzáadásával lefojtjuk a (12) vegyület keletkezése közben, amelyet aztán a szokásos X',Y'-szubsztituens módositásnak vetünk alá és a foszfonát észtert dezészterezzük TMSBr-os kezeléssel.

A (13) általános képletü vegyületek előállitása céljából - ahol X, Y, Z, Z_1, Z_2, Z_3 és Q jelentése az előzőekben megadott - a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

D reakcióvázlat

$$(14) \xrightarrow[(2)\ TfOCH_2P(O)(OR')_2]{(1)\ NaH} (15) \xrightarrow[\text{Dezészterezés}]{\text{Purin módositások}} (13)$$

- ahol X', Y', Z, Z_1, Z_2, Z_3, X, Y és R' jelentése az előzőekben megadott.

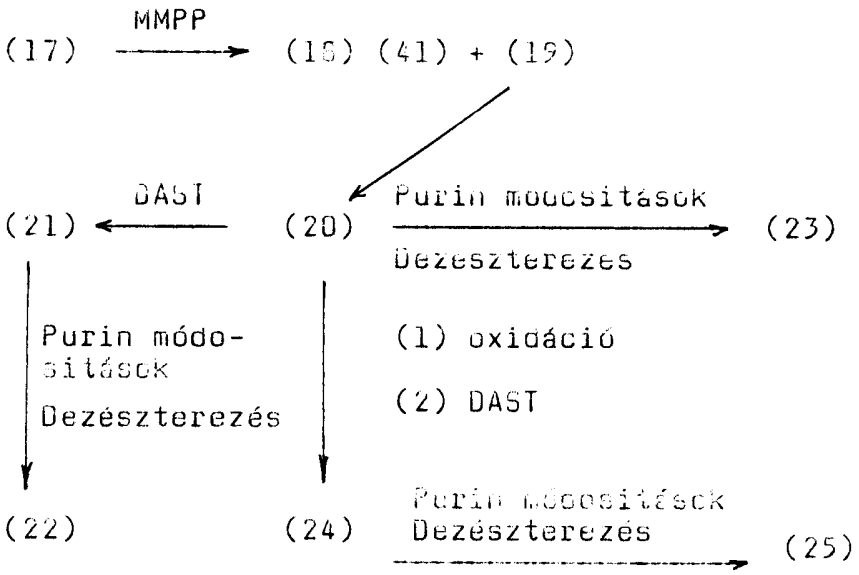
Az előző reakcióban a (14) intermediereket először NaH-es vagy KH-es kezeléssel aktiváljuk alkoxidjaikká, vízmentes tetrahidrofuránban, körülbelül 20 °C körüli hőmérsékleten, inert atmoszférában (argon). Ezeket a származékokat azután valamilyen triflláttal /dietil-(trifluor-metil-szulfonil-metán)foszfonát/ vagy a megfelelő toziláttal (például $TsOCH_2P(O)(OEt)_2$/ vagy $TfOCH_2P(O)(OEt)_2$-vel reagáltatunk a katalizátor (18-korona-6) jelenlétében -15 °C-tól 0 °C-ig terjedő hőmérsékleten tetrahidrofuránban vagy dimetoxi-etánban. Ezen reakciók után végrehajthatjuk a dezészterezést és a pirimidin és purin vázzá való módositásokat.

Természetesen nyilvánvaló a nukleozid irodalomból a szakember számára, hogy az (I) általános képletü vegyületeket úgy is előállithatjuk, hogy a purin és pirimidin bázisokat ciklopentán származékkal reagáltatjuk, ahol az R_1Q csoport már kialakitott. Ezeket az eljárásokat általában csak speciális körülmények között végezzük, az X, Y, Z és Q csoportok speciális jelentése esetén, valamint egyéb faktorok, igy a kiindulási anyagok, reagálószerek hozzáférhetősége, stb. megléte esetén.

A (16) általános képletü vegyületek előállitása céljából - ahol X, Y, Q jelentése az előzőekben megadott, és Z vagy Z_2 egyikének jelentése fluoratom vagy hidroxil-csoport,

a másik jelentése pedig hidrogénatom, vagy Z_1 és Z_2 mindegyikének jelentése fluoratom - a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

E reakcióvázlat



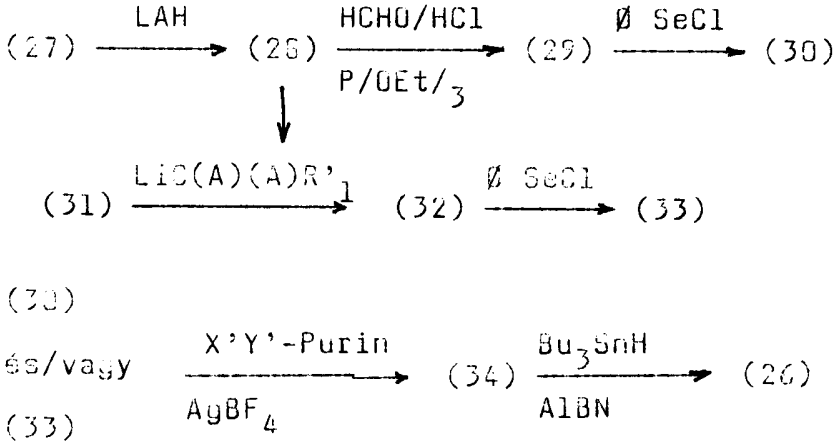
ahol R', jelentése P(O)(O-1-6 szénatomos)-csoport és X', Y',X, Y és Q jelentése az előzőekben megadott.

Az előző reakcióban a (18) epoxid előállítást előnyösen magnézium-monoperoxid-ftalát alkalmazásával hajtjuk végre és az epoxidot egy (19) aktivált purinnal kondenzáljuk 100 °C-140 °C közötti hőmérsékleten dimetil-formamid jelenlétében a (20) általános képletü vegyület keletkezése közben, amelyet ezután DAST-tal kezelünk a (21) általános kép-

lása megfelelő 3'-fluor analóg keletkezése közben. A (21) vegyülettel hajthatjuk végre és TMSBr-dal dezészterezünk, a (22) általános képletű vegyületek keletkezése közepette. A (20) általános képletű vegyületeket a purin csoportot érintő módosításoknak és dezészterezésnek is kitehetjük, ekkor a (23) általános képletű vegyületek keletkeznek. Alternatív módon, a (20) általános képletű vegyületeket oxicálhatjuk és a kapott in situ intermediereket DAST-tal kezeljük a (24) általános képletű 3',3'-difluor analógok keletkezése közepette, amelyeket ezután purin módosításokkal és dezészterezéssel a (25) általános képletű vegyületekké alakitjuk.

A (26) általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol X,Y és R_1 jelentése az előzőekben megadott és Q_4 jelentése CH_2OCH_2- vagy $-CH_2-C(A)(A)$ csoport, ahol A jelentése az előzőekben megadott (azaz, R_1Q_1 jelentése $-CH_2OCH_2P(O)(OR')_2$ vagy $-CH_2C(A)(A)P(O)(OR^1)_2$ csoport), - a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

F reakcióvázlat



ahol X', Y', R'_1Q_4 jelentése az előzőekben megadott, R'_1Q_2 jelentése $(EtO)_2(O)P-C(A)(A)-CH_2$ csoport, R'_1Q_3 jelentése pedig $(EtO)_2(O)PCH_2OCH_2$ csoport és Q jelentése fenil-csoport.

Az eljárás elején a (R7) képletű 4-karboxi-ciklopentén-etilésztert litium-aluminium-hidriddel (LAH) redukáljuk, a (28) képletű megfelelő hidroximetil-analog keletkezése közben. A (28) képletű vegyületet egymást követően először formaldehiddel kezeljük (előnyösen paraformaldehiddel) sósav jelenlétében, majd a kapott terméket valamilyen foszfitészterrel, amely előnyösen $P(OEt)_3$ kezeljük a (II) általános képletű vegyületek keletkezése közben. A (28) képletű vegyületet trifluor-metánszulfonsav-anhidriddel való kezelessel, piridin jelenlétében aktiválhatjuk is és a kapott (31) képletű vegyületet a megfelelő A,A-diszubsztituált foszfonsav dietil-metil-foszfonsav dietil-észter litium-származékával ($Li-CF_2P(O)(OEt)_2$ reagáltatjuk a (32) általános képletu vegyületek keletkezése közben. A (29) és (32) általános képletű vegyületeket ezt követően fenil-szelenil-kloriddal(ØSeCl) kezeljük vizmentes diklór-metánban, argon atmoszférában, körülbelül 20 °C hőmérsékleten, a (30) es (33) általános képletű intermedierek keletkezese közben, amelyeket azután 6-X', 2-Y'-purinnal kondenzálunk kalcium-karbonat és ezüst-tetrafluoro-borát ($AgBF_4$) jelenlétében, nitrometánban, körülbelül 20 °C hőmérsékleten, argon atmoszférában, ekkor a (34) általános képletű vegyületek keletkeznek. A fenil-szelenil (SeØ) csoportot tributil-

-ón-hidriddel (Bu_3SnH) reakcióval, azo-izo-butironitril (AIBN) jelenlétében eltávolitjuk a (26) általános képletü vegyületek keletkezése közben, amelyeket ezután dezészterezzük és végrehajtjuk a szükséges, purin és pirimidin szubsztituenseket érintő módositásokat, a (35) általános képletü vegyületek keletkezése közben.

A (36) általános képletü vegyületek - ahol X, Y, Q és R_1 jelentése az előzőekben megadott - előállitása esetén a következő reakcióvázlattal illusztrált eljáráslépéseket hajthatjuk végre.

C reakcióvázlat

$$(37) \xrightarrow{\text{MMPP}} (38) \xrightarrow[2/\ O_3]{1/\ \text{ØSeNa}} (39)$$

ahol R'_1 és Q_4 jelentése az előzőekben megadott.

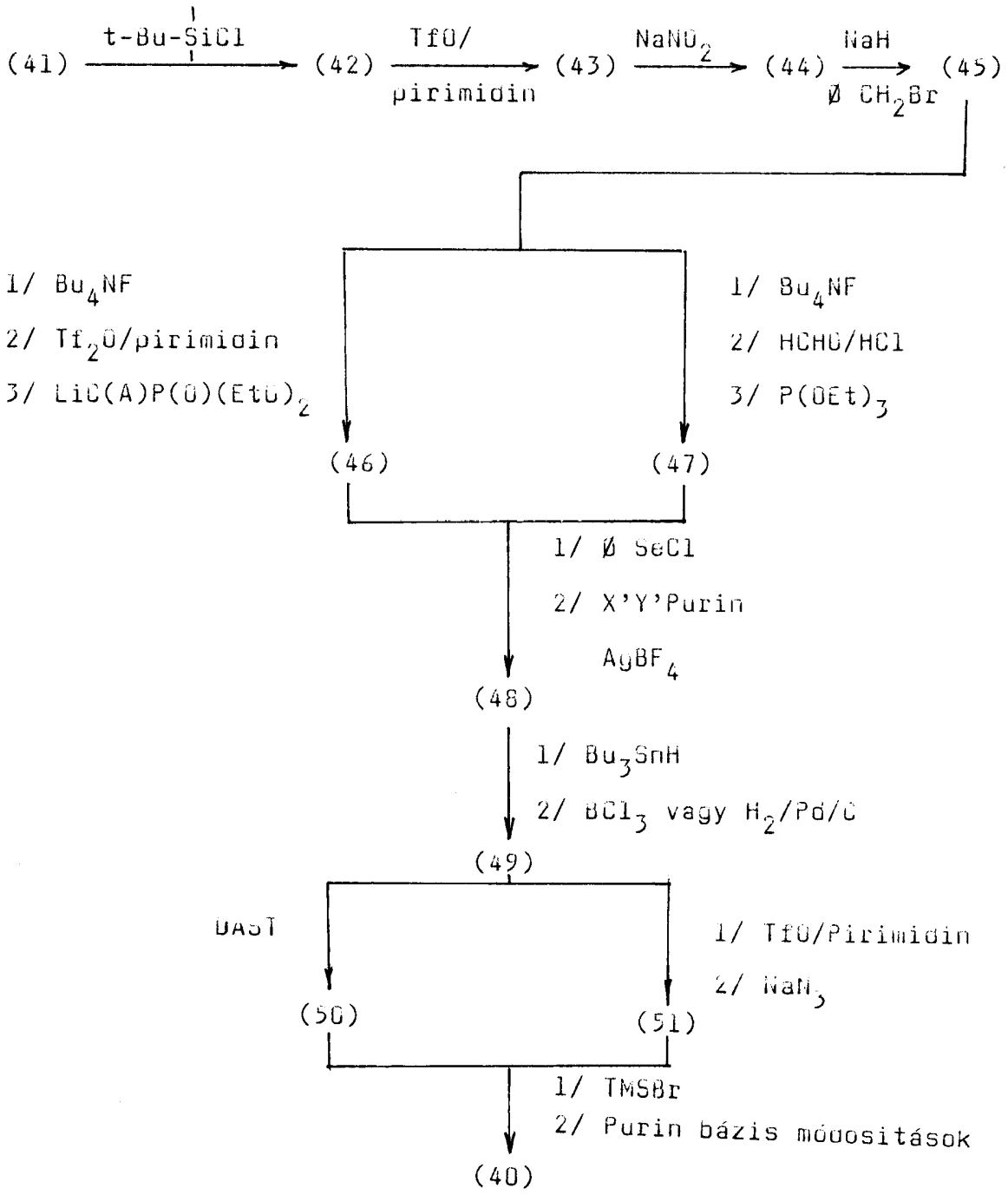
A (37) általános képletü vegyületeket átalakithatjuk megfelelő allilalkohol-származékaikká, meta-klórperbenzoésavas (MCPBA) vagy előnyösen magnézium-monoperoxi-ftalátos (MMPP) epoxid oxidáció létrejötte és a keletkezett (38) epoxid felnyitása közben. A (38) epoxid vegyület felnyitását nátrium-szelenium-fenilátos reakcióval, majd ózonos kezeléssel hajtjuk végre. Az ózonos kezelést -78 °C és +20 °C közötti hőmérsékleten, diklór-metánban végezzük, a kivánt (39) általános képletü sztereoizomer forma keletkezésével. Kisebb való-

szinüséggel kapjuk meg a kivánt (39) sztereoizomer formát, ha a (37) általános képletü vegyületeket egy lépéses oxidációban $^1O_2$ oxigénnel kezeljük.

A bármelyik reakcióúton kapott (39) általános képletü vegyületet kondenzálhatjuk az X', Y', W', V' purin és pirimidin bázis vegyületekkel akár a Mitsunobu, akár a trifluor-metánszulfonsavanhidrides reakciók segitségével, amint azt az előzőekben ismertettük. Ezután pedig a fentiekben leirt reakciókat hajtjuk végre a purin és pirimidin bázisok X, Y, W és V szubsztituenseinek módositása céljából. A (36) általános képletü vegyületeket úgy is előállithatjuk, hogy a (23) alkoholt mezilláttá mezil-kloridos reakcióval, pirimidin jelenlétében vagy trifláttá alakitjuk (trifluor-metánszulfonsav anhidriddel és pirimidinnel végzett reakcióval, diklór-metánban), majd egy eliminációs reakciót hajtunk végre valamilyen bázis, előnyösen DBU vagy kálium-terc-butoxid jelenlétében.

A (40) általános képletü vegyületek előállitása esetén, ahol X és Y jelentése az előzőekben megadott, Zn jelentése N_3 vagy fluoratom, a következő reakcióvázlat szerint járhatunk el.

H reakcióvázlat



ahol

ahol X', Y', X, Y, R'_1Q_4, R'_1Q_2 és R'_1Q_3 jelentése az előzőekben megadott, Bu jelentése benzil-csoport, t-BuSi jelentése pedig terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

A fenti reakcióvázlatban először a (41) képletu primer alkohol védését hajtjuk végre dimetil-t-butil-szilil-kloridos reakcióval, a (42) képletü vegyületek keletkezése közben, amelyet először trifluor-metánszulfonsav anhidriddel kezelünk pirimidin jelenlétében, majd a (43) képletü vegyületet nátrium-nitrittel kezelve, az alkohol invertálódása játszódik le, s a keletkezett (44) vegyületet benzil védőcsoporttal védjük, benzil-bromiddal ($ØCH_2Br$) végzett reakcióval, a (45) képletü vegyület előállitását követően, tetrahidrofuránban végzett tetrabutil-ammónium-fluoridos kezeléssel eltávolitjuk a t-butil-dimetil-szilil védőcsoportot és az F reakcióvázlatban ismertetettek szerint a védőcsoportjától megfosztott analógot vagy a/ Tf_2O/pirimidines, majd LiC(A)(A)P(O)$(EtO)_2$ os kezeléssel a (46) általános képletü vegyületté, vagy b/ HCHO/HCl-as, majd $P(OEt)_3$-os kezeléssel a (47) általános képletü vegyületté alakitjuk. Újra csak az F reakcióvázlatban ismertetettek szerint eljárva, a (46) és (47) vegyületeket fenil-szelenium-kloriddal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületeket az X',Y'-purin bázissal kondenzáltatva megkapjuk a (48) általános képletü vegyületet. Ezt a vegyületet az előzőekben ismertetettek szerint tributil-on-hidriddel, AIBN jelenlétében kezelve eltávolitjuk a fenil-szelenil (SeØ) csoportot. A kapott termék palládium/szén jelenlétében hidrogénnel,

vagy előnyösen bór-trikloriddal végzett hidrolizisével eltávolitjuk a benzil védőcsoportot, a (49) általános képletü vegyület keletkezése közben. Az előzőekben ismertetettekkel analóg módon eljárva, a (49) általános képletü vegyületet Tf_2O-dal, piridin jelenlétében, majd nátrium-aziddal kezelve, megkapjuk az (51) általános képletü vegyületet. A kapott (50) és (51) általános képletü vegyületeket ezután TMSBr-dal dezészterezzük, majd elvégezzük a kivánt X,Y-szubsztituens módositásokat a purin bázison és a W,V-szubsztituens módositásokt a pirimidin bázison. Természetesen azokban az esetekben, amikor a purin bázis alkil észter csoportokat kell viseljen, a módositásokat dezészterezés nélkül hajthatjuk végre.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást illsutrálják anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

/2-/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)ciklopentil)-1,1-difluor-etil/ foszfonsav

---

A reakciólépés:

3-ciklopentenil-metanol előállitása

0,78 mol (109,45 g) 3-ciklopentenil-karbonsav etilésztert feloldunk 400 ml vizmentes éterben és cseppenként hozzáadjuk 24 g /0,7 mmol) litium-aluminium-hidrid 500 ml

vizmentes éterben készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet 20 °C-on 3 órán át keverjük és 24 ml viz, 24 ml 15 %-os vizes nátrium-hidroxid és háromszor 24 ml viz óvatos hozzáadásával elhidrolizáljuk. A fehér csapadékot szüréssel elkülönitjük és a szürletet kétszer mossuk telitett nátrium-klorid oldattal, nátrium-szulfát felett száritjuk, szürjük és bepároljuk. Ilyen módon 67,5 g cim szerinti 3-ciklopentenil-metanolt kapunk, amelyet tisztitás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

Termelés: 88 %.

B reakciólépés:

Trifluor-metil-szulfoniloxi-3-ciklopentenil-metán előállitása

20 ml (120 mmol) trifluor-metánszulfonsav anhidridet adunk cseppenként 11 ml, 45 ml vizmentes diklór-metánban -10 °C-on, argon atmoszférában feloldott piridin kevert oldatához. A fehér szuszpenziót -10 °C-on 30 percig keverjük, majd lehütjük -20 °C-ra és 6 g, 20 ml diklór-metánban feloldott 3-ciklopentenil-metanolt adunk lassan a reakcióelegyhez, amelyet 0 °C-on 4 óra hosszat keverünk, majd hideg vizzel hidrolizálunk. Ezután a szerves fázist háromszor gyorsan átmossuk hideg telitett vizes ammónium-kloriddal és telitett nátrium-klorid oldattal, majd nátrium-szulfát felett száritjuk, szürjük és bepároljuk. Ilyen módon 13,07 g halványbarna

olajat kapunk, amelyet tisztitás nélkül használunk tovább a következő reakciólépésben.

C reakciólépés:

2-/3-Ciklopentén-1-il/1,1-difluor-metil-foszfonsav dietil-észter

100 mmol (18,8 g) difluor-metil-foszfonsav dietilésztert feloldunk 60 ml tetrahidrofuránban és -78 °C-on, argon atmoszférában lassan hozzáadjuk 100 mmol litium-diizopropil-amid 60 ml vizmentes tetrahidrofuránban készült oldatához. A reakcióelegyet -78 °C-on 35 percig keverjük és 57 mmol (13,07 g), 60 ml tetrahidrofuránban feloldott trifluor-metil-szulfoniloxi-3-ciklopentenil-metánt adunk hozzá lassan, -78 °C-on. -78 °C-on tartjuk 6 órán át, majd 20 °C-on 2 órán át, ezután a reakcióelegyet 50 ml telitett vizes ammónium-klorid hozzáadásával lefojtjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml etil-acetátban feloldjuk, vizzel és telitett nátrium-klorid oldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett száritjuk, szürjük, bepároljuk és szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Eluensként petrolétert és növekvő mennyiségü etil-acetátot alkalmazunk. Ilyen módon 7,9 g 2-/3-ciklopentén-1-il/-1,1-difluor-etil-foszfonsav dietilésztert kapunk.

Termelés: 52 %.

D reakciólépés:

/2-/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-4-fenil-szelenil-ciklopentil/--1,1-difluor-etil/foszfonsav dietilészter

3,56 g (18,7 mmol) fenil-szelenil-kloridot adunk 5 g (18,7 mmol), 30 ml vízmentes diklór-metánban oldott 2-/3--ciklopentenil/1,1-difluor-etil-foszfonsav dietilészter oldathoz keverés közben, 20 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet 6 órán át keverjük 20 °C-on, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot 30 ml nitrometánban feloldjuk és 19 ml (2,94 g) 6-klór-purinnal, 1,8 g kalcium-karbonáttal és 4 g ezüst-tetrafluoro-boráttal kezeljük 20 °C-on, argon atmoszférában. 48 órán át 20 °C-on való tartás után a narancs-zöld szuszpenziót csökkentett nyomáson bepároljuk és gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk, szilikagélen. Eluensként kloroformot és emelkedő mennyiségü metanolt alkalmazunk. Ilyen módon 3,17 g cim szerinti dietilésztert kapunk. Termelés: 30 %.

E reakciólépés:

/2-/3-(6-klór-9H-purin-9-il)ciklopentil/1,1-difluor-etil/ foszfonsav, dietilészter

2,64 ml (9,8 mmol) tributil-ónhidridet adunk 2,83 g (4,9 mmol) /2-/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-4-fenil-szelenil-ciklopentil/-1,1-difluor-etil/foszfonsav, dietilészter és 160 mg

azoizobutironitril (AIBN) 30 ml toluolban készült oldatához. A reakcióelegyet 75-80 °C-on keverjük 5 órán át és 20 °C-on 20 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Ilyen módon 1,26 g 3 mmol cim szerinti dietilésztert kapunk.

F reakciólépés:

/2-/3-(Amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/-1,1-difluor-etil/ foszfonsav

1,6 ml (12 mmol) trimetil-szilil-bromidot adunk 1,25 g /2-/3-(6-klór-9H-purin-9-il)ciklopentil/foszfonsav dietilészter 20 ml vizmentes diklór-metánban 20 °C-on, argon atmoszférában készült oldatához keverés közben. A halványbarna oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot vizmentes acetonitrilben feloldjuk; 0,25 ml víz hozzáadásakor narancssziniü szilárd csapadék válik ki. A szilárd anyagot szüréssel elkülönitjük és 60 ml ammóniával telitett metanolban szuszpendáljuk egy acélhengerben, amelyet 20 órán át 100 °C-ra melegitünk. Ezután a reakcióelegyet 20 °C-ra hütjük és a keletkezett fehér szilárd anyagot szüréssel elkülönitjük. A 430 mg cim szerinti vegyületet metanolból való átkristályositás után kapjuk meg.

2. példa

{/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/metoxi-metil}
foszfonsav

A reakciólépés.

3-/(Ciklopenten-1-il)metoxi-metil/foszfonsav dietilészter

10 g 3-ciklopentenil-metanol és 3 g paraformaldehid 100 ml vízmentes diklór-metánban készült oldatán 0 °C-on 10 percen át sósavat buborékoltatunk át. A gyenge sósav buborékoltatást 4 órán át 0 °C-on tovább folytatjuk: a sósav feleslegét nitrogén átbuborékoltatással eltávolítjuk és a kapott oldatot csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. Ilyen módon 13 g olajat kapunk, amelyet 15,3 ml trietil-foszfithoz adunk. A kapott elegyet 70 °C-on 20 órán át keverjük, a kapott 21 g nyers terméket gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk, szilikagélen. Eluensként petroléter és növekvő mennyiségű etil-acetátot alkalmazunk.
Ilyen módon 14,56 g cím szerinti dietilétert kapunk.
Termelés: 61 %.

B reakciólépés:

{/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-4-fenil-szelenil-ciklopentil/metoxi-metil}foszfonsav, dietilészter

2,6 g cím szerinti dietilésztert állítunk elő 5 g 3-/(ciklopenten-1-il)metoxi-metil/foszfonsav dietilészter, 3,9 g fenil-szelenil-klorid, 4,3 g ezüst-tetrafluoroborát, 4,6 g 6-klór-purin és 2 g kalcium-karbonát reagáltatásával, az 1. példa D lépése szerint eljárva.

C reakciólépés:

{/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-ciklopentil/metoxi-metil}foszfonsav dietilészter

---

1,4 g cím szerinti dietilésztert állítunk elő 2,32 g {/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-4-fenil-szelenil-ciklopentil/metoxi-metil}foszfonsav dietilészter, 2,32 ml tributil-ónhidrid és 120 mg AIBN reagáltatásával, az 1. példa D reakciólépése szerint eljárva.

D reakciólépés:

{/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/metoxi-metil}foszfonsav

---

600 mg foszfonsav végterméket kapunk két lépésben {/3-(6-klór-9H-purin-9-il)ciklopentil/metoxi-metil}foszfonsav dietilészterből, az 1. példa F lépése szerint eljárva.

3. példa

{/4-(2-Amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten--1-il/etil} foszfonsav

A reakciólépés:

/3-Ciklopenten-1-il)etil/foszfonsav, dietilészter

100 mmol n-butil-litiumot (60 ml 1,65 N hexános oldat) adunk keverés közben 100 mmol (15,2 g) metil-foszfonsav dietilészter 60 ml tetrahidrofuránban -78 °C-on, argon atmoszférában készült oldatához. Ezen a hőmérsékleten még 1 óra hosszat keverünk, majd 75 mmol (17,2 g) /(trifluor-metil--szulfoniloxi)ciklopenten-4-il/metánt adunk hozzá 75 ml tetrahidrofuránban feloldva, cseppenként és a reakcióelegyet -78 °C-on 1 óra hosszat, -40 °C-on 2 óra hosszat keverjük, majd 0 °C-on lefojtjuk 100 ml telitett vizes ammónium-klorid hozzáadásával. A nyers elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk: a maradékot 350 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, vízzel és telitett nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szürjük, bepároljuk és a maradékot szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Ilyen módon 43 mmol (10,44 g) cím szerinti dietilésztert kapunk.

B reakciólépés:

20 mmol (9,85 g) magnézium-monoperoxi-ftalátot feloldunk 40 ml vízben és 20 °C-on, keverés közben cseppenkét hozzá-

adjuk 6,96 g (30 mmol), 30 ml izopropanolban feloldott /3-ciklopenten-1-il)etil/foszfonsav dietilészter oldathoz. A reakcióelegyet 20 °C-on 5 óra hosszat keverjük, majd telitett vizes tioszulfát oldattal kezeljük, majd telitett vizes tioszulfát oldattal kezeljük. A nyers elegyet bepároljuk és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk három reszletben. A szerves fázisokat egyesitjük, kétszer mossuk nátrium-hidrogénkarbonát oldattal és telitett nátrium-klorid oldattal, magnézium-szulfát felett száritjuk, szürjük, bepároljuk, majd szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk.
Ilyen módon 20 mmol cim szerinti dietilésztert kapunk, 5 mmol másik izomer mellett.
Termelés: 66 %.

c reakciólépés:

/2-(4-Hidroxi-2-ciklopenten-1-il)etil/foszfonsav dietilészter

0,36 g nátrium-borhidridet adunk 2,8 g (9 mmol) difenil-diszelenid 30 ml etanolban készült kevert oldatához. A keverést még 1 óra hosszat folytatjuk 20 °C-on, majd a reakcióelegyhez 3,72 g (15 mmol) 2-ciklopent/b/oxiran-4-il)etil/foszfonsav dietilésztert adunk, 20 °C-on 20 óra hosszat keverjük, 2 ml aceton és 1 ml ecetsav hozzáadásával lefojtjuk. Csökkentett nyomáson való bepárlás után nyers sárga olajat kapunk, amelyet 150 ml etil-acetátban feloldunk, hidrogénkarbonát oldattal és telitett nátrium-klorid oldattal mossuk,

nátrium-szulfát felett száritjuk, szürjük; bepárlás után 6,05 g nyers olajat kapunk. Ezt az olajat 25 ml vizmentes diklór-metánba oldjuk -78 °C-on és ózon átbuborékoltatásával oxidáljuk kék szineződés megjelenéséig. Ezután nitrogéngázt buborékoltatunk át az oldaton és 1,2 ml trietil-amint adunk hozzá -78 °C-on. Ezt követően a reakcióelegyet 20 °C-ra melegitjük, 3 órán át keverjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Eluensként etil-acetátot alkalmazunk. Ilyen módon 2,65 g (10 mmol) cim szerinti dietilésztert kapunk.
Termelés. 66 %.

D reakciólépés:

/2-/4-(2-Amino-6-klór-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten-1-il/etil/ foszfonsav dietilészter

---

3,5 ml (20 mmol) trifluor-metánszulfonsav anhidridet adunk keverés közben cseppenként 1,85 ml piridin 8 ml vizmentes diklór-metánban készült oldatához -10 °C-on, argon atmoszférában. 30 perc után 2,65 g (10 mmol) /2-(4-hidroxi--2-ciklopenten-1-il)etil/foszfonsav dietilésztert adunk hozzá 10 ml diklór-metánban oldva, -20 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszat, majd hideg diklór-metánnal higitjuk, gyorsan mossuk jeges vizzel, hideg telitett ammónium-klorid és telitett nátrium-

-klór-dietil-éterrel, nátrium-szulfátról leszárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott 4,1 g nyers triflátot 5 ml dimetil-formamidban feloldjuk, majd 1,69 g (10 mmol) 2-amino-6-klór-purin és 11 mmol kálium-karbonát 25 ml dimetil-formamidban készült szuszpenziójához adjuk 0 °C-on, keverés közben, argon atmoszférában. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 óra hosszat keverjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Ilyen módon 2,4 g (6 mmol) cím szerinti dietilésztert kapunk.

Termelés: 60 %.

E reakciólépés:

{2-/4-(2-Amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten-1-il/etil} foszfonsav

---

22 mmol (3 ml) trimetil-szilil-bromidot adunk keverés közben 2,4 g (6 mmol) /2-/4-(2-amino-6-klór-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten-1-il/etil/foszfonsav dietilészter 25 ml vízmentes diklór-metánban 20 °C-on, argon atmoszférában készült oldatához. A reakcióelegyet 20 °C-on 30 óráig keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot acetonitrilben feloldjuk, víz hozzáadásával világos narancssárga szilárd csapadék válik ki. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, 20 ml 1 N sósav oldatban és 5 ml tetrahidrofuránban feloldjuk és 90-95 °C-ra melegítjük 10 óra hosszat. A reakcióelegyet 0 °C-ra

hütve fehér csapadék keletkezik, amelyből a cim szerinti foszfonsav végtermeket vizből való átkristályositással nyerjük ki.

Termelés. 0,3 g, 2,15 mmol.

4. példa

/2-/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-ciklopentil/etil/ foszfonsav

A reakciolépés:

(Jódmetil)-3-ciklopentén

200 mmol (27,8 ml) trietil-amint és 2 mmol (0,24 g) DMAP-t adunk 19,6 g 3-ciklopentenil-metanol (előállitva az 1. példa A reakciólépése szerint) 200 ml vizmentes diklór-metánban készült oldatához 20 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet -10 °C-ra hütjük és 38,1 g (200 mmol) p-toluol-szulfonil-klorid 200 ml vizmentes diklór-metánban készült oldatát adjuk hozzá cseppenként. Gyorsan egy fehér csapadék képződik, a reakcióelegyet 20 °C-on 20 óra hosszat keverjük, majd szürjük, csökkentett nyomáson koncentráljuk és a maradékot szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Eluens: petroleter és éter 9:1 arányu elegye.

Ilyen módon 39,63 g tiszta intermediert kapunk, amelyet 200 ml, 35 g nátrium-jodidot tartalmazó acetonban feloldunk. Az elegyet 6 óra hosszat forraljuk visszafolyató hütő alatt,

majd lehűtjük 20 °C-ra, szűrjük és gondosan bepároljuk. A maradékot szilikagélen történő gyors szűréssel tisztitjuk, petrolétert használva oldószerként, majd ledesztillálva (75 °C/15 Hgmm).
33 g kivánt terméket kapunk.

8 reakciólépés:

2-/3-Ciklopentén-1-il/etil-foszfonsav diizopropilészter

65,6 ml (100 mmol) n-butil-litiumot (1,54 molos hexános oldat) adunk lassan 16 g (100 mmol) diizopropil-metán-foszfonát 100 ml vizmentes tetrahidrofuránban készült oldatához -78 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet 0 °C-on 20 percig keverjük és 20,8 g (100 mmol) (jódmetil)-3-ciklopentént adunk hozzá cseppenként. A reakcióelegyet 0 °C-on 20 órán át keverjük, majd telitett vizes ammónium-klorid hozzáadásával lefojtjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot éterrel extraháljuk, az egyesitett szerves fázisokat telitett nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett száritjuk, koncentráljuk, majd szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk (eluens: etil-acetát).
Termelés: 10,9 g cim szerinti vegyület.

C reakciólépés.

/2-/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-ciklopentil/etil/ foszfonsav diizopropilészter

---

8,72 g (15 mmol) magnézium-monoperftalátot 45 ml vízben feloldunk és cseppenként 6,5 g (25 mmol) 2-/3-ciklopenten--1-il/etil foszfonsav diizopropilészter 30 ml izopropanolban készült oldatához adjuk, 20 °C-on. A reakcióelegyet 6 órán át keverjük, 50 ml telített vizes nátrium-tiószulfát oldat hozzáadásával lefojtjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, nátrium--szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Eluens: kloroform/metanol 9/1 arányu elegye. Ilyen módon 5,45 g világos sárga olaj formájában megkapjuk a várt epoxid intermediert. Ezt az olajat 10 ml dimetil-formamidban feloldjuk és adenin nátrium só oldathoz (amelyet 1 ekvivalens nátrium-hidrid és 2,23 g, dimetil-formamidban oldott adenin 20 °C-on, 30 percig tartó reagáltatásával állitunk elő) adjuk keverés közben. Ezt a reakcióelegyet 140 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután a dimetil-formamidot csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Eluensként kloroform/metanol 9/1 arányu elegyét alkalmazzuk.

Ilyen módon 3,18 g cim szerinti vegyületet kapunk.

B reakciólépés:

/2-/3-6-amino-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-ciklopentil/etil/foszfonsav

---

2,34 g (5,7 mmol) /2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4--hidroxi-ciklopentil/etil foszfonsav diizopropilésztert 10 ml acetonitrilben feloldunk és 3 ml (23 mmol) trimetil-szililbromiddal kezeljük 20 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 óra hosszat keverjük és csökkentett nyomáson koncentráljuk. A maradékot 10 ml acetonitrilben feloldjuk, majd 0,45 ml víz hozzáadásával lefojtjuk és bepároljuk: így fehér kristályos anyagot kapunk, amelyet forró vízben átkristályosítunk.

Termelés: 1,25 g cím szerinti vegyület.

5. példa

/2-/3-(6-Amino-9H-purin-9-il)-4-fluor-ciklopentil/etil foszfonsav

---

A reakciólépés:

/2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluor-ciklopentil/etil foszfonsav, diizopropilészter

---

1,64 g (4 mmol) /2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-hidroxi--ciklopentil/etil/foszfonsav diizopropilészter 10 ml vízmen-

tes diklórmetánban készült oldatához 20 °C-on, argon atmoszférában cseppenként, keverés közben 0,75 ml (6 mmol) dietil-amino-kén-trikloridot (DAST) adunk. A reakcióelegyet 20 °C-on, 20 óra hosszat keverjük, majd lehütjük -15 °C-ra és gondosan lefojtjuk 3 ml metanol hozzáadásával. A nyers elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Eluens kloroform/metanol 95/5 arányu elegye. Ilyen módon 1,05 g cim szerinti vegyületet kapunk.

B reakciólépés:

/2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluor-ciklopentil/etil foszfonsav

A cim szerinti vegyületet az A lépésben kapott megfelelő diizopropilészterből állitjuk elő. a 4. példa D reakciólépésében ismertetettek szerint.

6. példa

{/3-(6-ciklopropil-amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/metoxi-metil} foszfonsav

1,6 ml (12 mmol) trimetil-szilil-bromidot adunk 1,35 g {/3-(6-klór-9H-purin-9-il)-ciklopentil/metoxi-metil} foszfonsav dietilészter (a 2. példa C reakciólépése szerint előállitva) 20 ml vizmentes diklór-metánban 20 °C-on, argon atmosz-

térában készült oldatához, keverés közben. A sárga oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot vizmentes acetonitrilben feloldjuk és 0,25 ml víz hozzáadására halvány sárga szilárd csapadék keletkezik. Ezt a szilárd anyagot szűréssel elkülönitjük és 30 ml metanolban szuszpendáljuk, amely 5 g ciklopropil-amint tartalmaz. A szuszpenziót egy acélhengerben készitjük el, amelyet 20 órán át 100 °C-ra melegitünk. A reakcióelegyet 20 °C-ra hütjük és a keletkezett fehér szilárd anyagot szüréssel elkülönitjük. A cim szerinti foszfonsavat tiszta formában forró metanolból kétszer átkristályositva kapjuk meg.

Termelés: 389 mg.

7. példa

{/4-(2-Amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten--1-il/metoximetil} foszfonsav

---

A reakciólépés:

{/4-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten--1-il/metoxi-metil} foszfonsav dietilészter

---

2,5 g (10 mmol) carbovin-t adunk részletekben 1,2 g (30 mmol, 60 %-os olajos szuszpenzió, vizmentes hexánnal háromszor mosott) nátrium-hidrid 35 ml vizmentes dimetil-szulfoxidban, 20 °C-on, argon atmoszférában készült szuszpenziójához keverés közben. A reakcióelegyet 20 °C-on 30 percig keverjük

és 20 mmol (5,30 g) dietil(trifluor-metil-szulfoniloxi-metán) foszfonátot adunk hozzá lassan, amelyet 20 ml dimetil-szulfoxidban oldottunk. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 órán át keverjük, majd telitett vizes ammónium-klorid oldat hozzáadásával lefojtjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml 0,1 N vizes sósav oldatban szuszpendáljuk. A vizes fázist 5x35 ml éterrel mossuk, aktiv szénnel összekeverjük, szürjük és bepároljuk. A maradékot forró vizben feloldjuk, lehütés után 1,59 g cim szerinti dietilészter csapódik ki.

Termelés: 40 %.

B reakciólépés:

{/4-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopenten--1-il/metoxi-metil} foszfonsav

2,4 ml (18 mmol) trimetil-szilil-bromidot adunk 1,59 g (4 mmol) {/4-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2--ciklopenten-1-il/metoxi-metil} foszfonsav dietilészter 25 ml vizmentes dimetil-formamidban 20 °C-on, argon atmoszférában készült oldatához. A reakcióelegyet 20 °C-on, 36 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A nyers maradékot 30 ml acetonitrilben feloldjuk, a végterméket 0,5 ml viz hozzáadása után fehér szilárd anyagként kapjuk meg. Forró vizből való újabb átkristályositás után 800 g cim szerinti foszfonsavat kapunk.

8. példa

/2-/4-(2-Amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-hidroxi--ciklopentil/etenil foszfonsav

A reakciólépés:

(±)(1α,2β,3α,4α)-4-(2-amino-6-klór-9H-purin-9-il)-3-fluor--2-hidroxi-ciklopentán-metanol-(^{t}butil-dimetil)szilil éter

3,3 g (22 mmol) ^{t}butil-dimetil-szilil-kloridot adunk 3,6 g (45 mmol) imidazol és 6,02 g (20 mmol) (±)(1α,2β,3α, 4α)-4-(2-amino-6-klór-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-hidroxi-ciklopentán-metanol 60 ml vizmentes dimetil-formamidban 20 ^{o}C-on készült oldatához. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztitjuk. Ilyen módon 5,85 g cim szerinti vegyületet kapunk.

Termelés: 70 %.

B reakciólépés:

(±) (1α,2β,3α,4α)-4-(2-acetilamino-6-klór-9H-purin-9-il)--3-fluor-2-O-acetiloxi-ciklopentán metanol

5,85 g (±)(1α,2β,3α,4α)-4-(2-amino-6-klór-9H-purin--9-il)-3-fluor-2-hidroxi-ciklopentán-metanol-(^{t}butil-dimetil) szililétert 50 ml piridinben feloldunk és 50 mmol ecetsavanhidriddel kezelünk. A reakcióelegyet 60 ^{o}C-on 18 órán át kever-

22751

és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers termékeket szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát). Ilyen módon 5,3 g kívánt intermediert kapunk, amelyet 50 ml tetrahidrofuránban feloldunk és 40 ml tetrabutil-ammónium-fluoriddal keverünk össze. 35 óra múlva a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen, gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Ilyen módon 4,76 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C reakciólépés:

/2-/4-(2-acetilamino-6-klór-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-6-acetiloxi-ciklopentil/etenil foszfonsav dietilészter

4,76 g (±)(1α,2β,3α,4α)-4-(2-acetilamino-6-klór-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-6-acetiloxi-ciklopentán metanolt 30 ml vízmentes diklór-metánban feloldva cseppenként hozzáadjuk 3,01 g (15 mmol) piridinium-klór-krómát 15 ml diklór-metánban 20 °C-on, argon atmoszférában készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet erőteljesen keverjük 4 óra hosszat, majd celiten átszűrjük, bepároljuk és florosil-on gyorsan átszűrjük (eluens: diklór-metán). Ilyen módon bepárlás után 3,75 g nyers terméket kapunk, amelyet 15 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk és 15 °C hőmérsékleten tetraetil-metilén-difoszfonit (6 °C-on, 20 mmol nátrium-hidrid és 21 mmol tetraetil-metilén-difoszfonát 25 ml tetrahidrofuránban,

40 percig való reagáltatásával előállítva) nátrium só kevert oldatához adjuk. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 órán át keverjük, toluolt vizes ammónium-klorid hozzáadásával lefejtjük, majd szilikagélen gyors folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Eluensként kloroform/metanol 05/15 arányú elegyét alkalmazzuk. Ilyen módon fehér szilárd anyag formájában 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

6 reakciólépés:

/1-/4-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-acetoxi-ciklopentil/etenil foszfonsav

---

3,6 g /2-/4-(2-acetilamino-6-klór-9H_purin-9-il)-3-fluor-2-6-acetiloxi-ciklopentil/etenil foszforsav dietil-észtert 20 ml vízmentes acetonitrilben feloldunk és 3 ml (23mmol) trimetil-szilil-bromiddal kezeljük 20 °C-on, argon atmoszférában. A reakcióelegyet 20 °C-on 20 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot acetonitrilben feloldjuk és metanolban reagáltatjuk, majd bepároljuk. A kapott fehér szilárd anyagot metanolban szuszpendáljuk és 10 mg nátrium-metoxiddal reagáltatjuk 20 °C-on, egy éjszakán át. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot 1 N sósavban feloldjuk, majd 100 °C-on 20 óra hosszat melegítjük. Bepárlás, majd vízből való átkristályosítás után 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A találmány szerinti eljárással előállitott vegyületek virusfertőzések, igy például hepetitis B virus, retrovirusok (főként AIDS), respirációs syntitialis virusok, herpeszvirusok, igy herpesz simplex I és herpesz simplex II virusok, cytomegalovirus és varicellazoster virus okozta fertőzések profilaktikus kezelésében alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető retrovirusos fertőzések közé tartoznak a humán retrovirusos fertőzések, igy a HIV (Human Immunodeficiency Virus), HIV-2 és a HTLV (Human T-cell lymphotropic Virus), például a HTLV-I vagy HTLV-IV fertőzések. A találmány szerinti vegyületek különösen jól használhatók az AIDS és a vele kapcsolatos klinikai kórképek, igy az AIDS-sel összefüggő tünetkomplexum (ARC), progresszív generalizált lymphadenopathia (PLG), az AIDS-sel összefüggő neurológiai állapotok, igy a multiplex sclerosis vagy tropikális paraparesis, az anti-HIV antitest-pozitiv és HIV-pozitiv állapotok, a Kaposi szarkoma és a thrombocytopenikus purpura kezelésében és profilaxisában. A vegyületek alkalmazhatók a psoriasis kezelésében és megelőzésében is.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti eljárással előállitott vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészitmények előállitási eljárása is.

A találmány szerinti vegyületeket más terapiás szerekkel keverve is alkalmazhatjuk az előzőekben felsorolt kórképek

kezelésében. Ilyen más terápiás szerek lehetnek azok, amelyek a vírusfertőzések vagy azzal kapcsolatos állapotok kezelésében illetőleg profilaxisában hatásosak. Ilyenek például: 3'-azido-3'-dezoxi-timidin (zidovudin); a 2',3'-didezoxi-nukleozidok, így a 2',3'-didezoxi-citidin, 2',3'-didezoxi-adenozin és 2',3'-didezoxi-inozin; az aciklusos nukleozidok (például aciklovir); az interferonok, így az α-interferon; a renális excretiós inhibitorok, így a probenicid; a nukleozid transzport inhibitorok, így a dipiridamol; valamint az immunomodulátorok, így az interlukin és a granulocita makrofág kolónia stimuláló faktorok. A kombinációs terápia komponens vegyületeti egyidejűleg is beadhatjuk akár külön-külön, akár kombinációs készítmények formájában. A vegyületeket beadhatjuk különböző időpontokban is, például egymást követően úgy, hogy egy kombinált hatást érjünk el.

A találmány szerinti vegyületeket bármilyen megfelelő úton, így orálisan, rektálisan nazálisan, topikálisan (ide értendő a szájüregi és szublinguális beadási mód is) vaginálisan és parenterálisan (ide értendő a szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális beadás) beadhatjuk. A legelőnyösebb beadási mód a páciens állapotától és életkorától, a fertőzés természetétől és a kezeléshez választott hatóanyag milyenségétől függ. Általában a megfelelő dózis a 3,0-120 mg/testsúlykg/nap, előnyösen a 6-90 mg/kg/nap, legelőnyösebben a 15-60 mg/kg/nap tartományban van. A kívánt

dózist előnyösen két, három, négy öt, hat vagy még több részre osztva adjuk be naponta. Ezeket az osztott dózisokat beadhatjuk egységdózisok formájában, amelyek például 10-1500 mg, előnyösen 20-1000 mg, legelőnyösebben 50-700 mg hatóanyagot tartalmazhatnak egységdózisonként.

Ideális esetben az aktiv hatóanyagot úgy adjuk be, hogy körülbelül 1-75 /uM, előnyösen körülbelül 2-50 /uM, legelőnyösebben körülbelül 3-30 /uM maximális plazma koncentrációt érjünk el a hatóanyaggal. Ezt úgy érhetjük el például, hogy 0,1-5 %-os hatóanyagkoncentrációju intravénás injekcióban adjuk be a hatóanyagot, előnyösen sóoldatban. A kivánt hatást elérhetjük körülbelül 1-100 mg/kg hatóanyagkoncentrációju pirula orális beadásával is. Körülbelül 0,01-5 mg/kg/óra sebességü folyamatos infuzióval vagy körülbelül 0,4-15 mg/kg hatóanyagkoncentrációju szakaszonkénti infuziókkal fenntarthatjuk a kivánatos megfelelő vérszinteket.

A hatóanyagot önmagában is beadhatjuk, de előnyösebb a gyógyszerkészitmény formában valo beadás. A találmány oltalmi körébe eső gyógyszerkészitmények legalább egy aktiv hatóanyagot tartalmaznak egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyag és kivánt esetben más terápiás szerek kiséretében. A gyógyszerkészitmények orális, rektális, nazális, topikális, vaginális vagy parenterális úton alkalmazható gyógyszerkészitmények lehetnek. A készitményeket egységdózis formában adhatjuk be, s előállitási eljárásuk bármely,

az irodalomból ismert előállitási eljárás lehet. A gyógyszerkészitmények előállitásánál a hatóanyago(ka)t összekeverjük a hordozóanyaggal, amely egy vagy több más adalékanyagot is tartalmazhat. Általában a gyógyszerkészitmények úgy készülnek, hogy az alkotórészeket egyidejüleg összekeverjük, majd szükség esetén a terméket formulázzuk.

Az orális beadásra alkalmas készitmények különálló egységek, igy kapszulák, ostyázott adagok vagy tabletták lehetnek, amelyek mindegyike a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazza. Orális beadásra alkalmas készitmények lehetnek még porok, granulátumokt; vizes vagy nem vizes alapu oldatok, szuszpenziók; olaj-a-vizben vagy viz-az-olajban emulziók. A hatóanyag beadható pirula, lictarium vagy paszta formájában is. A hatóanyag mellett egy vagy több adalékanyagot tartalmazó tablettát sajtolással vagy öntéssel állithatjuk elő. A sajtolt tablettákat úgy állithatjuk elő, hogy a por vagy granulátum formáju hatóanyagot adott esetben adalékanyagokkal, igy kötőanyaggal (például ilyen a povidon, zselatin, térhálós povidon, térhálós nátrium-karboximetil-cellulóz) felületaktiv vagydiszpergáló szerekkel összekeverve valamilyen megfelelő berendezésben tablettákká sajtoljuk. Az öntött tablettákat megfelelő berendezésben, inert folyékony higitóanyaggal nedvesitett poralaku hatóanyagból állithatjuk elő. A tablettákat kivánt esetben bevonhatjuk, vagy késleltetett hatóanyaglebontásu készitményeket formulázhat-

juk, ehhez például hidroxi-propil-metilcellulóz alkalmazható. A tablettákat enterális bevonóanyaggal is elláthatjuk, ekkor a hatóanyag nem a gyomorban, hanem a bélben oldódik. Ez különösen a purin nukleozid származékok esetében előnyös, amelyek érzékenyek a savas hidrolizisre.

A topikális alkalmazású készitményeknél a gyógycukrok esetében a hatóanyagot valamilyen édes alappal, igy szacharózzal és akácmézgával vagy tragantmézgával keverjük össze; a pasztillák a hatóanyagot valamilyen inert alappal, igy zselatinnal vagy glicerinnel, szacharózzal és akácmézgával keverve tartalmazzák; a szájöblitő készitmények pedig a hatóanyagot valamilyen megfelelő folyékony hordozóanyaggal keverve tartalmazzák. A rektális beadásra alkalmas készitmények kúpok lehetnek, ilyenkor a hatóanyag mellett kakaóvaj vagy valamilyen szalicilát a hordozóanyag.

Vaginális alkalmazásra való készitmények, kúpok, pesszáriumok, tamponok, krémek, gélek, paszták, habok vagy spray-k lehetnek, ilyenkor a hatóanyagot valamilyen megfelelő, a szakirodalomból jól ismert hordozóanyaggal keverjük.

A parenterális beadásra alkalmas készitmények vizes és nem-vizes izotóniás steril injekciós oldatok lehetnek, amelyek a hatóanyag mellett antioxidánsokat, puffereket, baktériumölőszereket és izotóniás szereket tartalmaznak. Ilyen készitmények még a vizes és nem-vizes steril szuszpenziók, amelyek egyebek mellett szuszpenziók, amelyek egyebek mellett

szuszpendálószereket és sürítőszereket is tartalmazhatnak. A készitményeket egységdózis vagy többszörös dózis tartalmu ampullákban, fiolákban szerelhetjük ki, amelyek liofilizált kiviteloen tárolhatók, ilyenkor steril folyékony hordozóanyag, például viz felhasználás előtti hozzáadásával a készitmény felhasználásra kész.

Azonnali használatra való injekciók és szuszpenziók steril porok, granulátumok és tabletták felhasználásával készithetők. Előnyös egységdózis készitmények azok, amelyek a hatóanyagból egy napi dózist vagy egységet, vagy dózisrészt tartalmaznak.

Amint az általában tapasztalható, a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek közül is bizonyos csoportok hatékonyabbnak bizonyulnak, mint a többiek.

A találmány szerinti vegyületek esetében előnyös B csoport a purin. Előnyös R_1-Q csoportok: $CH_2OCH_2P(O)(OH)_2$, $CH_2CH_2P(O)(OH)_2$ és $CH=CHP(O)(OH)_2$.

Előnyös A csoportok: hidrogénatom - amely a legelőnyösebb - és fluoratom. Az előnyös Z csoportok hidrogén-, fluoratom és N_3 csoport. Az előnyös Z_1-Z_2 csoportok: hidrogén-, fluoratom és hidroxil-csoport. Előnyös Z_3 csoport: hidrogén-, fluoratom vagy hidroxil-csoport. Előnyös X csoportok: klóratom, hidroxil-csoport vagy NH_2csoport. Előnyös Y csoportok: hidrogénatom vagy NH_2 csoport. Előnyös W csoportok: NH_2 vagy hidr-

oxil-csoport; előnyös V csoportok: hidrogénatom, fluor-, jódatom, CH_3 vagy -CH=CHBr csoport. Természetesen az (I) általános képletü vegyület foszfonátos R csoportja esetében a hidrogénatom is előnyös. R_1=P(O)$(OH)_2$ jelentése esetén előnyös vegyületek a következő táblázatban felsorolt vegyületek:

Q	Z	Z_1, Z_2	Z_3	X	Y	W	V
CH_2OCH_2	H	H, H	H	NH_2	H	-	-
CH_2OCH_2	N_3	H, H	H	OH	NH_2	-	-
CH_2OCH_2	N_3	H, H	H	-	-	OH	CH_3
CH_2OCH_2	F	H, H	H	-	-	OH	Cl
CH_2OCH_2	H	H, OH	H	OH	NH_2	-	-
CH_2CH_2	H	H	H	NH_2	H	-	-
CH_2CH_2	H	H, OH	H	NH_2	H	-	-
CH_2CH_2	H	H, F	H	NH_2	H	-	-
CH_2CH_2	N_3	H	H	-	-	OH	CH_3
CH_2CH_2	N_3	H	F	-	-	OH	CH_3
CH_2CH_2	H	H*	H	-	-	OH	CH_3
CH_2CH_2	H	H, H	H	-	-	NH_2	H
CH_2CH_2	H	H	H	OH	NH_2	-	-
CH=CH	H	H*	H	OH	NH_2	-	-
CH=CH	F	H, H	H	NH_2	H	-	-
CH=CH	N_3	H, H	H	OH	NH_2	-	-

Q	Z	Z_1, Z_2	Z_3	X	Y	W	V
CH=CH	H	H, OH	H	NH_2	H	-	-
CH=CH	H	H, F	H	OH	NH_2	-	-
CH=CH	N_3	H	H	-	-	OH	CH_3
CH=CH	H	H*	H	-	-	NH_2	H
CH=CH	H	H, H	F	-	-	OH	H
CH=CH	H	H, H	H	NH_2	H	-	-
CH=CH	H	H	OH	OH	NH_2	-	-

* = telitetlen

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletü vegyületek - ahol a szaggatott vonal egy fakultativ kettős kötést jelöl;

B jelentése (a) vagy (b) általanos képletü csoport, ahol a hullámos vonal a B csoportnak az (I) általános képletü vegyület másik részéhez való kapcsolódását jelöli;

X jelentése klóratom, $-OR_2$, $-N(R_2)(R_2)$, $-SH$ vagy $-SCH_3$ csoport, ahol R_2 hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent;

Y jelentése hidrogénatom vagy NH_2 csoport;

W jelentése NH_2, OH vagy -O(1-3 szénatomos alkil)-csoport;

V jelentése hidrogénatom, halogenatom, 1-3 szénatomos alkil-csoport, $-N(R_2)(R_2)$, $-SH$, $-SCH_3$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ vagy $-CH=CHBr$ csoport;

Z jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy N_3 csoport azzal a feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal kettős kötést jelent, Z jelentése hidrogénatom és Z_1, Z_2 és Z_3 mindegyikének jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy hidroxil-csoport, azzal a feltétellel, hogy ha Z_1 vagy Z_2 egyikének jelentése hidroxil-csoport, a másik hidrogénatomot jelent, azzal a további feltétellel, hogy ha a szaggatott vonal jelentése kettős kötés, Z_1 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom és a Z_2 csoportot töröljük;

R_6-Q jelentése $-CH_2OCH_2P(O)(OH)_2$,

$-CH_2C(A)(A)P(O)(OH)_2$, vagy

$-CH=C(A)P(O)(OH)_2$ csoport, ahol

A jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom -

tautomerjeik, optikai és geometriai izomerjeik, ezek keverékei, valamint gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

valamely (II) általános képletű vegyületet - ahol Z, Z_1, Z_2 és Z_3 jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadott,

R_7-Q jelentése $-CH_2OCH_2P(O)(OC_{1-6}$ alkil$)_2$,

$-CH_2C(A)(A)P(O)(OC_{1-6}$ alkil$)_2$,

vagy $-CH=C(A)P(O)(OC_{1-6}$ alkil$)_2$

csoport; és

B' jelentése (a)' vagy (b)' általános képletű purin vagy pirimidin csoport, ahol

X' jelentése klóratom, $-OR_2$, $-N(R_2)(R_2)$, $-SH$, $-SCH_3$ csoport, vagy valamilyen, a fenti csoportokká átalakítható csoport;

Y' jelentése hidrogénatom, NH_2 csoport vagy az előzőekké átalakítható csoport;

W' jelentése NH_2, OH, $-OC_{1-3}$ alkil-csoport vagy valamilyen, az előzőekké átalakítható csoport;

V' jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-csoport, $-N(R_2)(R_2)$, $-SH$, $-SCH_3$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHBr$ csoport vagy valamilyen, az előzőekké átalakítható csoport

és A, valamint R jelentése az (I) általános képletnél megadott - tautomerjeit, optikai és geometriai izomerjei, vagy ezek keverékeit trimetil-szilil-bromiddal kezelve cezészterezünk és kivánt esetben az X', Y', W', vagy V' átalakitható csoportokat a kivánt X, Y, W vagy V csoporttá alakitjuk, megfelelőleg és

kivánt esetben a kapott (I) általános képletü vegyületet gyógyászatilag alkalmazható savaddiciós sóvá alakitjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 8 helyén purin csoportot viselő (I) általános képletü vegyületek előállitására, - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 8 helyén pirimidin csoportot viselő (I) általános képletü vegyületek előállitására, - ahol a tobbi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -

azzal jellemezve, hogy

a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 8 helyén purin-csoportot, X helyén klóratomot, hidroxil- vagy NH_2 csoportot, Y helyén hidrogénatomot vagy NH_2 csoportot tartalmazó (I) általános képletü vegyületek előállitására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -

azzal jellemezve, hogy

a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén purin-csoportot, R_1-Q helyén $-CH_2OCH_2P(O)(OH)_2$ csoportot, X helyén NH_2 vagy OH csoportot, Y helyén NH_2 csoportot vagy hidrogénatomot, Z helyén N_3 csoportot, fluor- vagy hidrogénatomot, Z_1 helyén hidrogénatomot, Z_2 helyen OH csoportot vagy hidrogénatomot és Z_3 helyén hidrogénatomot viselő (I) általános képletü vegyületek előállitására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -,
azzal jellemezve, hogy
a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén pirimidin-csoportot, R_1-Q helyén $-CH_2OCH_2P(O)(OH)_2$ csoportot, V helyén CH_3 csoportot vagy klóratomot, W helyén hidroxil-csoportot, Z helyén N_3 csoportot, hidrgoénatomot vagy fluoratomot, Z_1, Z_2 és Z_3 helyén pedig hidrogénatomot viselő (I) általános képletü vegyületek előállitására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -
azzal jellemezve, hogy
a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén pirimidin-csoportot, R_1-Q helyén $CH_2CH_2P(O)(OH)_2$ csoportot, X helyén NH_2 vagy OH csoportot, Y helyén NH_2 csoportot vagy hidrogénatomot, Z helyén hidrogénatomot vagy N_3 csoportot, Z_1, Z_2 és Z_3 helyén pedig hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletü vegyületek előállitására - ahol a többi szubszti-

tuens jelentése az 1. igénypontban megadott -
azzal jellemezve, hogy
a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén pirimidin-csoportot, R_1-Q helyén $-CH_2OCH_2P(O)(OH)_2$ csoportot, V helyén CH_3 csoportot vagy hidrogénatomot, W helyén OH vagy NH_2 csoportot, Z helyén N_3 csoportot vagy hidrogénatomot, Z_1, Z_2 és Z_3 helyén pedig hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -
azzal jellemezve, hogy
a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén purin-csoportot, R_1Q helyén $-CH=CHP(O)(OH)_2$ csoportot, V helyén CH_3 csoportot vagy hidrogénatomot, W helyén OH vagy NH_2 csoporot, Z helyén N_3 csoportot vagy hidrogénatomot, Z_1 és Z_2 helyén hidrogénatomot, Z_3 helyén hidrogénatomot vagy OH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -
azzal jellemezve, hogy
a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás a B helyén pirimidin csoportot, R_1-Q helyén $-CH=CHP(O)(OH)_2$ csoportot, V helyén CH_3 csoportot vagy hidrogénatomot, W helyén OH vagy

NH_2 csoportot, Z helyén N_3 csoportot vagy hidrogénatomot, Z_1 és Z_2 helyén hidrogénatomot, Z_3 helyén fluor- vagy hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletü vegyületek előállítására - ahol a többi szubsztituens jelentése az 1. igénypontban megadott -

azzal jellemezve, hogy

a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás az alábbi vegyületek

/2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/-1,1-difluor-etil/ foszfonsav;

{/3-(6-amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/-metoxi-metil}-foszfonsav;

{2-/4-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopentén-1-il/etil} foszfonsav;

/2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-ciklopentil/-etil/ foszfonsav;

/2-/3-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-flur-ciklopentil/etil foszfonsav;

{/3-(6-ciklopropil-amino-9H-purin-9-il)ciklopentil/-metoxi--metil} foszfonsav;

{/4-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-2-ciklopentén--1-il/metoxi-metil} foszfonsav;

/2-/4-(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)-3-fluor-2-hidroxi--ciklopentil/etenil foszfonsav

bármelyikének előállítására,

azzal jellemezve, hogy

a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

13. Eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmazható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a gyógyszeriparban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A meghatalmazott

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-0733

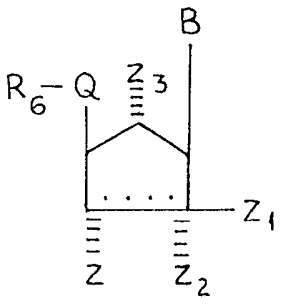
2470/91

2275

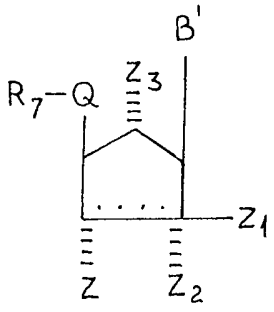
ÖSSZÉTÉTELI PÉLDÁNY

59152

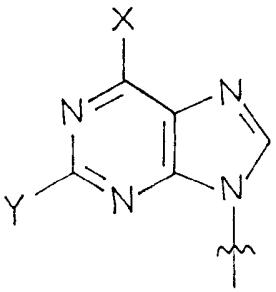
14/1



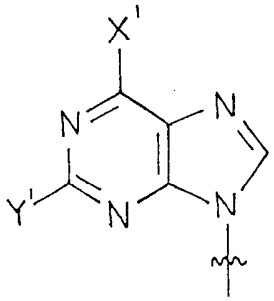
(I)



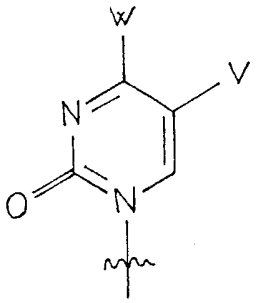
(II)



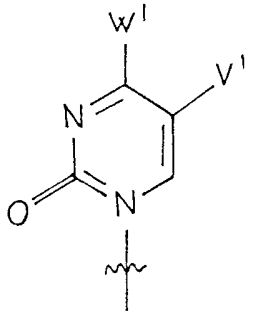
(a)



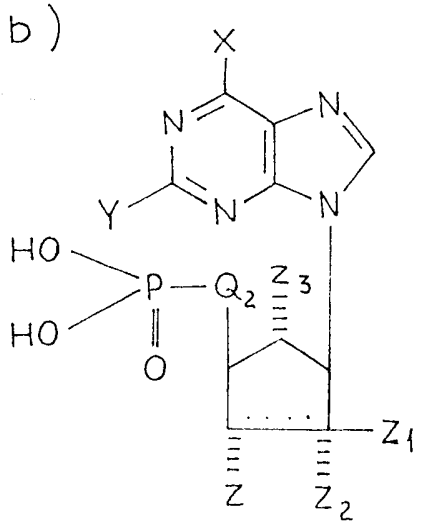
(a')



(b)



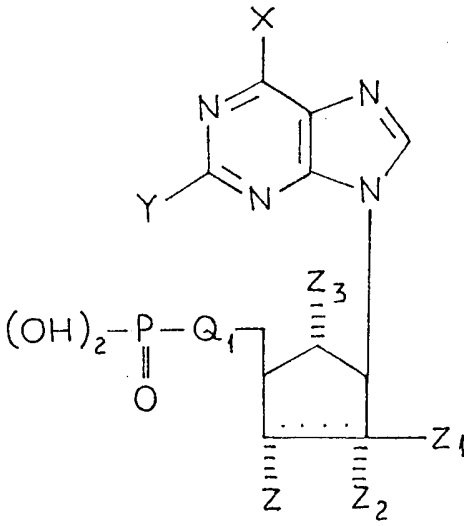
(b')



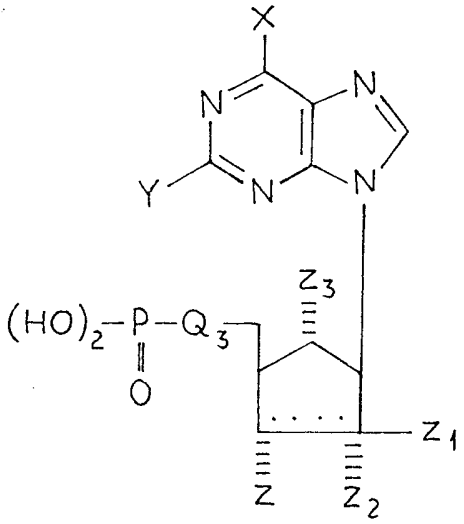
(6)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1064 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

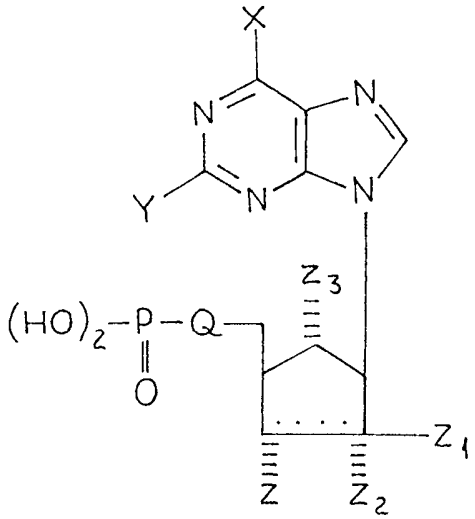
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



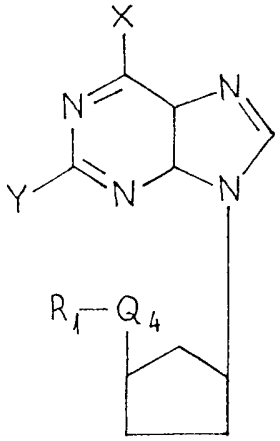
(10)



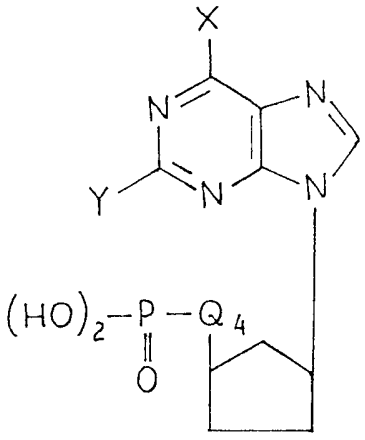
(13)



(16)



(26)

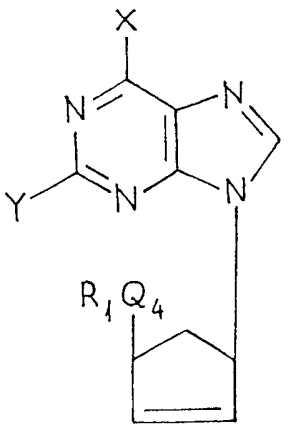


(35)

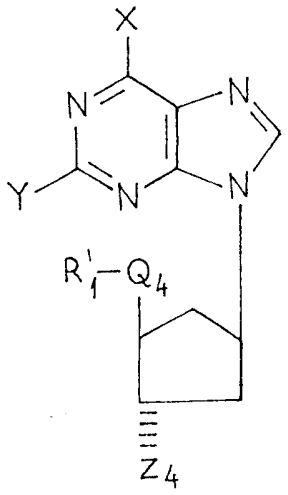
S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/3



(36)



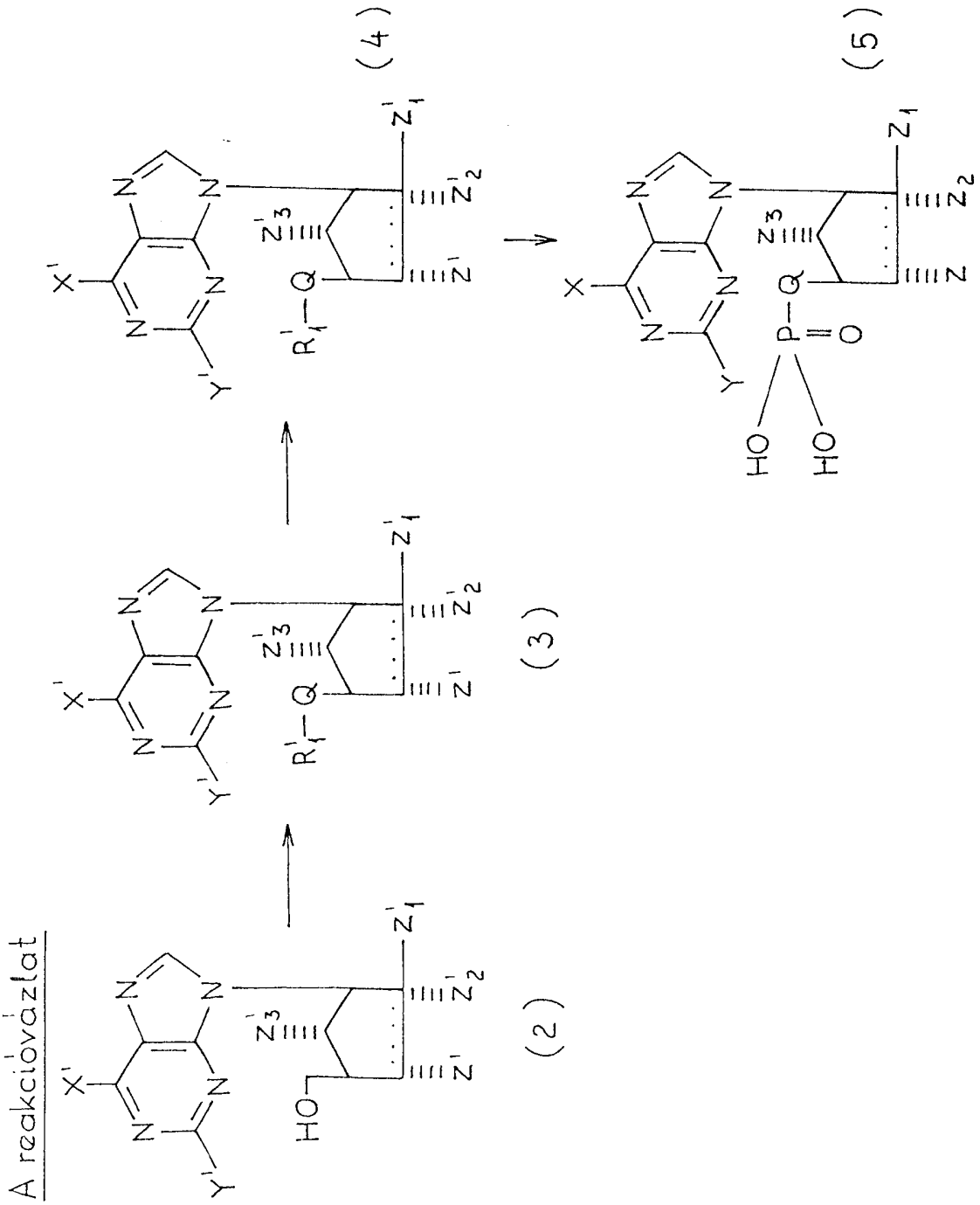
(40)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1062 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/4

A reakcióvázlat

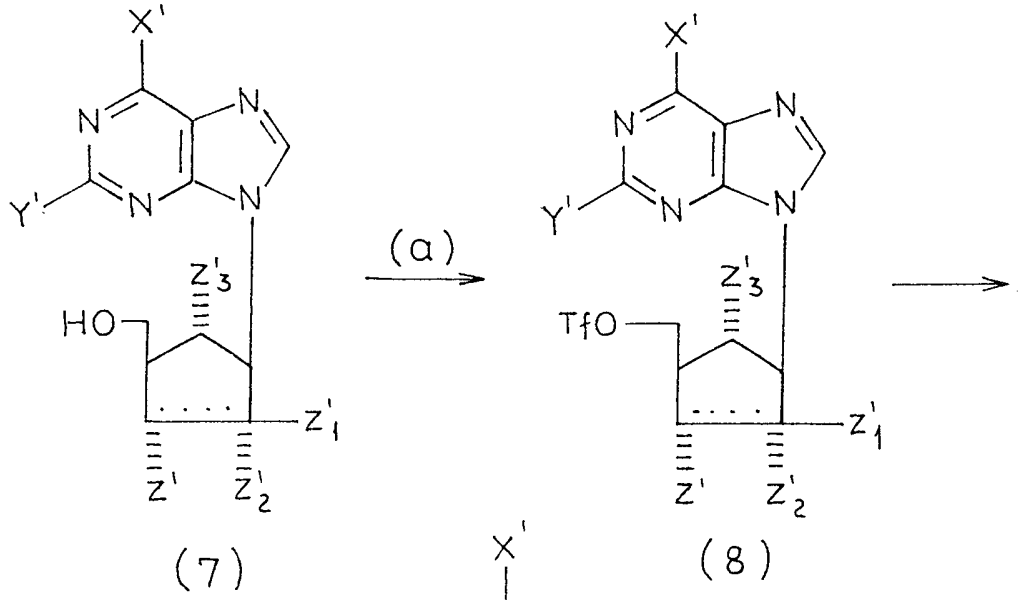


S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
IRODA
1061 BUDAPEST DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

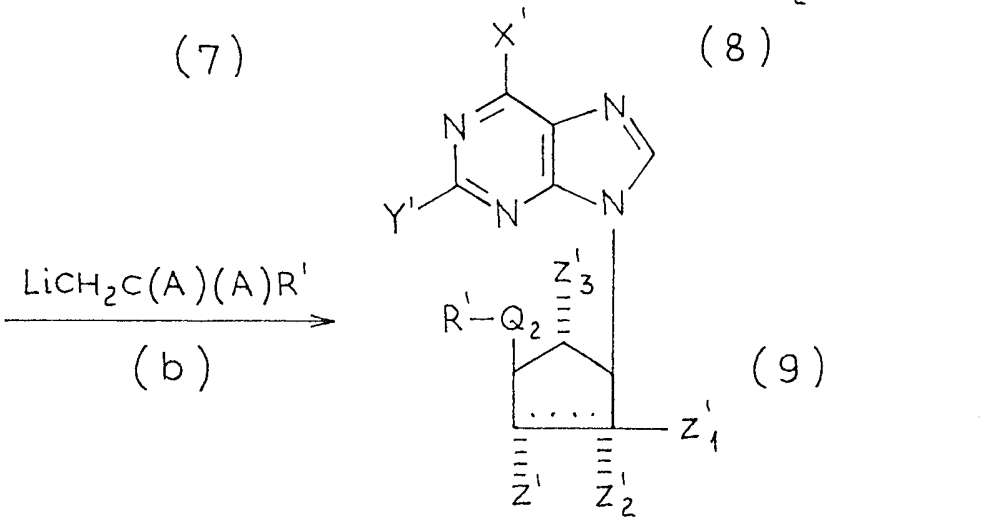
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

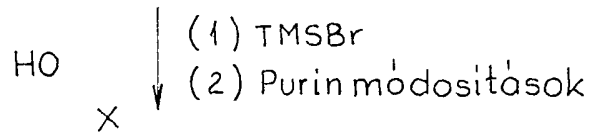
14/5

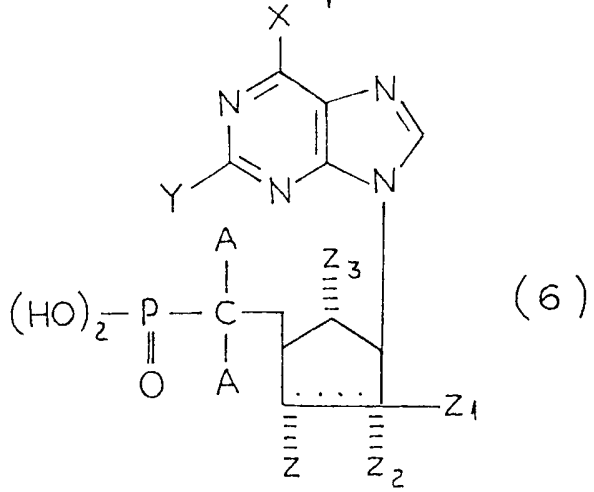
B reakcióvázlat



(7) (8)







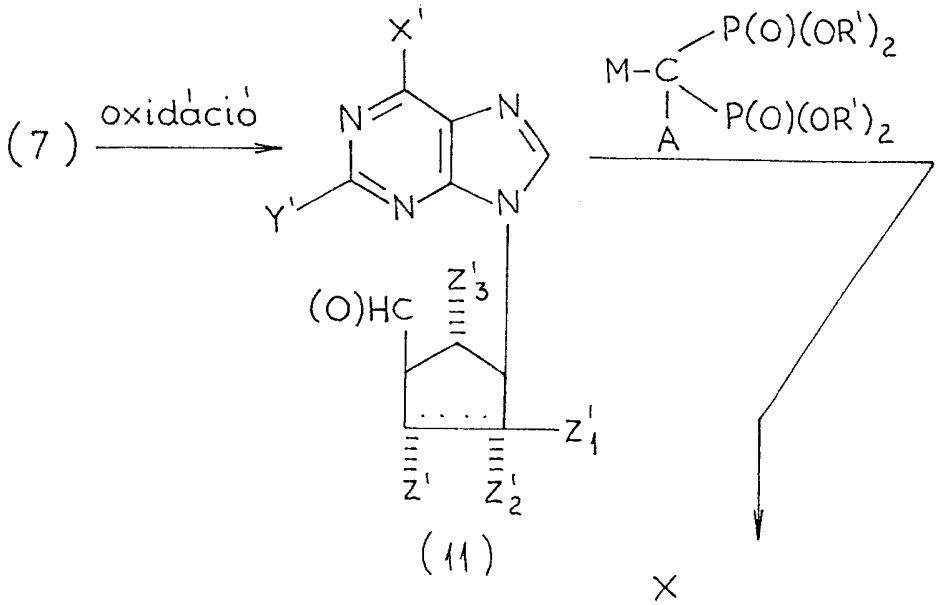
(6)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-0733

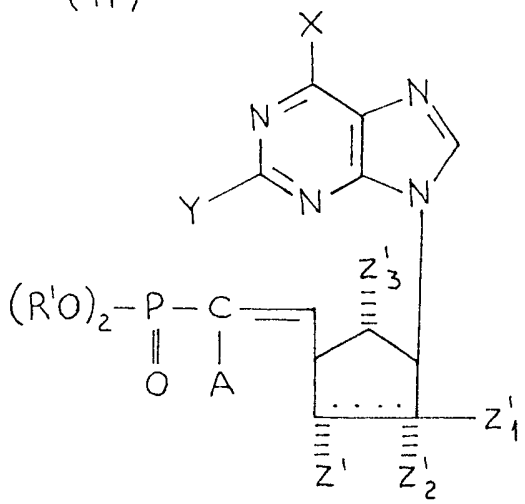
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/6

C reakcióvázlat



(11)



(12)

(1) X', Y'-purin módosítása

(2) dezészterezés TMSBr-nal

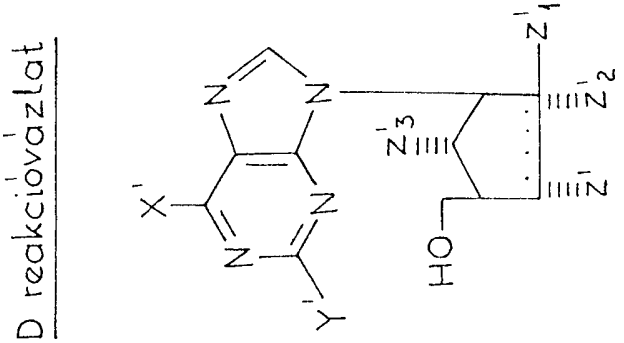
(10)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3703

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/7

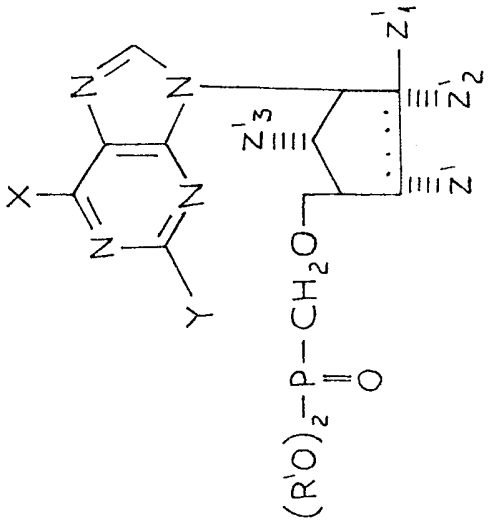
D reakcióvázlat



(14)

(1) NaH

(2) $TfOCH_2P(O)(OR')_2$



(15)

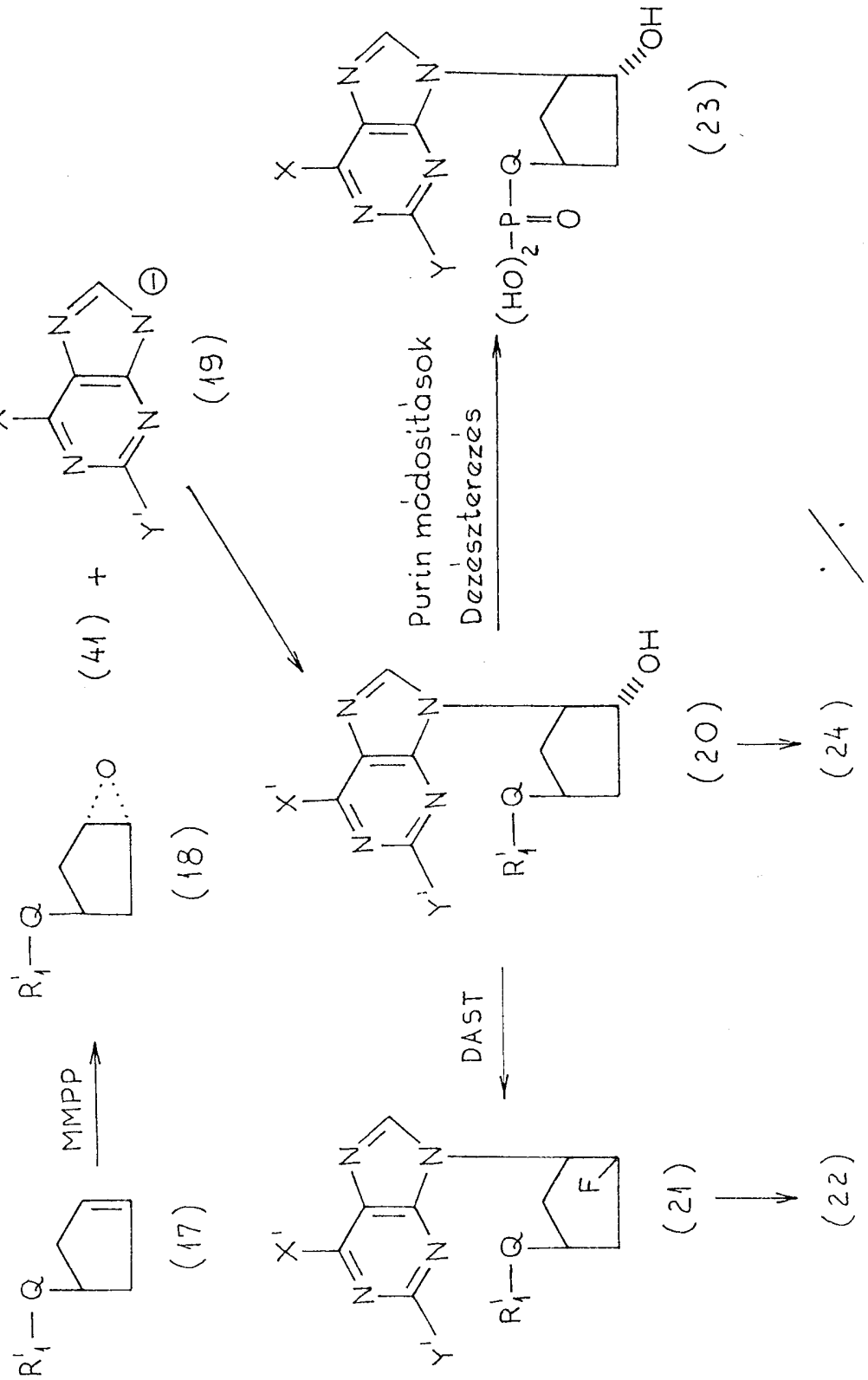
Purin módosítások
Dezészterezés

(13)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

E reakcióvázlat



S.B.G. & K.
SZABADALMI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

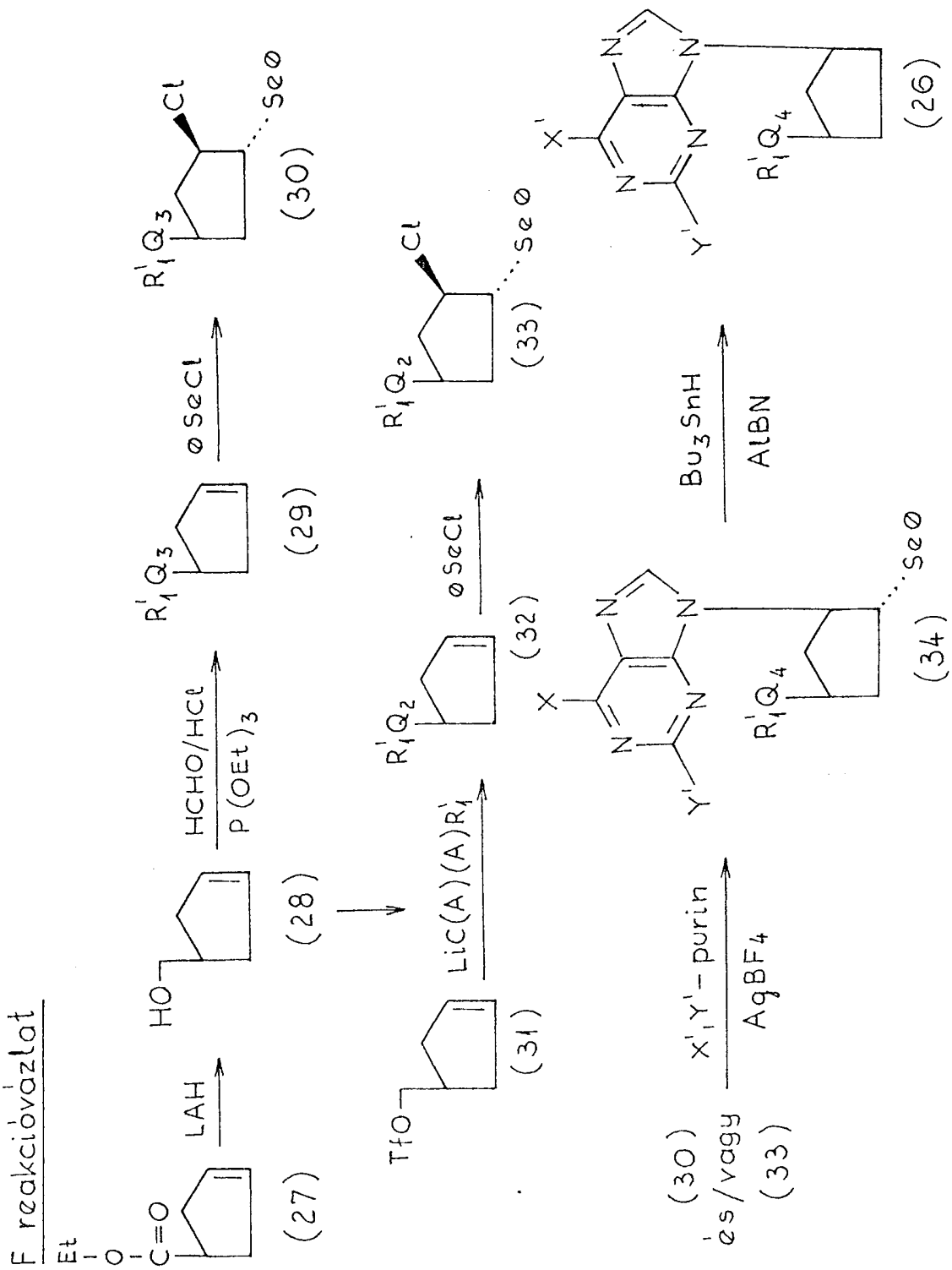
E reakcióvazlat (folytatás)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DÁLSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 130-3738

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/10

F reakcióvázlat



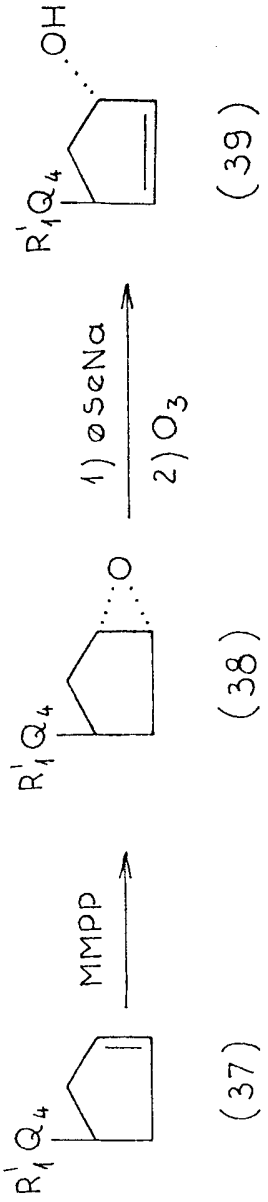
S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
SZABADALMI IRODA
1091 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

22761

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

14/11

G reakcióvázlat



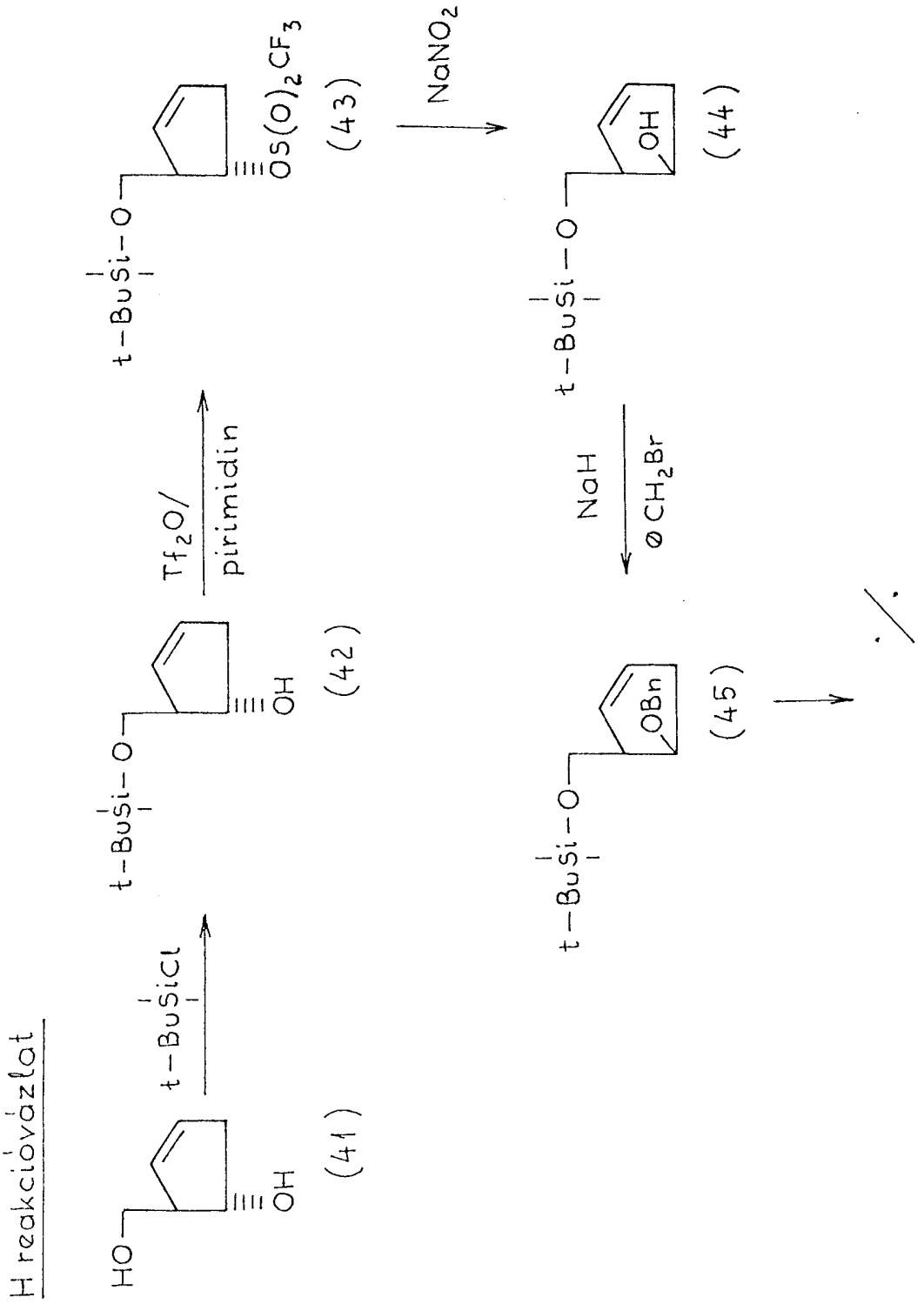
S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-8738

02751

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

14/12

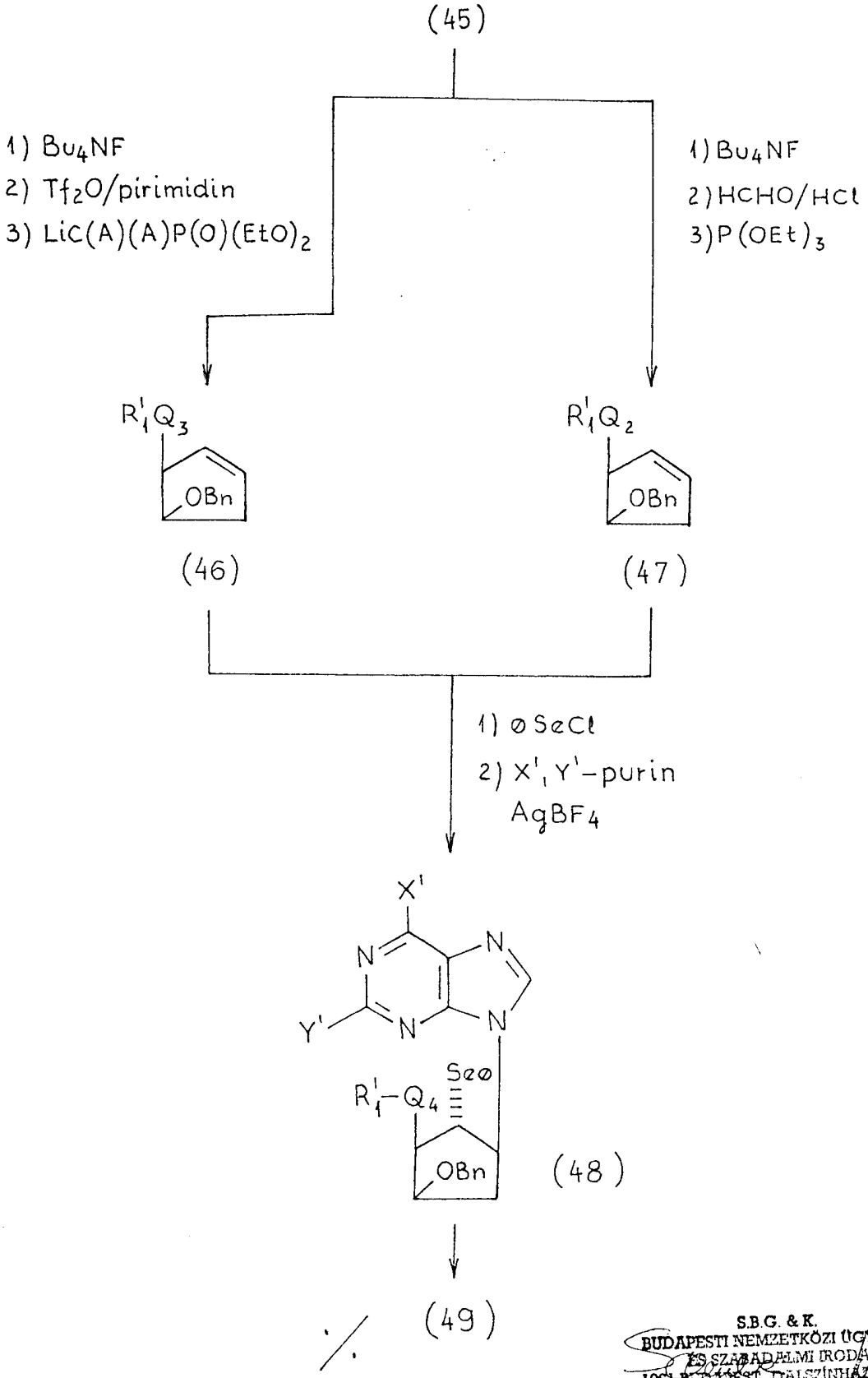
H reakcióvázlat



S.B.G. & K.
SZABADALMI IRODA
BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 155-3783

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

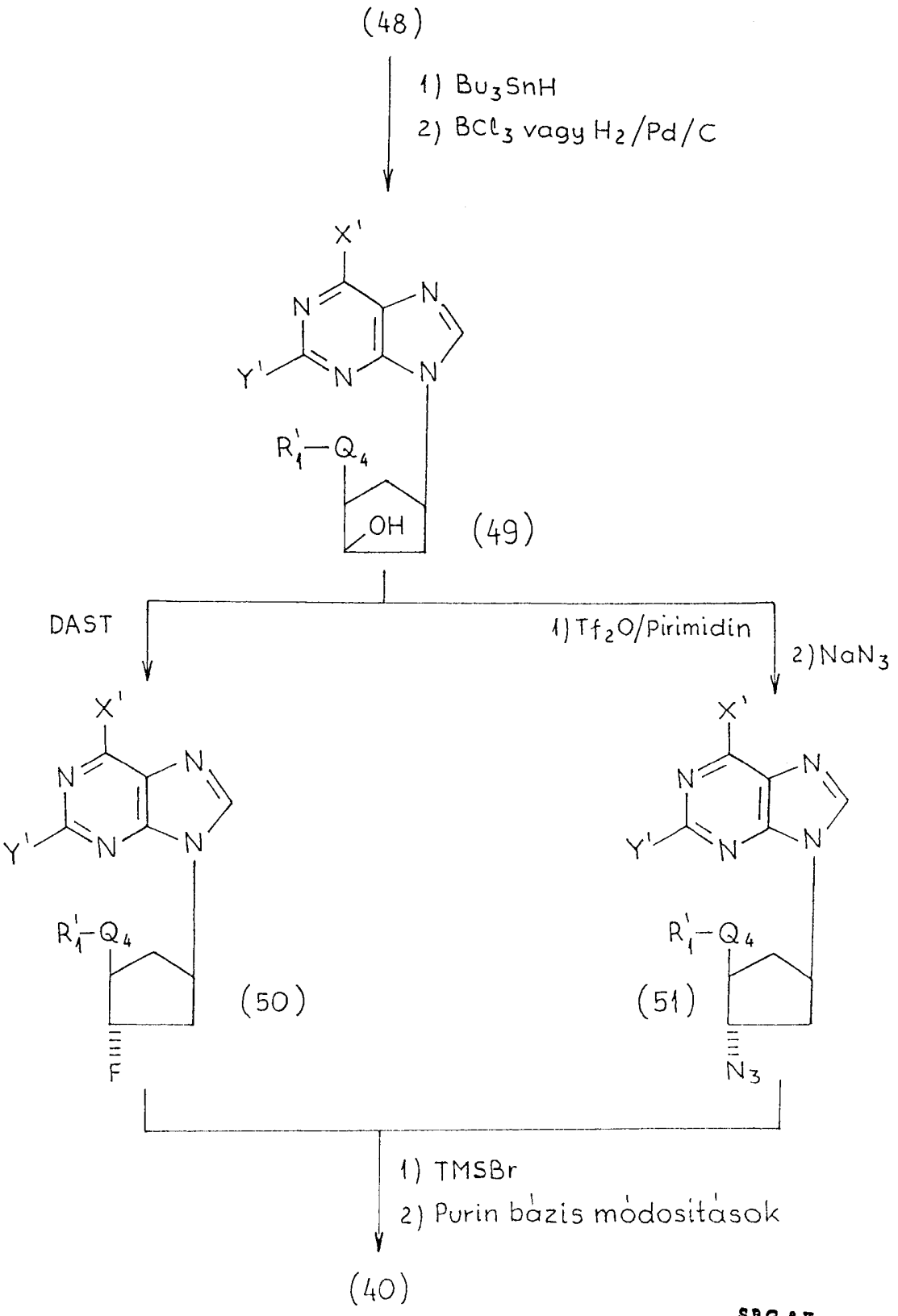
H reakcióvázlat (folytatás 1)



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

H reakcióvázlat (folytatás 2)



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÉS SZABADALM
TELEFON: