

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 -3051**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.03.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.03.2000 16.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/189672 2000/594410**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**

**(Věstník č. 4/2003)**

(86) PCT číslo: **PCT/US01/08713**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/068663**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 H 19/052 A 61 P 33/10**

**C 07 H 19/056 A 61 P 37/06**

**A 61 K 31/7056**

**A 61 P 35/00**

**A 61 P 31/12**

**A 61 P 31/18**

**A 61 P 31/22**

**A 61 P 33/02**

(71) Přihlašovatel:

**RIBAPHARM INC., Costa Mesa, CA, US;**

(72) Původce:

**Wang Guangyi, Carlsbad, CA, US;**

**Ramasamy Kanda, Costa Mesa, CA, US;**

**Ramasamy Kanda, Aliso Viejo, CA, US;**

**Lau Johnson, Costa Mesa, CA, US;**

**Lau Johnson, Newport Beach, CA, US;**

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,**

**14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nukleosidový analog a jeho použití**

(57) Anotace:

Nukleosidový analog a formy jeho proléčiv obsahují cukernou část a část heterocyklické báze, přičemž zvláště výhodná cukerná část zahrnuje ribofuranosu a zvláště výhodná báze část zahrnuje diazol a triazol. Předložené sloučeniny se mohou používat ve farmaceutických prostředcích, které se mohou použít pro léčení infekce, napadení parazity a novotvarů nebo autoimunitních onemocnění. Mezi další uvažovaná použití patří imunomodulace a zvláště modulace exprese cytokinu typu 1 a typu 2.

## Nukleosidový analog a jeho použití

### Oblast techniky

Předložený vynález se týká nukleosidových analogů a jejich použití.

### Dosavadní stav techniky

Ribavirin<sup>TM</sup> (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-karboxamid) je nukleosidový analog, který vykazuje svoji účinnost při léčení virových onemocnění jak při mono-terapii [viz např. Hall C. B. a spol.: "Aerolised ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection", *N. Engl. J. Med.* **1983**, 308, 1443 až 1447] tak při kombinované terapii s interferonem α [Reichard O. a spol.: "Randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2B with and without ribavirin for chronic hepatitis C", *Lancet* **1998**, 351, 83 až 87.].

Vedle jeho dobře známé role jako přímého protivirového činidla, Ribavirin<sup>TM</sup> vykazuje také imunomodulační vlastnosti [Hultgren C. a spol.: "The antiviral compound ribavirin modulates the T helper Type 1/Type 2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses", *J. Gen. Virol.* **1998**, 79, 2381 až 2391.], což bylo demonstrováno *in vitro* měřením koncentrací cytokinu typu 1 produkovaného aktivovanými T buňkami jak u lidí tak u myší [Tam R. a spol.: "Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile", *J. Hepatol.* **1999**, 30, 376 až 382.]. Tyto imunomodulační vlastnosti se s výhodou používají při léčení rozmanitých onemocnění.

O Ribavirinu<sup>TM</sup> je však také známo, že vykazuje významnou toxicitu [viz např. Joksic G. a spol.: "Influence of Ribavirin<sup>TM</sup> on the micronucleus formation and in vitro proliferation of human lymphocytes", *Neoplasma* **2000**, 47(5), 283 až 287] a zvláště hematotoxicitu [viz např. Jarvis S. a spol.: "Ribavirin uptake by human erythrocytes and the involvement of nitrobenzylthioinosine-sensitive (es)-nucleoside transporters",

*Br. J. Pharmacol.* **1998 (duben)**, 123(8), 1587 až 1592], což podstatně snižuje jeho užitečnost při dlouhodobých léčeních a/nebo léčeních v relativně vysokých dávkách.

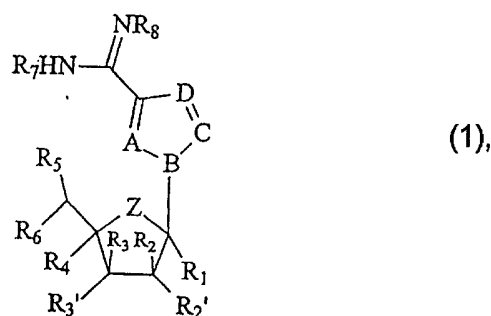
Pro snížení alespoň některých cytotoxických účinků Ribavirinu<sup>TM</sup> se pacientovi může podávat L-isomer Ribavirinu<sup>TM</sup> (Levovirin). Například zatímco orální podávání Ribavirinu<sup>TM</sup> krysám v dávce 180 mg/kg po dobu delší než čtyři týdny produkuje významnou hemolytickou anemii a leukopenii, Levovirin neprodukuje žádnou pozorovatelnou klinickou patologii. Podávání L-isomeru Ribavirinu<sup>TM</sup> snižuje alespoň některé aspekty cytotoxicity, avšak konverze Ribavirinu<sup>TM</sup> na odpovídající L-isomer obecně selhává při zlepšení cílové specifity vzhledem k cílové buňce a/nebo cílovému orgánu.

I když jsou v oblasti techniky pro použití při protivirovém a protinotvarovém léčení známy různé nukleosidové analogy triazolového typu, všechny, nebo téměř všechny z nich, trpí jednou nebo více nevýhodami. Existuje tedy stále ještě potřeba získat způsoby a prostředky s nukleosidy se zlepšenou snášenlivostí a specifitami.

#### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká nukleosidových analogů a jejich odpovídajících proléčiv. Předložené nukleosidové analogy obsahují cukernou část a část heterocyklické báze. Mezi zvláště výhodně cukerné části patří ribofuranosa. Mezi zvláště výhodné báze patří diazol a triazol.

V jednom aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 1

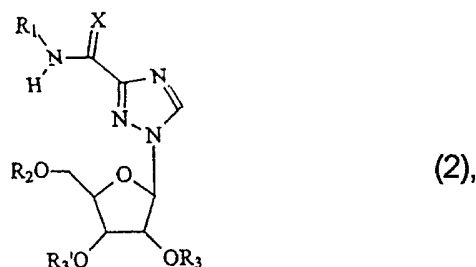


v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž A, C a D jsou nezávisle na sobě vybrány z atomu dusíku nebo skupiny C-R<sub>9</sub>, v níž R<sub>9</sub> znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl, alkenyl, alkynyl, aminovou skupinu, skupinu CN, SH, CHO, COOH, CH<sub>2</sub>OH, vinylhalogenid nebo hydroxyl, B znamená atom dusíku nebo atom uhlíku, Z znamená atom kyslíku, skupinu CH<sub>2</sub> nebo atom síry, R<sub>2</sub>' a R<sub>3</sub>' nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo atom halogenu, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> znamenají atom vodíku, atom halogenu, skupinu CN, skupinu CH<sub>2</sub>OH, nižší alkyl, vinyl nebo acetylen s tím, že jestliže R<sub>2</sub> znamená hydroxyl, potom R<sub>2</sub>' neznámá atom halogenu, a dále s tím, že jestliže R<sub>3</sub> znamená hydroxyl, potom R<sub>3</sub>' neznámá atom halogenu, R<sub>6</sub> znamená atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl, skupinu -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>-, O-aminovou kyselinu, O-retinovou kyselinu, O-cholesterol, O-choleovou kyselinu, O-kumarinovou kyselinu, O-salicylovou kyselinu, O-jantarovou kyselinu, O-žlučovou kyselinu, O-lipid, skupinu O-P(O)-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CO-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O-steroid, O-monofosfátový derivát, O-difosfátový derivát nebo O-trifosfátový derivát, R<sub>7</sub> znamená atom vodíku, alkyl, skupinu CH<sub>3</sub>COO-, CH<sub>3</sub>COO-fenyl-CH<sub>2</sub>-O-CO-, fenyl-, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, kyselinu kumarinovou, kyselinu salicylovou, dithiosukcinoylový derivát, reduktasou štěpitelnou kyselinu, fosfonomravenčí kyselinu nebo fosforamidátovou skupinu, a R<sub>8</sub> znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl, skupinu CH<sub>3</sub>COO-, CH<sub>3</sub>COO-fenyl-CH<sub>2</sub>-O-CO-, fenyl nebo skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, nebo R<sub>7</sub> a R<sub>8</sub> spolu dohromady jsou vybrány z cyklické struktury nebo aminokyseliny, a dále s tím, že i) jestliže R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> a R<sub>8</sub> znamenají atom vodíku a jestliže R<sub>2</sub>' a R<sub>3</sub>' znamenají hydroxyl, potom R<sub>6</sub>

neznámá hydroxyl, a ii) jestliže  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_8$  znamenají atom vodíku a jestliže  $R_2'$ ,  $R_3'$  a  $R_6$  znamenají hydroxyl, potom  $R_7$  neznámá atom vodíku.

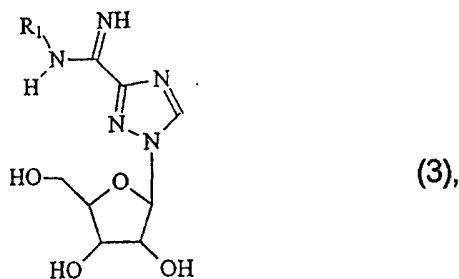
V jiném aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 2



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

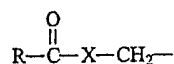
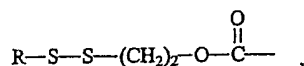
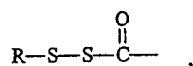
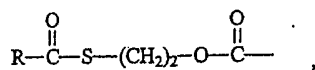
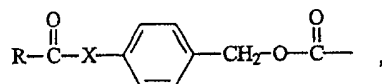
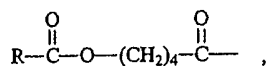
v němž X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,  $R_1$  znamená maskující skupinu aminové skupiny,  $R_2$  znamená atom vodíku, skupinu  $-CHO-$ ,  $-C(O)R$  a  $-P(O)(OR')_2$ , kde R znamená alkyl s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl a  $R'$  znamená maskující skupinu fosfátové skupiny a  $R_3$  a  $R_3'$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo acyl s 1 až 18 atomy uhlíku s tím, že  $R_1$  a  $R_2$  současně neznamenají atom vodíku.

V dalším aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 3



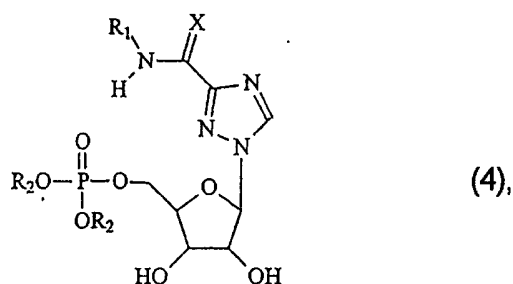
v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž  $R_1$  znamená maskující skupinu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



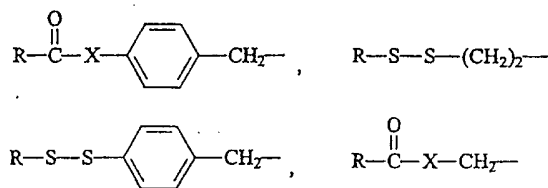
v nichž X znamená atom kyslíku nebo atom síry a R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl.

V ještě jiném aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 4



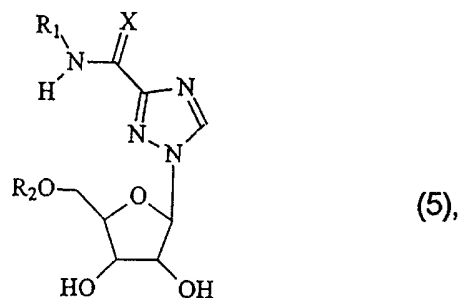
v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž  $R_1$  znamená atom vodíku nebo maskující skupinu aminové skupiny a  $R_2$  znamená maskující skupinu fosfátu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



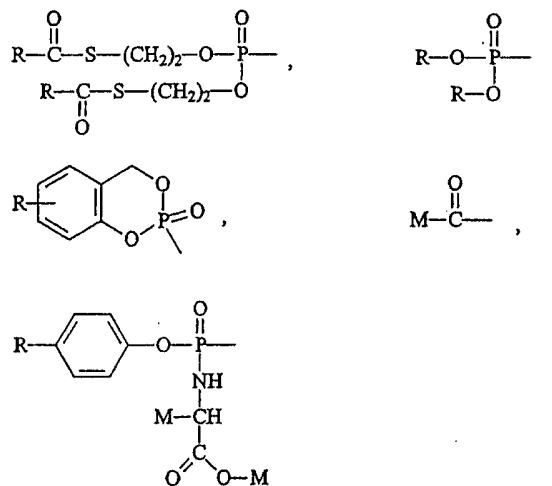
příčemž X znamená atom kyslíku nebo atom síry a R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl.

V dalším aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 5



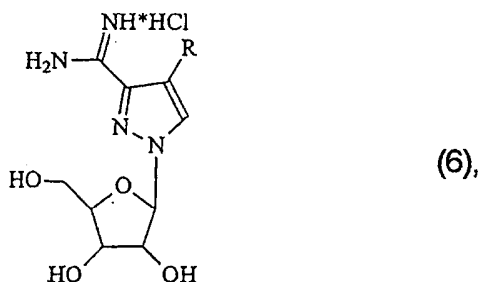
v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo maskující skupinu aminové skupiny a R<sub>2</sub> znamená maskující skupinu fosfátu, která má strukturu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



v nichž R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl a M znamená alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl nebo hydrofóbní skupinu.

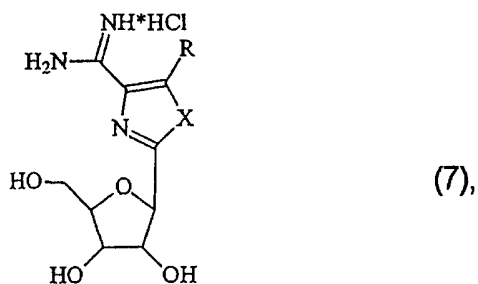
V jiném aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 6



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž R znamená atom vodíku, hydroxyl, atom halogenu, alkyl, fenyl, vinyl, acetylen, amid nebo amidin.

V ještě jiném aspektu předmětu vynálezu má nukleosidový analog strukturu obecného vzorce 7



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž X znamená atom kyslíku, síry nebo selenu nebo skupinu NR a R znamená atom vodíku, acetyl nebo alkyl.

V ještě dalších aspektech předmětu vynálezu farmaceutický prostředek obsahuje terapeuticky účinné množství jakékoliv jedné sloučeniny nebo kombinace slou-



čenin obecných vzorců 1 až 7 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí smíchaných s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem. Předložené prostředky jsou užitečné při léčení různých onemocnění, zvláště pak mezi tato onemocnění patří virové infekce a rakovina.

V následující části bude tento vynález popsán podrobně.

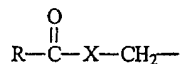
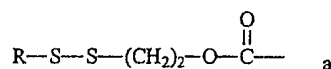
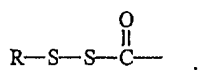
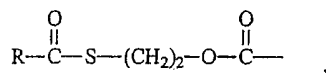
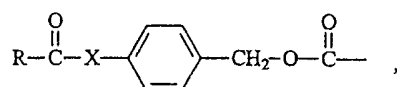
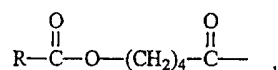
Jestliže se v tomto spisu používají následující pojmy, používají se v níže definovaných významech. Pojmy "nukleosid" a "nukleosidový analog" jsou používány vzájemně zaměnitelně, a znamenají sloučeninu, která obsahuje cukernou část kovalentně kondenzovanou s heterocyklem. Mezi zvláště výhodné heterocykly patří aromatické heterocykly. Mezi ještě výhodnější heterocykly patří purin, pyrimidin nebo purin/pyrimidinový analog. Mezi nejvýhodnější heterocykly patří triazol. Pojem "nukleotid" znamená nukleosid, který je kondenzován s alespoň jednou fosfátovou skupinou.

Pojem "heterocyklus" znamená karbocyklickou skupinu, která má alespoň jeden heteroatom v kruhu (např. atom dusíku, kyslíku nebo síry), přičemž každá poloha v heterocyklu může být nezávisle substituována funkční nebo nefunkční skupinou. Mezi funkční skupiny patří nukleofilní skupiny, elektrofilní skupiny, polární skupiny (např. hydroxylová skupina, oxoskupina, aminová skupina a iminová skupina) a mezi nefunkční skupiny patří alkylové skupiny a atomy halogenů.

Pojem "chránící skupina" nebo "maskující skupina" označuje chemickou skupinu, která je kovalentně navázána na atom kyslíku nebo dusíku předložených sloučenin, aby se zabránilo další reakci atomu kyslíku nebo dusíku během derivatizace dalších funkčních skupin v předložených sloučeninách. Rozmanité chránící skupiny kyslíku, fosfátu a dusíku jsou známy zručným odborníkům z oblasti techniky organické syntézy (viz např. *Protecting Groups in Organic Synthesis* od Jamese R. Hansona, Blackwell Science Inc., ISBN: 063204506X, nebo *Activating Agents and Protecting Groups, Handbook of Reagents for Organic Synthesis* od Williama R.

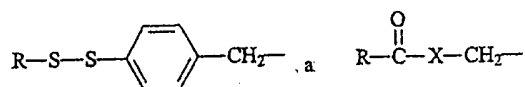
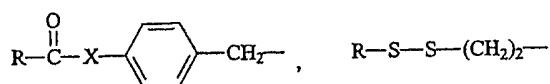
Roushe a Anthonyho J. Pearsona, John Wiley & Sons Ltd., ISBN: 0471979279, obě jsou zde zahrnuty jako odkaz).

Mezi zvláště výhodné maskující skupiny aminové skupiny patří skupiny následujících obecných vzorců



Mezi další uvažované maskující skupiny aminové skupiny patří maskující skupiny typu alifatického esteru (např. acetyloxypentanová kyselina, acetyloxyhexanová kyselina nebo acetyloxypropanová kyselina), maskující skupiny typu 4-acetyloxybenzyloxykarbonylu (např. 4-hydroxybenzyloxykarbonyl nebo 4-acetyloxybenzyloxykarbonyl) nebo 4-acetyldisulfidkarbonylové maskující skupiny.

Podobně - i když pro fosfátové skupiny jsou vhodné různé maskující skupiny, zvláště uvažované maskující skupiny mají následující obecné vzorce



V dalších alternativních aspektech mezi vhodné maskující skupiny patří také maskující skupiny typu alifatického esteru (např. acetyloxypentanová kyselina, acetyloxyhexanová kyselina nebo acetyloxypropanová kyselina), maskující skupiny typu 4-acetyloxybenzyloxykarbonylu (např. 4-hydroxybenzyloxykarbonyl nebo 4-acetyloxybenzyloxykarbonyl) nebo 4-acetyldisulfidkarbonylové maskující skupiny.

Pojem "nižší alkyl" znamená methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *terc*-butyl, isobutyl nebo hexyl a dále zahrnuje cyklický, větvený nebo přímý řetěz s jedním až šesti atomy uhlíku. Pojem "aryl" znamená nenasycenou aromatickou karbocyklickou skupinu, která má jeden kruh (např. fenylyl) nebo dva kondenzované kruhy (např. naftyl), které mohou být substituovány funkční nebo nefunkční skupinou.

Pojem "L-nukleosid" znamená nukleosidové sloučeniny, které mají cukernou část s L-konfigurací. Podobně pojem "D-nukleosid" znamená nukleosidové sloučeniny, které mají cukernou část s D-konfigurací. Sloučeniny obecných vzorců 1 až 7 mohou mít násobná asymetrická centra. Mohou se připravovat buď v opticky aktivní formě nebo jako racemická směs. Rozsah vynálezu, jak je popsán a nárokován, zahrnuje jednotlivé optické isomery a jejich neracemické směsi stejně jako racemické formy sloučenin obecných vzorců 1 až 7. Podobně pojem " $\alpha$ " a " $\beta$ " znamená specifickou stereochemickou konfiguraci substituentu na asymetrickém atomu uhlíku v chemické struktuře, když je nakreslena.

Pojem "farmaceuticky přijatelná sůl" znamená jakoukoliv sůl odvozenou od anorganické a/nebo organické kyseliny nebo báze.

Pojmy "imunomodulační" a "modulátor", jak se zde používají, se používají vzájemně zaměnitelně a znamenají přírodní nebo syntetické produkty, které jsou schopny modifikovat normální nebo aberantní imunitní systém stimulací nebo potlačením. Mezi zvláště uvažované modulace patří stimulace a/nebo inhibice exprese cytokinů. Ještě výhodnější je případ, že modulace zahrnuje změnu rovnováhy mezi cytokiny typu 1 a cytokiny typu 2 (např. relativní nebo absolutní zvýšení cytokinů typu 1 proti cytokinům

typu 2, relativní nebo absolutní zvýšení cytokinů typu 2 proti cytokinům typu 1 nebo potlačení jak cytokinů typu 1 tak typu 2).

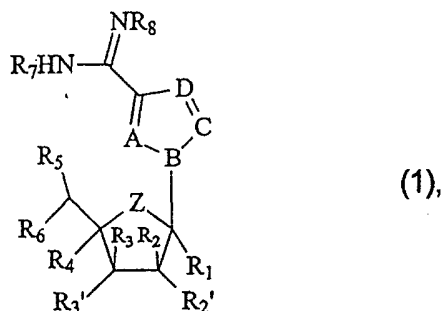
Předložený vynález se týká nukleosidových analogů a jejich odpovídajících proléčiv. Obecně může následující struktura obecně representovat předložené sloučeniny obecného vzorce



kde Nu znamená nukleosid nebo nukleosidový analog (s výhodou Levovirin nebo Viramidin), v nichž cukerná část má D- nebo L-konfiguraci a v nichž R (který může nebo nemusí být přítomen) obsahuje ligand nebo jinak označený substituent, který je navržen tak, aby modifikoval nukleosid na cukru, bázi nebo v některých případech jak cukr tak bázi.

Podrobněji - předložené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce

1

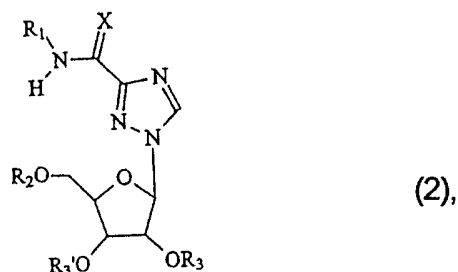


v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž A, C a D jsou nezávisle na sobě vybrány z atomu dusíku nebo skupiny C-R<sub>9</sub>, v níž R<sub>9</sub> znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl, alkenyl, alkynyl, aminovou skupinu, skupinu CN, SH, CHO, COOH, CH<sub>2</sub>OH, vinylhalogenid nebo hydroxyl, B znamená atom uhlíku nebo atom dusíku, Z znamená atom kyslíku, skupinu CH<sub>2</sub> nebo atom síry, R<sub>2</sub>' a R<sub>3</sub>' nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo atom halogenu, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> znamenají atom vodíku,

atom halogenu, skupinu CN, skupinu  $\text{CH}_2\text{OH}$ , nižší alkyl, vinyl nebo acetylen s tím, že jestliže  $\text{R}_2$  znamená hydroxyl, potom  $\text{R}_2'$  neznámá atom halogenu a dále s tím, že jestliže  $\text{R}_3$  znamená hydroxyl, potom  $\text{R}_3'$  neznámá atom halogenu,  $\text{R}_6$  znamená atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl, skupinu  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ , O-aminovou kyselinu, O-retinovou kyselinu, O-cholesterol, O-cholovou kyselinu, O-kumarinovou kyselinu, O-salicylovou kyselinu, O-jantarovou kyselinu, O-žlučovou kyselinu, O-lipid, skupinu  $\text{O-P}(\text{O})-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CO-CH}_3)_2$ , O-steroid, O-monofosfátový derivát, O-difosfátový derivát nebo O-trifosfátový derivát,  $\text{R}_7$  znamená atom vodíku, alkyl, skupinu  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{COO-fenyl-CH}_2\text{-O-CO-}$ , fenyl-, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ , kyselinu kumarinovou, kyselinu salicylovou, dithiosukcinoylový derivát, reduktasou štěpitelnou kyselinu, fosfonomravenčí kyselinu nebo fosforamidátovou skupinu, a  $\text{R}_8$  znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl, skupinu  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{COO-fenyl-CH}_2\text{-O-CO-}$ , fenyl nebo skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ , nebo  $\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$  spolu dohromady jsou vybrány z cyklické struktury nebo aminokyseliny, a dále s tím, že i) jestliže  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$  znamenají atom vodíku a jestliže  $\text{R}_2'$  a  $\text{R}_3'$  znamenají hydroxyl, potom  $\text{R}_6$  neznámá hydroxyl, a ii) jestliže  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  a  $\text{R}_8$  znamenají atom vodíku a jestliže  $\text{R}_2'$ ,  $\text{R}_3'$  a  $\text{R}_6$  znamenají hydroxyl, potom  $\text{R}_7$  neznámá atom vodíku.

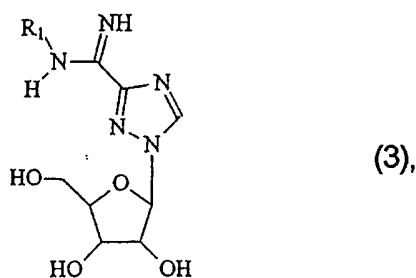
Alternativně a zvláště tehdy, jestliže je žádoucí, aby předložené sloučeniny obsahovaly triazolovou bázi (např. báze Ribavirinu), navržené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce 2



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

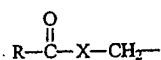
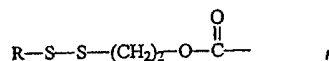
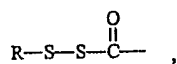
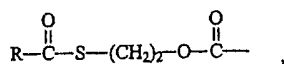
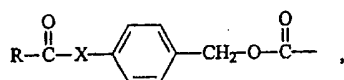
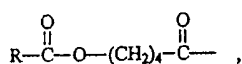
v němž X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,  $R_1$  znamená maskující skupinu aminové skupiny,  $R_2$  znamená atom vodíku, skupinu  $-\text{CHO}-$ ,  $-\text{C(O)R}$  a  $-\text{P(O)(OR')}_2$ , kde R znamená alkyl s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl a  $R'$  znamená maskující skupinu fosfátové skupiny, a  $R_3$  a  $R_3'$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo acyl s 1 až 18 atomy uhlíku s tím, že  $R_1$  a  $R_2$  současně neznamenají atom vodíku.

Navíc, jestliže nukleosidové analogy obecného vzorce 2 mají karboxamidinovou část na triazolové bázi, předložené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce 3



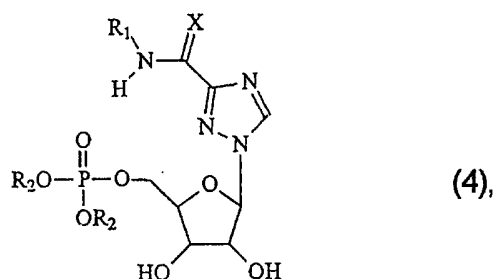
v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž  $R_1$  znamená maskující skupinu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



v nichž X znamená atom kyslíku nebo atom síry a R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl.

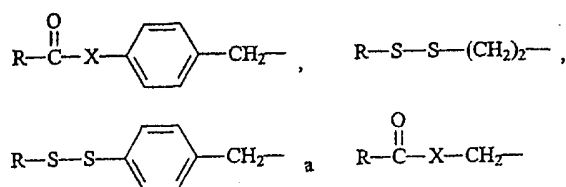
V ještě jiném aspektu předmětu vynálezu, a zvláště tehdy, jestliže nukleosidové analogy mají fosfátovou skupinu, předložené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce 4



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

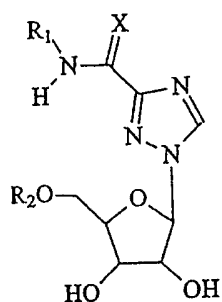
v němž R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo maskující skupinu aminové skupiny a

R<sub>2</sub> znamená maskující skupinu fosfátu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



přičemž X znamená atom kyslíku nebo atom síry a R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl.

Pokud se týká C<sub>5'</sub> substituentů, a zvláště u C<sub>5'</sub> substituentů obsahujících atom fosforu, předložené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce 5

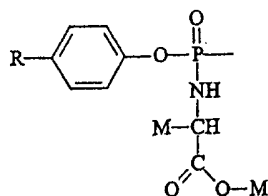
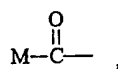
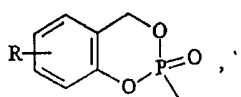
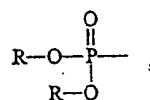
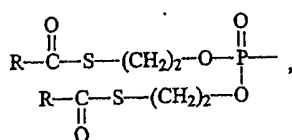


(5),

v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž  $R_1$  znamená atom vodíku nebo maskující skupinu aminové skupiny a

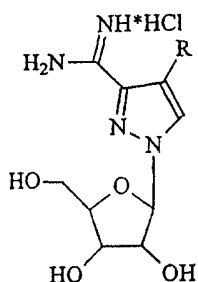
$R_2$  znamená maskující skupinu fosfátu vybranou ze skupiny sestávající ze skupin



v nichž  $R$  znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl a  $M$  znamená alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl nebo hydrofóbní skupinu (např. cholesterol nebo cholesterolový derivát, žlučovou kyselinu nebo derivát žlučové kyseliny, vitamin E, D, A nebo K, steroidy atd.).

Alternativně a zvláště tehdy, jestliže triazolová část je substituována diazolo-  
vou částí, předložené nukleosidové analogy mají strukturu obecného vzorce 6

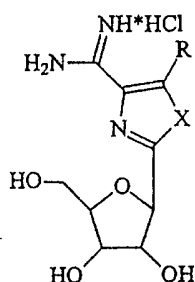




(6),

v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a  
v němž R znamená atom vodíku, hydroxyl, atom halogenu, alkyl, fenyl, vinyl,  
acetylen, amid nebo amidin.

Navíc předložené nukleosidové analogy mohou obsahovat také modifikovanou  
diazolovou část a obecně budou mít strukturu obecného vzorce 7



(7),

v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a  
v němž X znamená atom kyslíku, síry nebo selenu nebo skupinu NR a R zna-  
mená atom vodíku, acetyl nebo alkyl.

V další části popisu bude popsáno použití předložených sloučenin.

Předpokládá se, že sloučeniny obecných vzorců 1 až 7 se mohou používat pro  
léčení rozmanitých stavů a ve skutečnosti jakéhokoliv stavu, který pozitivně odpovídá  
na podávání jedné nebo více takových sloučenin. Mimo jiné se specificky předpo-  
kládá, že sloučeniny podle předmětu vynálezu se mohou používat pro léčení infekce,

napadení parazity, rakoviny nebo nádoru nebo autoimunitního onemocnění. Dále se předpokládá, že předložené sloučeniny se mohou používat pro cílené stavy nebo onemocnění ve specifických orgánech pacienta (typicky savce, s výhodou člověka), jako jsou játra nebo srdce.

Mezi infekce, o kterých se předpokládá, že budou léčeny sloučeninami podle předloženého vynálezu, patří respirační syncytiální virus (RSV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV), herpes simplex typu 1 a 2, herpes progeneralis, herpes keratitis, herpes encefalitis, herpes zoster, virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), virus chřipky A, hantann virus (hemoragická horečka), lidský papilloma virus (HPV), spalničky a houby. Mezi napadení parazity, která mají být léčena sloučeninami podle předloženého vynálezu, patří protozoální infekce stejně jako napadení helminty a parazity.

Mezi rakoviny nebo nádory, o kterých se předpokládá, že budou léčeny sloučeninami podle předloženého vynálezu, patří ty, které jsou způsobeny virem. Tento účinek může zahrnovat inhibování transformace buněk infikovaných virem na novotvarový stav, inhibování rozšiřování virů z transformovaných buněk na jiné normální buňky a/nebo ukončení růstu buněk transformovaných virem. Mezi autoimunitní a další onemocnění, o kterých se předpokládá, že budou léčeny, patří artritida, lupénka, onemocnění střev, juvenilní diabetes, lupus, sklerosa multiplex, dna a dnová artritida, revmatická artritida, odmítnutí transplantace, arteritida obrovských buněk, alergie a astma.

Způsob léčení savce (s výhodou člověka), který má rakovinu, virovou infekci, napadení parazity, rakovinu nebo autoimunitní onemocnění, zahrnuje tedy podávání terapeuticky a/nebo profylakticky účinného množství farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu podle předmětu předloženého vynálezu.

Podle jiného aspektu způsob léčení savce (s výhodou člověka) zahrnuje podávání terapeuticky a/nebo profylakticky účinného množství farmaceutického prostřed-

ku, který obsahuje sloučeninu podle předloženého vynálezu. V tomto aspektu se tento účinek může týkat modulace některé části savčího imunitního systému, zvláště modulace cytokinových profilů typu 1 a typu 2 vůči sobě navzájem. Jestliže se vyskytuje modulace cytokinů typu 1 a typu 2, předpokládá se, že tato modulace může zahrnovat potlačení jak typu 1 tak typu 2, snížení exprese cytokinů typu 1 a stimulaci exprese cytokinů typu 2.

Obecně jsou nejvýhodnějšími použitími podle předloženého vynálezu ta použití, v nichž účinné sloučeniny jsou relativně méně toxické vůči necílovým hostitelským buňkám a relativně účinnější vůči cíli. V tomto směru je tedy zvláště výhodné, aby předložené L-nukleosidy měly zvýšenou stabilitu vůči D-nukleosidům, což by mohlo vést k lepším farmakokinetikám. Tento výsledek může být dosažen, protože L-nukleosidy nemusí být rozpoznávány enzymy a tedy mohou mít delší poločas života.

Dále se předpokládá, že sloučeniny podle předloženého vynálezu budou podávány v jakémkoliv příslušném farmaceutickém přípravku a podle jakéhokoliv příslušného protokolu. K podávání tedy může docházet orálně, parenterálně (včetně subkutánních injekcí, intravenózně, intramuskulárně, intrasternální injekcí nebo infuzními způsoby), inhalačním sprejem nebo rektálně, místně a tak dále, v jednotkových dávkových přípravcích, které obsahují konvenční netoxické, farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvans a ředidla.

Na příkladu lze ukázat, že se předpokládá, že sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou připravovat jako přípravky smícháním s farmaceuticky přijatelným nosičem. Například sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou podávat orálně jako farmakologicky přijatelné soli. Jelikož sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou většinou rozpustné ve vodě, mohou se podávat intravenózně ve fyziologickém solném roztoku (např. pufovaném na pH asi 7,2 až 7,5). Pro tento účel se mohou používat konvenční pufrы, jako jsou fosforečnany, hydrogenuhličitany nebo citráty. Ovšem, že zručný odborník z oblasti techniky může přípravky modifikovat v

rámcí popisu tohoto spisu, takže se získají četné přípravky a příslušné způsoby podávání, aniž by prostředky podle předloženého vynálezu byly nestálé nebo aniž by se to dotýkalo jejich aktivity. Zvláště pak modifikace předložených sloučenin, které způsobují, že jsou rozpustnější ve vodě nebo jiném ředidle, se například mohou snadno provést menšími modifikacemi (tvorbou soli, esterifikací atd.), které jsou v možnostech odborníka z oblasti techniky. V možnostech odborníka z oblasti techniky je také modifikovat způsob podávání a dávkový režim příslušné sloučeniny, aby se upravily farmakokinetické vlastnosti předložených sloučenin na maximálně příznivý účinek u pacientů.

Předložené sloučeniny jsou tedy předkládány buňce (nebo cílové buňce) *in vivo* nebo *in vitro* v koncentračním rozmezí mezi 10 nM až 1 mM, s výhodou mezi 100 nM a 500 mM a nejvýhodněji mezi 5 mM a 500 mM. Jestliže se podávání předložených sloučenin provádí *in vitro*, provádí se smíchání na jakoukoliv vhodnou formu. Například jestliže sloučeniny podle předloženého předmětu vynálezu jsou pevné, smíchání se může provádět přidáváním pevné látky (např. jako prášek nebo tableta) k mediu. Jestliže uvažované látky jsou rozpuštěny nebo jsou kapalné, smíchání se může provádět také kontinuálně nebo diskontinuálně (např. pipetováním). Podobně - jestliže předložené sloučeniny se podávají *in vivo*, předložené sloučeniny se předkládají v jakékoliv vhodné formě a/nebo v jakémkoliv vhodném prostředku (viz výše). Například jestliže sloučeniny podle předmětu předloženého vynálezu jsou pevné, může se pacientovi podávat tableta. Pevná látka se také může rozpustit a může být pacientem polknuta, nebo jestliže sloučenina je kapalná, předložené sloučeniny nebo přípravky obsahující takové sloučeniny mohou být podány injekčně, polknuty nebo jinak lokálně a/nebo systémově podávány.

Mělo by být zvláště vzato v úvahu, že příslušný režim předložených sloučenin *in vitro* a *in vivo* (včetně dávkování, frekvence a cesty) může být stanoven bez nepatřičného experimentování sledováním žádaného biologického účinku. Například jestliže biologický účinek znamená protivirový účinek, množství viru a/nebo jeho množení mohou být jednoduše sledovány četnými způsoby dobře známými v oblasti

techniky (např. RT-PCR). V jiném příkladu, když žádaným účinkem je imunomodulační účinek, změny v expresi cytokinů typu 1 a/nebo typu 2 lze sledovat ELISA testem nebo jinými způsoby dobře známými zručným odborníkům z oblasti techniky.

Navíc se předpokládají také kombinační terapie s podáváním alespoň jedné z předložených sloučenin a alespoň jedné jiné farmaceuticky aktivní složky. Předložená sloučenina a farmaceuticky účinná činidla se mohou podávat odděleně nebo společně a jestliže se podávají odděleně, může se to provádět současně nebo odděleně v jakémkoliv pořadí.

Příklady jiných léčiv nebo účinných složek, o nichž se předpokládá, že jsou účinné v kombinaci s modulátorem vybraným ze vzorce 1 nebo vzorce 2, jsou protivirová činidla, jako je interferon, mezi která patří, ale bez omezení na ně, interferon  $\alpha$  a  $\gamma$ , ribavirin, acyklovir a AZT<sup>TM</sup>, protihoubová činidla, jako je tolnaftát, Fungizone<sup>TM</sup>, Lotrimin<sup>TM</sup>, Mycelex<sup>TM</sup>, Nystatin a Amfoteracin, protiparazitická činidla, jako je Mintezol<sup>TM</sup>, Niclocide<sup>TM</sup>, Vemrox<sup>TM</sup> a Flagyl<sup>TM</sup>, střevní činidla, jako je Immodium<sup>TM</sup>, Lomotil<sup>TM</sup> a Phazyme<sup>TM</sup>, protinádorová činidla, jako je interferon  $\alpha$  a  $\gamma$ , Adriamycin<sup>TM</sup>, Cytosan<sup>TM</sup>, Imuran<sup>TM</sup>, methotrexát, Mithracin<sup>TM</sup>, Tazofurin<sup>TM</sup> a Taxol<sup>TM</sup>, dermatologická činidla, jako je Aclovate<sup>TM</sup>, Cyclocort<sup>TM</sup>, Denorex<sup>TM</sup>, Florone<sup>TM</sup> a Oxisoralen<sup>TM</sup>, uhelný dehet a kyselina salicylová, migrenové přípravky, jako jsou ergotaminové sloučeniny, a shora neuvedené steroidy a imunosupresiva, mezi které patří cyklosporiny, Diprosone<sup>TM</sup>, hydrokortison, Floron<sup>TM</sup>, Lidex<sup>TM</sup>, Topicort<sup>TM</sup> a Valisone<sup>TM</sup>, a metabolická činidla, jako je inzulin, a další léčiva, která nemusí dobře spadat do shora uvedených kategorií, včetně cytokinů, jako je IL2, IL4, IL6, IL8, IL10 a IL12. Zvláště výhodnými primárními léčivy jsou AZT, 3TC, 8-substituované guanosinové analogy, 2,3-dideoxynuklosidy, interleukin II, interferony, jako jsou  $\alpha$ B-interferony, tukaresol, levamisol, isopronisin a cyklolignany.

Mezi zvláštní příklady takových předložených terapeutických činidel patří činidla, která jsou účinná pro modulaci imunitního systému nebo souvisejících stavů,

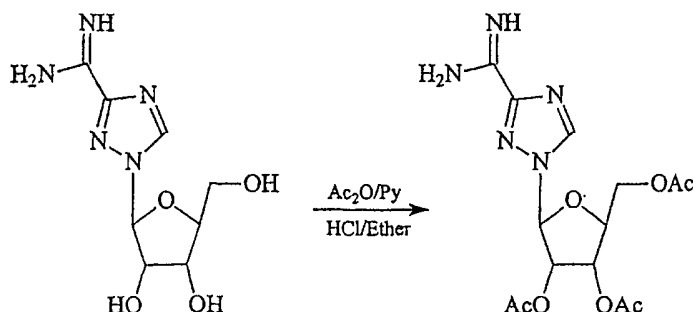
jako je AZT, 3TC, 8-substituované guanosinové analogy, 2',3'-dideoxynukleosidy, interleukin II, interferony, jako je  $\alpha$ -interferon, tukaresol, levamisol, isopronisin a cykloolignany. Některé sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být účinné pro zvýšení biologické aktivity jistých činidel podle předloženého vynálezu snížením metabolismu nebo deaktivací jiných sloučenin, a jako takové se pro tento zamýšlený účinek podávají současně.

Mezi ještě další předpokládaná použití těchto sloučenin patří použití jako meziprodukty při chemické syntéze dalších nukleosidových nebo nukleotidových analog, která jsou dále užitečná jako terapeutická činidla pro další účely.

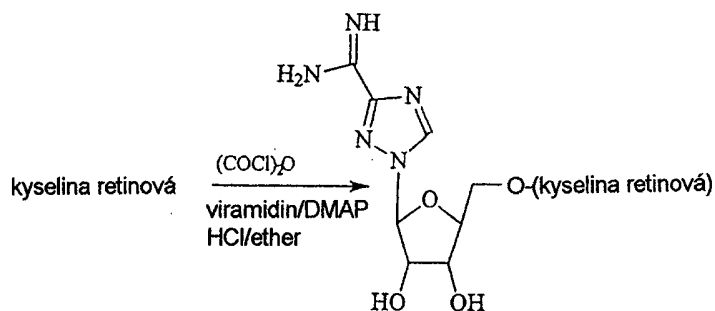
V další části popisu bude popsána syntéza předložených sloučenin.

Následující syntetická schemata poskytují příklady syntetických cest pro výrobu předložených sloučenin, v nichž se mohou zaměnitelně používat Levovirin a Viramidin jak v D- tak v L-konfiguraci a v nichž Levovirin a/nebo Viramidin mohou dále obsahovat další substituenty a/nebo ligandy.

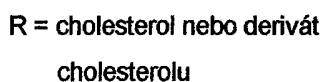
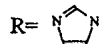
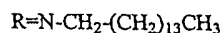
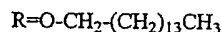
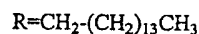
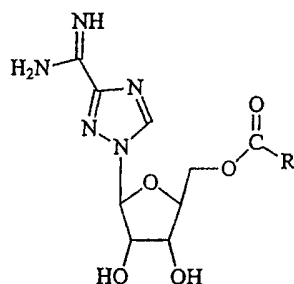
Příklad syntetického schématu pro acylované předložené sloučeniny (zde tri-O-acylované, které mohou nebo nemusí být modifikovány maskující skupinou aminové skupiny) je uveden níže.



Alternativně se 5'-retinoylový derivát předložených sloučenin (které mohou být modifikovány maskující skupinou aminové skupiny) vyrábí způsobem, který je uveden v následujícím schematu:

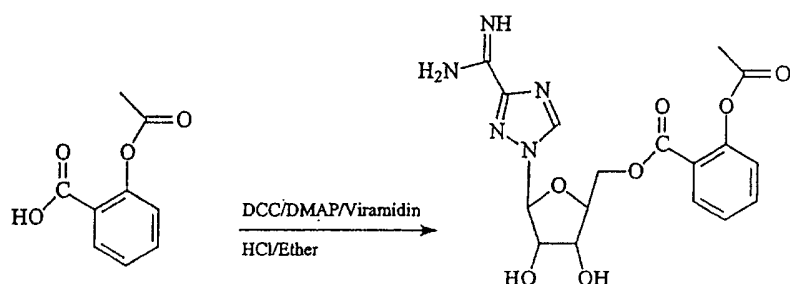


Následující další 5'-deriváty předložených sloučenin se mohou vyrábět podobným postupem, jako je postup popsáný v C. Sergheraert, C. Pierlot, A. Tartar, Y. Henin a M. Lemaitre: *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 826 až 830.

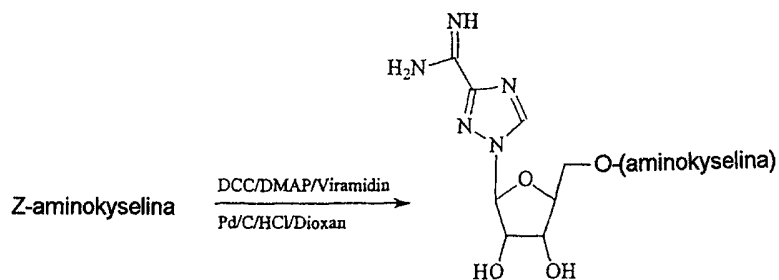


Mezi další skupiny R patří kyseliny, lipidy, kyselina cholová a vitaminy.

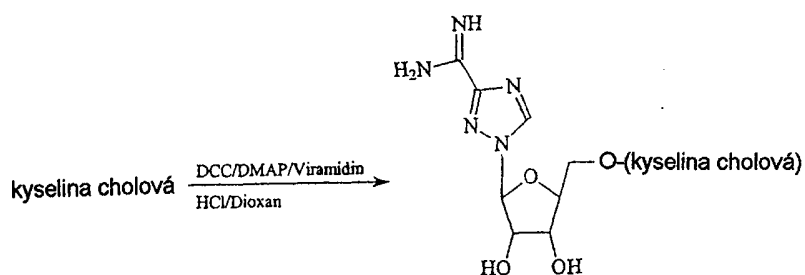
Proléčiva předložených sloučenin na základě salicylové kyseliny se mohou získávat následujícím způsobem:



Podobně se mohou 5'-deriváty esterů aminokyselin (v nichž alespoň jedna z 2'- nebo 3'-hydroxylové nebo karboxamidinové skupiny může být dále modifikována) vyrábět tak, jak je níže uvedeno:

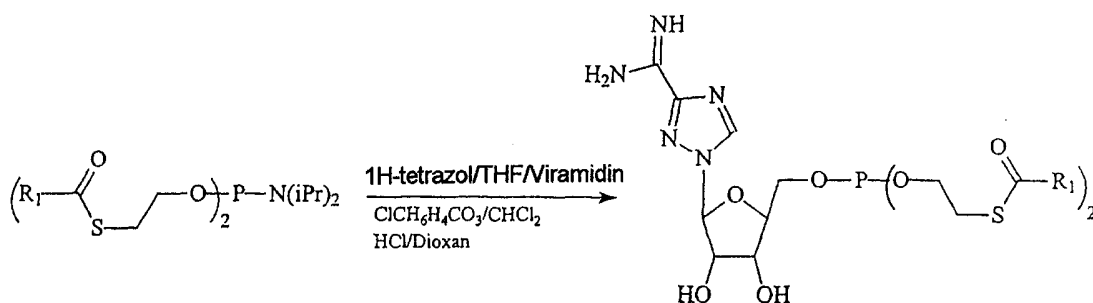


Jestliže je žádoucí specifické dodávání předložených sloučenin do jaterního a žlučového systému, atraktivním kandidátem je zacílení endogenního transportního systému žlučových kyselin. Zvláště vhodné jsou tedy konjugáty žlučové kyseliny (nebo kyseliny cholové) předložených sloučenin (v nichž alespoň jedna z 2'- a 3'-hydroxylové nebo karboxamidinové skupiny může být dále modifikována). Jejich syntéza se může provádět podle následujícího schématu:



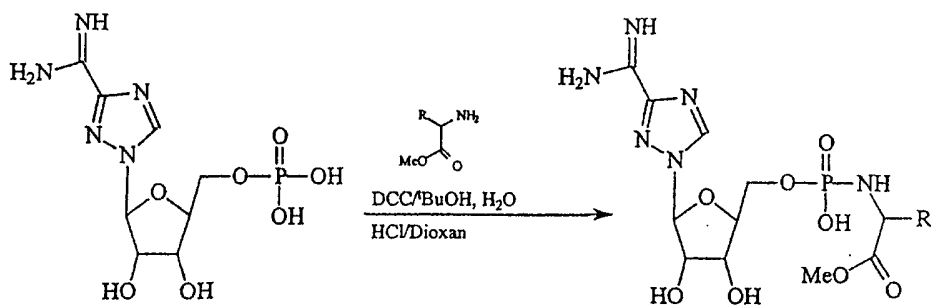


Níže je uvedena příprava chráněných 5'-monofosfátových derivátů. Zvláště se předpokládá, že chránění negativních nábojů jedné nebo více fosfátových skupin neutrálními substituenty může vytvořit lipofilní deriváty, o nichž se očekává, že přejdou zpět na odpovídající fosfáty, jakmile jsou uvnitř buňky.

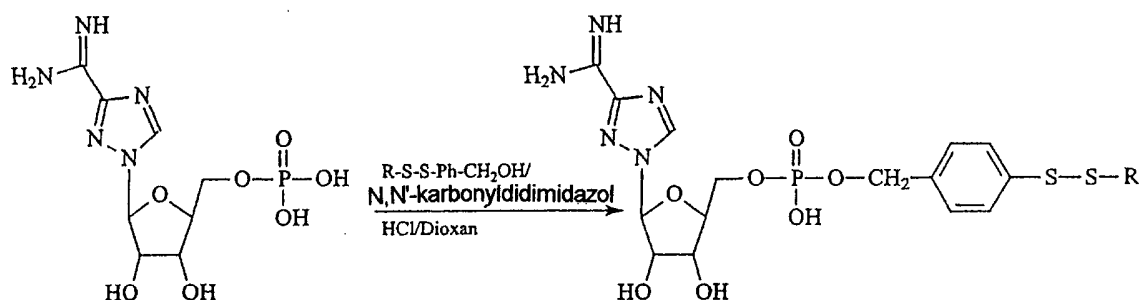


v nichž mezi  $R_1$  patří takové alkylové skupiny, jako je skupina  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , skupina  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})\text{OCH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  nebo  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

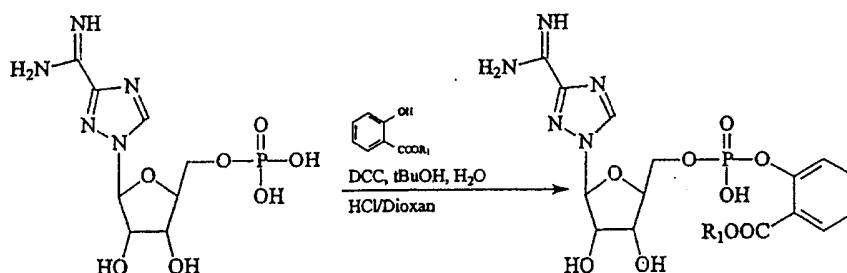
Aminokyselinové fosforamidáty jsou ještě další skupinou předložených proléčiv, které by se mohly syntetizovat podle níže popsaného postupu:



kde R znamená alkyl, alkenyl, aryl nebo alkaryl, z nichž všechny mohou obsahovat jednu nebo více funkčních skupin nebo substituentů. Ještě další formy předložených sloučenin typu monofosfátových proléčiv jsou uvedeny níže:

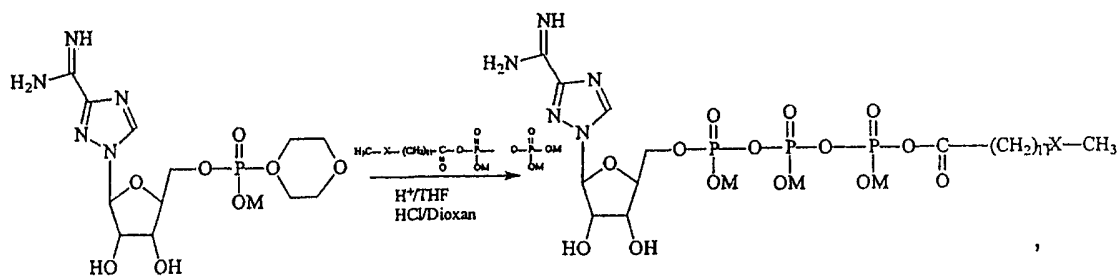


Nukleotidová proléčiva na bázi salicylátů předložených sloučenin se mohou získávat následujícím způsobem:



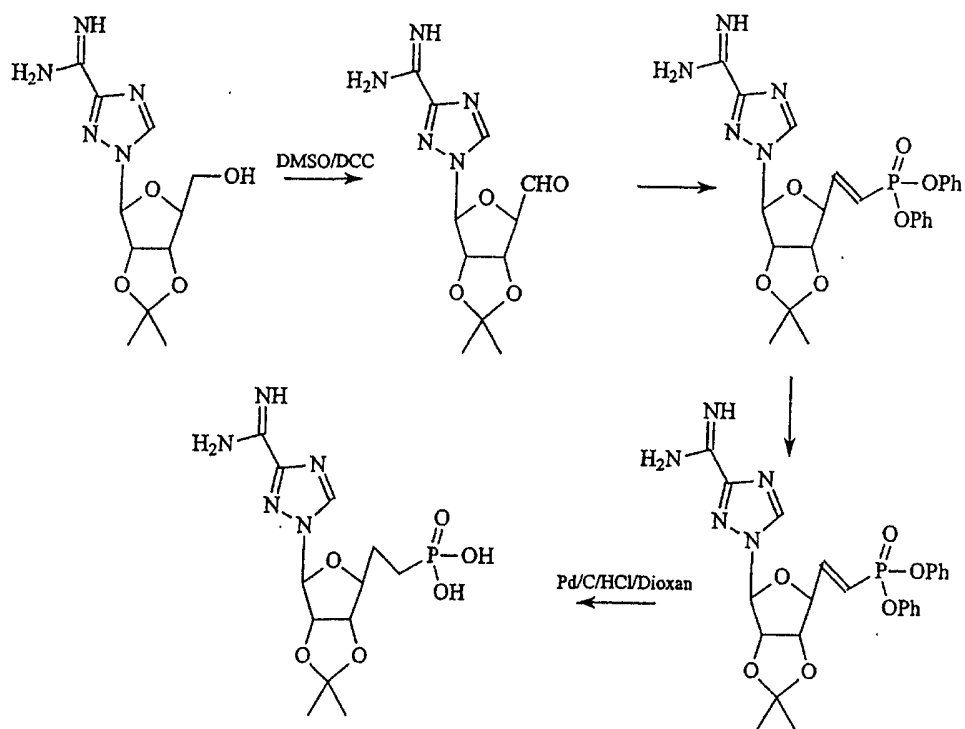
kde  $R_1$  může znamenat methyl, fenylyl, atom vodíku nebo cukernou část (např. glukopyranosu). Mělo být dále vzato v úvahu, že předložené formy proléčiv zahrnují také formy difosfátů a trifosfátů, které mohou obejít jeden nebo více metabolických stupňů v buňce.

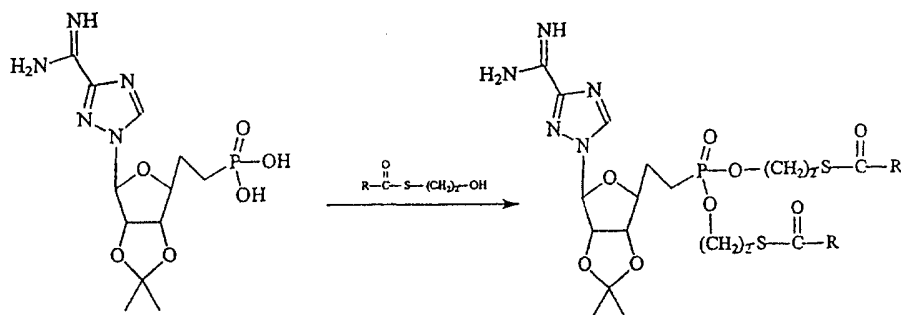
Následující příklady ilustrují lipofilní nukleotidová proléčiva, která se mohou připravovat tak, jak je uvedeno níže (a v nichž alespoň jedna z 2'- a 3'-hydroxylové a/nebo karboxamidinové skupiny může být dále chráněna/modifikována):



kde X znamená atom kyslíku nebo skupinu  $\text{CH}_2$  a M znamená skupinu  $\text{MBu}_4^+$ .

Fosfonátová proléčiva předložených sloučenin (v nichž alespoň jedna z 2'- a 3'-hydroxylové a/nebo karboxamidinové skupiny může být dále chráněna/modifikována) se mohou připravovat podle následujícího postupu, jak je níže uveden:

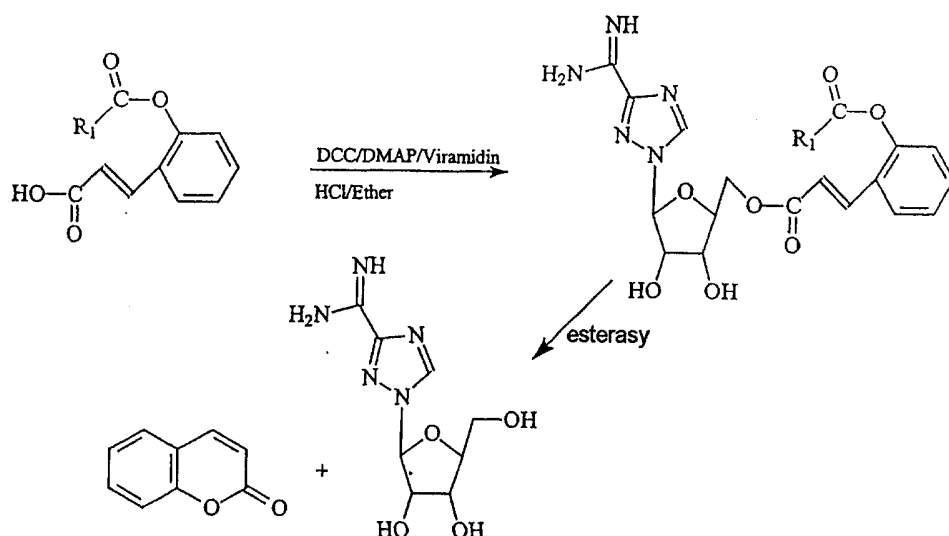




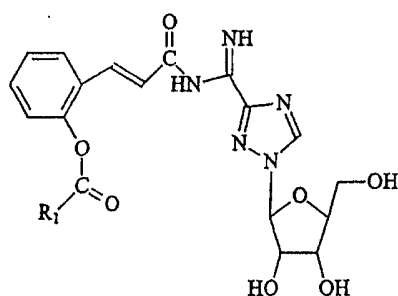
Mezi další možná proléčiva předložených sloučenin patří kombinace skupin uvedených v PCT patentové přihlášce WO 98/39342, WO 98/39343, WO 98/39344 a WO 99/45016.

Ještě dále je výhodné, aby v případě, kdy se předložené sloučeniny podávají orálně, zůstávaly takové sloučeniny v podstatě nezměněny (tj. více než 75 %, s výhodou více než 85 % a nejvýhodněji více než 95 % jich zůstává nezměněno) během projití intestinálním traktem. Ještě výhodnější je, aby takové sloučeniny byly transportovány (aktivně nebo pasivně) intestinální stěnou a nakonec, jakmile jsou v systémovém oběhu, aby se přeměnily zpět na rodičovský nukleosid nebo nukleotid. Enzymem aktivovaná proléčiva jsou tedy zvláště vhodná. Mezi zvláště výhodné enzymy patří intracelulární a extracelulární esterasy, enzymy s aktivitou disulfidové reduktasy a proléčiva aktivovaná ras-Farnesyl proteinovou transferasou.

Mezi předložená proléčiva patří například proléčiva na bázi kumarinu, proléčiva na bázi salicylátů, proléčiva na bázi dithiosukcinoylové skupiny (Dts), proléčiva uvolňovaná reduktasami, proléčiva na bázi 4-acyloxybenzyloxykarbonylové skupiny, proléčiva s ras-farnesyl proteinovou transferasou, proléčiva na bázi kyseliny salicylové a proléčiva na bázi homoserinu:

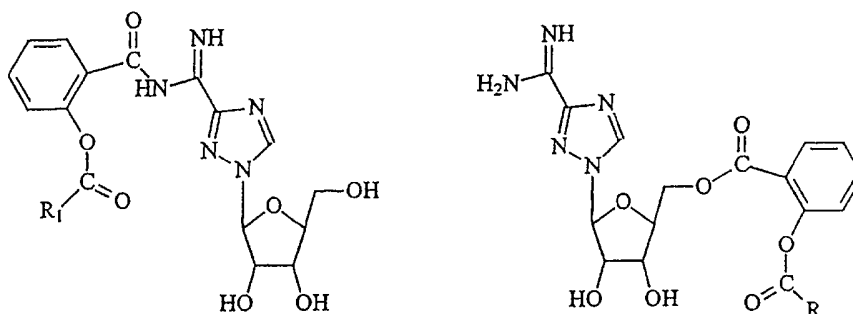


Taková proléčiva na bázi kumarinu se snadno štěpí esterasami, načež následuje laktonizace, čímž se uvolní předložené sloučeniny.  $R_1$  může znamenat methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny nebo žlučové kyseliny. Alternativně se může pro maskování karboxamidinové funkce předložených sloučenin použít kyselina kumarinová, takže se vyrobí následující proléčivo:

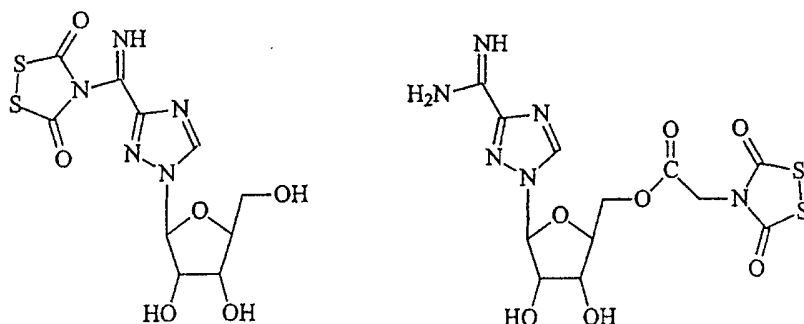


Podobně se předpokládá, že proléčiva na bázi salicylátu mohou zahrnovat aktivační stupeň, který zahrnuje mechanismus katalyzovaný sousední skupinou. Níže je uvedena jak hydroxylová skupina tak amidová skupina Levovirinu maskované salicyláty. Předpokládá se, že jejich syntéza bude v podstatě sledovat shora uvedené syntetické schéma pro kumarinovou kyselinu s nahrazením kumarinové kyseliny ky-

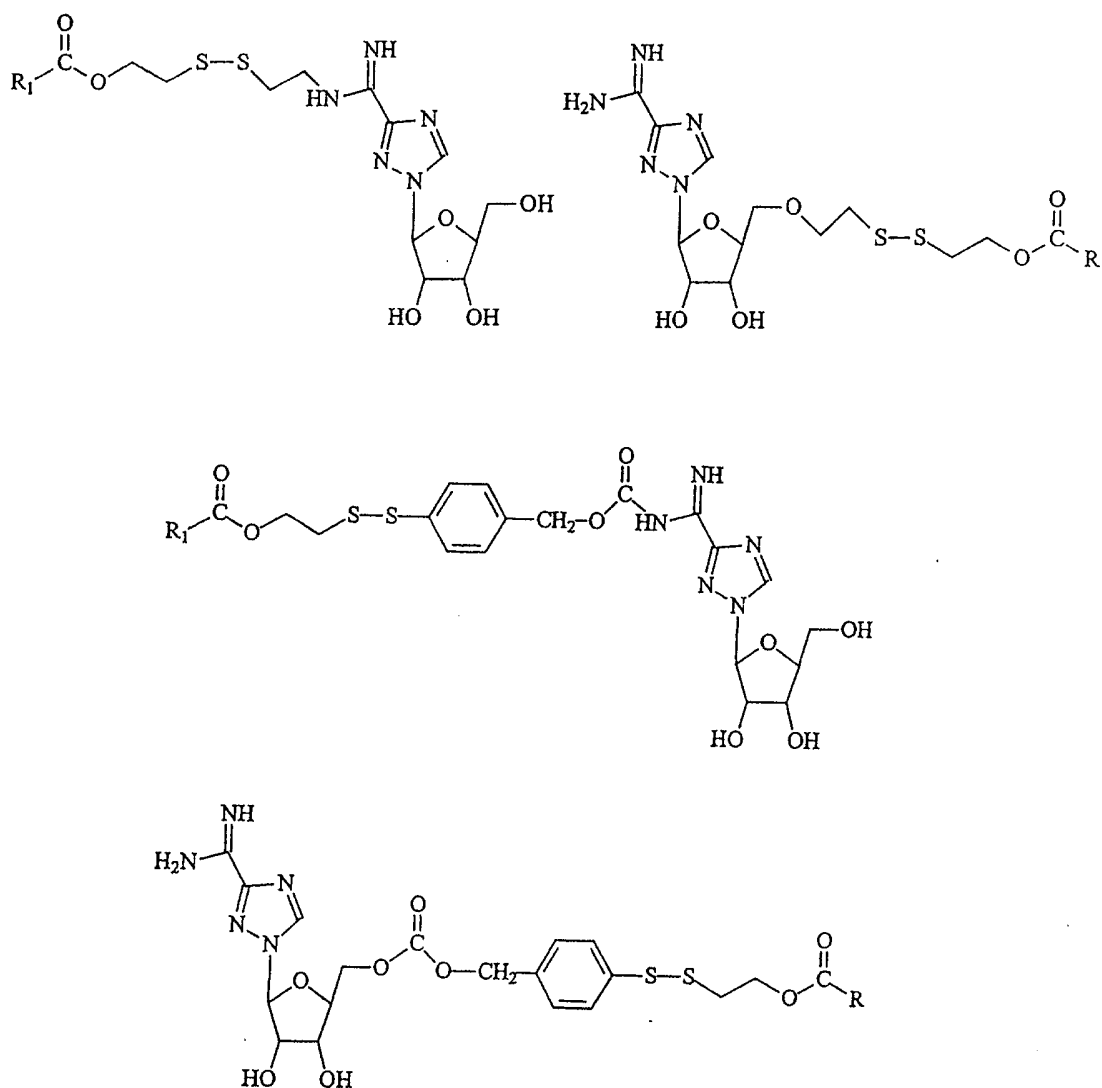
selinou salicylovou.  $R_1$  může znamenat methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny a žlučové kyseliny.



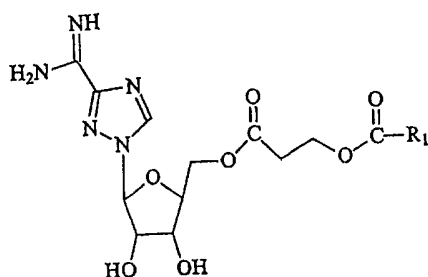
Jestliže jsou výhodná proléčiva aktivovaná disulfidovou reduktasou, mohou být syntetizovány formy proléčiva na bázi dithiosukcinoylové (Dts) skupiny, která povedou k odpovídajícímu nukleosidu redukcí aktivovanou enzymem (která může dále zahmovat působení esterasy).



Další předložená proléčiva uvolňovaná reduktasou jsou štěpena kombinací esterasy a reduktasy. Předpokládá se, že poskytují odpovídající nukleosid. Příklady proléčiv jsou uvedeny níže, kde  $R_1$  může znamenat methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny a žlučové kyseliny.

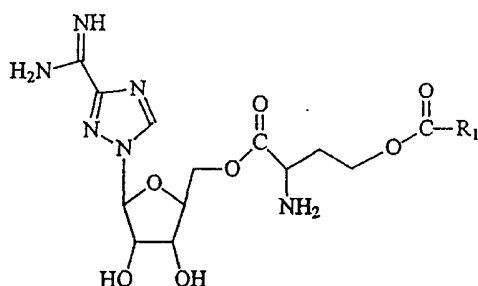


Proléčiva na bázi 4-acyloxybenzyloxykarbonylové skupiny se mohou vyrábět použitím strategie chránící skupiny použité pro blokování aminové skupiny aminokyseliny. Tato reakce je uvedena ve schematu níže. Tato proléčiva jsou štěpena esterasami poskytujícími zpět volný nukleosid.  $R_1$  může znamenat methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny a žlučové kyseliny.

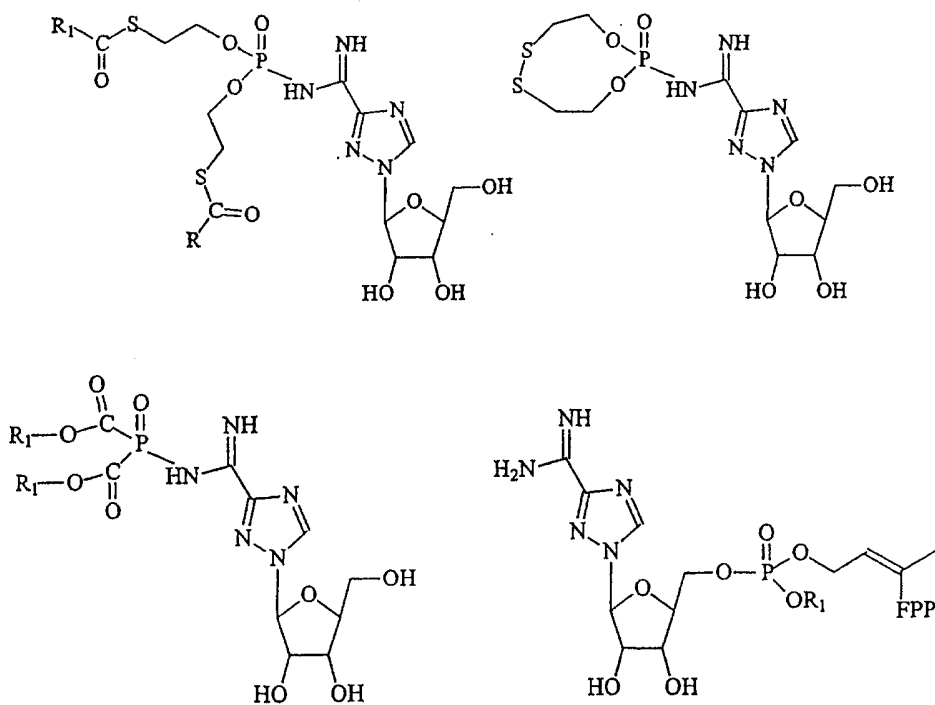


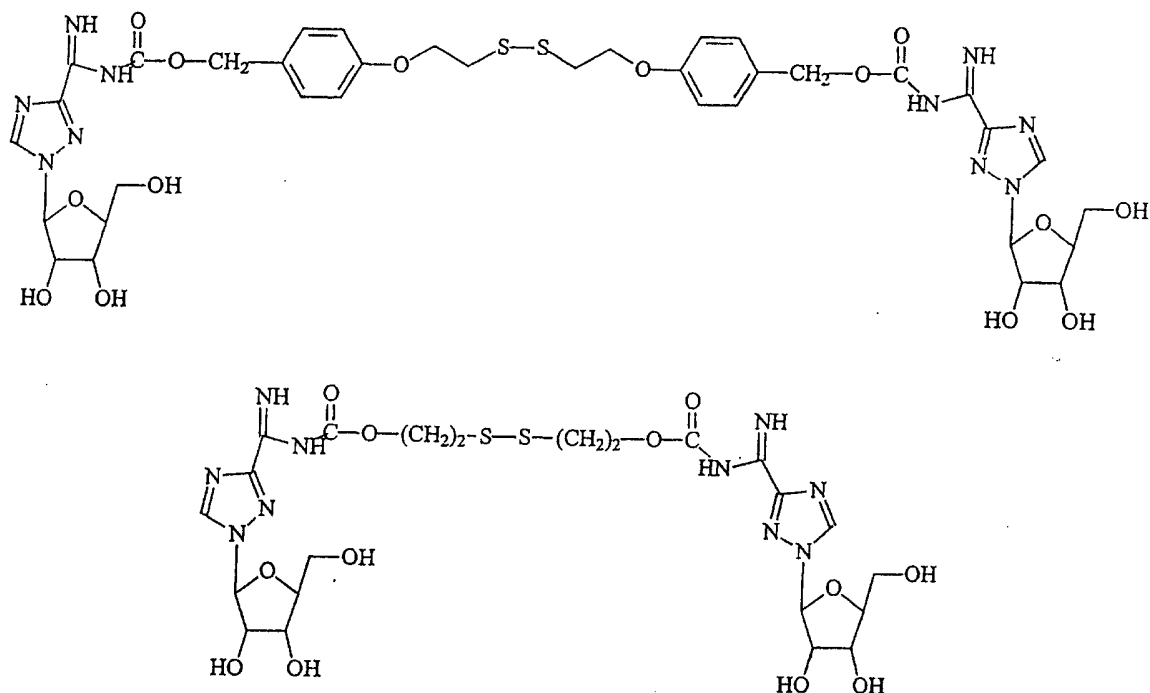


Podobně se proléčiva na bázi homoserinu mohou připravovat z Levovirinu. Taková proléčiva jsou uvedena níže. Skupina  $R_1$  znamená methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny a žlučové kyseliny.



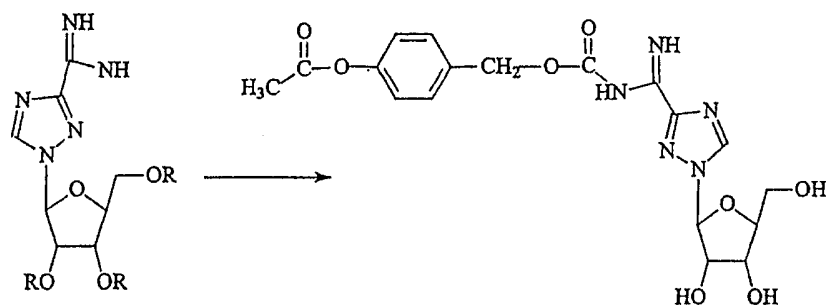
Podle dalších předložených aspektů předmětu tohoto vynálezu jsou níže uvedeny příklady nukleosidů a nukleotidů na bázi fosfoamidátu, nukleosidů a nukleotidů na bázi fosfonomravenčí kyseliny, dimerů nukleosidů a nukleotidů a dále pak proléčiv aktivovaných ras-famesyl proteinovou transferasou (v nichž  $R_1$  může znamenat methyl, mastné kyseliny, cholesterol, cholové kyseliny a žlučové kyseliny):

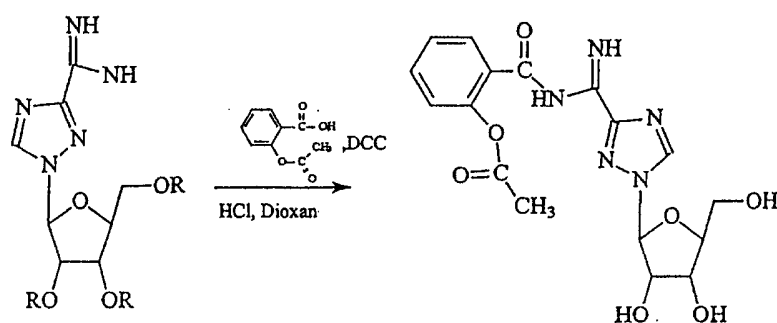




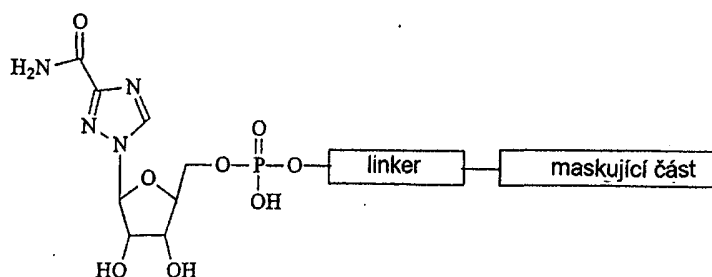
Dále je třeba si uvědomit, že všechna předložená proléčiva mohou být syntetizována v jejich mono-, di- a tri-fosfátové formě a v jejich příslušných fosfonátových formách.

Podle ještě dalších předložených aspektů předmětu tohoto vynálezu se mohou předložené sloučeniny získávat derivatizováním amidové nebo amidinové funkce karboxamidové nebo karboxamidinové skupiny. Následující příklady ilustrují příklady forem proléčiv Viramidinu modifikovaných aminovou skupinou:

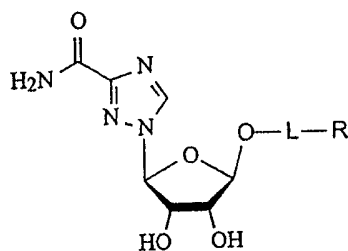




Níže je uveden další předložený příklad tvorby předložených proléčiv, v nichž linker může obsahovat takové ligandy, jako jsou lipidy, alkylové skupiny, žlučová kyselina a vitaminy, a v nichž je maskující část kovalentně navázána na linker.

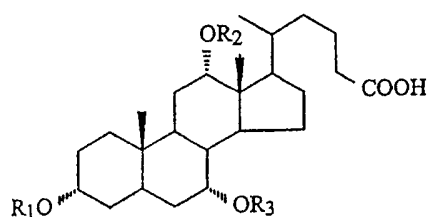


Například mezi příslušné předložené linkery patří alkyl, cholesterol, žlučová kyselina, různé lipidy a vitaminy rozpustné v tucích (např. A, D, E a K). Příklady forem proléčiv Levovirinu jsou uvedeny níže:



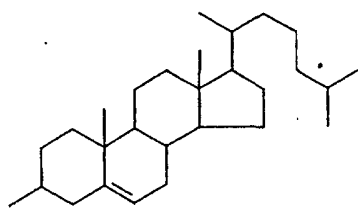
R znamená alkyl, cholesterol, žlučovou kyselinu, vitamin rozpustný v tucích nebo jiné lipidy

L znamená skupinu  $-C(O)-$  nebo  $-OOCCH_2CH_2CO$

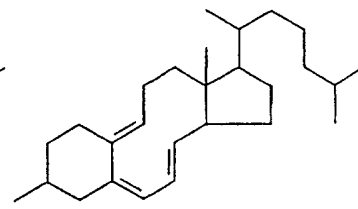


$R_1 = R_2 = R_3 =$  atom vodíku nebo Ac

deriváty kyseliny cholové

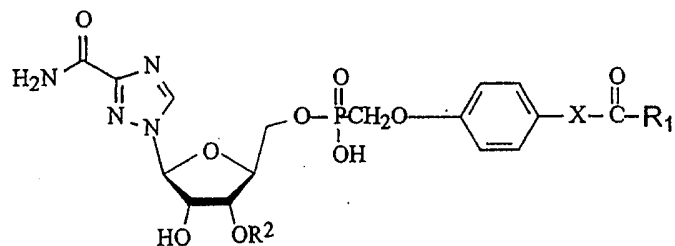


derivát cholesterolu



derivát vitamínu D

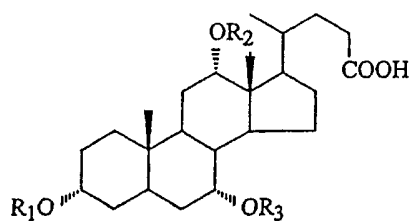
Fosfonátová proléčiva Levovirinu mohou mít také níže uvedené struktury:



X znamená atom kyslíku, atom síry

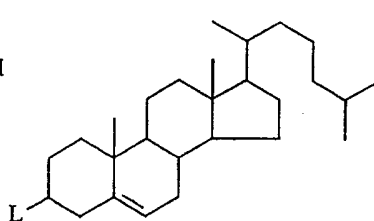
$R^2$  znamená atom vodíku, Ac

$R_1$  znamená alkyl, lipidy, žlučové kyseliny, vitamin rozpustný v tucích atd.



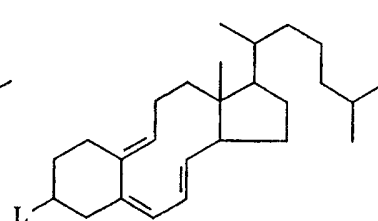
$R_1 = R_2 = R_3 =$  atom  
vodíku nebo Ac

žlučová kyselina  
nebo deriváty



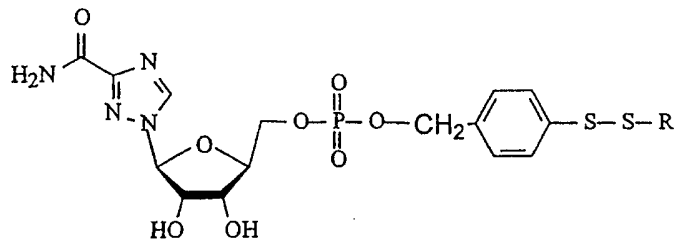
L znamená  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$

derivát  
cholesterolu

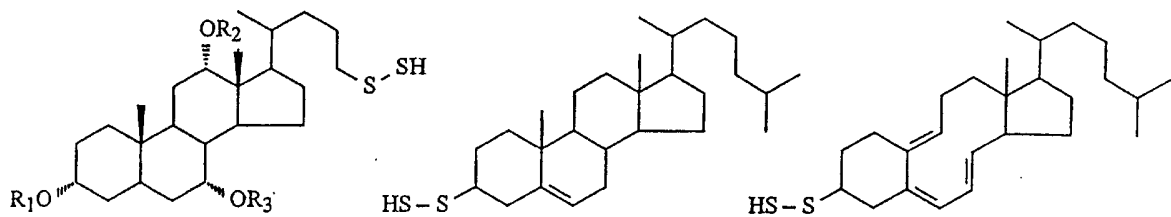


derivát  
vitamínu D

V ještě dalších alternativních aspektech mohou mít monofosfátová proléčiva Levovirinu následující struktury:



R znamená alkyl, cholesterol, žlučovou kyselinu, vitamin rozpustný v tucích nebo jiné lipidy



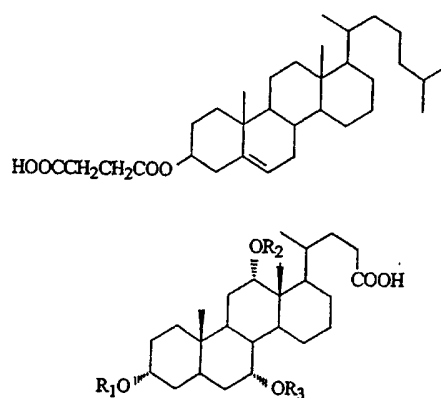
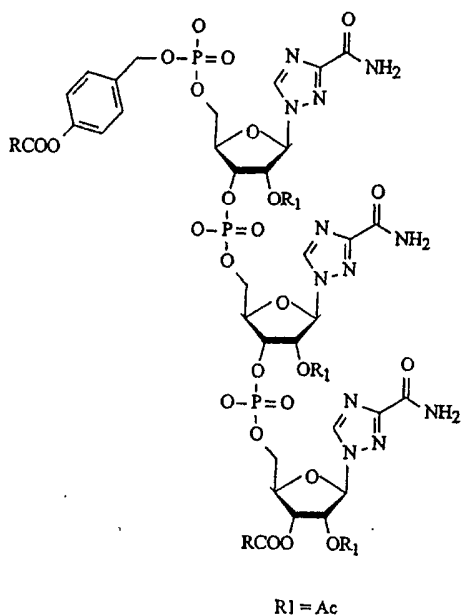
$R_1 = R_2 = R_3 =$  atom vodíku nebo Ac

deriváty kyseliny cholové

derivát cholesterolu

derivát vitaminu D

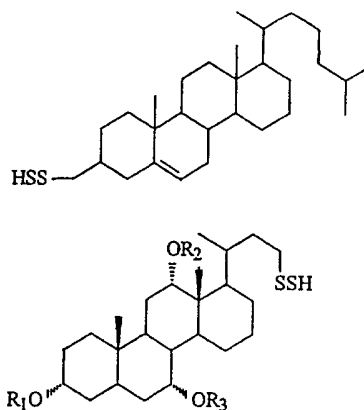
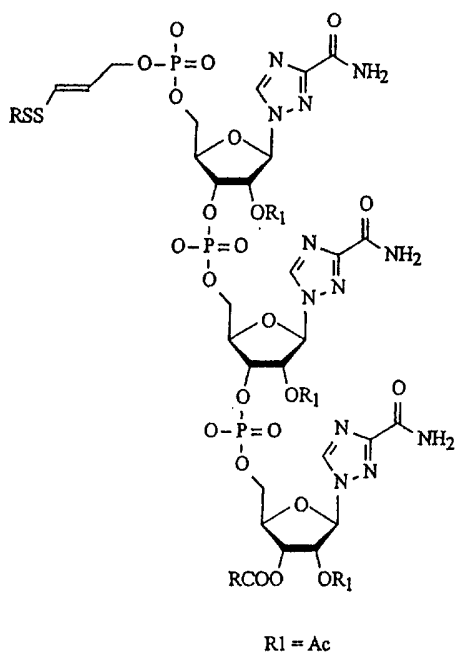
V ještě dalších předložených aspektech se proléčiva Levovirinu mohou polymerovat fosfátovými skupinami, které kondenzují příslušnou 2'- nebo 3'-hydroxylovou skupinu ribosy s 5'-OH skupinou další ribosy. Příklady těchto struktur jsou uvedeny níže (v nichž nukleosid má L-konfiguraci):



**deriváty kyseliny cholové**

- $R_1 = R_2 = R_3 = H$   
 $R_1 = R_2 = R_3 = Ac$   
 $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = Ac$   
 $R_1 = Ac, R_2 = H, R_3 = Ac$   
 $R_1 = R_2 = Ac, R_3 = H$

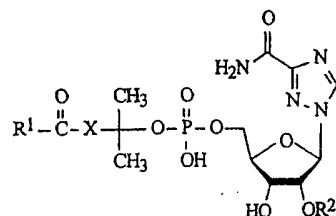
Ve zvláště výhodném aspektu jsou nukleosidová analoga kondenzována disulfidovou vazbou na lipofilní část. Příklady takových proléčiv mají níže uvedenou strukturu (s Levovirinem v L-konfiguraci):



deriváty kyseliny cholové

R1 = R2 = R3 = H  
 R1 = R2 = R3 = Ac  
 R1 = H, R2 = Ac, R3 = Ac  
 R1 = Ac, R2 = H, R3 = Ac  
 R1 = R2 = Ac, R3 = H

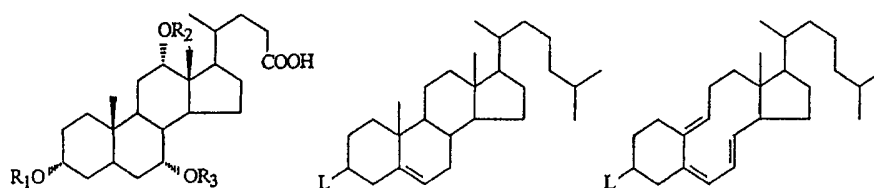
Mezi ještě další předložená proléčiva Levovirinu patří fosfátové estery s lipofilními sloučeninami, jak je uvedeno níže (s Levovirinem v L-konfiguraci):



X znamená atom kyslíku, atom síry

$R^2$  znamená atom vodíku, Ac

$R_1$  znamená alkyl, lipidy, žlučové kyseliny, vitamin rozpustný v tucích atd.



$R_1 = R_2 = R_3 =$  atom vodíku nebo Ac

L znamená skupinu  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$

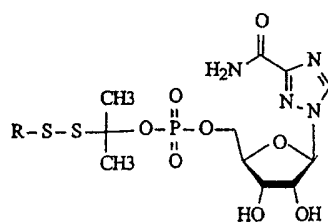
žlučová kyselina  
nebo deriváty

derivát  
cholesterolu

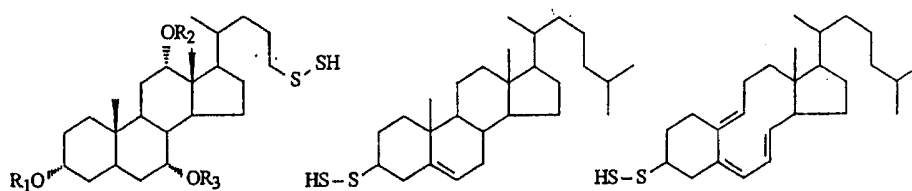
derivát  
vitaminu D



Jestliže je zvláště žádoucí, aby lipofilní část byla kondenzována s Levovirinem disulfidovou vazbou, předložená proléčiva Levovirinu mohou mít níže uvedenou strukturu (s Levovirinem v L-konfiguraci):



R znamená alkyl, cholesterol, žlučovou kyselinu, vitamin rozpustný v tucích nebo jiné lipidy



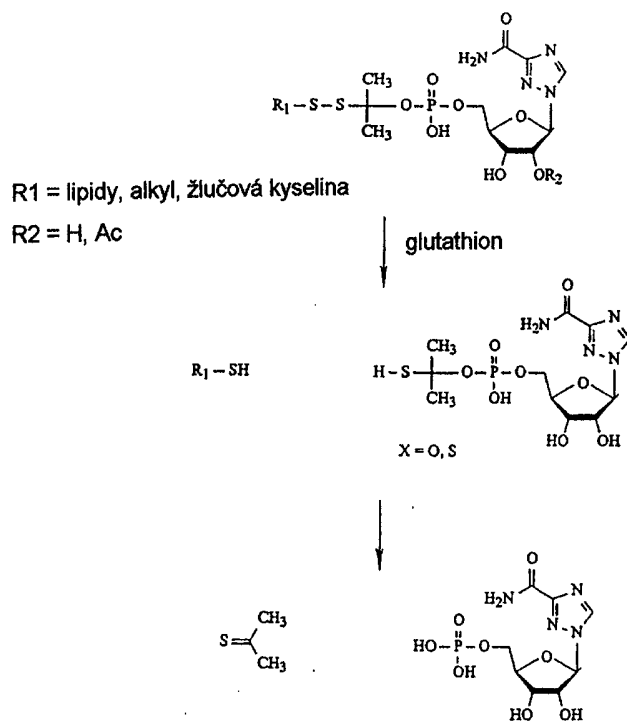
$R_1 = R_2 = R_3 =$  atom  
vodíku nebo Ac

deriváty kyseliny cholové

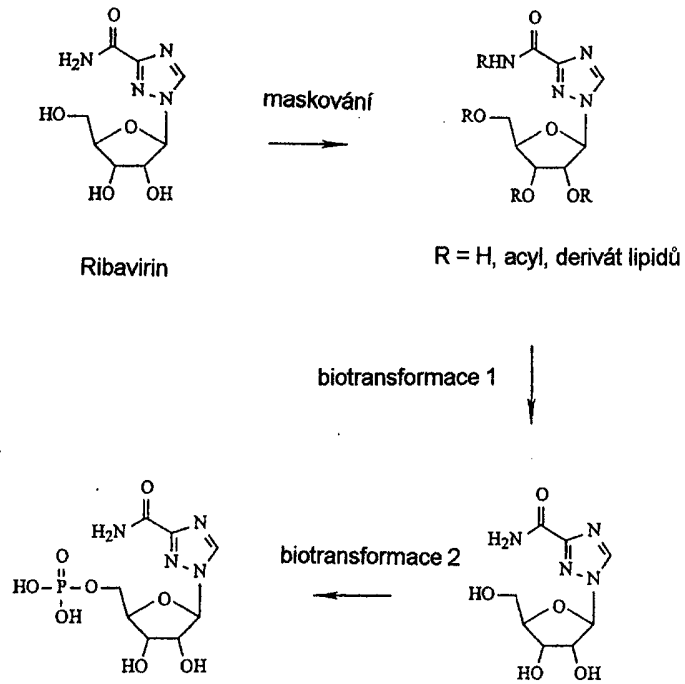
derivát cholesterolu

derivát vitamínu D

Obecně se předpokládá, že na shora uvedená syntetická schemata pro všechna předložená nukleosidová proléčiva lze aplikovat biotransformace, jak je níže uvedeno (s Levovirinem v L-konfiguraci):

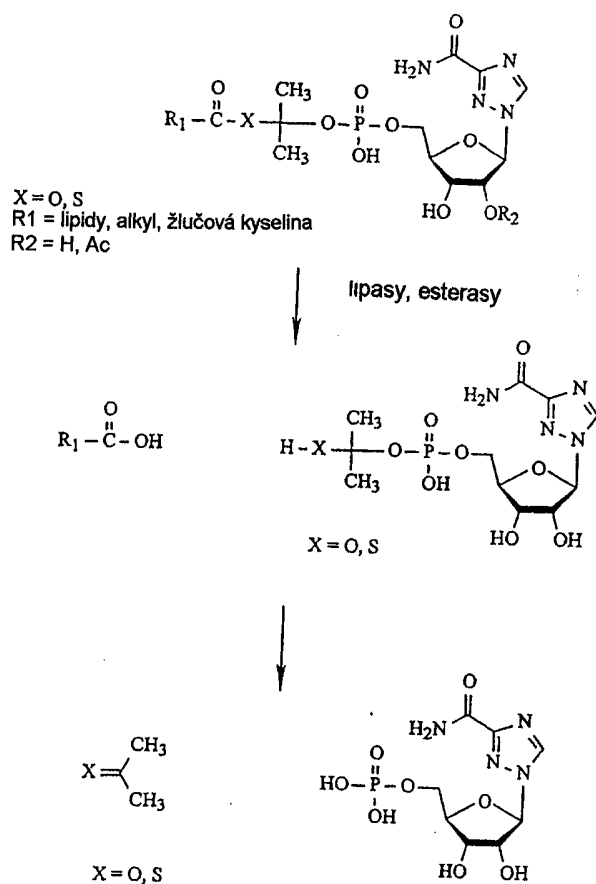


Alternativně mohou předložené biotransformace probíhat podle následujícího obecného schématu (s Levovirinem v L-konfiguraci):



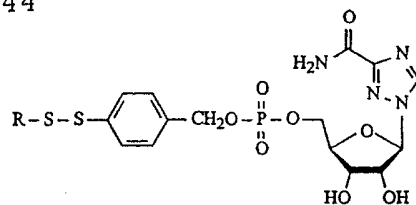
monofosfát Ribavirinu  
inhibitor IMP dehydrogenasy

Podle dalších alternativních aspektů mohou biotransformace pobíhat podle následujících způsobů:



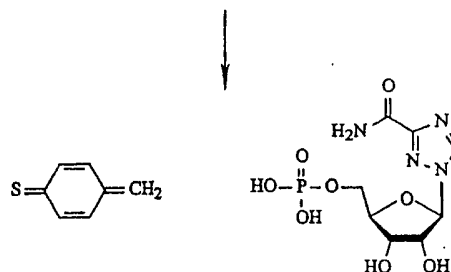
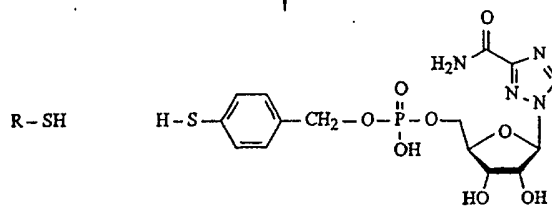
a podle ještě dalších alternativních aspektů mohou biotransformace pobíhat tak, jak je uvedeno níže:

44

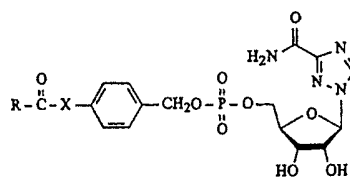


R = alkyl, lipidy, vitaminy, žlučová kyselina atd.

↓ Glutathion, neenzymaticky



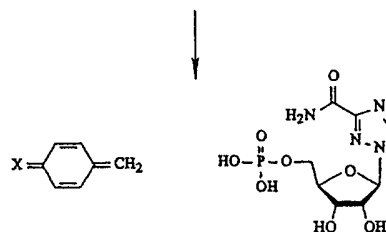
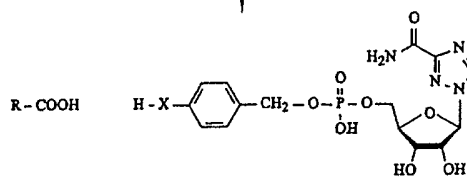
nebo



X = O, S, NH

R = alkyl, lipidy, vitamin, žlučová kyselina atd.

↓ lipasy, esterasy

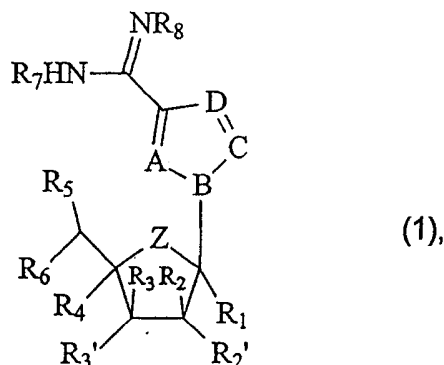


Pokud jde o syntézu předložených sloučenin obsahujících diazolový nebo modifikovaný diazolový kruh, předpokládá se, že syntetický postup postupuje v podstatě podle popsaného protokolu syntézy Ribavirinu (např. USA patent č. 3 798 209, Witkowski a spol., a USA patentu č. 3 976 545, Witkowski a spol.), v nichž je triazolová část nahrazena modifikovanou nebo nemodifikovanou diazolovou částí.

Jsou tedy popsána specifická provedení a aplikace proléčiv nukleosidových analog. Zručnému odborníkovi by mělo být zřejmé, že je možných mnohem více modifikací, než je těch, které jsou již popsány, aniž by se tyto odchýlily od zde popsaného vynálezeckého konceptu. Předmět tohoto vynálezu tedy není omezen kromě omezení duchem připojených nároků. Navíc, při interpretaci jak spisu tak nároků by měly být všechny pojmy interpretovány nejširším možným způsobem, který vyplývá ze souvislosti. Zvláště pojmy "obsahuje", "zahmuje" a "obsahující" by měly být interpretovány jako odkazující na prvky, složky nebo stupně nevýlučným způsobem, což znamená, že uvedené prvky, složky nebo stupně mohou být přítomny nebo použity nebo kombinovány s jinými prvky, složkami nebo stupni, na které zde není výslovně odkazováno.

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Nukleosidový analog obecného vzorce 1



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž A, C a D jsou nezávisle na sobě vybrány z atomu dusíku nebo skupiny C-R<sub>9</sub>, v níž R<sub>9</sub> znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkyl, alkenyl, alkynyl, aminovou skupinu, skupinu CN, SH, CHO, COOH, CH<sub>2</sub>OH, vinyl-halogenid nebo hydroxyl, B znamená atom dusíku nebo atom uhlíku,

Z znamená atom kyslíku, skupinu CH<sub>2</sub> nebo atom síry,

R<sub>2</sub>' a R<sub>3</sub>' nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo atom halogenu,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> nezávisle znamenají atom vodíku, atom halogenu, skupinu CN, skupinu CH<sub>2</sub>OH, nižší alkyl, vinyl nebo acetylen s tím, že jestliže R<sub>2</sub> znamená hydroxyl, potom R<sub>2</sub>' neznámá atom halogenu, a dále s tím, že jestliže R<sub>3</sub> znamená hydroxyl, potom R<sub>3</sub>' neznámá atom halogenu,

R<sub>6</sub> znamená atom vodíku, hydroxyl, chráněný hydroxyl, skupinu -CH<sub>2</sub>OH, skupinu -CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>-, O-aminovou kyselinu, O-retinovou kyselinu, O-cholesterol, O-cholesterolovou kyselinu, O-kumarinovou kyselinu, O-salicylovou kyselinu, O-jantarovou kyselinu, O-žlučovou kyselinu, O-lipid, skupinu O-P(O)-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CO-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O-steroid, O-monofosfátový derivát, O-difosfátový derivát nebo O-trifosfátový derivát,

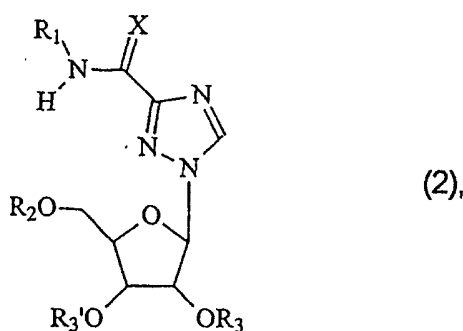
R<sub>7</sub> znamená atom vodíku, alkyl, skupinu CH<sub>3</sub>COO-, skupinu CH<sub>3</sub>COO-fenyl-CH<sub>2</sub>-O-CO-, fenyl-, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, kyselinu kumarinovou, kysel-

linu salicylovou, dithiosukcinoylový derivát, reduktasou štěpitelnou kyselinu, fosfonomravenčí kyselinu nebo fosforamidátovou skupinu, a

$R_8$  znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl, skupinu  $\text{CH}_3\text{COO}-$ , skupinu  $\text{CH}_3\text{COO-fenyl-CH}_2\text{-O-CO}-$ , fenyl nebo skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ , nebo

$R_7$  a  $R_8$  spolu dohromady jsou vybrány z cyklické struktury nebo aminokyseliny s tím, že i) jestliže  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$  a  $R_8$  znamenají atom vodíku, a jestliže  $R_2'$  a  $R_3'$  znamenají hydroxyl, potom  $R_6$  neznámá hydroxyl, a ii) jestliže  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  a  $R_8$  znamenají atom vodíku, a jestliže  $R_2', R_3'$  a  $R_6$  znamenají hydroxyl, potom  $R_7$  neznámá atom vodíku.

## 2. Nukleosidový analog obecného vzorce 2



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

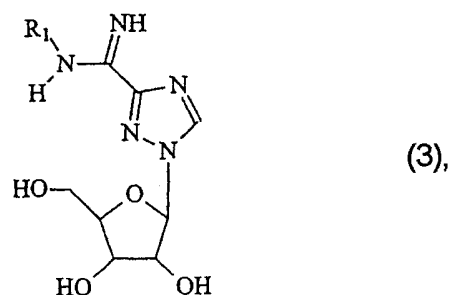
v němž X znamená atom kyslíku nebo skupinu  $\text{NH}$ ,

$R_1$  znamená maskující skupinu aminové skupiny,

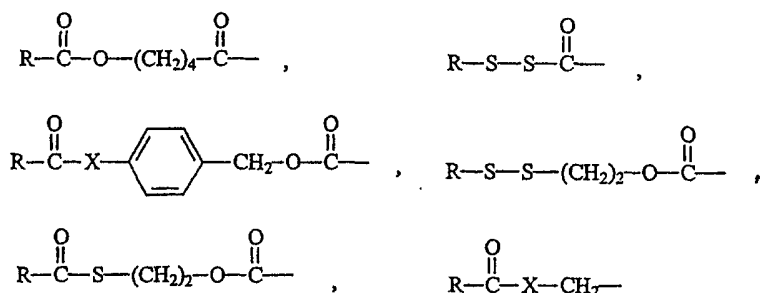
$R_2$  znamená atom vodíku, skupinu  $-\text{CHO}-$ , skupinu  $-\text{C(O)R}$ ,  $-\text{P(O)(OR')}_2$ , kde R znamená alkyl s 1 až 17 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl a  $R'$  znamená maskující skupinu fosfátové skupiny, a  $R_3$  a  $R_3'$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo acyl s 1 až 18 atomy uhlíku s tím, že  $R_1$  a  $R_2$  současně neznámají atom vodíku.

## 3. Nukleosidový analog obecného vzorce 3



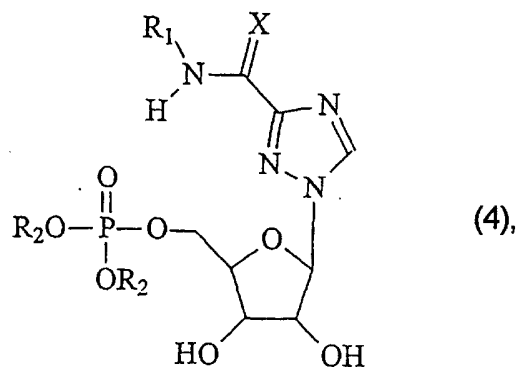


v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a  
v němž  $R_1$  znamená maskující skupinu vybranou ze skupiny sestávající  
ze skupin

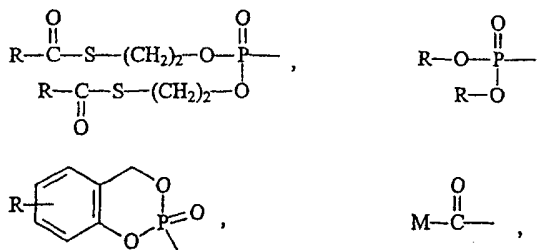


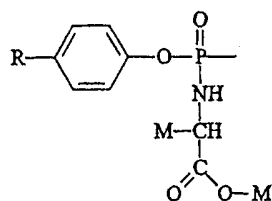
v nichž X znamená atom kyslíku nebo atom síry a R znamená alkyl s 1 až 18  
atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo aralkyl.

#### 4. Nukleosidový analog obecného vzorce 4



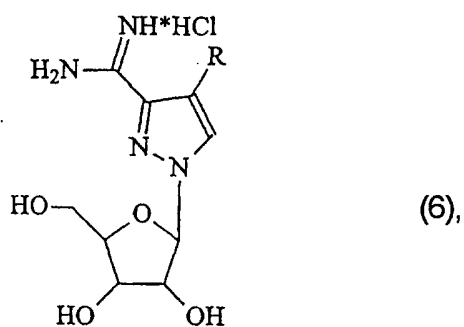
v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a





v nichž R znamená alkyl s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenyl, alkynyl, aryl nebo ar-alkyl a M znamená alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl nebo hydrofóbní skupinu.

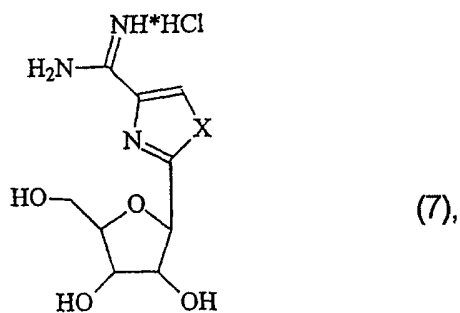
6. Nukleosidový analog obecného vzorce 6



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž R znamená atom vodíku, hydroxyl, atom halogenu, alkyl, fenyl, vinyl, acetylen, amid nebo amidin.

7. Nukleosidový analog obecného vzorce 7



v němž cukr má buď L- nebo D-konfiguraci a

v němž X znamená atom kyslíku, síry nebo selenu nebo skupinu NR a R znamená atom vodíku, acetyl nebo alkyl.

8. Způsob léčení savce, který má virovou infekce, vyznačující se tím, že se získává farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 1, sloučeniny podle nároku 2, sloučeniny podle nároku 3, sloučeniny podle nároku 4, sloučeniny podle nároku 5, sloučeniny podle nároku 6 a sloučeniny podle nároku 7, a podávání tohoto farmaceutického prostředku savci.
9. Způsob léčení savce podle nároku 8, vyznačující se tím, že farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 1, sloučeniny podle nároku 2 a sloučeniny podle nároku 3.
10. Způsob léčení savce podle nároku 8, vyznačující se tím, že farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 4, sloučeniny podle nároku 5, sloučeniny podle nároku 6 a sloučeniny podle nároku 7.
11. Způsob léčení savce podle nároku 8, vyznačující se tím, že virová infekce zahrnuje infekci virem HCV nebo virem HBV, přičemž savcem je člověk.
12. Způsob modulace profilu cytokinu u savce, vyznačující se tím, že se získává farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 1, sloučeniny podle nároku 2, sloučeniny podle nároku 3, sloučeniny podle nároku 4, sloučeniny podle nároku 5, sloučeniny podle nároku 6 a sloučeniny podle nároku 7, a tento farmaceutický

prostředek se podává savci v takové dávce, která je účinná pro snížené exprese cytokinu typu 1 a pro stimulaci exprese cytokinu typu 2.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 1, sloučeniny podle nároku 2 a sloučeniny podle nároku 3.
14. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající ze sloučeniny podle nároku 4, sloučeniny podle nároku 5, sloučeniny podle nároku 6 a sloučeniny podle nároku 7.
15. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

Zastupuje: