



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8502794**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe nucleoside derivaten met antiherpetische eigenschappen, farmaceutische preparaten met dergelijke derivaten erin en werkwijze voor de bereiding van de werkzame bestanddelen.**
- ⑤1 Int.Cl⁺.: C07H 19/06, A61K 31/70.
- ⑦1 Aanvrager: MTA Központi Kémiai Kutató Intézet te Boedapest, Hongarije.
- ⑦4 Gem.: Drs. A. Kupecz c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Postbus 20052
1000 HB Amsterdam.

- ⑳ Aanvraag Nr. 8502794.
- ㉑ Ingediend 11 oktober 1985.
- ㉒ Voorrang vanaf 12 oktober 1984.
- ㉓ Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ㉔ Nummer van de voorrangsaanvraag: 382184 .
- ㉕ - -

- ㉖ Ter inzage gelegd 1 mei 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe nucleoside derivaten met antiherpetische eigenschappen, farmaceutische preparaten met dergelijke derivaten erin en werkwijze voor de bereiding van de werkzame bestanddelen.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op antivirale farmaceutische preparaten, op werkwijzen voor het beletten van virale multiplicatie, op nieuwe nucleoside derivaten voor toepassing in dergelijke preparaten, alsmede op werkwijzen voor hun bereiding.

Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op nieuwe nucleoside derivaten met formule 1 van het formuleblad, alsmede op de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ervan, waarin

10 R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof of een eventueel gesubstitueerd acyl, bij voorkeur eventueel gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl, eventueel gesubstitueerd cycloalkanoyl, eventueel gesubstitueerd aroyl of eventueel gesubstitueerd heteroarooyl voorstellen.

15 Bovendien heeft de uitvinding betrekking op farmaceutische preparaten met dergelijke verbindingen erin, op hun toepassing als antivirale middelen, alsmede op werkwijzen voor de bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ervan.

Bekend is in de stand der techniek, dat de 2'-deoxynucleosiden van de 5-gesubstitueerde uracilbase een zeer goede in vitro en in vivo antivirale werking hebben [Meth. en Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 2, 253 (1980)]. Van de bekende nucleosiden waren in het bijzonder de (E)-5-(2-broomvinyl)-uracil-2'-deoxynucleosiden werkzaam tegen Herpes simplex virus varianten [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 2947 (1979)]. Bekend is ook in de stand der techniek, dat deze verbindingen het nadeel hebben, dat ze onder in vivo omstandigheden zeer snel ontleden en dat ze daarbij overgaan in niet-werkzame verbindingen tengevolge van de in het levende organisme plaatsvindende processen, waarbij de β -glycosidebinding wordt verbroken [Biomed. Biochem. Acta, 42. 35-38 (1983); Biochemical Pharmacology 32 (23) 3583-3590 (1983)].

35 Met deze verbindingen, die geschikt zijn tegen de

de Herpes simplex variëteiten, zijn systematisch chemische wijzigingen uitgevoerd teneinde hun stabiliteit onder in vivo omstandigheden op te voeren en derhalve hun therapeutische werking te verhogen.

5 Bekend is in de stand der techniek, dat 2,2'-anhydroderivaten van de genoemde verbindingen veel minder werkzaam of biologisch onwerkzaam zijn, zoals beschreven voor 5-ethyl-, 5-n-propyl- of 5-isopropyl-2,2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranoyluracil [J. Carbohydrates, Nucleoside, Nucleothides 6, 295-308 (1979)]7.

De nucleoside derivaten volgens de uitvinding oefenen dezelfde of betere in vitro antivirale werking uit dan de bekende uracil derivaten, bijv. 5-ethyl-2'-deoxyuridine of (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine, welke verbindingen niet 15 ontleden onder in vivo omstandigheden, terwijl de in vivo proeven, uitgevoerd met de verbindingen volgens de uitvinding, hebben aangetoond, dat hun toxiciteit veel lager is dan die van de bekende nucleoside derivaten.

De voorkeurs antivirale verbindingen met formule 1 20 van het formuleblad zijn die,

waarin

R en R' onafhankelijk van elkaar waterstof of een eventueel gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl voorstellen,

25 alsmede de zuuradditiezouten ervan.

De antivirale verbindingen met formule 1 van het formuleblad, die de meeste voorkeur verdienen, zijn:

(E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranosyluracil,

30 (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-acetyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil,

(E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3',5'-diacetyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil

en de zuuradditiezouten ervan.

35 In de bovengenoemde formule 1 van het formuleblad is de rechte of vertakte alkanoylgroep bij voorkeur een rechte of vertakte alkanoylgroep met 1-8 koolstofatomen zoals formyl, acetyl, propionyl, i-propionyl, buryryl, i-butyryl, valeryl, i-valeryl, caproyl, pivaloyl, heptanoyl, octanoyl.

De "cycloalkanoyl"-groep is bij voorkeur een cycloalkanoylgroep met 4-9 koolstofatomen, zoals bijvoorbeeld de cyclohexanoylgroep.

De "aroyl"groep is bij voorkeur een aroylgroep met 5 7-11 koolstofatomen, zoals bijvoorbeeld de benzoyl of naphthoyl.

De "heteroaroyl"groep is bij voorkeur een aroylgroep met 4-11 koolstofatomen en 1 of 2 zuurstof, zwavel en/of stikstofatomen als heteroatomen, zoals bijvoorbeeld furoyl, 10 nicotinoyl of isonicotinoyl.

De genoemde groepen kunnen gesubstitueerd zijn door 1-3 substituenten, bij voorkeur door alkyl en aryl.

De "alkyl"groep is bij voorkeur een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, zoals methyl, ethyl, propyl, i-propyl, 15 butyl, i-butyl, pentyl, i-pentyl, hexyl of i-hexyl.

De "aryl"groep is bij voorkeur een arylgroep met 6-10 koolstofatomen, bijv. fenyl of naphthyl.

De substituenten van de bovengenoemde substituenten die de meeste voorkeur verdienen zijn methyl en fe- 20 nyl.

Zouten van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, die gewoonlijk kunnen worden gebruikt in de therapie zijn de fysiologisch aanvaardbare zouten van organische zuren, zoals melkzuur, azijnzuur, maleïnezuur of p-tolueen- 25 sulfonzuur alsmede de fysiologisch aanvaardbare zouten van minerale zuren, zoals zoutzuur of zwavelzuur.

De nieuwe verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin

R en R' onafhankelijk van elkaar waterstof of een 30 blokkerende groep voorstellen met het voorbehoud, dat ten minste één van hen een blokkerende groep is, zijn geschikt als tussenprodukten voor de bereiding van de antivirale verbindingen met formule 1 van het formuleblad.

In de bovengenoemde formule kan de blokkerende 35 groep elke in de organische chemie gebruikelijke blokkerende groep zijn, welke kan worden afgesplitst zonder beschadiging van de (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranosyluracilstructuur.

Een voorkeurs blokkerende groep is de (4-methoxytrifenyl)-methylgroep.

8502794

De verbindingen met formule 1 van het formuleblad kunnen worden bereid door omzetting van een verbinding met formule 2 van het formuleblad met een verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R de bovenvermelde betekenissen heeft, waarna de aldus verkregen verbindingen naar keuze kunnen worden geacyleerd, gedeacyleerd en opnieuw geacyleerd met een acyleringsmiddel met formule 4 van het formuleblad of formule 5 van het formuleblad, waarin Y dezelfde betekenissen heeft als R of R' met uitzondering van waterstof.

10 Voor de bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin $R = R' = H$,

a) wordt een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R en R' al dan niet gelijk aan elkaar zijn en een acylgroep voorstellen, gedeacyleerd met natriumethylaat,
15 of

b) wordt een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin één van de groepen R en R' acyl is, terwijl de andere beschermende groep is, gedeacyleerd met natriumethylaat, waarna de beschermende groep wordt afgesplitst.

20 Voor de bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin zowel R als R' acyl voorstellen,

a) wordt een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R' waterstof is en R acyl is, geacyleerd met een verbinding met formule 4 of 5 van het formuleblad, waarin
25 Y de bovenvermelde betekenissen heeft, of

b) wordt een verbinding met formule 2 van het formuleblad omgezet met een verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R de bovenvermelde betekenissen heeft, waarna de aldus verkregen verbinding met formule 1 van het formuleblad wordt omgezet met een verbinding met formule 4 of 5 van
30 het formuleblad, waarin Y de bovenvermelde betekenissen heeft, of

c) wordt een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin één van de groepen R en R' waterstof voorstelt
35 en de andere acyl is, geacyleerd met een verbinding met formule 4 of 5 van het formuleblad, waarin U de bovenvermelde betekenissen heeft.

Voor de bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin R waterstof is en R' acyl voor-

stelt,

a) wordt een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin zowel R als R' acyl zijn, behandeld met methanolisch ammonia, of

5 b) wordt van een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R een beschermende groep is en R' acyl is de beschermende groep verwijderd.

Voor de bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin R acyl is en R' waterstof voor-
10 stelt,

a) wordt een verbinding met formule 2 van het formuleblad omgezet met een verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R de bovenvermelde betekenissen heeft, of

15 b) wordt uit een verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin R acyl is en R' een beschermende groep voorstelt de beschermende groep verwijderd.

De bovenvermelde reacties worden voorgesteld door het reactieschema van het reactieschemablad.

20 Nadat de reactie voltooid is worden de verkregen verbindingen met formule 1 van het formuleblad in de vrije basevorm desgewenst omgezet in farmaceutisch aanvaardbare zure additiezouten of wordt de vrije base uit het zout vrijgemaakt.

Het produkt kan uit het reactiemengsel op op zichzelf bekende wijze worden verkregen, bijv. door middel van oplosmiddelextractie, verdamping van het oplosmiddel enz. Het ruwe produkt kan verder worden gezuiverd volgens bekende methoden, bijv. door omkristalliseren, chromatografie of soortgelijke methoden.

30 Resultaten van de diverse hierna te beschrijven biologische proeven laten zien, dat de verbindingen volgens de uitvinding de eigenschap hebben om diverse virusvariëteiten te bestrijden.

In de proeven werd gebruik gemaakt van twee Herpes simplex virus variëteiten. HVS-1 is aangeduid als "HIL", terwijl HVS-2 is aangeduid als "NAH" in de internationale literatuur. Hun tijd van één multiplicatie was 24-26 uur, terwijl hun TCID₅₀ waarde 10⁶ was.

De virussen werden gekweekt op een fibroblastkweek

van dipoloidchromosomen. De vers geïsoleerde cellen werden opgeslagen in vloeibare stikstof, waarbij de gesmolten cellen in de proeven werden toegepast. Op deze cellen konden zowel de HVS-1 als de HVS-2 snel multipliceren. In de kweek werden 5 geen mycoplasmen waargenomen.

Als kweekbouillon in de proeven (pH = 7,4) werd gebruik gemaakt van "Minimal Essential Eagle" (MEM, GIBCO) met "Earles" zouten aangevuld met 10% waterig varkensmaagmucine, 10 NE/ml penicilline en 100 mg/ml streptomycine.

10 De jonge bijna samenvloeiende cultures van de cellen werden geïnfecteerd met een virus, dat zeer langzaam multipliceerde ($TCID_{50} = 0.01$). Na absorptie van een virus (2 uur bij $37^{\circ}C$) werd het niet geadsorbeerde virus uitgegoten over de celkweek, waarna een nieuw kweekbouillon werd aange-
15 bracht op de celkweek. Wanneer een 75%'s cytopathogene werking kon worden waargenomen werden de cellen vervolgens bevroren en drie keer gesmolten. De gebroken fragmenten van de cellen werden door centrifugeren verwijderd (15 min, 30.000 omw./min). De virussuspensie werd opgeslagen bij $-70^{\circ}C$ voor-
20 afgaande aan de toepassing.

Een standaard micro-oplossingsmethode (Conrath, Theodore, B., Handbook of Microtiter Procedures, 1972, Dynatech Corporation, Cambridge, Massachusetts) werd met de bovengenoemde bouillon uitgevoerd voor het bepalen van de 50%'s
25 weefselkweek infectieve dosis ($TCID_{50}$). De waarde betekent de dosis van het virus, vereist voor het infecteren van de geïnoculeerde celkweeken voor 50%.

De doelmatigheid van de verbindingen volgens de uitvinding werd bepaald op basis van hun invloed op de $TCID_{50}$
30 waarde van de virussen. De verdunde virussuspensies werden geabsorbeerd aan de celcultures bij een temperatuur van $37^{\circ}C$ gedurende 2 uur. Het niet geadsorbeerde virus werd verwijderd door wassen met de fosfaat gebufferde zoutoplossing (PBS, pH = 2,4). Aan de aldus geïnfecteerde celcultures werd een
35 nieuw kweekbouillon toegevoegd, waarin de verbindingen volgens de uitvinding in verschillende concentraties werden toegepast.

Elke proef werd vier keer herhaald. De celcultures werden geïncubeerd totdat de maximale $TCID_{50}$ waarde in de on-

behandelde geïnfecteerde celcultures werd bereikt.

De laagste werkzame ingrediëntconcentratie werd bepaald, die de TCID₅₀ waarde van het virus kon verlagen door één logeenheid. Deze gegevens zijn kenmerkend voor de doelmatigheid van de verbindingen, waarbij de verbindingen met elkaar kunnen worden vergeleken. De aldus verkregen gegevens zijn opgenomen in tabel A.

TABEL A

Laagste inhiberende concentratie van de verbindingen (µg/ml)

10	verbindingen	virusvariëteiten	
		HSV-1	HSV-2
	(E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro- -1-β-D-arabinofuranosyluracil	1,0	25
15	(E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro- -3'-acetyl-1-β-D-arabinofuranosyl- uracilhydrochloride	0,5	25
	(E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro- -3',5'-diacetyl-1- -1-β-D-arabinofuranosyluracil	2,5	50

20 De in vivo antivirale doelmatigheid van de verbindingen volgens de uitvinding werd bepaald aan de hand van muizen, die waren geïnoculeerd met Herpes encephalitis. Tijdens de proeven werd gebruik gemaakt van Balb/C muizen met een gewicht van 18 g.

25 De muizen werden intracerebraal (i.c.) geïnfecteerd zonder anaesthesie met een 10² ID₅₀ dosis van een virus, aangeduid als virus 667 (verdund met 0,05 ml MEM kweekbouillon).

DE ID₅₀ waarde van virus 667 bij muizen is 10⁶/0,1 ml. De contrôledieren werden behandeld met alleen de kweek-
30 bouillon. Aan de muizen werd op de dag van infectie en dan op elke dag na de infectie intraperitoneaal 140 mg/kg van de proefverbindingen (0,2 ml, eens per dag) toegediend. De werkzame bestanddelen werden opgelost in fysiologische zoutoplossing, waarbij de contrôlegroep alleen met de fysiologische
35 zoutoplossing werd behandeld. Als vergelijkingsverbinding werd het bekende (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxy-uridine gebruikt. Het is bekend uit de stand der techniek, dat de werkzame dosis van (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxy-uridine 140 mg/kg is, redenen waarom de proefverbindingen in dezelfde dosering

werden gebruikt (Antiviral Research, 2, 255 / 1983/).

De aldus verkregen gegevens zijn opgenomen in tabel B.

TABEL B

5 De werking van de verbindingen volgens de uitvinding op encephalitis, geïnduceerd door HSV-1 bij muizen.

dagen na de dag van infectie		verhouding van het aantal overlevende muizen en de geïnfecteerde muizen			
		contrôle	BrVdU	1155*	1153**
10	1.	5/5	5/5	5/5	5/5
	2.	5/5	5/5	5/5	5/5
	3.	5/5	5/5	5/5	5/5
	4.	5/5	5/5	5/5	5/5
	5.	5/5	5/5	5/5	5/5
15	6.	5/5	4/5	5/5	5/5
	7.	2/5	4/5	3/5	5/5
	8.	1/5	3/5	2/5	5/5

BrVdU = (E)-5-(2-broomvinyl)-2'-deoxyuridine

20 *1155 = (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1-β-D-arabino-
furanosyluracil

**1153 = (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-acetyl-1-
-β-D-arabinofuranosyluracil

De toxiciteit van de verbindingen bij ongeïnfecteerde celcultures werd eveneens iedere dag bepaald. De resultaten werden vergeleken met die van de onbehandelde celcultures. Vastgesteld kon worden, dat de verbindingen volgens de uitvinding in de toegediende dosis niet toxisch waren.

De antivirale middelen van de uitvinding kunnen 30 toegediend worden volgens elke willekeurige methode, die het werkzame middel in contact brengt met de werkingsplaats van het middel in het lichaam. De antivirale middelen kunnen de voor toediening van farmaceutica gebruikelijke methoden worden toegediend, hetzij als afzonderlijke therapeutische mid- 35 delen, hetzij in combinatie met therapeutische middelen. Ze kunnen alleen worden toegediend, maar ze worden in het algemeen toegediend samen met een farmaceutische drager, die gekozen is op basis van de gekozen route van toediening en de standaard farmaceutische praktijk.

De toe te dienen dosis is natuurlijk afhankelijk

van bekende factoren, zoals de farmacodynamische eigenschappen van het desbetreffende middel en de wijze van zijn toediening; leeftijd, gezondheid en gewicht van de ontvanger; aard en mate van de symptomen, de soort van gelijktijdige
5 behandeling, frequentie van de behandeling en het gewenste effect. Gewoonlijk kan een daagse dosis van het werkzame bestanddeel ca. 100-500 mg/kg lichaamsgewicht bedragen, toegediend in afzonderlijke doses 2-4 keer per dag of in vertraagde afgiftevorm. Deze geneesmiddelen kunnen ook parenteraal
10 worden toegediend.

In de farmaceutische preparaten is het werkzame bestanddeel gewoonlijk aanwezig in een hoeveelheid van ca. 0,5-95 gew.%, betrokken op het totale gewicht van het preparaat.

Het werkzame bestanddeel kan oraal worden toegediend in vaste doseringsvormen, zoals capsules, tabletten,
15 poeders etc. of als vloeistof, zoals elixirs, stropen, suspensies etc. Bovendien kan het geneesmiddel parenteraal worden toegediend in de vorm van steriele vloeistof doseringsvormen.

Gelatinecapsules bevatten het werkzame bestanddeel en poederdragers, zoals lactose, sucrose, mannitol, zetmeel,
20 cellulosederivaten, magnesiumstearaat, stearinezuur en dergelijke. Soortgelijke verdunningsmiddelen kunnen worden gebruikt voor het maken van samengeperste tabletten. Zowel tabletten als capsules kunnen gemaakt worden als producten met vertraagde afgifte teneinde ervoor te zorgen, dat het geneesmiddel
25 continu wordt afgegeven in verloop van verscheidene uren. Samengeperste tabletten kunnen worden bekleed met suiker of een film voor het maskeren van elke onaangename smaak en tabletten beschermen tegen de atmosfeer, of kunnen tabletten
30 "enteric" worden bekleed voor de selectieve desintegratie in het spijsverteringskanaal.

Vloeibare doseringsvormen voor orale toediening kunnen kleurstoffen en smaakstoffen bevatten voor het bevorderen van de accepteerbaarheid door de patiënt.

In het algemeen gebruikt men water, een geschikte
35 olie, zout, waterdextrose (glucose) en aanverwante suikeroplossingen en glycolen zoals propyleenglycol of polyethyleenglycolen als geschikte dragers voor parenterale oplossingen. Oplossingen voor parenterale toediening bevatten bij voor-
40 keur een water oplosbaar zout van het werkzame bestanddeel,

geschikte stabiliseermiddelen en indien nodig bufferende stoffen. Antioxidantia, zoals natriumbisulfiet, natriumsulfiet of ascorbinezuur, alleen of gecombineerd, zijn geschikte stabiliseermiddelen. Er worden ook citroenzuur en zouten ervan en natrium EDTA gebruikt. Bovendien kunnen parenterale oplossingen conserveermiddelen, zoals benzalkoniumchloride, methyl- of propyl-parabeen en chloorbutanol bevatten.

Geschikte farmaceutische dragers zijn beschreven in Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, een standaard referentieboek op dit gebied.

De verbindingen volgens de uitvinding en hun preparaten worden nader verduidelijkt aan de hand van de volgende niet-limitatieve voorbeelden.

VOORBEELD I

15 Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-O-acetyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil-hydrochloride :

25 g (0,071 mol) (E)-5-(2-broomvinyl)-uridine werd gesuspendeerd in 250 ml droog acetonitril, waarna 35,5 g (0,179 mol) acetylsilicylchloride werd toegevoegd, waarna het reactiemengsel gedurende 10 min bij een uitwendige temperatuur van 50-60°C werd geroerd. Na 10 min werd een heldere oplossing verkregen. De externe verhitting werd gestaakt en het reactiemengsel werd nog eens gedurende een uur bij kamertemperatuur geroerd. Na 15-20 min sloegen de kristallen neer. De kristallen werden afgefiltreerd, waarna de moedervloeistof werd geconcentreerd door externe verhitting tot 50°C. De achtergebleven stroop werd behandeld met 100 ml ether, waarna de aldus verkregen kristallen werden afgefiltreerd en met 20 ml ether gewassen.

30 Het gewicht van het ruwe produkt is 25 g. Smeltpunt: 120-130°C. Het ruwe produkt werd opgelost in 50 ml methanol met daarin 2-3% zoutzuur, en indien nodig gefiltreerd en verzadigd met een vijfvoudige hoeveelheid aan ether. Het aldus verkregen produkt werd gedurende de nacht in een koelkast be-
35 waard, waarna de neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd en gedroogd. Hierbij werd het hydrochloride van de beoogde verbinding verkregen. Opbrengst: 20-22 g (74-81%). Smeltpunt: 152-155°C.

Elementaire analyse:

8502794

	Berekend (%)	Gevonden (%)
C	35,53	35,35
H	3,76	4,10
N	7,68	7,50
5 Br	21,32	21,62
Cl	9,46	9,50

VOORBEELD II

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-
-3',5'-di-O-acetyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil

10 Aan 7 g van het ruwe produkt, verkregen volgens
voorbeeld I werd 40 ml azijnzuuranhydride, 2 ml triethylamine
en 20 mg 4-dimethylaminopyridinekatalysator toegevoegd. Het
grootste deel van de stoffen loste onmiddellijk op. Het reac-
tiemengsel werd gedurende de nacht bewaard, waarna het meng-
15 sel onder vacuum werd geconcentreerd bij een temperatuur van
50-60°C. De achtergebleven stroop werd opgenomen in 50 ml
chloroform en vervolgens met 2 x 20 ml verzadigde waterige
kaliumwaterstofcarbonaatoplossing geëxtraheerd. De organische
fase werd afgezonderd, boven watervrij magnesiumsulfaat ge-
20 droogd en na verwijdering van het droogmiddel in vacuum inge-
dampt. Het achtergebleven kristallijne produkt werd omgekris-
talliseerd uit ethanol. Opbrengst: 5-5,5 g (64-70%). Smelt-
punt: 177°C.

Elementaire analyse:

	Berekend (%)	Gevonden (%)
25 C	43,28	43,54
H	3,8	4,1
N	6,73	6,79
Br	19,19	19,20

30 VOORBEELD III

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1-
β-D-arabinofuranosyluracil

Aan 10 g van het in voorbeeld I verkregen ruwe pro-
dukt werd 100 ml 0,5 M natriummethylaate toegevoegd. Hierbij
35 werd een heldere oplossing verkregen, die gedurende 3 uur bij
kamertemperatuur werd bewaard. De oplossing werd geneutrali-
seerd door toevoeging van Dowex 50 H⁺ hars, waarna de hars
werd afgefiltreerd en gewassen, terwijl het mengsel onder va-
cuum bij 50°C werd ingedampt. Het kristallijne produkt werd
40 uit water omgekristalliseerd.

Opbrengst: 5-6 g (63-79%). Smeltpunt: 193°C.

Elementaire analyse:

	Berekend (%)	Gevonden (%)
C	39,66	39,80
5 H	3,33	4,1
N	8,60	8,59
Br	23,99	24,00

VOORBEELD IV

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-
10 3'-0-propionyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil

3,49 g (10 mmol) (E)-5-(2-broomvinyl)-uridine werd gesuspendeerd in 30 ml droog acetonitril, waarna 6,38 g (30 mmol) propionylsalicylzuurchloride werd toegevoegd en het verkregen reactiemengsel werd gedurende 10 min bij 50-60°C ge-
15 roerd. Na 10 min werd een heldere oplossing verkregen. Daarna werd de externe verhitting gestaakt, terwijl de oplossing gedurende nog een uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Het aldus verkregen produkt werd onder vacuum bij 50°C geconcentreerd. Aan het residu werd 20 ml droog methanol toegevoegd,
20 waarna het indampen werd herhaald, teneinde de overmaat zuurchloride te ontleden. Aan de achtergebleven stroop werd 100 ml ether toegevoegd, waarna de oplossing gedurende 2 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Hierbij werd het hydrochloridezout van de beoogde verbinding verkregen, die vervolgens werd
25 afgefiltreerd en gedroogd. Het gewicht van het ruwe produkt was 3 g. Smeltpunt: 150-160°C.

Het aldus verkregen ruwe produkt werd opgelost in 10-20 ml methanol, waarna natriummethylaet werd toegevoegd tot de pH van de oplossing werd ingesteld op een waarde van
30 5 (de pH werd gecontroleerd door middel van een indicatorpapier). De aldus verkregen oplossing werd onder vacuum ingedampt, waarna het residu werd opgenomen in 20 ml ethylacetaet. De neerslag werd afgefiltreerd, met 2 x 5 ml ethylacetaet gewassen, waarna de verenigde oplossingen onder vacuum werden
35 geconcentreerd bij een uitwendige temperatuur van 50°C. Het aldus verkregen residu werd opgelost in 5 ml ethanol en daarna bij kamertemperatuur bewaard. Het eindprodukt kristalliseerde langzaam uit, waarna de volgende dag de kristallen werden afgefiltreerd en gedroogd.

8502794

Opbrengst: 2,5 g (64,43%). Smeltpunt: 191-192°C.

$R_f = 0,56$ in een 95:5 mengsel van ethylacetaat en methanol.

Elementaire analyse: (C₁₄H₁₅BrN₂O₆; M_w = 387,19)

	Berekend (%)	Gevonden (%)
5		
C	43,42	43,13
H	3,90	4,03
N	7,23	7,00
Br	20,63	20,40

10 VOORBEELDEN V - X

Volgens de in voorbeelden I - IV beschreven methode en onder gebruikmaking van de geschikte uitgangsmaterialen werden de in tabel C vermelde verbindingen bereid.

Tabel C

No. Voorbeeld	Uitgangsmateriaal	Acyleringsmiddel	Eindproduct R	R'	Opbrengst (%)	Smeltpunt °C	R _F
V	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	Benzoyl-salicylzuur-chloride	benzoyl	H	8	240-241	0,50
VI	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	p-Me-benzoyl-salicylzuur-chloride	p-methyl-benzoyl	H	5	219-220	0,54
VII	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	Cyclohexanoyl salicylzuur-chloride	cyclohexa-noyl	H	10	180	0,51
VIII	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	4-Methylcyclohexanoyl-salicylzuur-chloride	methyl-cyclohexanoyl	H	6	220-221	0,54
IX	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	2-Furanoyl-salicylzuur-chloride	furanoyl	H	6	216-217	0,44
X	(E)-(2-Broom-viny1) uridine	Isobutyryl salicylzuur-chloride	i-butyryl	H	15	205	0,45

vervolg tabel C

No. Voorbeeld	Uitgangs- materiaal	Formule	Mol. gewicht	Elementaire analyse							
				C	H	N	Br	C	H	N	Br
V	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₈ H ₁₅ O ₆ N ₂ Br	435,23	49,67	3,47	6,44	18,36	49,78	3,38	6,41	18,52
VI	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₉ H ₁₇ O ₆ N ₂ Br	449,26	50,79	3,82	6,42	17,78	50,85	3,75	6,30	17,55
VII	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₈ H ₂₆ O ₆ N ₂ Br	446,32	49,0	4,80	6,30	17,90	49,63	4,86	6,21	18,12
VIII	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₉ H ₂₃ O ₆ N ₂ Br	455,30	50,13	5,09	6,16	17,55	50,31	5,15	6,20	17,34
IX	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₆ H ₁₄ O ₇ N ₂ Br	426,20	45,19	3,08	6,59	19,91	45,22	3,0	6,60	19,86
X	(E)-(2-Broom- vinyl) uridine	C ₁₅ H ₁₇ O ₆ N ₂ Br	401,22	44,90	4,27	6,98	18,74	44,96	4,29	6,88	18,58

4794
21
23
25

VOORBEELD XI

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-5'-(4-methoxytrifenylmethyl)-1-β-D-arabinofuranosyluracil
3,31 g (10 mmol) (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1-β-D-arabinofuranosyluracil werd opgelost in 20 ml droog pyridine, waarna 3,12 g (11,4 mmol) 4-methoxytrifenylmethylchloride onder roeren werd toegevoegd. De oplossing werd gedurende 20 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens tot drogen ingedampt. Het residu werd opgelost in chloroform en vervolgens met water geëxtraheerd. Na drogen werd de organische fase ingedampt, waarna het achtergebleven residu werd opgelost in methanol en vervolgens boven 20 g silicagel door vacuumdestillatie gedroogd. De stof, die aldus op het silicagel is aangebracht, werd vervolgens overgebracht op een silicagelkolom en daar geëluëerd met 8:2 mengsel van ethylacetaat en petroleumether en vervolgens met een 8:2 mengsel van ethylacetaat en methanol. De fracties, die het gewenste eindproduct bevatten, werden ingedampt, waarna het verkregen product werd omgekristalliseerd uit een mengsel van cyclohexaan en 20 methanol.

Opbrengst: 2,5-2,8 g (80-90%). Smeltpunt: 121°C.

Elementaire analyse:

	Berekend (%)	Gevonden (%)
C	61,7	62,2
25 H	4,51	4,39
N	4,64	4,80

VOORBEELD XII

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-O-acyl-1-β-D-arabinofuranosyluracilen
30 3,0 g (5 mmol) 5'-(4-methoxytrifenylmethyl)-2,2'-anhydro-(E)-5-(2-broomvinyl)uridine werd opgelost in 10 ml droog pyridine, waarna 11 mmol van het geschikte carbonzuurchloride druppelsgewijs onder roeren en koelen met ijs werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende een nacht geroerd, waarna 50 ml methanol werd toegevoegd. De oplossing werd onder vacuum ingedampt, waarna het residu werd opgelost in chloroform en met 3 x 5 ml water geëxtraheerd. De organische fase werd boven watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en vervolgens onder vacuum tot drogen ingedampt. Het residu werd

opgelost in 150 ml 80%'s azijnzuur, waarna het mengsel gedurende 4 uur bij kamertemperatuur werd bewaard. De homogene oplossing werd tot drogen ingedampt. Het residu kristalliseerde uit door toevoeging van chloroform. De kristallen werden 5 afgefiltreerd en met chloroform gewassen. Opbrengst: 2,5-4 mmol van het gewenste produkt (50-80%).

VOORBEELD XIII

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-benzoyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil

10 3,02 g (5 mmol) 5'-(4-methoxytrifenyilmethyl)-2,2'-anhydro-(E)-5-(2-broomvinyl)uridine werd opgelost in 10 ml droog pyridine, waarna aan de oplossing onder roeren en koelen met ijs 1,28 ml (11 mmol) benzoylchloride druppelsgewijs werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende een nacht 15 bij kamertemperatuur geroerd, waarna 50 ml methanol werd toegevoegd. De oplossing werd onder vacuum ingedampt, waarna het residu werd opgelost in chloroform en vervolgens met water drie keer geëxtraheerd. De organische fase werd tot drogen ingedampt, waarna het vaste residu werd opgelost in 150 ml 20 80%'s azijnzuur onder roeren. Na 4 uur werd het reactiemengsel onder vacuum ingedampt en het gehele watergehalte door herhaalde azeotropische destillaties met ethanol verwijderd. Het residu werd omgekristalliseerd uit chloroform. Het produkt werd afgefiltreerd en gedroogd.

25 Opbrengst: 1,6 g (75%). Smeltpunt: 240-241°C.
 $R_f = 0,50$ (in een 95:5 mengsel van ethylacetaat en methanol).

Elementaire analyse:

	Berekend (%)	Gevonden (%)
30 C	49,67	49,78
H	3,47	3,38
N	6,44	6,41

Overeenkomstig de hierboven beschreven methode werden de verbindingen volgens voorbeelden VI - X bereid. De 35 fysische constanten van de verbindingen waren hetzelfde als in tabel A beschreven, terwijl de opbrengsten waren als volgt:

Verbinding	Opbrengst (%)
6	80
7	63

Verbinding	Opbrengst (%)
8	50
9	72
10	75

5 VOORBEELDEN XIV - XVI

Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-5'-O-acyl-1-β-D-arabinofuranosyluracilen

10 mmol (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3',5'-di-
 0-acyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil werd opgelost in 100 ml
 10 methanolische ammoniumhydroxide-oplossing (methanol is ver-
 zadigd met ammonia bij een temperatuur van 0°C en verdund tot
 het tiende van de ammoniacconcentratie voorafgaande aan de
 toepassing). De kolf met daarin het reactiemengsel en afgeslo-
 ten met een kurk werd gedurende 10 - 20 min bij kamertempera-
 15 tuur bewaard en vervolgens tot drogen ingedampt. Het aldus
 verkregen vaste produkt werd omgekristalliseerd uit methanol.

De chemische structuur van de produkten werd geve-
 rifiëerd door middel van NMR spektroskopie, terwijl hun zui-
 verheid werd gecontroleerd door meten van het smeltpunt en
 20 via dunne laag chromatografie. De TLC-analyse werd uitgevoerd
 op een silicagellaag onder gebruikmaking van een 9:1 mengsel
 van benzeen en methanol als eluens, terwijl de vlekken in UV-
 licht werden gedetecteerd.

De fysische constanten en opbrengsten van de aldus
 25 verkregen (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-5'-O-acyl-1-β-D-
 arabinofuranosyluracilen zijn opgenomen in tabel D.

TABEL D

No.	Uitgangsverbinding		eindprodukt op-			Smelt-	R _f
Voorbeeld	R	R'	R	R'	brengst %	punt °C	
30 XIV	benzoyl	benzoyl	H	benzoyl	82	228-229	0,4
XV	β-fenyl- propionyl	β-fenyl- propionyl	H	β-fenyl- propionyl	84	250-251	0,8
XVI	furoyl	furoyl	H	furoyl	80	193-195	0,44

VOORBEELDEN XVII - IXXX

35 Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3',
 5'-di-O-acyl-1-β-D-arabinofuranosyluracilderivaten

1. Bereiding van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-
 3'-O-acyl-β-D-arabinofuranosyluracilen door acylering van (E)-
 5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1-β-D-arabinofuranosyluracil

a) Acylering met een zuuranhydride

Aan 1 mmol (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranosyluracil werden 5 mmol van het geschikte zuuranhydride (azijnzuuranhydride, propionzuuranhydride enz.), 5 0,2 ml triethylamine en 4-5 mg 4-dimethylaminopyridinekatalysator toegevoegd, waarna het reactiemengsel werd verhit tot 60-80°C met uitsluiting van vocht. Er werd een heldere oplossing verkregen, die bij kamertemperatuur werd bewaard. Na 0,5 uur begonnen er zich kristallen te vormen. Na 5-6 uur werden 10 de verkregen kristallen afgefiltreerd en met een kleine hoeveelheid ether gewassen. Het ruwe produkt werd omgekristalliseerd uit een alcohol.

b) Acylering met een zuurchloride

Aan 1 mmol (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1- β -D-15 arabinofuranosyluracil werd 3 ml van droog pyridine en 2,5 mmol van het geschikte zuurchloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd verhit tot een temperatuur van 60-80°C onder uitsluiting van vocht. Hierbij werd een heldere oplossing verkregen. Na ca. 1 uur verschenen de eerste kristallen. De 20 neergeslagen kristallen werden afgefiltreerd na ca. 3-4 uur, waarna ze met een geringe hoeveelheid koude ethanol werden gewassen en uit ethanol of dimethylformamide omgekristalliseerd.

2. Bereiding van de beoogde verbinding door acylering van (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-O-acyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil

a) Acylering met een zuur anhydride.

De acylering kan worden uitgevoerd volgens de boven beschreven methode 1a) onder gebruikmaking van een lager car- 30 bonzuuranhydride.

b) Acylering met een zuurchloride.

De boven onder 1b) beschreven methode kan worden gevolgd waarbij echter in plaats van 2,5 mmol zuurchloride 1,25 mmol van een zuurchloride werd gebruikt, berekend op 1 mmol 35 van de uitgangsverbinding.

De volgens de bovengenoemde methoden bereide verbindingen, hun fysische constanten, opbrengst, elementaire analysegegevens en de uitgangsmaterialen, toegepast in de bereiding, zijn opgenomen in tabel E.

Tabel E

No. Voorbeeld	Uitgangsverbinding R	R'	Acylerings- middel	Eindproduct R	R'	Opbrengst (%)	Smeltpunt °C	R _F
XVII	H	H	Propionzuur- anhydride	n-propionyl	n-propionyl	59,77	215	0,64
XVIII	H	H	l-Butyryl- chloride	l-butylryl	l-butylryl	66,18	221-222	0,72
XIX	H	H	l-Valeryl- chloride	l-valeroyl	l-valeryl	46,09	212-214	0,81
XX	H	H	Cyclohexaan- carboxylzuur- chloride	cyclo- hexanoyl	cyclo- hexanoyl	81,61	263	0,75
XXI	H	H	2-Furoyl- chloride	furoyl	furoyl	92,29	242	0,67
XXII	H	H	Benzoyl- chloride	benzoyl	benzoyl	91,97	261	0,73
XXIII	H	H	p-Methyl- benzoyl- chloride	p-methyl- benzoyl	p-methyl- benzoyl	67,86	260	0,73

1
20
1

0502794

vervolg tabel E

No. Voorbeeld	Uitgangs- verbinding R	R'	Formule	Mol. gewicht	Elementaire analyse							
					C	H	N	Br	C	H	N	Br
XVII	H	H	$C_{17}H_{19}O_7N_2Br$	443,25	46,04	4,32	6,32	18,02	46,40	4,65	6,44	16,76
XVIII	H	H	$C_{19}H_{23}O_7N_2Br$	471,30	48,84	4,91	5,94	16,78	48,26	5,14	5,93	16,64
XIX	H	H	$C_{21}H_{27}O_7N_2Br$	499,26	50,49	5,45	5,61	16,00	50,44	5,74	5,54	16,28
XX	H	H	$C_{25}H_{31}O_7N_2Br$	551,43	54,44	5,66	5,08	14,49	54,71	5,90	4,96	15,01
XXI	H	H	$C_{21}H_{15}O_9N_2Br$	519,26	48,57	2,91	5,39	15,38	48,82	3,20	5,24	16,08
XXII	H	H	$C_{25}H_{19}O_7N_2Br$	539,39	56,67	3,55	5,14	14,82	56,22	4,43	4,92	14,90
XXIII	H	H	$C_{27}H_{13}O_7N_2Br$	567,38	57,68	4,08	4,93	14,08	57,38	4,32	4,72	14,13

8502794

vervolg tabel E

No. Voorbeeld	Uitgangsverbinding R	R'	Acylerings- middel	Eindproduct R	R'	Opbrengst (%)	Smeltpunt °C	R _f
XXIV	H	H	Nicotinezuur- chloride	nicotinoyl	nicotinoyl	85,71	235	0,65
XXV	H	H	4-Methyl- cyclohexanoyl- chloride	4-methyl- cyclohexa- noyl	4-methyl- cyclohexa- noyl	81,11	266-267	0,85
XXVI	acetyl	H	Benzoyl- chloride	acetyl	benzoyl	83,18	261	0,52
XXVII	acetyl	H	Furanoyl- chloride	acetyl	furoyl	79,87	238	0,52
XXVIII	acetyl	H	Cyclo- hexanoyl- chloride	acetyl	cyclo- hexanoyl	63,14	235	0,52
XXIX	acetyl	H	1-Valeryl- chloride	acetyl	1-valeryl	73,70	226	0,53

502794

vervolg tabel E

No. Voorbeeld	Uitgangs- verbinding		Formule	Mol. gewicht	Elementaire analyse							
	R	R'			C	H	N	Br	C	H	N	Br
XXIV	H	H	$C_{23}H_{17}O_7N_2Br$	513,30	51,02	3,16	10,35	14,76	50,94	3,38	10,23	14,81
XXV	H	H	$C_{27}H_{35}O_7N_2Br$	579,48	56,41	6,08	4,83	13,78	56,23	6,42	4,68	13,82
XXVI	acetyl	H	$C_{20}H_{17}O_7N_2Br$	477,27	50,33	3,59	5,87	16,74	50,42	3,65	5,84	16,54
XXVII	acetyl	H	$C_{18}H_{15}O_8N_2Br$	467,23	46,26	3,23	5,99	17,10	46,45	3,73	5,92	17,20
XXVIII	acetyl	H	$C_{20}H_{23}O_7N_2Br$	483,31	49,67	4,79	5,79	16,53	49,72	4,84	6,00	16,48
XXIX	acetyl	H	$C_{17}H_{21}O_7N_2Br$	445,25	45,86	4,75	6,29	17,51	46,01	4,49	6,30	17,84

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met formule 1 van het formuleblad,
waarin

R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof
of een eventueel gesubstitueerd acyl, bij voorkeur eventueel
5 gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl, eventueel gesub-
stitueerd cycloalkanoyl, eventueel gesubstitueerd aroyl of
eventueel gesubstitueerd heteroaroyl voorstellen,
alsmede farmaceutische aanvaardbare zuuradditie-
zouten ervan.

10 2. Verbinding met formule 1 van het formuleblad
volgens conclusie 1,

waarin

R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof
of een eventueel gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl
15 met 1 - 8 koolstofatomen voorstellen, eventueel gesubstitu-
eerd cycloalkanoyl met 4 - 9 koolstofatomen, een eventueel
gesubstitueerd aroyl met 7 - 11 koolstofatomen of een hetero-
aroylgroep met 4 - 11 koolstofatomen en 1 of 2 zuurstof, zwa-
vel en/of stikstofatomen als heteroatomen, of farmaceutisch
20 aanvaardbare zuuradditieszouten ervan.

3. Verbinding met formule 1 van het formuleblad
volgens conclusie 1,

waarin

R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof
25 of een eventueel gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl
met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen,
alsmede farmaceutische aanvaardbare zuuradditie-
zouten ervan.

4. Verbinding met formule 1 van het formuleblad
30 volgens een der voorgaande conclusies, m e t h e t k e n -
m e r k , dat de eventueel aanwezige substituenten alkyl en/
of arylgroepen zijn.

5. Verbinding met formule 1 van het formuleblad
volgens een der voorgaande conclusies, m e t h e t k e n -
35 m e r k , dat de eventueel aanwezige substituenten alkyl met
1 - 6 koolstofatomen en/of carbocyclisch aryl met 6 - 10
koolstofatomen zijn.

6. Verbinding gekozen uit de groep van: (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranosyluracil, (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3'-acetyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil, (E)-5-(2-broomvinyl)-2,2'-anhydro-3',5'-diacetyl-1- β -5 d-arabinofuranosyluracil

alsmede farmaceutische aanvaardbare zuuradditie-zouten ervan.

7. Verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin

10 R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof of een geschikte blokkerende groep voorstellen onder voorbehoud, dat ten minste één van R en R' een blokkerende groep is.

8. Verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin

15 R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof of (4-methoxytrifeny)-methyl voorstellen onder voorbehoud, dat ten minste één van R en R' (4-methoxytrifeny)-methyl is.

9. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 1 van het formuleblad en farmaceutische aanvaard-20 bare zuuradditie-zouten ervan, waarin

R en R' al dan niet gelijk aan elkaar waterstof of een eventueel gesubstitueerd acyl, bij voorkeur eventueel gesubstitueerd rechte of vertakte alkanoyl, eventueel gesubstitueerd cycloalkanoyl, eventueel gesubstitueerd aroyl of 25 eventueel gesubstitueerd heteroaroyle voorstellen, m e t h e t k e n m e r k , dat een verbinding met formule 2 van het formuleblad tot reactie wordt gebracht met een verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R de boven vermelde betekenissen heeft, waarna eventueel één van de volgende 30 reacties wordt uitgevoerd:

a) een verbinding met formule 1 van het formuleblad waarin ten minste één van R en R' waterstof is, wordt geacyleerd met een verbinding met formule 4 van het formuleblad of met formule 5 van het formuleblad, waarin Y dezelfde bete-35 kenissen heeft als R of R' met uitzondering van waterstof,

b) een verbinding met formule 1 van het formuleblad waarin ten minste één van R en R' acyl is, wordt gedeacyleerd met een methanolisch ammonia of natriummethylaat,

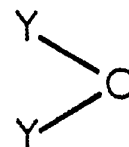
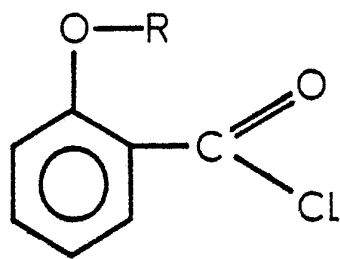
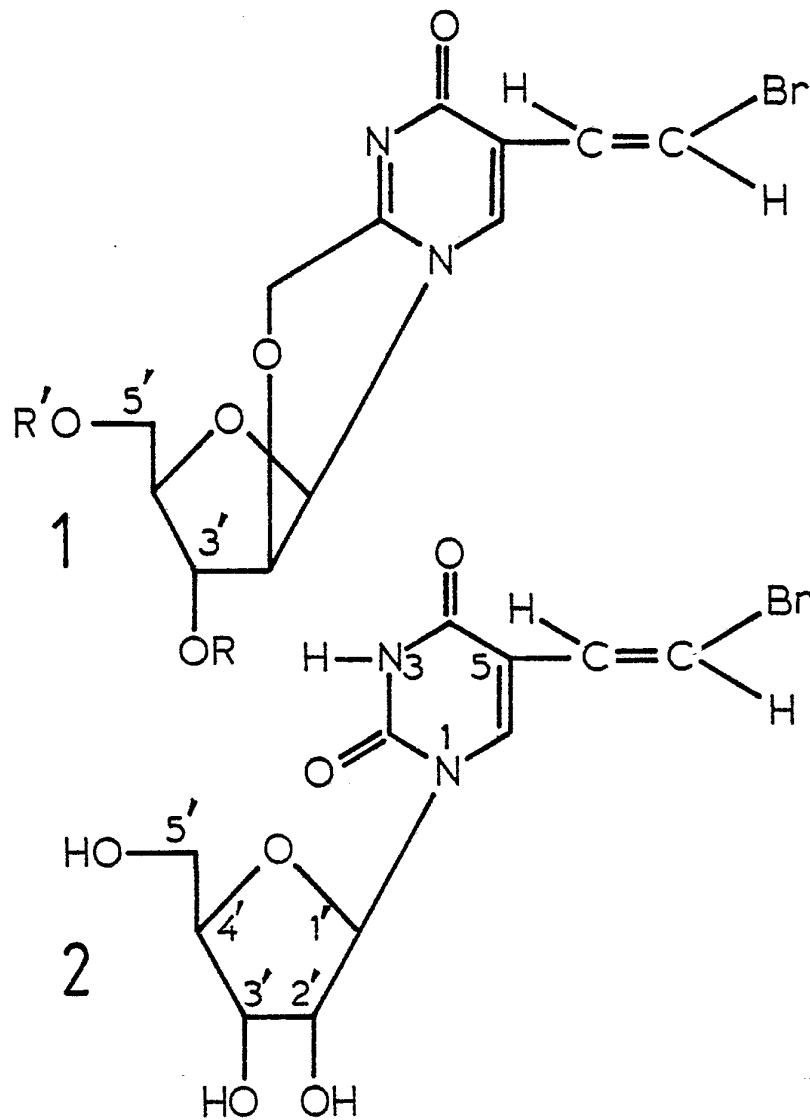
c) een blokkeringsgroep wordt geïntroduceerd in

de verbinding met formule 1 van het formuleblad waarin beide R en R' waterstof zijn, waarna de aldus verkregen verbinding wordt geacyleerd met een acyleringsmiddel met formule 4 of 5 van het formuleblad en vervolgens de aldus verkregen verbinding met formule 1 van het formuleblad in de vorm van vrije base wordt omgezet in een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout of wordt uit het zout de vrije base vrijgemaakt.

10. Een antiviraal farmaceutisch preparaat, dat in hoofdzaak bestaat uit ten minste één verbinding met formule 1 van het formuleblad, zoals gedefinieerd in conclusies 1 - 6 en uit een geschikte farmaceutische drager.

11. Werkwijze voor het tegengaan van virale infecties, met het kenmerk, dat een geschikte hoeveelheid van ten minste één verbinding met formule 1 van het formuleblad, zoals gedefinieerd in conclusies 1 - 6, wordt toegediend.

FORMULEBLAD



3

4

5

REACTIESCHEMA

