



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/17651 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. September 1993 (16.09.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00213 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. März 1993 (03.03.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 07 363.4 4. März 1992 (04.03.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Str. 10, D-1115 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : MATTHES, Eckart [DE/DE]; Karower Chaussee 129, D-1115 Berlin (DE). VON JANTA-LIPINSKI, Martin [DE/DE]; Mittelweg 75, D-1185 Berlin (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: ANTIVIRAL NUCLEOSIDE ANALOGUES, THEIR PRODUCTION AND USE (54) Bezeichnung: ANTIVIRALE NUCLEOSIDANALOGUE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG (57) Abstract New and known nucleoside analogues particularly effective against hepatitis B and HIV infections are disclosed, as well as their production and use. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft neue und bekannte Nucleosidanaloga, die insbesondere gegen Hepatitis B- und gegen HIV-Infektionen wirksam sind, ihre Herstellung und ihre Verwendung.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

Antivirale Nucleosidanaloga, ihre Herstellung und ihre VerwendungBeschreibung

Die Erfindung betrifft Pyrimidin- und Purinnucleosidanaloga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, die insbesondere durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) bzw. das HIV (human immunodeficiency virus) verursacht sind.

Das HBV ist das auslösende Agens für die Hepatitis B, einer Infektionskrankheit, von der weltweit etwa 200 Millionen Menschen betroffen sind und deren chronische Form mit einem erhöhten Risiko für ein primäres Leber-Carcinom verbunden ist, welches allein in China zu etwa einer Million Tumorerkrankungen pro Jahr führt.

Eine wirksame und verträgliche antivirale Therapie fehlt bisher. Der Einsatz von Adeninarabinosidmonophosphat und Acyclovir blieb auf wenige klinische Studien begrenzt, bedingt durch die z.Z. erheblichen Nebenwirkungen und die nur teilweisen und vorübergehenden Behandlungserfolge (Alexander et al. British Medical Journal 292, 915 (1986)). Einzig mit Interferon scheint sich neuerdings in etwa 50 % der Fälle ein längerdauernder Behandlungserfolg abzuzeichnen. Daraus leitet sich die Notwendigkeit ab, nach wirksameren und selektiveren Arzneimitteln zu suchen.

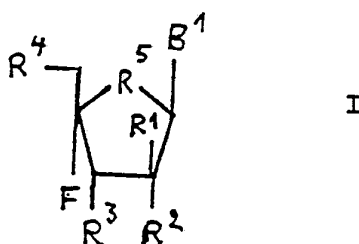
Als ähnlich unbefriedigend muß die Therapie von AIDS angesehen werden, das als Spätfolge einer Infektion von T-4-Lymphozyten mit dem HIV zum Zusammenbruch der immunologischen Abwehr führt. Die bisherige antivirale Therapie mit Azidothymidin und neuerdings mit dem besser verträglichen Didesoxyinosin haben den tödlichen Ausgang des Immunschwäche-Syndroms zwar verzögern, jedoch nicht verhindern können.

In die Richtung neuer potentiell wirksamer Mittel weist eine Reihe von Nucleosidanaloga, für die eine Wirksamkeit gegenüber Hepatitis B- und/oder HIV-Infektionen in den folgenden Patentanmeldungen beansprucht wird:

1. 3'-Fluornucleoside von Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin (EP 0 277 151 und EP 0 254 268)
2. 2'-Fluorarabinofuranosyl-5-ethyluracil (WO 89/01776)
3. 2',3'-Didesoxynucleoside verschiedener Purinderivate (EP 0 302 760)
4. Zuckermodifizierte Purin- und Pyrimidinnucleoside (EP 0 322 384 und EP 0 409 227)
5. Cyclopentanderivate von Purinen und Pyrimidinen (EP 0 330 992)
6. Carbozyklische Nucleoside von Purinderivaten (EP 0 434 450, EP 349 242, US 4 999 428 und WO 91/00282)
7. Oxetan-Derivate von Purinen und Pyrimidinen (EP 433 898)
8. 3'-Fluornucleoside (EP 0 442 757).

Die Erfindung hat die Aufgabe, neue Pyrimidin- und Purinnucleoside und ihre Herstellung anzugeben, die gegen Hepatitis B und HIV-Infektionen wirksam sind und als pharmazeutische Mittel für die Prophylaxe und/oder Behandlung entsprechender Infektionen eingesetzt werden können, sowie weitere Verbindungen aufzuzeigen, die bei guter Verträglichkeit und geringer Toxizität eine hohe Wirksamkeit gegen diese Infektionen aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die folgenden allgemeinen Formeln:



worin bedeuten:

B^1 = Thymin, Uracil, 5-Halogenuracil, 5-Azidouracil, 5-Hydroxymethyluracil, 5-Formyluracil, 5-Ethyluracil, 5-Chlorethyluracil,

Cytosin, 5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin, 5-Formylcytosin, 5-Ethylcytosin

Adenin, 2-Fluoradenin, 2-Chloradenin, N6-Dialkyladenin (C_1 - C_3), 8-Azaadenin, 6-Mercaptopurin

Guanin, 6-Chlorguanin, 6-Thioguanin, 6-Methoxyguanin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaguanin

$R^1, R^2 = H, OH$; außer wenn $R^1 = OH$, dann ist $R^2 \neq OH$

$R^3 = H, OH, F, N_3, NH_2$

$R^4 = OH, O\text{-Acetyl}, O\text{-Palmitoyl}, \text{Alkoxy-carbonyl}, \text{Phosphonat}, \text{Mono-}, \text{Di-}, \text{Triphosphat}$ bzw. eine andere Schutzgruppe, die in einer Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

$R^5 = O, C$,

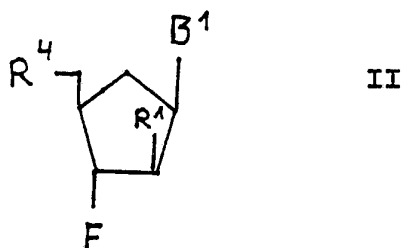
wobei $R^5 \neq C$ ist

a) wenn $B^1 = \text{Thymin}, \text{Uracil}, \text{Cytosin}, \text{Adenin}, \text{Guanin}$ und

$R^1, R^2, R^3 = H$ und $R^4 = OH, O\text{-Acetyl}, O\text{-Palmitoyl}, O\text{-Alkoxy-carbonyl}, \text{Mono-}, \text{Di-}, \text{Triphosphat}$ ist und

b) wenn $B^1 = \text{Adenin}, \text{Guanin}$,

$R^1, R^2 = H, R^3 = OH$ und $R^4 = OH, O\text{-Acetyl}, O\text{-Palmitoyl}, O\text{-Alkoxy-carbonyl}, \text{Mono-}, \text{Di-}, \text{Triphosphat}$ ist,

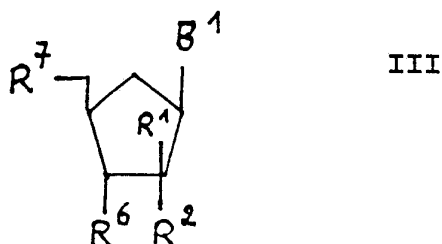


worin B^1, R^1 und R^4 die o. g. Bedeutung haben, außer wenn

$B^1 = \text{Thymin}, \text{Uracil}, \text{Cytosin}, \text{Adenin}$ oder Guanin und

$R^1 = H$ bedeuten,

dann ist $R^4 \neq OH, O\text{-Acetyl}, O\text{-Palmitoyl}, O\text{-Alkoxy-carbonyl}, \text{Mono-}, \text{Di-}, \text{Triphosphat}$,



worin

B¹, R¹ und R² die o g. Bedeutung haben und

R⁶, R⁷ = H, F, Cl, Br, NH₂, N₃, SCN, Phosphonat, Phosphoamid bedeuten.

Diese Pyrimidin- und Purinnucleoside stellen Wirkstoffe gegen Virusinfektionen dar, wie sie insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (HBV) und das HIV verursacht werden. Sie können als solche sowie in Form pharmazeutischer Mittel zusammen mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hepatitis B und AIDS vorteilhaft eingesetzt werden.

Als besonders wirksam erwiesen sich:

1-(4-Fluor-β-D-arabinofuranosyl)cytosin (I)

1-(2-Desoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)thymin (I)

1-(2-Desoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)guanin (I)

9-(2,3-Didesoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)adenin (I)

1-(2,3-Didesoxy-3,4-difluor-β-D-ribofuranosyl)guanin (I)

1-(2,3-Didesoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)cytosin (I)

(±)-1β-(3α-Fluor-4β-hydroxymethylcyclopent-1-yl)5-methylcytosin (II)

(±)-9β-(3α-Fluor-4β-hydroxymethylcyclopent-1-yl)2,6-diaminopurin (II)

1-(3-Azido-2,3,5-tridesoxy-5-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)thymin (III)

(±)-1β-(3α-Amino-4β-chlormethylcyclopent-1-yl)thymin (III).

Sie sind gegenüber den Verbindungen des Standes der Technik gut wirksam und weisen weniger Toxizität und Nebenwirkungen auf. So erwies sich z.B. 1-(2-Desoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)thymin als hochwirksamer Hemmstoff der HIV-Replikation, der in MT-4 Zellen den cytopathischen Effekt von HIV bei 0,2 μM zu 50 % hemmt (ED₅₀), während eine gleichstarke Wirkung auf die Zellvermehrung erst bei 420 μM auftritt.

Als Hemmstoff der HBV-Replikation zeigte z.B. 1-(2-Desoxy-4-fluor-β-D-glycero-pentofuranosyl)guanin an HepG2 2.2.15 Zellen eine starke Wirksamkeit: Bei einer Konzentration von 0,15 μM wurde die von diesen Zellen ins Medium abgegebene Menge an HBV-DNA um 90 % gehemmt. Auch hier waren die Auswirkungen auf die

Zellvermehrung vergleichsweise gering (50 % Hemmung der Zellproliferation bei $> 300 \mu\text{M}$ (CD_{50})).

Ihre Herstellung erfolgt nach an sich bekannten Verfahren.

Die Synthese der Verbindungen der Formel I erfolgt durch Oxidation der gegebenenfalls geschützten 5'-Desoxy-5'-jod-4'-fluor-derivate bzw. der ($\pm$)-4- α -Fluor-4 β -jodmethylcyclopent-1-yl-derivate mit Silber(II)oxid, nachfolgender Reduktion mit Borhydrid und Entfernung vorhandener Schutzgruppen.

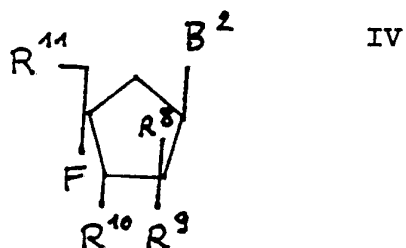
Verbindungen der Formel II werden hergestellt, indem die gegebenenfalls geschützten 3 β -Hydroxycyclopent-1-yl-derivate der entsprechenden Heterocyclen mit DAST behandelt und die vorhandenen Schutzgruppen anschließend entfernt werden.

Verbindungen der Formel III schließlich werden durch nucleophile Substitution von Sulfonyloxy- bzw. anderen Gruppen in den entsprechenden, gegebenenfalls geschützten Cyclopent-1-yl-derivaten der jeweiligen Heterocyclen und gegebenenfalls Abwandlung durch nachfolgende Reaktionen, z.B. durch Hydrogenolyse und Abspaltung vorhandener Schutzgruppen hergestellt.

Eine Behandlung und/oder Prophylaxe von Hepatitis B- und HIV-Infektionen besteht gemäß der Erfindung in der Verabreichung einer wirksamen Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formeln I, II und/oder III als solche oder in Form geeigneter Formulierungen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen, die zur Prophylaxe und/oder Therapie insbesondere solcher Infektionen geeignet sind, die durch das Hepatitis B-Virus bzw. das HIV verursacht werden, enthalten mindestens ein Pyrimidin- bzw. Purinnucleosid der Formeln I, II und/oder III, wie oben definiert, als Wirkstoff neben einem pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoff bzw. mehreren solcher Additiva und gegebenenfalls anderen therapeutischen Mitteln oder Wirkstoffe. Die Mittel werden vorteilhaft in Form von Dosiereinheiten mit einer oder mehreren Einheitsdosen hergestellt.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Verbindungen der nachfolgenden allgemeinen Formeln IV, V und VI gegen Infektionen, insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (IV und V) bzw. durch das Hepatitis B-Virus und das HIV (VI). Es handelt sich im einzelnen um folgende Verbindungen:



worin

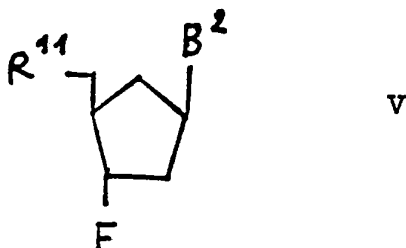
B^2 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin, Guanin

R^8 , R^9 und R^{10} = H oder

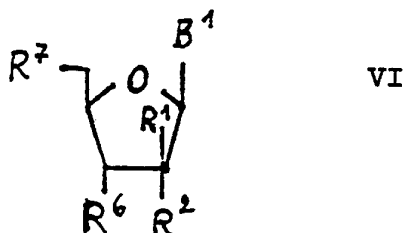
B^2 = Adenin, Guanin und R^8 , R^9 = H und

R^{10} = OH und

R^{11} = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxycarbonyl, Mono-, Di-, Triphosphat bedeuten,



worin B^2 und R^{11} die o. g. Bedeutung haben,



worin

B^1 , R^1 und R^2 , R^6 und R^7 die o. g. Bedeutung haben mit einer Beschränkung des Anspruchs auf eine Wirksamkeit gegenüber der Hepatitis B-Virus-Replikation, wenn

B^1 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin, Guanin und

R^1 , R^2 = H, R^6 = F, NH_2 , N_3 und R^7 = Phosphonat oder wenn

B^1 = Adenin, R^1 = H, R^2 = OH, R^6 = F und R^7 = NH_2

bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind dabei:

- 1) 1-(3,5-Difluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofurano-syl)thymine
- 2) 1-(3-Chlor-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine
- 3) ($\pm$)-1 β -(4 α -Fluor-3 α -hydroxy-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)guanin
- 4) ($\pm$)-9 β -(3 α -Fluor-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)guanin
- 5) ($\pm$)-1 β -(3 α -Fluor-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)cytosin
- 6) ($\pm$)-9 β -(4 α -Fluor-3 α -hydroxy-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)adenin
- 7) 9-(3-Azido-2,3,5-tridesoxy-5-fluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)adenin
- 8) 1-(3-Amino-2,3,5-tridesoxy-5-fluor- β -D-glycero-pentofurano-syl)thymine
- 9) 1-(2,3,5-Tridesoxy-3-fluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)-thymine
- 10) 1-(2,3,5-Tridesoxy-3,5-difluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)5-methylcytosin
- 11) 1-(3-Chlor-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofurano-syl)5-methylcytosin
- 12) 1-(5-Fluor-2,3,5-tridesoxy-3-rhodano- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine.

Die Verbindungen der Formeln IV und V stellen besonders wirksame Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hepatitis B-Infektionen dar. Verbindungen der Formel VI mit der angegebenen Einschränkung sind darüber hinaus auch wirksam gegenüber HIV-Infektionen. Sie werden eingesetzt zur Herstellung entsprechender pharmazeutischer Mittel.

Die pharmazeutischen Mittel werden in Form von Dosiereinheiten oder Vielfachen davon hergestellt. Die eingesetzten Hilfs- und Trägerstoffe müssen verträglich, mit den anderen Bestandteilen der Mittel kompatibel und für den Patienten unschädlich sein.

Zu den erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen bzw. Applikationsformen der pharmazeutischen Mittel gehören solche, die für die orale, rektale, nasale, topische, vaginale oder parenterale (einschließlich subkutaner, intramuskulärer, intravenöser und intradermaler) Verabreichung geeignet sind. Ein bzw. mehrere Wirkstoffe werden mit dem Träger, der aus mehreren

Begleitbestandteilen zusammengesetzt sein kann, in Kontakt gebracht und, falls erforderlich, in eine entsprechende galenische Form übergeführt.

Die pharmazeutischen Mittel für orale Verabreichung werden in Form von Dragees, Tabletten, Kapseln, als Pulver oder als Granulate hergestellt, die jeweils eine bestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten. Ebenso können sie als Lösungen oder als Suspensionen formuliert werden. Gegebenenfalls werden Geschmacksmittel und/oder andere übliche Additive zugesetzt.

Mittel für die rektale Verabreichung werden als Zäpfchen mit einer geeigneten Grundlage hergestellt. Arzneimittel für eine vaginale Verabreichung werden z.B. als Pessare, Tampons, Cremen, Gele, Pasten, Schäume oder Spray-Produkte formuliert.

Die Mittel für die parenterale Verabreichung können eine Dosiereinheit des Wirkstoffs oder das Mehrfache davon enthalten und beispielsweise in Ampullen, Phiolen oder in einem gefriergetrockneten Zustand lagerfähig gemacht sein. Unmittelbar vor Gebrauch hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten erhalten werden, z. B. durch Lösen der Substanz in physiologischer Kochsalzlösung, Glucose oder anderen für die i.v.-Injektion bzw. Infusion geeigneten Medien.

Die Erfindung wird nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert und belegt:

Beispiel 1

1-(4-Fluor- β -D-arabinofuranosyl)cytosin

2,5 g (4,78 mMol) peracetyliertes 5'-O-Tosyl-ara C werden zunächst in die entsprechende 5'-Jodverbindung und anschließend mit Silberfluorid in Pyridin (J. P. H. VERHEYDEN und J. G. MOFFAT, J. Am. Chem. Soc., 88 (1966) 5684) in das entsprechende 4-enofuranosyl-Derivat überführt. Nach Behandlung mit Jod/Silberfluorid wird die entsprechende 5'-Desoxy-5'-jod-4'-fluor-Verbindung erhalten, aus der nach der Oxidation mit Silberoxid an Celite, gefolgt von der Reduktion mittels Borhydrid (I. D. JENKINS, J. P. H. VERHEYDEN und J. G. MOFFAT, J. Am. Chem. Soc., 98 (1976) 3346) und Entfernung der Schutzgruppen 37 mg der Titelverbindung gewonnen werden.

Beispiel 2(+)-9ß-(4α-fluor-4ß-hydroxymethylcyclopent-1-yl)guanin

104 mg (0,27 mMol) (±)-9-(4α-Fluor-4ß-jodmethylcyclopent-1-yl)guanin werden in 10 ml Dioxan mit 1 g Silber(II)oxid, 5 ml Essigsäure (50 %) und 0,5 g Natriumacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung filtriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml wäßrigem Dioxan (50 %) gelöst und mit 70 mg Natriumborhydrid behandelt. Nach 1 Stunde wird die Lösung mit Essigsäure versetzt, anschließend mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm, MERCK) mit Chloroform (7 % Methanol) als Elutionsmittel gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen werden 19,5 mg der Titelverbindung isoliert.

MS (70 eV): m/z 267 (M⁺).

Beispiel 3(+)-1ß-(3α-Fluor-4ß-hydroxymethylcyclopent-1-yl)5-methylcytosin

2 mMol (±)-1ß-(3ß-Hydroxy-4ß-trityloxymethylcyclopent-1-yl)5-methylcytosin werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 3,5 mMol DAST versetzt. Das Reaktionsgemisch verbleibt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit Bicarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml 80 %iger Essigsäure für 3 Stunden auf 90 °C erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel 40 (0,063 - 0,2 mm, Merck) mit Chloroform (5 % Methanol) säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 47 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 4(+)-1ß-(4ß-Fluormethylcyclopent-1-yl)thymin

304 mg (±)-1ß-(4ß-p-Toluolsulfonyloxymethylcyclopent-1-yl)thymin werden in 30 ml Acetonitril gelöst und mit 1 g Tetra-butylammoniumfluorid versetzt. Das Reaktionsgemisch verbleibt 48 Stunden bei Raumtemperatur, danach werden 100 ml Wasser hinzugefügt, und die Lösung wird über eine Kationen-

austauschersäule (DOWEX W x 8, H^+ -Form) geschickt. Das saure Eluat wird in einer wässrigen Calciumcarbonatlösung aufgefangen und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der resultierende Rückstand wird an Kieselgel 40 (0,063 - 0,2 mm) säulenchromatographisch mit Chloroform (1 % Methanol) als Elutionsmittel gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen werden 41 mg ($\pm$)-1 β -(4 β -Fluormethyl-1-cyclopentyl)thymine erhalten.
m/z: 226 (M^+).

Beispiel 5

2,3'-Anhydro-1-(5-desoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)thymine

Zu einer Suspension von 1 g (4,1 mMol) 5'-Desoxy-5'-fluor-thymidine (K. Kowollik, K. Gaertner, G. Etzold und P. Langen, Carbohyd. Res., 1970, 12, 301) in 100 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0,7 ml DAST unter Rühren hinzugefügt. Nach 90 Minuten ist das Ausgangsnucleosid völlig umgewandelt. Die Reaktionslösung wird mit Natriumbicarbonat neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird i. Vak. (P_2O_5) getrocknet und ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen verwendet.

MS: m/z 223 (Molpeak, $C_{10}H_{11}N_2O_3F$).

Beispiel 6

1-(3-Azido-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-thymine

670 mg (3 mMol) der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in 25 ml DMF mit 1,95 g (30 mMol) Natriumazid unter Rühren 12 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel G (0,063 - 0,2 mm, Merck) mit Chloroform (2 % Methanol) säulenchromatographisch getrennt. Aus den entsprechenden Fraktionen wird nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Rückstand erhalten, der aus Isopropanol/Essigester kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol werden 476 mg (Ausbeute 59 %) 1-(3-Azido-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine isoliert. F. 195 °C.

MS: m/z 269 (M^+ , $C_{10}H_{12}N_5O_3F$),

144 (Zuckerrest, $C_5H_7N_3OF$),

126 (Base + H, $C_5H_6N_2O_2$).

UV (Methanol): $\lambda_{\max} 263,8 \text{ nm}$ (ϵ 12630).

Beispiel 7

4-Amino-1-(3-Azido-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)5-methyl-(1H)pyrimidin-2-on

880 mg (3,27 mMol) 1-(3-Azido-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymidin werden in 35 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 1,55 ml (9,5 mMol) Phosphorsäuremono-(4-chlorphenylester)-dichlorid und 940 mg (16,6 mMol) Triazol versetzt (WING L. SUNG, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 1084). Das Reaktionsgemisch verbleibt 5 Tage bei Raumtemperatur. Anschließend werden 100 ml Dioxan und 135 ml wäßriger Ammoniaklösung (25 %) hinzugefügt. Nach 12 Stunden wird die Lösung i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der dunkelbraune Rückstand wird mittels DOWEX W x 8 (100 ml, H^+ -Form) fraktioniert. Es wird mit Wasser (350 ml) und anschließend mit wäßrigem Ammoniak (3 %; 500 ml) eluiert. Die ammoniakhaltige Fraktion wird zur Trockne eingeeengt und der resultierende Rückstand an Celite (200 ml) mit der oberen Phase des Gemisches Essigester/Isopropanol/Wasser (4/1/2) als Elutionsmittel säulenchromatographisch getrennt. Aus den entsprechenden Fraktionen wird die Titelverbindung kristallin erhalten und aus Methanol umkristallisiert. F. 116 - 118 °C

MS: m/z 268 (M^+),

144 (Zuckerrest, $C_5H_7N_3F$),

125 (Base + H, $C_5H_6N_3O$)

UV (Methanol): pH 7, $\lambda_{\max} = 278 \text{ nm}$ (ϵ 7800).

Beispiel 8

9-(3-Azido-5-fluor-2,3,5-tri-desoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)adenin

1 g (3,6 mMol) 9-(3-Azido-2,3-didesoxy- β -D-ribofuranosyl)-adenin (M. IMAZAWA and F. ECKSTEIN, J. Org. Chem., 43 (1978) 3044) wird in 50 ml Dichlormethan suspendiert und unter Rühren mit 10 mMol DAST versetzt. Das Reaktionsgemisch verbleibt für 4 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die mit wäßrigem Bicarbonat neutralisierte Lösung zur Trockne eingeeengt und der

erhaltene Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch mit Chloroform (3 % Methanol) als Elutionsmittel gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen werden 173 mg der Titelverbindung isoliert.

MS: m/z 278 (M^+).

Beispiel 9

1-(3-Amino-2,3,5-tridesoxy-5-fluor- β -D-glyceropentofuranosyl)thymin

Eine Lösung von 1-(3-Azido-2,3,5-tridesoxy-5-fluor- β -D-glyceropentofuranosyl)thymin (0,575 g) und Triphenylphosphin (1,706 g) in 25 ml Pyridin verbleibt für 10 Std. unter Rühren bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 13 ml Ethanol und 27 ml 1 N Ammoniaklösung suspendiert. Nach 24 Std. wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt, der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die wäßrige Phase an DOWEX 50 W x 8 (H^+) mit Wasser (300 ml) und 1 N Ammoniaklösung chromatographisch gereinigt. Es werden 265 mg eines Rohproduktes erhalten, das aus Methanol kristallisiert (125 mg).

F. 198-199°C.

MS: m/z 243 (M^+),

126 (Base + H),

118 (Zuckerrest, C_5H_9NOF).

Beispiel 10

1-(2,3,5-Tridesoxy-3-fluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymin

1-(2,3,5-Tridesoxy-3-fluor-5-jod- β -D-glycero-pentofuranosyl)-thymin (0,87 g) wird in einem Gemisch von 40 ml Wasser, 80 ml Methanol und 20 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wird mit Ammoniaklösung auf pH 10 gebracht und mit 3 g Pd/BaSO₄ (5 %) hydrogenolytisch behandelt. Nach 3 Std. wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm, Merck) mit Chloroform (1 % Methanol) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen werden 390 mg der Titelverbindung erhalten.

F. 159 - 161,5 °C.

Beispiel 111-(2,3,5-Tridesoxy-3,5-difluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)-5-methylcytosin

1-(2,3,5-Tridesoxy-3,5-difluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine (0,88 g), Triazol (0,5 g) und 4-Chlorphenyldichlorphosphat (0,86 ml) werden in 25 ml Pyridin gelöst und verbleiben 5 Tage bei Raumtemperatur. Anschließend werden 40 ml Dioxan/ NH_4OH Konz. (3/1) addiert, und das Gemisch verbleibt für weitere 24 Std. bei Raumtemperatur. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm) mit Chloroform (2% Methanol) als Elutionsmittel gereinigt. Es werden aus i-Propanol 430 mg der Titelverbindung kristallin erhalten.

F. 90 - 94 °C.

Beispiel 121-(3-Chlor-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-5-methylcytosin

Ein Gemisch von 0,49 1-(3-Chlor-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine, 0,37 g Triazol und 0,8 ml 4-Chlorphenyldichlorphosphat in 10 ml Pyridin verbleibt für 1 Woche bei Raumtemperatur. Danach werden 30 ml Dioxan und 30 ml konzentrierte Ammoniaklösung addiert. Nach 10 Std. wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand an DOWEX W x 8 (H^+ -Form) mit Wasser (1 l) ml 0,5 %iger Ammoniaklösung (0,5 l) und 1 %iger Ammoniaklösung (0,3 l) getrennt. Aus dem entsprechenden Elutionsvolumen werden 150 mg der Titelverbindung erhalten, die aus Isopropanol umkristallisiert werden.

F. 107 - 109 °C.

MS; m/z 261 (M^+).

Beispiel 131-(3-Chlor-5-fluor-2,3,5-tridesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)thymine

1g 1-(2,5-Didesoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)thymine und 0,7 ml Diethylaminoschwefelfluorid werden in 100 ml Dichlormethan für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Neutralisieren mit NaHCO_3 -Lösung wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml Dioxan suspendiert, mit 5 ml einer

0,4 N HCl-haltigen Dioxanlösung versetzt und verbleibt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird i.Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm) mit Chloroform (2 % Methanol) gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen werden 0,49 g der Titelverbindung erhalten.

F. 157 - 158 °C (Methanol).

MS: m/z 262 (M^+).

Beispiel 14

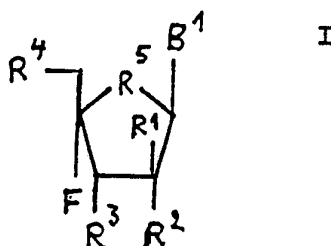
1-(5-Fluor-2,3,5-tridesoxy-3-rhodano- β -D-glycero-pentofurano-syl)thymin

1-(2,5-Didesoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)thymin (1 g, 4 mmol) wird in 100 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0,7 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2 g fein gepulvertem Kaliumrhodanid, 0,2 g 18-Crown-6 und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 10 Std. auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der dunkelbraune Rückstand an Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm, Merck) mit Chloroform (0,5 l) und Chloroform (2 % Methanol; 0,9 l) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen wird die Titelverbindung als nichtkristallines Material erhalten.

MS: m/z 285 (M^+).

Patentansprüche

1. Pyrimidin- und Purinnucleoside der allgemeinen Formel I,



worin

B^1 = Thymin, Uracil, 5-Halogenuracil, 5-Azidouracil, 5-Hydroxymethyluracil, 5-Formyluracil, 5-Ethyluracil, 5-Chlorethyluracil;

Cytosin, 5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin, 5-Formylcytosin, 5-Ethylcytosin;

Adenin, 2-Fluoradenin, 2-Chloradenin, N6-Dialkyladenin (C_1 - C_3), 8-Azaadenin, 6-Mercaptopurin;

Guanin, 6-Chlorguanin, 6-Thioguanin, 6-Methoxyguanin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaguanin,

R^1, R^2 = H, OH; außer wenn R^1 = OH, dann ist $R^2 \neq$ OH,

R^3 = H, OH, F, N_3 , NH_2 ,

R^4 = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxycarbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat bzw. eine andere Schutzgruppe, die in einer Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann, und

R^5 = O, C bedeuten,

wobei $R^5 \neq$ C ist, wenn

a) B^1 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin, Guanin und

R^1, R^2, R^3 = H und

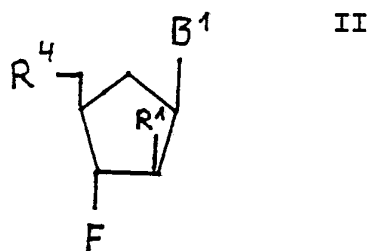
R^4 = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, O-Alkoxycarbonyl, Mono-, Di-, Triphosphat ist oder wenn

b) B^1 = Adenin, Guanin und

R^1, R^2 = H, R^3 = OH und

R^4 = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, O-Alkoxycarbonyl, Mono-, Di-, Triphosphat ist.

2. Pyrimidin- und Purinnucleoside der allgemeinen Formel II,



worin

B^1 , R^1 und R^4 o. g. Bedeutung haben,

außer wenn

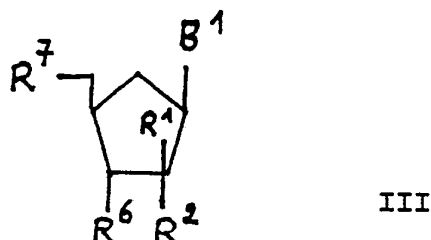
B^1 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin oder Guanin und

R^1 = H bedeuten,

dann ist

$R^4 \neq$ OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, -O-Alkoxycarbonyl, Mono-, Di-, Triphosphat.

3. Pyrimidin- und Purinnucleoside der allgemeinen Formel III,



worin

B^1 , R^1 und R^3 die o. g. Bedeutung haben und

R^6 , R^7 = H, F, Cl, Br, NH_2 , N_3 , SCN, Phosphonat, Phosphoamid sind.

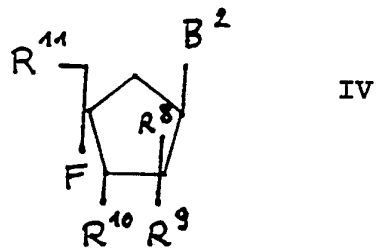
4. 1-(4-Fluor- β -D-arabinofuranosyl)cytosin (I)

5. 1-(2-Desoxy-4-fluor- β -D-ribofuranosyl)thymin (I)

6. 1-(2-Desoxy-4-fluor- β -D-ribofuranosyl)guanin (I)

7. 9-(2,3-Didesoxy-4-fluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)-adenin (I)

8. 1-(2,3-Didesoxy-3,4-difluor- β -D-ribofuranosyl)guanin (I)
9. 1-(2,3-Didesoxy-4-fluor- β -D-glycero-pentofuranosyl)cytosin (I)
10. ($\pm$)-1 β -(3- α -Fluor-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)5-methylcytosin (II)
11. ($\pm$)-9 β -(3- α -Fluor-4 β -hydroxymethylcyclopent-1-yl)2,6-diaminopurin (II)
12. ($\pm$)-1 β -(3- α -Azido-4 β -fluormethylcyclopent-1-yl)thymin (III)
13. ($\pm$)-1 β -(3- α -Amino-4 β -chlormethylcyclopent-1-yl)thymin (III)
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet dadurch, daß man
 - zur Herstellung der Verbindungen der Formel I die geschützten bzw. ungeschützten 5'-Desoxy-5'-jod-4'-fluorderivate oder die ($\pm$)-4 α -Fluor-4 β jodmethylcyclopent-1-yl-derivate, mit Silber-(II)oxid oxidiert, die Produkte anschließend mit Borhydrid reduziert und die gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen entfernt,
 - zur Herstellung der Verbindungen der Formel II zunächst die jeweiligen, gegebenenfalls geschützten 3 β -Hydroxycyclopent-1-yl-derivate der entsprechenden Heterocyclen mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) behandelt und anschließend die vorhandenen Schutzgruppen entfernt,
 - zur Herstellung der Verbindungen der Formel III Sulfonyloxy- bzw. andere Gruppen in den entsprechenden, gegebenenfalls geschützten Cyclopent-1-yl-derivaten der jeweiligen Heterocyclen durch entsprechende Nucleophile substituiert und gegebenenfalls die neu eingeführten Substituenten durch nachfolgende Reaktionen, wie durch Hydrogenolyse, abwandelt und die gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen abspaltet.
15. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin

B^2 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin, Guanin und

R^8 , R^9 und R^{10} = H oder

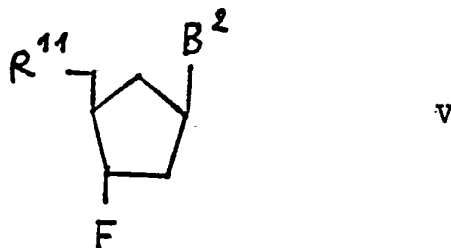
B^2 = Adenin, Guanin und

R^8 , R^9 = H und R^{10} = OH und

R^{11} = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl und Alkoxycarbonyl, Mono-, Di-, Triphosphat

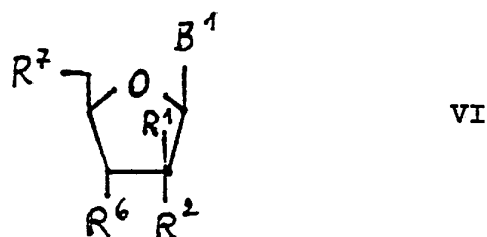
bedeuten,

Verbindungen der allgemeinen Formel V,



worin B^2 und R^{11} die o. g. Bedeutung haben,

und Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



worin B^1 , R^1 , R^2 , R^6 und R^7 die o. g. Bedeutung haben,

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch Hepatitis B-Viren verursachten Infektionen, insbesondere in der Humanmedizin.

16. Pharmazeutische Zubereitung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch Hepatitis B-Viren verursachten Infektionen, gekennzeichnet durch mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formeln I und/oder II und/oder III und/oder

Iund/ oder V und/oder VI nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und 15 als Wirkstoffe neben üblichen galenischen Hilfs-, Träger- und/oder Verdünnungsmitteln.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 13 und der Verbindungen der allgemeinen Formel VI, außer wenn

B^1 = Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin, Guanin und

R^1, R^2 = H

R^6 = F, NH_2 , N_3 und

R^7 = Phosphonat bzw.

B^1 = Adenin,

R^1 = H, R^2 = OH, R^6 = F und

R^7 = NH_2 bedeuten,

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch HIV (human immunodeficiency virus) verursachten Infektionen.

18. Pharmazeutische Zubereitung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch HIV verursachte Infektionen, gekennzeichnet durch mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formeln I und/oder II und/oder III nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 17 als Wirkstoffe neben üblichen galenischen Hilfs-, Träger- und/oder Verdünnungsmitteln.