

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

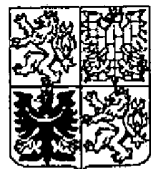
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1267-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 10. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.10.96,
23.04.97, 12.08.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/028586, 97/043974,
97/055487**

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/18387**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/16184**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 19/01
C 07 H 19/02
C 07 H 19/04
C 07 H 19/24
A 61 K 31/70

(71) Přihlášovatel:

ICN PHARMACEUTICALS, Costa Mesa, CA,
US;

(72) Původce:

Wang Guangyi, Irvine, CA, US;

Tam Robert, Irvine, CA, US;

Avertt Deveron, Irvine, CA, US;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

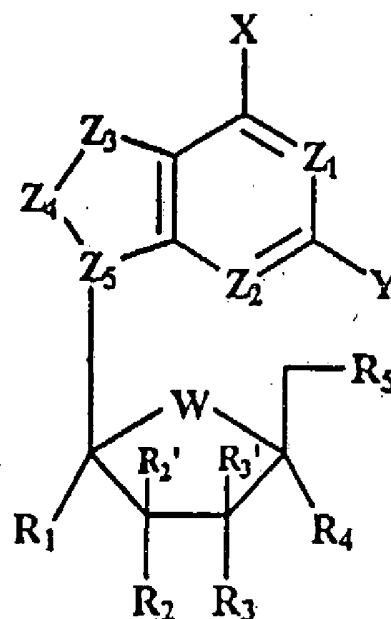
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Purinové L-nukleosidy a jejich analogy
a farmaceutické prostředky, které je
obsahují**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂ a R₃ jsou H, OH, NH₂, halogen, N₃, -CN, -NHNH₂, -NHOH, CHO, popřípadě substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, aralkyl, -OH, -NH₂, -SH, -COOH či -CONH₂, W je O, S, CH₂ nebo Se, Z₁ a Z₂ jsou N nebo CH, Z₃, Z₄ a Z₅ jsou -CR-, -NR-, -O-, -S-, -Se-, -C=O, -C=S, -S=O, -CR=CT-, -CR=N- a -N=N-, kde R je H, halogen, N₃, -CN, -NHNH₂, -NHOH, -NO₂, CHO, CONH₂, -C/O/-NH₂, -C/S/-NH₂, -C/NH/-NH₂, -C/NOH/-NH₂, =O, =NH, =NOH, =NR, popřípadě substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, aralkyl, -OH, -NH₂, -SH či -COOH, chemická vazba mezi Z₃ a Z₄ nebo Z₄ a Z₅ je vybrána z C-C, C=C, C-N, C=N, N-N, N=N, C-S a N-S, X a Y jsou H, OH, NH₂, halogen, N₃, -S-NH₂, -S/O/-NH₂, -S/O₂/-NH₂, -CN, -NHNH₂, -NHOH, popřípadě substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, aralkyl, -OH, -NH₂, -SH, -COOH či -CONH₂. Sloučeniny I, jejich farmaceutiky přijatelné estery a soli lze použít ve farmaceutických prostředcích k lé-

čení infekcí, napadení škůdci, neoplasmů a autoimunitních onemocnění. Lze je rovněž použít k modulaci imunitního systému, včetně modulace Th1 a Th2.



CZ 1267-99 A3

12.04.99

Purinové L-nukleosidy a jejich analogy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká purinových L-nukleosidů a jejich analogů, farmaceutických prostředků, které je obsahují, a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

V posledních několika desetiletích bylo vloženo mnoho úsilí do výzkumu možných využití analogů D-nukleosidů jako antivirových činidel. Některé z těchto prací byly úspěšné a v současné době je řada analogů nukleosidů k dispozici na trhu jako antivirová léčiva, včetně inhibitorů reversní transkriptasy viru HIV (AZT, ddI, ddC, d4t a 3TC).

Řada analogů purinových D-nukleosidů byla rovněž zkoumána při hledání imunomodulátorů. Bylo například zjištěno, že analogy guanosinu se substituenty v polohách 7 nebo/a 8 stimulují imunitní systém (přehled viz: Weigle, W. O. CRC Crit. Rev. Immunol. 1987, 7, 285; Lin a kol. J. Med. Chem. 1985, 28, 1194 - 1198; Reitz a kol. J. Med. Chem. 1994, 37, 3561 - 3578; Michael a kol. J. Med. Chem. 1993, 36 3431 - 3436). Bylo rovněž zjištěno, že určité 3- β -D-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidiny vykazují významnou imunoaktivitu, včetně vlivu na proliferaci myších slezinných buněk a aktivity *in vivo* proti viru SFV (Semliki Forest virus) (Nagahara a kol. J. Med. Chem. 1990, 33, 407 - 415; Robins a kol., patent USA č. 5041426). V jiném výzkumu bylo zjištěno, že 7-deazaguanosin a jeho analogy vykazují antivirovou účinnost u myši proti řadě RNA-virů, ačkoli tyto sloučeniny postrádají antivirové vlastnosti v buněčné kultuře. 3-deazaguaninové nukleosidy a nukleotidy rovněž vykazují značně široké spektrum antivirové účinnosti proti určitým DNA- a

RNA-virům (Revankar a kol. J. Med. Chem. 1984, 27, 1389 - 1396). Určité 7- a 9-deazaguaninové C-nukleosidy vykazují schopnost chránit myši proti letální reakci na SFV (Girgis a kol. J. Med. Chem. 1990, 33, 2750 - 2755). Některé 6-sulfenamidové a 6-sulfinamidové purinové nukleosidy vykazují výraznou protinádorovou účinnost (Robins a kol., patent USA č. 4328336). Určité pyrimido[5,4-D]pyrimidinové nukleosidy byly účinné při léčení proti L1210 u myši BDF1 (Robins a kol., patent USA 5041542), a bylo naznačeno, že antivirová a protinádorová účinnost výše uvedených nukleosidů je důsledkem jejich role jako imunomodulátorů (Bonnet a kol. J. Med. Chem. 1993, 36 635 - 653).

Jeden z možných cílů imunomodulace zahrnuje stimulaci nebo supresi lymfokinů Th1 a Th2. Buňky typu 1 (Th1) produkují interleukin 2 (IL-2), nádorový nekrotický faktor (tumor necrosis factor, TNF α) a interferon gama (IFN γ) a jsou zodpovědné v první řadě za buňkami zprostředkovanou imunitu, jako je hypersenzitivita pozdního typu a antivirová imunita. Buňky typu 2 (Th2) produkují interleukiny, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 a IL-13 a podílejí se v první řadě na humorálních imunitních odpovědích, jako jsou reakce pozorované v odpovědi na alergen, například přesmyk isotypů protilátek IgE a IgG4 (Mosmann, 1989, Annu Rev Immunol, 7: 145 - 173). Dále bylo zjištěno, že analogy D-guanosinu vykazují různé účinky na lymfokiny IL-1, IL-6, IFN α a TNF α (nepřímo) *in vitro* (Goodman, 1988, Int J Immunopharmacol, 10, 579 - 588) a *in vivo* (Smee a kol., 1991, Antiviral Res 15: 229). Nicméně analogy D-guanosinu, jako 7-thio-8-oxoguanosin, nebyly účinné při modulaci cytokinů typu 1 nebo typu 2 přímo v T-buňkách, nebo tato jejich schopnost nebyla popsána.

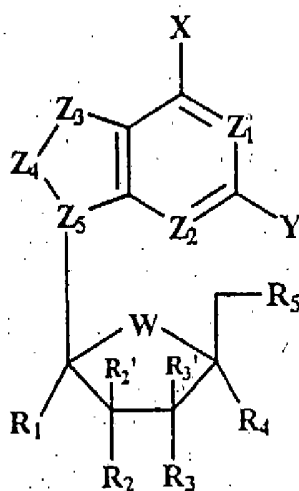
Zůstává tedy potřeba nalézt nové analogy L-nukleosidů, včetně nových analogů purinových L-nukleosidů. Zejména je potřeba nalézt nové purinové L-nukleosidy vykazující imunomodulační účinnost, a zejména nové purinové L-nukleosidy

dy, které modulují aktivitu Th1 a Th2.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových purinových L-nukleosidů, jejich terapeutických použití a jejich syntézy.

Podle jednoho provedení vynález popisuje analogy purinových L-nukleosidů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

symbolsy R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2' a R_3' jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, CHO , $COOR'$ a $CONR'_2$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR''$, NO_2 , $-NR''_2$, SR'' , $-NHNH_2$, $-NHOH$, $COOR''$ a $CONR''_2$, a kde symbolsy R' a R'' znaменají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu,

W představuje atom kyslíku, atom síry, methylenovou

skupinu nebo atom selenu,
 symboly Z_1 a Z_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom uhlíku a skupinu CH,
 symboly Z_3 , Z_4 a Z_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího skupiny $-CR-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-Se-$, $-C=O$, $-C=S$, $-S=O$, $-CR=CR-$, $-CR=N-$ a $-N=N-$, kde R je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-NO_2$, CHO , $COOR'$, $CONH_2$, $-C(O)-NH_2$, $-C(S)-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-C(NOH)-NH_2$, $=O$, $=NH$, $=NOH$, $=NR$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $COOR''$, $CONR''_2$, $-OR''$, $-NR''_2$, SR'' , $-NHNH_2$, $-NHOH$ a $-NO_2$, a kde symboly R' a R'' znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou, aralkylovou, acetylovou, acylovou nebo sulfonylovou skupinu,

chemická vazba mezi symboly Z_3 a Z_4 nebo Z_4 a Z_5 je vybrána ze souboru zahrnujícího C-C, C=C, C-N, C=N, N-N, N=N, C-S a N-S,

symboly X a Y jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-S-NH_2$, $-S(O)-NH_2$, $-S(O_2)-NH_2$, $-CN$, $-COOR'$, $-CONR'_2$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR''$, NO_2 , $-NR''_2$, SR'' ,

10.04.99

-NHNH₂ a -NHOH, a kde symboly R' a R" znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu.

Podle dalšího provedení vynálezu se popisuje farmaceutický prostředek, který obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, nebo jejího farmaceuticky přijatelného esteru nebo soli, ve směsi s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

Sloučeniny obecného vzorce I se používají k léčení různých stavů, u kterých dochází k pozitivní odpovědi na podání těchto sloučenin, a to ve formě libovolných formulací a podle libovolného protokolu, kterým se dosáhne pozitivní odpovědi. Mimo jiné se předpokládá, že sloučeniny obecného vzorce I lze použít k léčení infekcí, napadení škůdci, rakoviny, nádorů nebo jiných novotvarů, nebo autoimunitních onemocnění.

Popis obrázků

Obrázky 1 - 6 (schémata 1 - 6) znázorňují stupně chemických syntéz, které lze použít k syntéze sloučenin podle vynálezu. Odkazy na schémata týkající se syntézy konkrétních sloučenin jsou uváděny níže v příkladech.

Obrázek 7 je grafickým znázorněním účinků konkrétních analogů L-guanosinu uvedených v příkladech na Th1 a Th2 (cytokiny typu 1 / typu 2).

Podrobný popis vynálezu

Termíny používané v tomto textu mají následující významy:

Termín "nukleosid" označuje sloučeninu, kterou tvoří libovolný pentosový nebo modifikovaný pentosový zbytek navázaný v konkrétní poloze na heterocyklus nebo v poloze,

kde je tato vazba přítomna v přírodních molekulách, na purin (v poloze 9) nebo pyrimidin (v poloze 1) nebo v ekvivalentní poloze na jejich analog.

Termín "nukleotid" označuje nukleosid esterifikovaný v poloze 5 kyselinou fosforečnou.

Termín "heterocyklus" označuje jednovazný nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruh, který v kruhu obsahuje alespoň jeden heteroatom, jako atom dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž tento kruh může být v každé z poloh, ve kterých je možná substituce, popřípadě substituován, přičemž substituenty v jednotlivých polohách jsou navzájem nezávislé a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího například hydroxyskupinu, oxoskupinu, aminoskupinu, aminoskupinu, nižší alkylové skupiny, brom, chlor a kyanoskupinu. Do této skupiny látek patří i puriny a pyrimidiny.

Termín "purin" označuje dusíkaté bicyklické heterocykly.

Termín "pyrimidin" označuje dusíkaté monocyklické heterocykly.

Termín "D-nukleosidy", jak je používán v tomto textu, označuje nukleosidy, které obsahují jako cukerný zbytek zbytek D-ribosy (například adenosin).

Termín "L-nukleosidy", jak je používán v tomto textu, označuje nukleosidy, které obsahují jako cukerný zbytek zbytek L-ribosy.

Termín "L-konfigurace" je v tomto textu používán k označení chemické konfigurace ribofuranosylového zbytku sloučenin podle vynálezu, který je navázán na nukleotidové báze. L-konfigurace cukerného zbytku sloučenin podle vynálezu kontrastuje s D-konfigurací ribosových cukerných zbytků v přirozeně se vyskytujících nukleosidech, jako je cytidin,

adenosin, thymidin, guanosin a uridin.

Termín "C-nukleosidy" je v tomto textu používán k označení typu vazby, která je vytvořena mezi ribosovým cukerným zbytkem a heterocyklickou bází. V C-nukleosidech tato vazba vychází z polohy C-1 ribosového cukerného zbytku a napojuje se na uhlík heterocyklické báze. Vazba, která se vytváří v C-nukleosidech, je vazba typu uhlík-uhlík.

Termín "N-nukleosidy" je v tomto textu používán k označení typu vazby, která je vytvořena mezi ribosovým cukerným zbytkem a heterocyklickou bází. V N-nukleosidech tato vazba vychází z polohy C-1 ribosového cukerného zbytku a napojuje se na dusík heterocyklické báze. Vazba, která se vytváří v N-nukleosidech, je vazba typu uhlík-dusík.

Termín "chránicí skupina" označuje chemickou skupinu, která je navazována na atom kyslíku nebo dusíku pro zabránění jeho další reakci během derivatizace jiných zbytků v molekule, ve které je tento atom kyslíku nebo dusíku přítomen. Odborníkům v oboru organické syntézy je dobře známá rozsáhlá řada chránicích skupin pro kyslík a dusík.

Termín "nižší alkyl" nebo "nižší alkylová skupina" označuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, terc.butyl, isobutyl nebo n-hexyl. Jako příklady významů tohoto termínu lze dále uvést cyklické, rozvětvené nebo přímé řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku.

Termín "aryl" nebo "arylová skupina" označuje jednovazný nenasycený aromatický karbocyklický zbytek obsahující jeden kruh (například fenyl) nebo dva kondenzované kruhy (například naftyl), který může být popřípadě substituován hydroxylem, nižším alkylem, chlorem nebo/a kyanoskupinou.

Termín "heterocyklus" označuje jednovazný nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruh, který v kruhu obsahuje alespoň

jeden heteroatom, jako atom dusíku, kyslíku, síry, selenu nebo fosforu, přičemž tento kruh může být v každé z poloh, ve kterých je možná substituce, popřípadě substituován nebo nesubstituován, přičemž substituenty v jednotlivých polohách jsou navzájem nezávislé a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího například hydroxyskupinu, oxoskupinu, aminoskupinu, aminoskupinu, nižší alkylové skupiny, brom, chlor a kyanoskupinu.

Termín "monocyklický" se týká jednovazného nasyceného karbocyklického kruhu, který v kruhu obsahuje alespoň jeden heteroatom, jako atom dusíku, kyslíku, síry, selenu nebo fosforu, přičemž tento kruh může být v každé z poloh, ve kterých je možná substituce, popřípadě substituován, přičemž substituenty v jednotlivých polohách jsou navzájem nezávislé a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího cukerné zbytky a jakékoli další skupiny, jako je brom, chlor nebo/a kyanoskupina, a přičemž monocyklický kruhový systém je popřípadě aromatický (například thymidin; 1-(2'-deoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymín).

Termín "imunomodulátory" označuje přírodní nebo syntetické produkty schopné modifikovat normální nebo narušený imunitní systém pomocí stimulace nebo suprese.

Termín "účinné množství" označuje takové množství sloučeniny obecného vzorce I, které vrací imunitní funkci na normální úroveň, nebo zvyšuje imunitní funkci nad normální úroveň pro eliminaci infekce.

Sloučeniny obecných vzorců I a I-A až I-F mohou obsahovat více center asymetrie. V souladu s tím lze tyto sloučeniny připravit buď v opticky aktivní formě nebo jako racemickou směs. Vynález ve svém rozsahu zahrnuje jednotlivé optické isomery a jejich neracemické směsi, jakož i racemické formy sloučenin obecného vzorce I.

Symbolsy " α " a " β " označují specifickou stereochemickou

konfiguraci substituentu na asymetrickém atomu uhlíku v chemické struktuře, jak je nakreslena. Všechny zde popsáné sloučeniny jsou v L-furanosylové konfiguraci.

Termín "enantiomery" označuje pár stereoisomerů, které jsou navzájem nepřekrývajícími se zrcadlovými obrazy. Směs páru enantiomerů v poměru 1 : 1 je "racemická" směs.

Termín "isomery" označuje různé sloučeniny, které mají stejný vzorec.

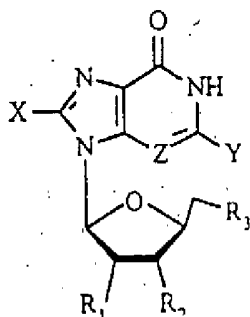
"Stereoisomery" jsou isomery, které se liší pouze tím, jak jsou atomy uspořádány v prostoru.

"Farmaceuticky přijatelnými solemi" mohou být jakékoli soli odvozené od anorganických a organických kyselin nebo bází.

Sloučeniny

Sloučeniny podle vynálezu jsou obecně popsány obecným vzorcem I. Existuje však několik podskupin sloučenin, které jsou zvláště zajímavé, včetně sloučenin níže uvedených obecných vzorců I-A až I-F.

Sloučeniny obecného vzorce I-A jsou 8-substituované α - nebo β -L-guanosinové analogy následující struktury:



(I-A)

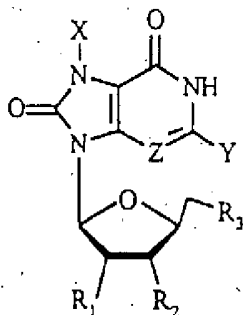
kde

X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR$ a

12.04.99

- L-A, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku a skupiny -OR', -SR', -NR₂', -NHNHNR'₂', -CHO, -COOR' a -CONR'₂, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu -COCF₃,
- Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N₃, -CN, -OR, -SR a -NR₂, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
- Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH, a
- zbytky R₁, R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu -OP(O₂)OH.

Sloučeniny obecného vzorce I-B jsou 7-substituované 8-oxo- α - nebo β -L-guanosinové analogy následující struktury:



(I-B)

kde

- X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, skupiny -NH₂, -CHO, -COOR a -L-A, přičemž R je

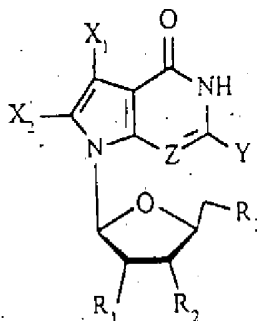
vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, chloru, bromu a jodu a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, N_3 , $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR'$ a $-CN$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-COCF_3$,

Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH, a

zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

Sloučeniny obecného vzorce I-C jsou 7-deaza-7,8- mono nebo disubstituované α - nebo β -L-guanosinové analogy následující struktury:



(I-C)

kde

X_1 a X_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru,

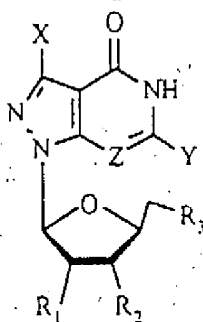
chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR$ a $-L-A$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNR'_2$, $-CHO$, $-COOR'$ a $-CONR'_2$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-COCF_3$,

Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R , atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH , a

zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoxyloxy skupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

Sloučeniny obecného vzorce I-D jsou 7-deaza-8-aza-7-substituované α - nebo β -L-guanosinové analogy následující struktury:

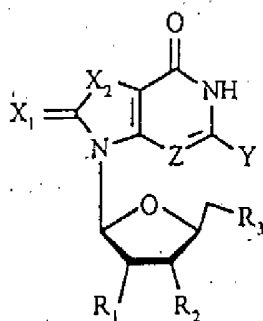


(I-D)

kde

- X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR$ a $-L-A$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNR'_2$, $-CHO$, $-COOR'$ a $-CONR'_2$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-COCF_3$,
- Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
- Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH, a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

Sloučeniny obecného vzorce I-E jsou thiazolo[4,5-d]pyrimidinové α - nebo β -L-nukleosidy následující struktury:



(I-E)

kde

X_1 představuje atom kyslíku, atom síry, skupinu $=NH$, $=NNH_2$, $=NHOH$ nebo $=NR$, kde R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny a acylovou skupinu,

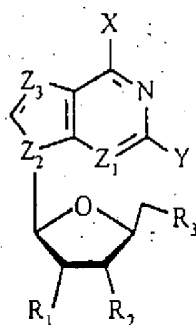
X_2 znamená atom síry, kyslíku nebo selenu,

Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R , atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH , a

zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxykupinu, benzoxykupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

Sloučeniny obecného vzorce I-F jsou β -L-purinové nukleosidy následující struktury:



(I-F)

kde

X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R , skupiny $-SNH_2$, $-S(O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou

skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
zbytky Z_1 , Z_2 a Z_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom uhlíku, atom dusíku a skupinu CH , a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoxyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

Použití

Předpokládá se, že sloučeniny obecných vzorců I a I-A až I-F, tedy sloučeniny podle vynálezu, se budou používat k léčení rozsáhlé řady onemocnění a stavů, ve skutečnosti libovolných stavů, u kterých dochází k pozitivní odpovědi na podání jedné nebo více těchto sloučenin. Mezi jiným se konkrétně předpokládá, že sloučeniny podle vynálezu lze použít k léčení infekcí, napadení škůdci, rakoviny nebo nádoru nebo autoimunitních onemocnění.

Mezi infekce, o kterých se předpokládá že budou léčeny sloučeninami podle vynálezu, patří respirační syncytiální virus (RSV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV), herpes simplex typu 1 a 2, herpes genitalis, herpes keratitis, herpes encephalitis, herpes zoster, virus lidské imunodeficiency (HIV), virus chřipky A, hantann-virus (virus hemoragické horečky), virus lidského papilomu (HPV), spalničky a houbové infekce.

Mezi napadení škůdci, o kterých se má za to, že budou léčena sloučeninami podle vynálezu, patří napadení prvoky,

jakož i napadení hlísty a jinými parazity.

Mezi rakoviny nebo nádory, o kterých se předpokládá, že budou léčeny sloučeninami podle vynálezu, patří rakoviny a nádory způsobené viry, a účinek může zahrnovat inhibici transformace buněk infikovaných virem do neoplastického stavu, inhibici šíření virů z transformovaných buněk do jiných normálních buněk nebo/a zabrzdění růstu buněk transformovaných virem.

Mezi autoimunitní a jiná onemocnění, o kterých se předpokládá, že budou léčena sloučeninami podle vynálezu, patří arthritida, psoriáza, onemocnění střev, juvenilní diabetes, lupus, roztroušená sklerosa, dna a dnová arthritida, revmatická artritida, odmítnutí transplantátů, alergie a astma.

Mezi ještě další předpokládaná použití sloučenin podle vynálezu patří jejich použití jako meziproduktů k chemické syntéze jiných analogů nukleosidů nebo nukleotidů, které jsou zase vhodné jako terapeutická činidla nebo pro jiné účely.

Způsob léčení savce zahrnuje podání terapeuticky nebo/a profylakticky účinného množství léčiva obsahujícího sloučeninu podle vynálezu. Účinek přitom může spočívat v modulaci určité části savčího imunitního systému, zejména modulaci lymfokinů Th1 a Th2. Pokud dochází k modulaci lymfokinů Th1 a Th2, předpokládá se, že tato modulace může zahrnovat stimulaci jak Th1 tak Th2, supresi jak Th1 tak Th2, stimulaci buď Th1 nebo Th2 a supresi druhého z nich, nebo může jít o bimodální modulaci, při které k jednomu účinku na Th1/Th2 (jako je generalizovaná suprese) dochází při nízké koncentraci, zatímco při vysoké koncentraci dochází k jinému účinku (jako je stimulace buď Th1 nebo Th2 a suprese druhého z nich).

Obecně jsou nejvýhodnějšími použitími podle vynálezu použití, při kterých jsou účinné sloučeniny relativně méně

cytotoxické pro necílové hostitelské buňky a relativně více účinné proti cílovým buňkám. Z tohoto hlediska může být rovněž výhodně, že L-nukleosidy mohou vykazovat zvýšenou stabilitu ve srovnání s D-nukleosidy, což může mít za následek lepší farmakokinetické vlastnosti. Důvodem zde může být, že L-nukleosidy nemusí být rozpoznávány enzymy, a mohou tudíž vykazovat delší poločas rozkladu.

Předpokládá se, že sloučeniny podle vynálezu budou podávány v libovolné vhodné farmaceutické formulaci a za libovolného vhodného protokolu. Podání tedy může být prováděno orálně, parenterálně (včetně subkutánních injekcí, intravenosního podání, intramuskulárního podání, pomocí intrasternálních injekčních nebo infusních technik), pomocí inhalace spraye, nebo též rektálně, místně atd., a ve formě formulací, které obsahují běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvanty a pomocné látky.

Předpokládá se například, že sloučeniny podle vynálezu lze formulovat jako směs s farmaceuticky přijatelným nosičem. Sloučeniny podle vynálezu lze podávat například orálně ve formě farmakologicky přijatelných solí. Jelikož sloučeniny podle vynálezu jsou většinou rozpustné ve vodě, lze je podávat intravenosně ve fyziologickém roztoku solí (například pufrovaném na pH zhruba 7,2 až 7,5). Pro tento účel lze použít běžné pufrční látky, jako jsou fosforečnany, hydrogenuhličitany nebo citráty. Odborník může samozřejmě modifikovat formulace v rámci vynálezu pro získání řady formulací pro konkrétní způsob podání, aniž by se tím staly prostředky podle vynálezu nestabilními nebo byla narušena jejich terapeutická účinnost. Konkrétně lze modifikace sloučenin podle vynálezu pro zvýšení jejich rozpustnosti ve vodě nebo jiném nosném prostředí snadno provést například drobnými úpravami (vytvoření solí, esterifikace atd.), které jsou v oboru dobře známy. V oboru je rovněž dobře známo jak modifikovat způsob podání a režim dávkování konkrétní

sloučeniny za účelem upravení farmakokinetiky dané sloučeniny pro dosažení maximálního příznivého účinku na pacienty.

V určitých farmaceutických dávkovacích formách je výhodné použít sloučeniny podle vynálezu ve formě profarmak, mezi které patří zejména acylované (acetylované nebo jinak acylované) deriváty, pyridinestery a různé soli sloučenin podle vynálezu. Odborníkovi je známo, jak snadno modifikovat sloučeniny podle vynálezu do formy profarmak pro usnadnění dodání účinných sloučenin na cílové místo v hostitelském organismu nebo pacientovi. Odborník rovněž tam, kde to lze, využije výhodných farmakokinetických vlastností profarmak při dodávání sloučenin podle vynálezu na cílové místo v hostitelském organismu nebo pacientovi pro maximalizaci požadovaného účinku sloučeniny.

Kromě toho lze sloučeniny podle vynálezu podávat samotné nebo v kombinaci s jinými činidly pro léčení výše uvedených infekcí nebo stavů. Kombinační terapie podle vynálezu zahrnují podání alespoň jedné sloučeniny podle vynálezu nebo jejího funkčního derivátu a alespoň jedné další farmaceuticky účinné složky. Účinné složky a farmaceuticky účinná činidla lze podávat separátně nebo společně a pokud jsou podávána separátně, lze je podávat současně nebo odděleně v libovolném pořadí. Množství účinných složek a farmaceuticky účinných činidel a vzájemné načasování jejich podávání se vybírá tak, aby se dosáhlo požadovaného kombinovaného terapeutického účinku. Kombinační terapie výhodně zahrnuje podání jedné sloučeniny podle vynálezu nebo jejího fyziologicky funkčního derivátu a jednoho z činidel uvedených níže.

Mezi příklady takových dalších terapeutických činidel patří činidla, která jsou účinná při modulaci imunitního systému nebo souvisejících stavů, jako jsou AZT, 3TC, 8-substituované analogy guanosinu, 2',3'-dideoxynukleosidy, interleukin II, interferony, jako je γ -interferon, tucaresol,

levamisol, isoprinosin a cykloolignany. Určité sloučeniny podle vynálezu mohou být účinné při zvyšování biologické účinnosti určitých činidel tím, že zpomalují metabolismus nebo inaktivaci jiných sloučenin a jako takové se s nimi společně podávají s tímto požadovaným účinkem.

Pokud jde o dávkování, odborníkovi je známo, že terapeuticky účinné množství se mění v závislosti na infekci nebo stavu, který má být léčen, jeho závažnosti, režimu léčení, který má být použit, farmakokinetických vlastnostech použitého činidla, jakož i na konkrétním léčeném pacientovi (zvířeti nebo člověku). Účinné dávky se mohou pohybovat od 1 mg/kg tělesné hmotnosti, nebo méně, do 25 mg/kg tělesné hmotnosti, nebo více. Obecně se terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu v dávkovací formě obvykle pohybuje od trochu méně než zhruba 1 mg/kg do zhruba 25 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, v závislosti na použité sloučenině, léčeném stavu nebo infekci a způsobu podání. Tímto rozmezím dávek se obecně dosáhne účinných koncentrací účinné sloučeniny v krvi v rozmezí od zhruba 0,04 do zhruba 100 mikrogramů na ml krve pacienta. Nicméně se předpokládá, že vhodný režim podávání se vyvine tak, že se podává malé množství a poté se množství zvyšuje buď až se vedlejší účinky stanou příliš nepříznivými nebo až se dosáhne požadovaného účinku.

Podávání účinné sloučeniny může být od kontinuálního (intravenosní infuze) po několik orálních podání denně (například čtyřikrát denně). Mezi způsoby podání patří orální, místní, parenterální, intramuskulární, intravenosní, subkutánní, transdermální (zde může být přítomno činidlo zvyšující penetraci) a bukální podání, podání čípky a další.

Při přípravě farmaceutických prostředků podle vynálezu se výhodně terapeuticky účinné množství jedné nebo více sloučenin podle vynálezu důkladně smísí s farmaceuticky přijatelným nosičem za použití běžných farmaceutických

formulačních postupů pro vytvoření dávky. Nosič lze vybrat z široké řady nosných látek, v závislosti na formě přípravku, který má být podáván, například orálně či parenterálně. Při přípravě farmaceutických prostředků v orální dávkovací formě lze použít libovolné z obvyklých farmaceutických nosných prostředí. Tak v případě kapalných orálních přípravků, jako jsou suspenze, elixiry a roztoky, lze použít vhodné nosiče a pomocné látky, včetně vody, glykolů, olejů, alkoholů, chuťových přísad, konzervačních přísad, barviv a podobně. V případě pevných orálních přípravků, jako jsou prášky, tablety, kapsle, a v případě pevných přípravků jako jsou čípky, lze použít vhodné nosiče a pomocné látky, včetně škrobů, nosičů na bázi sacharidů, jako je dextrosa, manitol, laktosa a podobné nosiče, ředidel, granulačních činidel, maziv, pojidel, desintegračních činidel a podobně. Pokud je to žádoucí, mohou být tablety nebo kapsle opatřeny povlakem chránícím účinnou látku před působením žaludečních šťáv nebo upraveny do formy pro postupné uvolňování účinné látky, a to pomocí standardních postupů.

V případě parenterálních formulací bude nosič obvykle obsahovat sterilní vodu nebo vodný roztok chloridu sodného, ačkoli mohou být přítomny i jiné složky, včetně činidel napomáhajících dispergování. Pochopitelně v případě, kdy se používá sterilní voda, která má zůstat sterilní, musí být sterilizovány rovněž prostředky a nosiče. Připravit lze rovněž injikovatelné suspenze, v kterémžto případě lze použít vhodné kapalně nosiče, suspendující činidla a podobně.

Výsledky testů

Devět L-guanosinových derivátů bylo podrobeno *in vitro* testům, jejichž výsledky jsou uvedeny níže. Bylo testováno následujících devět sloučenin:

17316 8-merkapt-L-guanosin

17317 2-amino-9- β -L-ribofuranosýlpurin-6-sulfenamid

- 17318 2-amino-9- β -L-ribofuranosylpurin-6-sulfinamid
17319 2-amino-9- β -L-ribofuranosylpurin-6-sulfonamid
17320 7-deaza-8-aza- β -L-guanosin
17321 7-deaza-8-aza-7-amino- β -L-guanosin
17322 7-deaza-8-aza-7-brom- β -L-guanosin
17323 5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo-[4,3-d]pyrimidin-
-2,7(6H)-dion 34
17324 8-allyloxy- β -L-guanosin

60 ml krve zdravých dárců bylo podrobeno centrifugaci s hustotním gradientem (Ficoll-Hypaque) a poté byly z vrstvy tvořené sraženými leukocyty izolovány monocyty z periferní krve (peripheral blood mononuclear cells; PBMCs). Z těchto monocytů z periferní krve byly poté purifikovány T-buňky za použití reakčního činidla pro izolaci lymfocytů Lymphokwik specifického pro T-buňky (LK-25T, One Lambda, Canoga Park, California, USA). T-buňky, jejichž průměrný výtěžek činil $40 - 60 \times 10^6$, byly poté inkubovány přes noc při teplotě 37°C ve 20 - 30 ml prostředí RPMI-AP5 (medium RPMI-1640 (ICN, Costa Mesa, California, USA) obsahující 20 mM HEPES-pufry, o pH 7,4, 5% autologní plásmy, 1 % L-glutaminu, 1 % penicilinu/streptomycinu a 0,05 % 2-merkaptetoethanolu) pro odstranění jakýchkoli přítomných kontaminujících adherentních buněk. Ve všech pokusech byly T-buňky promyty RPMI-AP5 a poté naneseny na mikrotitrační desky s 96 jamkami v koncentraci 1×10^6 buněk na ml.

T-buňky byly aktivovány přidáním 500 ng ionomycinu a 10 ng forbol-12-myristát-13-acetátu (PMA) (Calbiochem, La Jolla, California, USA) a inkubovány po dobu 48 - 72 hodin při teplotě 37°C . K takto aktivovaným T-buňkám byl bezprostředně po aktivaci, a poté znovu o 24 hodin později, přidán testovaný L-guanosin v množství 0,5 - 50 μM nebo jako kontrola antivirový interferon-alfa (Accurate, Westbury, New York, USA) v množství 250 - 10000 jednotek na ml. T-buňky z každé mikrotitrační desky byly použity pro imunofluorescenční

analýzu a supernatanty pro měření extracelulárních cytokinů. Po aktivaci bylo 900 μ l buněčného supernatantu z každé mikrotitrační desky přeneseno do jiné mikrotitrační desky pro analýzu produkce cytokinů pocházejících z buněk. Buňky byly poté použity v imunofluorescenčních analýzách pro stanovení intracelulárních hladin cytokinů a exprese receptoru cytokinů.

V buněčných supernatantech z každé mikrotitrační desky byly stanoveny koncentrace lidských cytokinů pocházejících z buněk. Aktivací vyvolané změny hladin interleukinu-2 (IL-2) byly stanoveny za použití komerčně dostupné soupravy pro ELISA-test (R & D systems Quantikine kit, Minneapolis, Minnesota, USA) nebo pomocí biologického testu za použití buněčné linie závislé na IL-2, CTLL-2 (ATCC, Rockville, Maryland, USA). Aktivací vyvolané změny hladin interleukinu-4 (IL-4), nádorového nekrotického faktoru (tumor necrosis factor, TNF α), interleukinu-8 (IL-8) (R & D systems Quantikine kit, Minneapolis, Minnesota, USA) a interferonu gama (IFN- γ) (Endogen, Cambridge, Massachusetts, USA) byly stanoveny za použití souprav pro ELISA-test. Všechny výsledky ELISA-testů byly vyjádřeny v pg/ml a výsledek biologického testu na CTLL-2 jako počet pulzů za minutu (cpm), který reprezentuje buněčnou inkorporaci 3 H-thymidinu závislou na IL-2 (ICN, Costa Mesa, California, USA) buňkami CTLL-2.

Výsledky působení každého z devíti výše uvedených analogů L-guanosinu na hladiny IL-2, TNF α , IFN- γ , IL-4 a IL-5 jsou uvedeny na obrázku 7.

Syntéza

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit pomocí syntetických postupů, které jsou o sobě odborníkům dobře známy. Obecně se sloučeniny podle vynálezu syntetizují kondenzací příslušné nukleosidové báze s odpovídajícím cukerným zbytkem za vzniku chráněného L-nukleosidu, ze

12.04.99

kterého se dalším zpracováním a odštěpením chránících skupin, které chrání hydroxylové skupiny cukru, nakonec získá analog nukleosidu, který má požadovaný ribofuranosylový zbytek v L-konfiguraci.

Schéma 1 znázorňuje syntézu určitých 7- a 8-substituovaných L-guanosinových analogů. L-ribosa 1 se methyluje na prvním uhlíku, výsledný produkt 2 se benzoyluje za vzniku sloučeniny 3 a ta se převede na sloučeninu 4 reakcí s acetanhydridem za přítomnosti kyseliny sírové. Reakcí sloučeniny 4 a silylovaného N²-acetylguaninu za přítomnosti trimethylsilyltriflátu (trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu) pomocí běžně používaného postupu (Vorbrüggen a kol., Chem. Ber., 1981, 14, 1234) se získá sloučenina 5. Sloučenina 5 se převede na sloučeninu 6 reakcí s amoniakem v methanolu. Bromací sloučeniny 5 se získá 8-bromderivát 7, který se převede na 8-allyloxyderivát 8 reakcí s allylalkoholem a natriumhydridem. Sloučenina 8 se zahřívá ve směsi vody a methanolu za vzniku 7-allyl-8-oxoderivátu 9, který se hydrogenuje za vzniku 7-propyl-8-oxo-L-guanosinu 10.

Schéma 2 znázorňuje syntézu N²-acetyl-3-deaza-L-guanosinu. 3-deazaguanin 11 (Cook a kol., J. Med. Chem. 1976, 27, 1389) se podrobí reakci s acetanhydridem v pyridinu za vzniku N²-acetyl-3-deazaguaninu 12, který se silyluje a spojí se s 1-acetyl-2,3,5-O-tribenzoyl-L-ribosou za vzniku sloučeniny 13. Odstraněním benzoylové skupiny pomocí amoniaku v methanolu se získá N²-acetyl-3-deaza-L-guanosin 14.

Schéma 3 znázorňuje syntézu 6-merkapt-L-guanosinu a jeho derivátů. N²-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-guanosin 5 se převede reakcí se sulfidem fosforečným (Fox a kol., J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1669) na 6-merkaptoderivát 15, ze kterého se odštěpí chránící skupiny za vzniku 6-merkapt-β-L-guanosinu 16. Reakcí sloučeniny 16 s NH₂-Cl generovaným in situ se připraví sulfenamidový derivát 17. Tento sulfenamidový derivát 17 se oxidaže m-chlorperbenzoovou

kyselinou (MCPBA), na sulfinamid 18 a sulfonamid 19 za použití kontrolovaného množství reakčního činidla (Revankar a kol., J. Med. Chem. 1990, 33, 121).

Schéma 4 znázorňuje syntézu 1- β -L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu a jeho derivátů. Komerčně dostupný 4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin 20 se spojí s chráněnou L-ribosou za vzniku chráněného nukleosidu 21, ze kterého se odstraní chránicí skupiny za vzniku 1- β -L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 22. Podobně se 3-brom-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin 23 (Cottam a kol., J. Med. Chem., 1984, 27, 1119) spojí s L-ribosou za vzniku chráněného nukleosidu 24, ze kterého se odstraní chránicí skupiny za vzniku 3-brom-1- β -L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 25. Reakcí sloučeniny 24 s amoniakem za přítomnosti mědi a chloridu měďného při teplotě 100° C se získá 3-aminoderivát 26.

Schéma 5 znázorňuje syntézu analogů 8-aza-7-deaza- β -L-guanosinu. 3,6-dibrompyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on 27 (Petrie III a kol., J. Med. Chem., 1985, 28, 1010) se spojí s chráněnou L-ribosou za vzniku nukleosidu 28, který se podrobí reakci s amoniakem za vzniku 8-aza-3-brom-7-deaza- β -L-guanosinu 29. Reakcí sloučeniny 28 s amoniakem při teplotě 120° C se získá 3-aminoderivát 30. Hydrogenací sloučeniny 29 za použití palladia na uhlí se získá 8-aza-7-deaza- β -L-guanosin 31.

Schéma 6 znázorňuje syntézu 5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu a jeho analogů. 5-aminothiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(3H,6H)-dion 32 (Baker a kol., J. Chem. Soc. C 1970, 2478) se spojí s chráněnou ribosou za vzniku nukleosidu 33, ze kterého se odstraní chránicí skupiny za vzniku 5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 34. Sloučeninu 33 lze chránit nitrofenethylovou skupinou a poté ji podrobit reakci s butylnitritem a fluorovodíkem v pyridinu za vzniku

fluorovaného derivátu 35. Reakcí sloučeniny 33 s terc.butyl-nitritem (Nagahara a kol., J. Med. Chem. 1990, 33, 407) v tetrahydrofuranu lze nahradit aminoskupinu vodíkem za vzniku sloučeniny 36.

Schéma 7 znázorňuje syntézu 3-deaza-L-guanosinu a jeho derivátů. Imidazolový derivát 37 se silyluje a podrobí reakci se sloučeninou 4 za vzniku sloučeniny 38, ze které se cyklizací získá sloučenina 39. Bromací sloučeniny 39 se získá sloučenina 40.

Sloučeniny popsané ve schématech 1 - 6 jsou analogy β -L-guanosinu. Odpovídající analogy α -L-guanosinu lze připravit podobným způsobem, ale za použití L-ribosy s jinými chránicími skupinami. 1-acetyl-2,3,5-O-tribenzoyl-L-ribofuranosu jako reakční činidlo lze nahradit 1-brom- β -L-ribosovými deriváty, což vede k produkci α -L-nukleosidů jako hlavních produktů.

Následující příklady blíže ilustrují vynález, aniž by však jeho rozsah v jakémkoli směru omezovaly. Tyto příklady mají být široké, nikoli však vyčerpávající. Všechny uvedené příklady byly laboratorně provedeny, laboratorní práce spojené s vynálezem však nebyly na tyto příklady omezeny.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-O-methyl-L-ribofuranosa 2

K roztoku 50 g (0,33 mol) L-(+)-ribosy v 1000 ml methanolu se při teplotě místnosti pomalu přidá studený roztok 4,4 g (0,12 mol) suchého chlorovodíku ve 100 ml methanolu. Po přidání se roztok míchá po dobu 2,5 hodiny a poté se přilije 100 ml pyridinu. Směs se míchá po dobu 10 minut a poté se odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí ve 100 ml pyridinu a výsledný roztok se zahustí do sucha, čímž

12.04.99

se získá 1-O-methyl-L-ribofuranosa 2 ve formě světle žlutého syruhu.

Příklad 2

1-O-methyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosa 3

K roztoku 0,33 mol 1-O-methyl-L-ribofuranosy 2 ve 350 ml pyridinu se při teplotě 0° C v průběhu 10 minut o kapkách přidá 154,5 g (1,1 mol) benzoylchloridu. Po dokončení přidávání se roztok nechá stát při teplotě místnosti po dobu 14 hodin a poté se po dobu 1 hodiny při teplotě 0° C míchá s 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 100 ml dichlormethanu a smíchané organické vrstvy se zahustí. Zbytek se rozpustí v 500 ml dichlormethanu, promyje se postupně třikrát vždy 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří se dvakrát vždy se 300 ml toluenu. Dalším sušením ve vakuu se získá 80 g (0,17 mol) 1-O-methyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosy 3 ve formě žlutého syruhu.

Příklad 3

1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosa 4

80 g (0,17 mol) 1-O-methyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosy 3 se při teplotě místnosti rozpustí ve směsi 354 ml kyseliny octové a 36 ml acetanhydridu. Výsledný roztok se ochladí na teplotu 0° C a po kapkách se přidá 8,23 g (0,084 mol) 96% kyseliny sírové. Po dokončení přidávání se reakční směs nechá stát při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, vylíje se do 500 g ledu a míchá se, až led roztaje. Přidá se 1,2 l ethylacetátu a poté 1 l vody. Organická vrstva se promyje směsí vody a roztoku chloridu sodného v poměru 4 : 1, 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 500 ml roztoku chloridu sodného,

zfiltruje se přes vrstvu silikagelu a zahustí se, čímž se získá surový produkt ve formě žluté pevné látky. Překrystalováním ze směsi 300 ml hexanů a 100 ml ethylacetátu se získá 50 g 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosy 4 ve formě bílých jehliček. Celkový výtěžek, vztažený na L-ribosu, činí 59,6 %.

Příklad 4

N²-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-guanosin 5

4,125 g (21,35 mmol) N²-acetylguaninu se při teplotě 80° C po dobu 25 minut suspenduje v 50 ml pyridinu a poté se pyridin odpaří ve vysokém vakuu. Stejný postup se opakuje ještě jednou. Získaný materiál se suší ve vakuu přes noc a poté se silyluje zahříváním s nadbytkem (50 ml) HMDS (1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan), 10 ml pyridinu a 150 ml chlortrimethylsilanu v atmosféře argonu po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se rozpouštědla odpaří ve vakuu. Zbytkový HMDS a pyridin se společně odpaří dvakrát vždy se 40 ml xylenu. Silylovaná báze se suspenduje v 70 l dichlorethanu a smíchá se s roztokem 9,71 g (19,22 mmol) 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribosy ve 182 ml dichlorethanu. Získaná suspenze se míchá v atmosféře argonu při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 10 minut a poté se v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu (4,50 ml, 23,276 mmol). Získaná reakční směs se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti a naředí se 500 ml methylenchloridu. Organický roztok se promyje dvakrát vždy 150 ml studeného 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 150 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha. Reakční směs se vyčistí velmi rychlou chromatografií na 400 g silikagelu (eluční činidlo: 28% ethylacetát, 2% ethanol v dichlormethanu, - objem/objem), čímž se získá 5,60 g (46 %)

N²-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-guanosinu 5.

Příklad 5

β -L-guanosin 6

Roztok N²-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-guanosinu 5 v nasyceném roztoku amoniaku v methanolu se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 2 dnů. Amoniak a methanol se odpaří a surový produkt se rozpustí ve vodě a chloroformu (dvě vrstvy). Vodná vrstva se třikrát promyje chloroformem a zahustí. Produkt se vyčistí krystalizací ze směsi vody a methanolu, čímž se získá β -L-guanosin 6 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 6

8-brom- β -L-guanosin 7

K suspenzi 1,24 g L-guanosinu 6 v 7,5 ml vody se po částech přidá 35 ml nasyceného roztoku bromu ve vodě, který obsahuje 0,35 ml bromu. Pevná látka se odfiltruje, postupně se promyje studenou vodou a studeným acetonem a vysuší se. Krystalizací z vody se získá čistý 8-brom-L-guanosin 7 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 7

8-allyloxy- β -L-guanosin 8

K míchané směsi 984 mg natriumhydridu ve 30 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se po kapkách přidá 10 ml allylalkoholu a poté se přidá 1,78 g (4,92 mmol) 8-brom-L-guanosinu 7 v 10 ml dimethylsulfoxidu. Výsledná reakční směs se míchá přes noc při teplotě 60° C, ochladí se na teplotu místnosti a naředí se 350 ml ethyletheru. Vytvořená sraženina se zfiltruje, rozpustí se v 18 ml vody a neutralizuje se kyselinou octovou. Výsledná sraženina se zfiltruje a

překrystaluje ze směsi vody a methanolu za vzniku 836 mg 8-allyloxy-L-guanosinu 8 ve formě světle žluté pevné látky.

Příklad 8

7-allyl-8-oxo- β -L-guanosin 9

Směs 560 mg 8-allyloxyguanosinu 8 v 50 ml směsi methanolu a vody v poměru 1 : 1 (objem/objem) se míchá za varu pod zpětným chladičem a po dvou hodinách se vytvoří čirý roztok. Tento roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 5 hodin a poté se ochladí na teplotu místnosti. Hnědá sraženina (vedlejší produkt) se odfiltruje a filtrát se zahustí, čímž se získá surový produkt. Krystalizací ze směsi vody a ethanolu se získá 83 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky. Filtrát se zahustí a zbytek se chromatograficky zpracuje na silikagelu za použití 5% triethylaminu a 20% methanolu v methylenchloridu, čímž se získá 260 mg 7-allyl-8-oxo- β -L-guanosinu 9 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 9

8-oxo-7-propyl- β -L-guanosin 10

Suspenze 120 mg 7-allyl-8-oxo- β -L-guanosinu 9 a 80 mg 10% palladia na uhlí se třepe v hydrogenačním přístroji při teplotě místnosti za tlaku vodíku 0,38 MPa po dobu 2 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí. Surový produkt se překrystaluje ze směsi vody a ethanolu, čímž se získá 75 mg 8-oxo-7-propyl- β -L-guanosinu 10 ve formě světle žluté pevné látky.

Příklad 10

N²-acetyl-3-deazaguanin 12

K suspenzi 2,0 g 3-deazaguaninu 11 ve 30 ml bezvodého

pyridinu se přidá 5 ml acetanhydridu a výsledná reakční směs se zahřívá na teplotu 90° C. Pevná látka se postupně rozpustí a vytvoří se hnědý roztok. Po 10 minutách se znovu vytvoří sraženina. Směs se míchá při teplotě 90° C po dobu dalších 90 minut a poté se ochladí na 50° C. Sraženina se odfiltruje a promyje se acetonitrilem, vodou a znovu acetonitrilem, čímž se získá 1,79 g N²-acetyl-3-deazaguaninu 12 ve formě světle hnědé pevné látky.

Příklad 11

N²-acetyl-3-deaza-β-L-guanosin 14

Suspenze 576 mg (3,0 mmol) N²-acetyl-3-deazaguaninu 12, 15 ml hexamethyldisilazanu (HMDS), 2 ml pyridinu a 10 mg síranu amonného se míchá za varu pod zpětným chladičem za vyloučení přístupu vlhkosti po dobu 2,5 hodiny. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se suší ve vakuu po dobu 2 hodin za vzniku pěnovitého syru. Těm se rozpustí ve 30 ml bezvodého methylenchloridu, přidá se 1,51 g (3,0 mmol) 1-acetyl-2,3,5-tribenzoyl-L-ribosy a poté pomalu 0,81 ml (4,5 mmol) trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu. Výsledný roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí. Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití 5% triethylaminu a 2 - 10% ethanolu v methylenchloridu se získají tři hlavní produkty: 340 mg produktu s vyšší hodnotou R_f, 368 mg produktu se střední hodnotou R_f a 335 mg produktu s nižší hodnotou R_f, přičemž všechny tyto produkty jsou ve formě světle žluté pevné látky.

Roztok 350 mg produktu 13 se střední hodnotou R_f v nasyceném roztoku amoniaku v methanolu se nechá stát při teplotě místnosti po dobu dvou dnů. Amoniak a methanol se odpaří a zbytek se chromatograficky zpracuje na silikagelu za použití 5% triethylaminu a 20% ethanolu v methylenchloridu,

čímž se získá 114 mg N²-acetyl-3-deaza-β-L-guanosinu 14 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 12

N²-acetyl-6-merkpto-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-guanosin 15

K míchané suspenzi 5,60 g (8,78 mmol) N²-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-guanosinu 5 a 8,0 g (36,0 mmol) sulfidu fosforečného ve 210 ml pyridinu se po kapkách přidá 590 µl vody a výsledná reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Kdyžkoli se roztok začíná vyčeřovat, přidá se několik kapek vody. Na konci zahřívání pod zpětným chladičem se pyridin odpaří, čímž se získá řídký syrup, který se pomalu přidá k 1000 ml intenzivně míchané vroucí vody. Výsledná směs se míchá po dobu 45 minut a poté se extrahuje třikrát vždy 250 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje dvakrát vždy 200 ml roztoku chloridu sodného a dvakrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha. Chromatografickým zpracováním na 400 g silikagelu za použití 23% ethylacetátu a 2% ethanolu v dichlormethanu (objem/objem) se získá 3,53 g (61,5 %) N²-acetyl-6-merkpto-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-guanosinu 15 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 13

6-merkpto-β-L-guanosin 16

Roztok 3,53 g (5,40 mmol) N²-acetyl-6-merkpto-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-guanosinu 15 ve 200 ml nasyceného roztoku amoniaku v methanolu se míchá při teplotě místnosti po dobu 62 hodin. Amoniak a methanol se odpaří a zbytek se trituruje s chloroformem. Sraženina se odfiltruje a promyje se 50 ml teplého chloroformu, rozpustí se ve zředěném vodném amoniaku a okyselí se kyselinou octovou. Výsledná sraženina se odfiltruje a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 1,48 g

10.04.99

(91,6 %) 6-merkaptó- β -L-guanosinu 16 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 14

2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfenamid 17

K 2,25 ml (1,725 mmol) míchaného 5,25% vodného roztoku chlornanu sodného chlazeného v ledové lázni na teplotu 0° C se přidá 6 ml (8,4 mmol) 1,4M hydroxidu amonného, ochlazeného na 0° C. Výsledná směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě 0° C a poté se přidá studený (0° C) roztok 450 mg (1,5 mmol) 6-merkaptó-L-guanosinu 16 v 750 ml 2M hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin, až se zahřeje na teplotu místnosti. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje se studeným ethanolem, odfiltruje a vysuší, čímž se získá 240 mg (51 %) 2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfenamidu 17 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 15

2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfinamid 18

Směs 200 mg (0,637 mmol) 2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)-purin-6-sulfenamidu 17, 90 ml ethanolu a 6,4 ml vody se intenzivně míchá při teplotě -10° C v chladicí lázni tvořené směsí ledu a soli. V průběhu 15 minut se po kapkách přidá roztok 137,0 mg (0,637 mmol) 80% m-chlorperbenzoové kyseliny (MCPBA) v 5,5 ml ethanolu. Směs se míchá a až led roztaje, nechá se zahřát (8 hodin) a poté se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 14 hodin. Sraženina, která se v malém množství vytvoří, se odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha při teplotě 23° C. Zbytek se trituruje se 30 ml ethyletheru, pevná látka se izoluje filtrací a promyje se 10 ml ethyletheru. Pevná látka se poté suspenduje ve 25 ml ethyletheru, zfiltruje se a vysuší, čímž se získá 182 mg (87 %) 2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfinamidu 18 ve

formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 16

2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfonamid 19

K míchané suspenzi 150 mg (0,478 mmol) 2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfenamidu 17 ve 28,5 ml ethanolu a 2,8 ml vody se při teplotě místnosti v průběhu 1 hodiny po částech přidá roztok 412,0 mg (1,91 mmol) 80% m-chlorperbenzoové kyseliny (MCPBA) ve 2,8 ml ethanolu. Reakční směs se po 3 hodinách vyčeří. Roztok se míchá po dobu dalších 15 hodin při teplotě místnosti a zakalí se. Reakční směs se zahustí při teplotě místnosti do sucha. Zbytek se trituruje se 30 ml ethyletheru a pevná látka se izoluje filtrací. Surový produkt se rozpustí ve směsi methanolu a vody a adsorbuje se na 2,0 g silikagelu. Rozpouštědlo se odpaří a suchý silikagel s adsorbovaným produktem se nanese na sloupec silikagelu o hmotnosti 100 g pro velmi rychlou chromatografii, připravený v methylenchloridu. Sloupec se eluuje 20% methanolem v dichlormethanu (objem/objem), čímž se získá 87 mg (52,6 %) 2-amino-9-(β -L-ribofuranosyl)purin-6-sulfonamidu 19 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 17

1-(2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on 21

Směs 100 mg (0,74 mmol) 4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidinu 20, 10 ml 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (HMDS) a 10 mg (0,076 mmol) síranu amonného se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, čímž se vytvoří čirý roztok. Nadbytek HMDS se odpaří za vzniku žluté pevné látky, která se suší ve vakuu po dobu 15 minut. Přidá se 370 mg (0,74 mmol) 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-ribofuranosy a poté se přidá 5 ml bezvodého acetonitrilu. K výše uvedené

12.04.99

suspenzi se při teplotě místnosti po kapkách přidá 245 mg (1,1 mmol) trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu. Po dokončení přidávání se čirý roztok nechá stát při teplotě místnosti po dobu 14 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a žlutý zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát vždy 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát vždy 20 ml vody, vysuší se nad síranem sodným a zahustí. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití 5% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla se získá 177 mg (41,5 %) 1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 21 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 18

1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on 22

152 mg (0,26 mmol) 1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 21 se rozpustí v 75 ml methanolu nasyceného amoniakem při teplotě 0° C. Výsledný roztok se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 24 hodin a poté se zahustí. Zbytek se rozpustí ve 30 ml vody a promyje se třikrát vždy 15 ml ethylacetátu. Po odpaření vody se ke krystalické pevné látce přidají 2 ml acetonitrilu, látka se odfiltruje a vysuší ve vakuu, čímž se získá 70 mg (99 %) 1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 22 ve formě bílé krystalické pevné látky.

Příklad 19

3-brom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on 24

Ke směsi 1,08 g (4,0 mmol) 3-brompyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 23 a 3,02 g (6,0 mmol) 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosy se přidá 30 ml acetonitrilu. Výsledná suspenze se zahřívá k varu pod zpětným

chladičem a po kapkách se přidá 851 mg (6,0 mmol) trifluorboranetherátu. Výsledný roztok se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, výsledný roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se nad síranem sodným a zahustí. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití 5% acetonu v methylenchloridu jako elučního činidla se získá 1,1 g (41,7 %) 3-brom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 24 ve formě světle žluté pevné látky.

Příklad 20

3-brom-1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on
25

280 mg (0,43 mmol) 3-brom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 24 se rozpustí ve 25 ml methanolu nasyceného amoniakem při teplotě 0° C. Roztok se uzavře v tlakové nádobě z nerezavějící oceli, která se zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 100° C. Po ochlazení se odpaří amoniak a methanol. Zbytek se rozpustí ve 40 ml vody, promyje se čtyřikrát vždy 20 ml ethylacetátu a zahustí. Ke zbytku se přidá acetonitril a výsledná pevná látka se odfiltruje a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 140 mg (95 %) 3-brom-1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 25 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 21

3-amino-1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on
26

714 mg (1,08 mmol) 3-brom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 24 se rozpustí ve 30 ml methanolu nasyceného amoniakem při teplotě 0° C. Přidá se 21 mg (0,33 mmol) tenkého měděného drátku a

33 mg (0,33 mmol) chloridu měďného. Směs se uzavře v tlakové nádobě z nerezavějící oceli, která se zahřívá po dobu 16 hodin na teplotu 100° C. Po ochlazení se k reakční směsi přidají 2 g silikagelu a rozpouštědlo se odpaří. Silikagel s naadsorbovaným surovým produktem se nanese na sloupec silikagelu a eluuje se 5% triethylaminem a 17% methanolem v dichlormethanu. Produkt se dále vyčistí překrystalováním z 95% ethanolu, čímž se získá 110 mg (36 %) 3-amino-1-β-L-ribofuranosylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 26, ve formě bílých jehliček.

Příklad 22

3,6-dibrom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on 28

Ke směsi 1,18 g (4,0 mmol) 3,6-dibrompyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 27 a 3,02 g (6,0 mmol) 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosy se přidá 80 ml acetonitrilu. Suspenze se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a poté se pomalu přidá 851 mg (6,0 mmol) trifluorboranetherátu. Reakční směs se pak zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Po odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí ve 200 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát vždy 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 50 ml vody, vysuší se síranem sodným a zahustí. Surový produkt se vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití 5% acetonu v methylenchloridu jako elučního činidla, čímž se získá 1,49 g (50,5 %) 3,6-dibrom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-β-L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 28 ve formě žluté pěny.

Příklad 23

3-brom-7-deaza-8-aza-β-L-guanosin 24

260 mg (0,35 mmol) 3,6-dibrom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl-

- β -L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 28 se rozpustí ve 20 ml methanolu nasyceného amoniakem při teplotě 0° C. Roztok se uzavře v tlakové nádobě z nerezavějící oceli, která se zahřívá po dobu 16 hodin na teplotu 120° C. Po ochlazení a odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí ve 100 ml vody, promyje se pětkrát vždy 15 ml dichlormethanu a zahustí, čímž se získá žlutá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 1 a zfiltruje se přes vrstvu silikagelu. Filtrát se zahustí, pevný zbytek se rozpustí v 5 ml methanolu a poté se pomalu přidá 40 ml diethyletheru. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje se dvakrát vždy 2 ml diethyletheru a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 102,2 mg (80,2 %) 3-brom-7-deaza-8-aza- β -L-guanosinu 29 ve formě špinavě bíle zbarvené pevné látky.

Příklad 24

3-amino-7-deaza-8-aza-L-guanosin 25

500 mg (0,68 mmol) 3,6-dibrom-1-(2',3',5'-O-tribenzoyl)- β -L-ribofuranosyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-onu 28 se rozpustí v 50 ml methanolu nasyceného amoniakem při teplotě 0° C. Poté se přidá 21,5 mg (0,34 mmol) tenkého měděného drátku a 19,8 mg (0,20 mmol) chloridu měďného. Směs se uzavře v tlakové nádobě z nerezavějící oceli, která se zahřívá po dobu 16 hodin na teplotu 120° C. Po ochlazení a odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí v methanolu, pevná látka se odfiltruje a filtrát zahustí. Vyčištěním zbytku pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 20% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla se získá 62 mg (30,9 %) 3-amino-7-deaza-8-aza-L-guanosinu 30 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 25

7-deaza-8-aza-L-guanosin 26

246 mg (0,68 mmol) 3-brom-7-deaza-8-aza- β -L-guanosinu 29 se rozpustí v 60 ml 50% ethanolu a poté se přidá 10% palladium na uhlí (67 mg). Směs se třepe za tlaku vodíku 0,35 MPa při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí. Surový produkt se rozpustí v methanolu a poté se přidají 2 g silikagelu. Po odstranění methanolu se suchý silikagel s naadsorbovaným surovým produktem nanese na sloupec silikagelu a eluuje se 17% methanolem v dichlormethanu, čímž se získá 102,4 mg (53,2 %) 7-deaza-8-aza- β -L-guanosinu 31 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 26

5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-
-dion 34

400 mg (2,71 mmol) 5-aminothiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 32 se suspenduje v 16 ml acetonitrilu a přidá se 0,96 ml hexamethyldisilazanu, 0,55 ml trimethylchlorsilanu a 0,9 ml trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu. Směs se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny. Po kapkách se přidá roztok 0,45 ml trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu v 1,0 ml acetonitrilu a v míchání a zahřívání se pokračuje po dobu dalších 30 minut. Přidá se suspenze 1,22 g (2,28 mmol) 1-O-acetyl-2',3',5'-O-tribenzoyl-L-ribofuranosy ve 4,1 ml acetonitrilu a směs se míchá za varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Poté se reakční směs ochladí a pomalu se vylije do intenzivně míchané směsi 2,81 g hydrogenuhličitanu sodného a 96 ml vody, čímž se získá lepivá pevná látka. Přidá se ethylacetát a směs se míchá až se pevná látka rozpustí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát ethylacetátem a smíchané organické vrstvy se promyjí hydrogenuhličí-

tanem sodným, vysuší se síranem sodným a zahustí. Surový produkt se chromatograficky vyčistí na silikagelu za použití 5% triethylaminu a 5% ethanolu v methylenchloridu, čímž se získá 1,10 g 5-amino-3-(2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-ribofuranosyl)thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 33 ve formě bílé pevné látky.

1,09 g (1,717 mmol) 5-amino-3-(2',3',5'-O-tribenzoyl- β -L-ribofuranosyl)thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 33 se rozpustí ve 25 ml methanolu a přidá se 0,64 ml 5,4M methoxidu sodného v methanolu. Roztok se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 64 hodin. Většina methanolu se odpaří a přidá se 20 ml vody a 1,0 g Amberitu v H-formě. Suspenze se mírně míchá po dobu 20 minut, pryskyřice se odfiltruje za podtlaku a promyje se dvakrát vždy 10 ml vody. Filtrát se zahustí a surový produkt se vyčistí krystalizací z methanolu, čímž se získá 368 mg 5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 34 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 27

3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dion 36

K roztoku 1,40 g (2,22 mmol) 5-amino-3- β -L-ribofuranosylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 34 v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti po kapkách přidá 1,72 ml (15,05 mmol) terc.butylnitritu. Výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a při teplotě 50° C po dobu 14 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky zpracuje na silikagelu za použití 20 - 30% ethylacetátu v methylenchloridu, čímž se získá 612 mg deaminovaného produktu ve formě pěny.

500 mg deaminovaného produktu se rozpustí v 15 ml methanolu a přidá se 75 ml 30% hydroxidu amonného. Výsledný roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti.

Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky zpracuje na silikagelu za použití 10 - 20% methanolu v methylenchloridu, čímž se získá 184 mg 3-β-L-ribofuranosylthiazolo-[4,5-d]pyrimidin-2,7(6H)-dionu 36 ve formě bezbarvé pevné látky.

Příklad 28

methyl-5-kyanmethyl-1-(2,3,5-O-tribenzoyl-L-ribofuranosyl)-imidazol-4-karboxylát 38

500 mg (3,02 mmol) methyl-5-kyanmethyylimidazol-4-karboxylátu 37 (Robins a kol., J. Org. Chem. 1963, 28, 3041) se po dobu 12 hodin zahřívá s 8 ml 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (HMDS) a 30 mg síranu amonného k varu pod zpětným chladičem za bezvodých podmínek. Nadbytek HMDS se oddestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá trimethylsilylderivát ve formě nažloutle hnědého oleje. Tento olej se rozpustí ve 20 ml suchého 1,2-dichlorethanu a řídá se 1,53 g (3,03 mmol) 1-O-acetyl-2,3,5-O-tribenzoyl-ribofuranosy a poté 516 µl (4,39 mmol) chloridu cíničitého. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a poté se vylije do 50 ml studeného 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Sraženina se odfiltruje přes celit a filtrát se extrahuje třikrát vždy 50 ml chloroformu. Extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,8 g světle béžové pěny. Tento materiál se chromatograficky vyčistí na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 1,65 g (89 %) methyl-5-kyanmethyl-1-(2,3,5-O-tribenzoyl-L-ribofuranosyl)imidazol-4-karboxylátu 38 ve formě bezbarvé pevné látky.

12.04.99

Příklad 29

3-deaza- β -L-guanosin 39

1,03 g (1,69 mmol) methyl-5-kyanmethyl-1-(2,3,5-O-tri-benzoyl-L-ribofuranosyl)imidazol-4-karboxylátu 38 se rozpustí v 60 ml methanolu a roztok se nasytí při teplotě 0° C bezvodým amoniakem. Reakční směs se uzavře do tlakové nádoby z nerezavějící oceli, která se zahřívá po dobu 18 hodin na teplotu 100° C. Směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se do sucha. Zbytek se suspenduje v teplém chloroformu, zbývající pevná látka se odfiltruje, promyje se pětkrát vždy 10 ml chloroformu a vysuší. Surový produkt se překrystaluje z vody, čímž se získá 320 mg (70 %) 3-deaza- β -L-guanosinu 39 ve formě bezbarvé pevné látky.

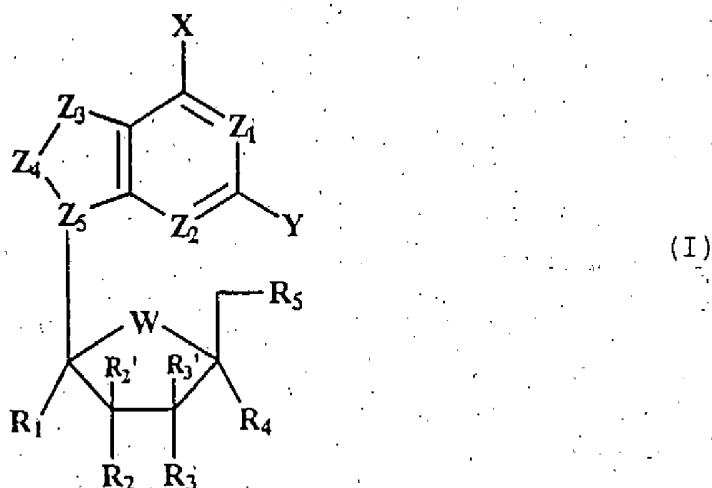
Příklad 30

3-brom-3-deaza- β -L-guanosin 40

K míchanému roztoku 200 mg (0,708 mmol) 3-deaza- β -L-guanosinu 39 v 8 ml směsi vody a methanolu v poměru 1 : 1 se při teplotě 0° C přidá 20 μ l (0,39 mmol) bromu. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a poté se odpaří do sucha. Surový materiál se suspenduje v chloroformu, odfiltruje a vysuší, čímž se získá 210 mg (82 %) 3-brom-3-deaza- β -L-guanosinu 40 ve formě bezbarvé pevné látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Purinový L-nukleosid obecného vzorce I



ve kterém

symboly R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_2' a R_3' jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, CHO , $COOR'$ a $CONR'_2$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR''$, NO_2 , $-NR''_2$, SR'' , $-NHNH_2$, $-NHOH$, $COOR''$ a $CONR''_2$, a kde symboly R' a R'' znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu,

W představuje atom kyslíku, atom síry, methylenovou skupinu nebo atom selenu,

symboly Z_1 a Z_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom dusíku a skupinu CH ,

symboly Z_3 , Z_4 a Z_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího skupiny $-CR-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-Se-$, $-C=O$,

$-C=S$, $-S=O$, $-CR=CR-$, $-CR=N-$ a $-N=N-$, kde R je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-NO_2$, CHO , $COOR'$, $CONH_2$, $-C(O)-NH_2$, $-C(S)-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-C(NO_2)-NH_2$, $=O$, $=NH$, $=NOH$, $=NR$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $COOR''$, $CONR''_2$, $-OR''$, $-NR''_2$, SR'' , $-NHNH_2$, $-NHOH$ a $-NO_2$, a kde symboly R' a R'' znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou, aralkylovou, acetylovou, acylovou nebo sulfonylovou skupinu,

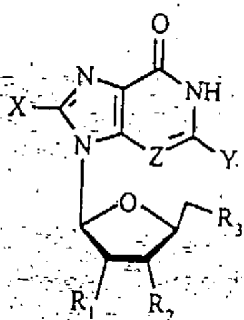
chemická vazba mezi symboly Z_3 a Z_4 nebo Z_4 a Z_5 je vybrána ze souboru zahrnujícího $C-C$, $C=C$, $C-N$, $C=N$, $N-N$, $N=N$, $C-S$ a $N-S$,

symboly X a Y jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyskupinu, aminoskupinu, fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-S-NH_2$, $-S(O)-NH_2$, $-S(O_2)-NH_2$, $-CN$, $-COOR'$, $-CONR'_2$, $-OR'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové a aralkylové skupiny, substituované alkylové skupiny, substituované alkenylové skupiny, substituované alkinylové skupiny, substituované arylové skupiny a substituované aralkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR''$, NO_2 , $-NR''_2$, SR'' , $-NHNH_2$ a $-NHOH$, a kde symboly R' a R'' znamenají vždy atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu,

přičemž pokud R_2 a R_3 představují hydroxyskupinu, potom X neznamena aminoskupinu,

pokud X představuje halogén, vodík, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu nebo aminoskupinu nebo/a Y představuje halogén, vodík, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu nebo aminoskupinu, potom R_2 nebo/a R_3 nemůže znamenat vodík, pokud Y představuje aminoskupinu, potom Z_3 neznamená atom kyslíku nebo síry, pokud W představuje atom kyslíku, potom R_2 a R_3 nemohou znamenat hydroxyskupinu, a pokud W představuje atom síry, potom alespoň jeden ze symbolů R_2 , R_2' , R_3 a R_3' musí znamenat hydroxyskupinu.

2. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě 8-substituovaný α - nebo β -L-guanosinový analog obecného vzorce I-A



(I-A)

kde

X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR$ a $-L-A$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNR'_2$, $-CHO$, $-COOR'$ a $-CONR'_2$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu,

allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-\text{COCF}_3$,
 Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek
 R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-\text{CN}$,
 $-\text{OR}$, $-\text{SR}$ a $-\text{NR}_2$, přičemž R je vybrán ze souboru
 zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové
 skupiny, alkinylové skupiny, a aralkylové skupiny,
 acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou
 skupinu,

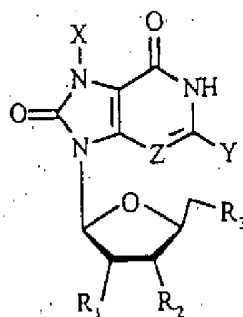
Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH , a
 zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru
 zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupi-
 nu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-\text{OP}(\text{O}_2)\text{OH}$,

přičemž pokud X představuje halogen, vodík, hydroxyskupinu,
 merkaptoskupinu nebo aminoskupinu nebo/a Y představuje
 halogen, vodík, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu nebo amino-
 skupinu, potom R_2 nebo/a R_3 nemůže znamenat vodík,

pokud R_1 a R_2 představují hydroxyskupinu, potom X a Y
 neznámají vodík; a

pokud R_1 a R_2 představují vodík, potom X a Y neznámají
 vodík a Y neznámá aminoskupinu.

3. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě
 7-substituovaný 8-oxo- α - nebo β -L-guanosinový analog obecného
 vzorce I-B



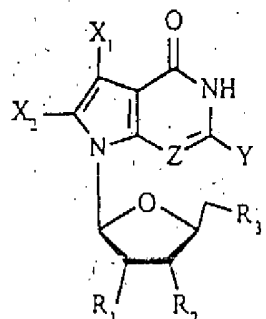
(I-B)

kde

X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek
 R, skupiny $-\text{NH}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}$ a $-\text{L-A}$, přičemž R je
 vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové,

- alkynylové a aralkylové skupiny, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkynylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, chloru, bromu a jodu a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, N_3 , $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR'$ a $-CN$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-COCF_3$,
- Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkynylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
- Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH , a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

4. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě 7-deaza-7,8-mono- nebo disubstituovaný α - nebo β -L-guanosinový analog obecného vzorce I-C



(I-C)

kde

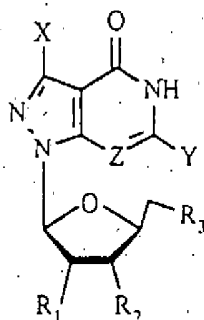
X_1 a X_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$,

-NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, -C(N)-NH₂,
-C(NO₂)-NH₂, -C(S)-NH₂ a -L-A, přičemž R je vybrán ze
souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové
skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny,
acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou
skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze
souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a
aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru
zahrnujícího atom vodíku a skupiny -OR', -SR', -NR'₂,
-NHNR'₂, -CHO, -COOR' a -CONR'₂, kde R' je vybrán ze
souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu,
ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou
skupinu a skupinu -COCF₃,

Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek
R, atom fluóru, chloru, bromu a jodu, skupiny N₃, -CN,
-OR, -SR a -NR₂, přičemž R je vybrán ze souboru
zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové
skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny,
acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou
skupinu,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH, a
zbytky R₁, R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru
zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupi-
nu, benzoyloxyskupinu a skupinu -OP(O₂)OH.

5. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě
7-deaza-8-aza-7- α - nebo β -L-guanosinový analog obecného
vzorce I-D.

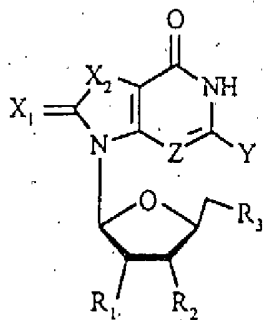


(I-D)

kde

- X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-NHNH_2$, $-NHOH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-COOR$ a $-L-A$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, L představuje spojovací skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkylové, alkenylové, alkinylové a aralkylové skupiny, a A je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku a skupiny $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-NHNR'_2$, $-CHO$, $-COOR'$ a $-CONR'_2$, kde R' je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu, acetylovou skupinu a skupinu $-COCF_3$,
- Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,
- Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH, a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

6. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě thiazolo[4,5-d]pyrimidinový α - nebo β -L-nukleosid obecného vzorce I-E.



(I-E)

kde

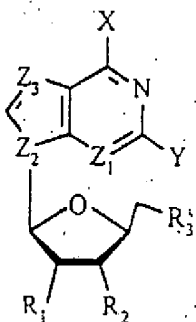
X_1 představuje atom kyslíku, atom síry, skupinu $=NH$, $=NNH_2$, $=NHOH$ nebo $=NR$, kde R je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny a acylovou skupinu,

X_2 znamená atom síry, kyslíku nebo selenu,

Y je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R , atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CH , a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$, přičemž pokud Y představuje aminoskupinu, potom X_2 neznámá atom kyslíku nebo síry.

7. L-nukleosid podle nároku 1, kterým je v podstatě α - nebo β -L-purinový nukleosid obecného vzorce I-F



(I-F)

kde

X je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R , skupiny $-SNH_2$, $-S(O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom

Y vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, zbytek R, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, skupiny N_3 , $-CN$, $-OR$, $-SR$ a $-NR_2$, přičemž R je vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, aralkylové skupiny, acetylovou skupinu, acylové skupiny a sulfonylovou skupinu, zbytky Z_1 , Z_2 a Z_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom uhlíku, atom dusíku a skupinu CH, a zbytky R_1 , R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, benzoyloxyskupinu a skupinu $-OP(O_2)OH$.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje L-nukleosid podle libovolného z nároků 1 až 7, nebo jeho farmaceuticky přijatelný ester nebo sůl, ve směsi s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

9. Způsob léčení pacienta v zánětlivém stavu, u kterého dochází k pozitivní odpovědi na podání prostředku podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se získá tento prostředek, účinná dávka tohoto prostředku se podá pacientovi, a u pacienta se monitoruje účinnost a vedlejší účinky.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léčeným stavem je infekce.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léčeným stavem je napadení škůdci.

12. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že léčeným stavem je neoplasmus.

13. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že léčeným stavem je autoimunitní onemocnění.

14. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se při podání prostředku pacientovi podá
terapeutické množství tohoto prostředku.

15. Způsob modulace aktivit Th1 a Th2 u pacienta,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
získá prostředek podle nároku 8, a
účinná dávka tohoto prostředku se podá pacientovi.

Schéma 1

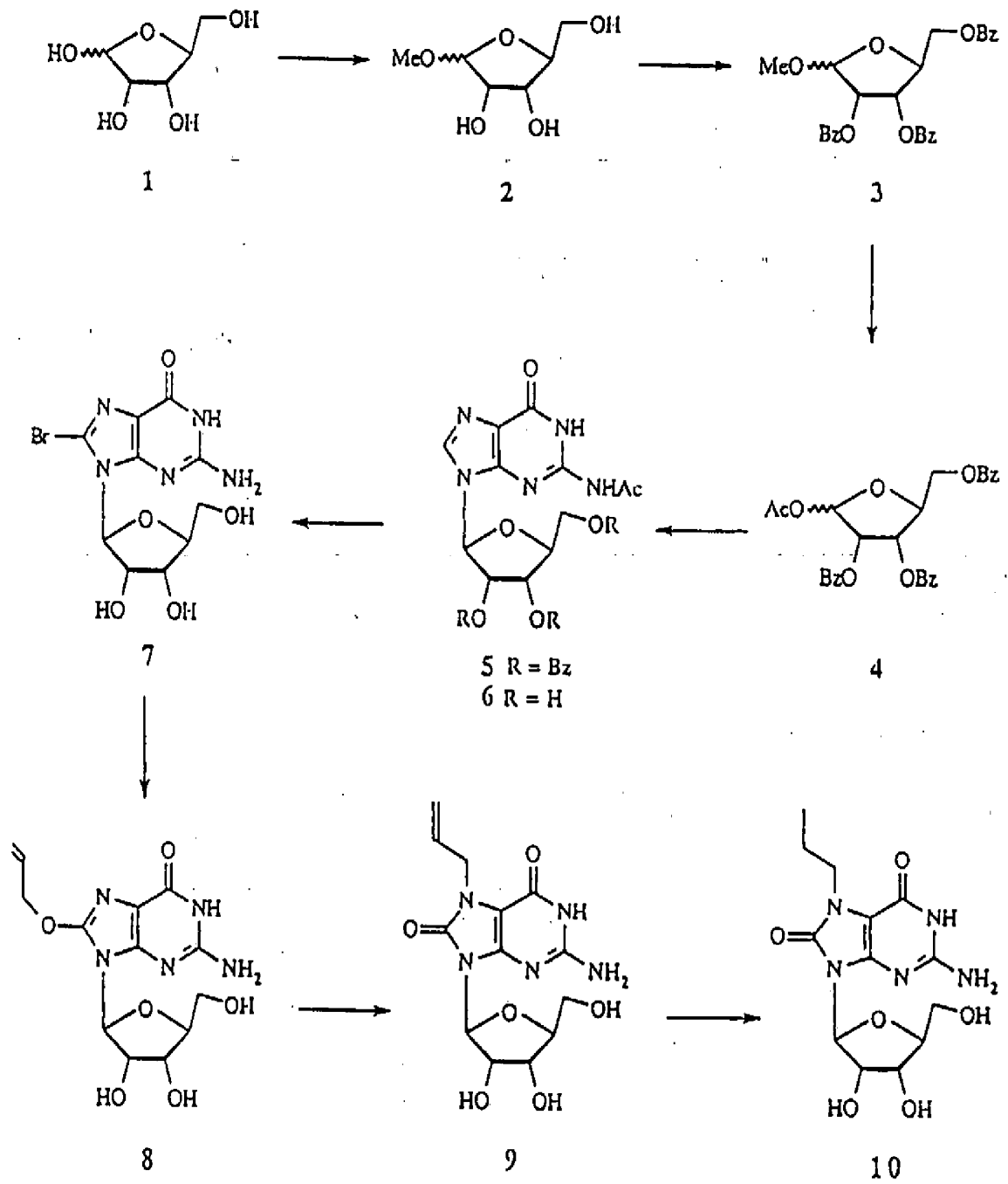


Schéma 2

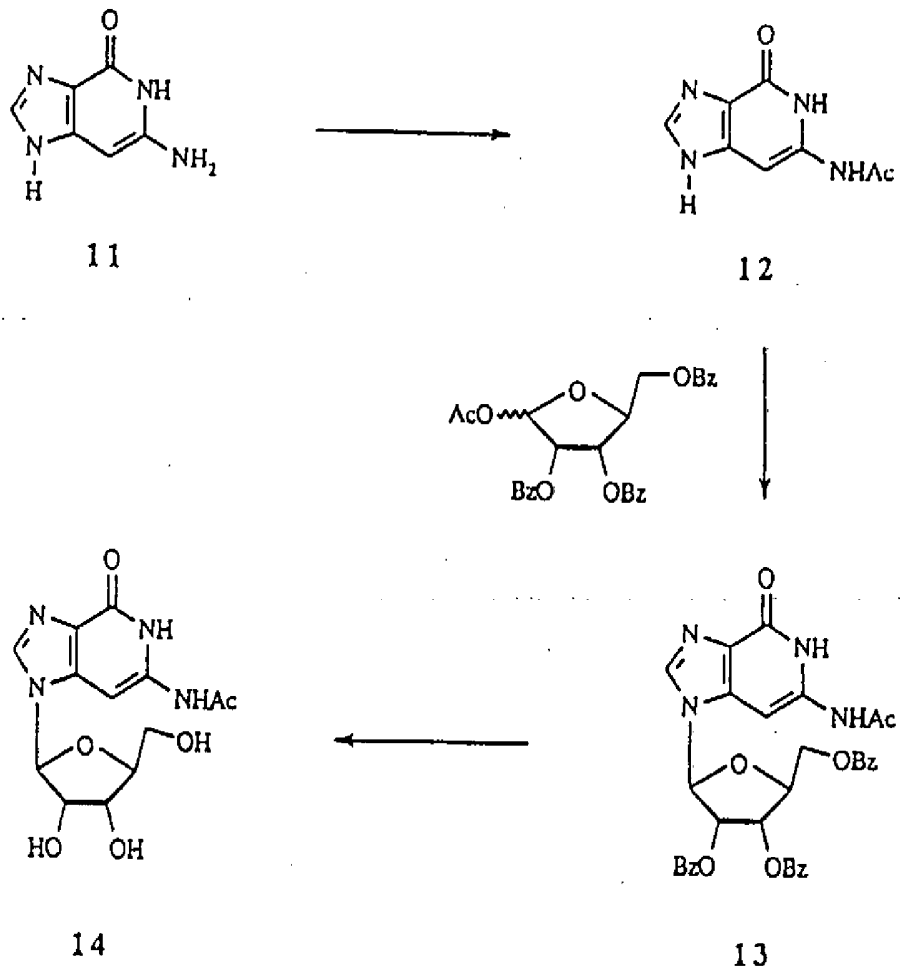


Schéma 3

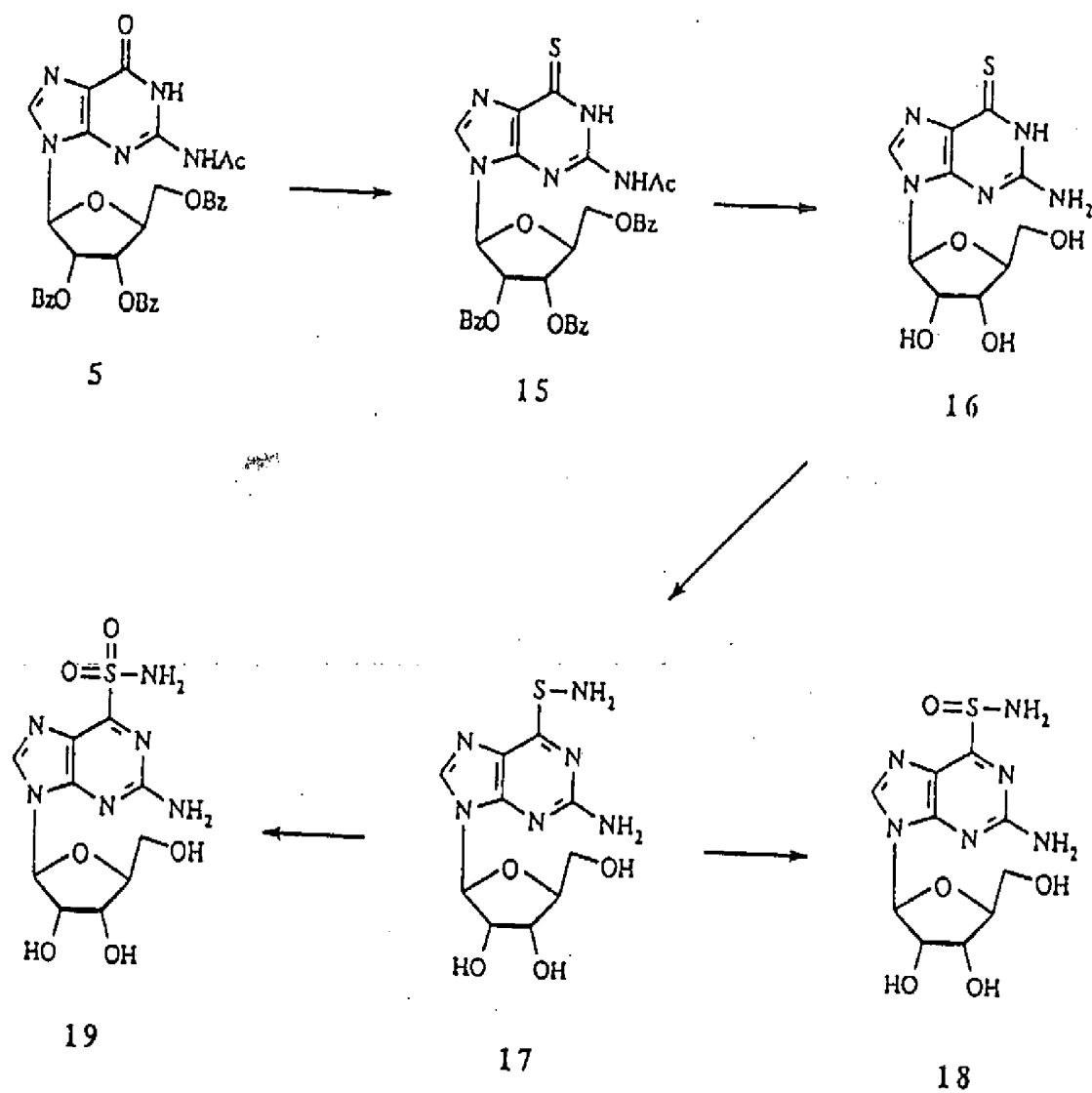


Schéma 4

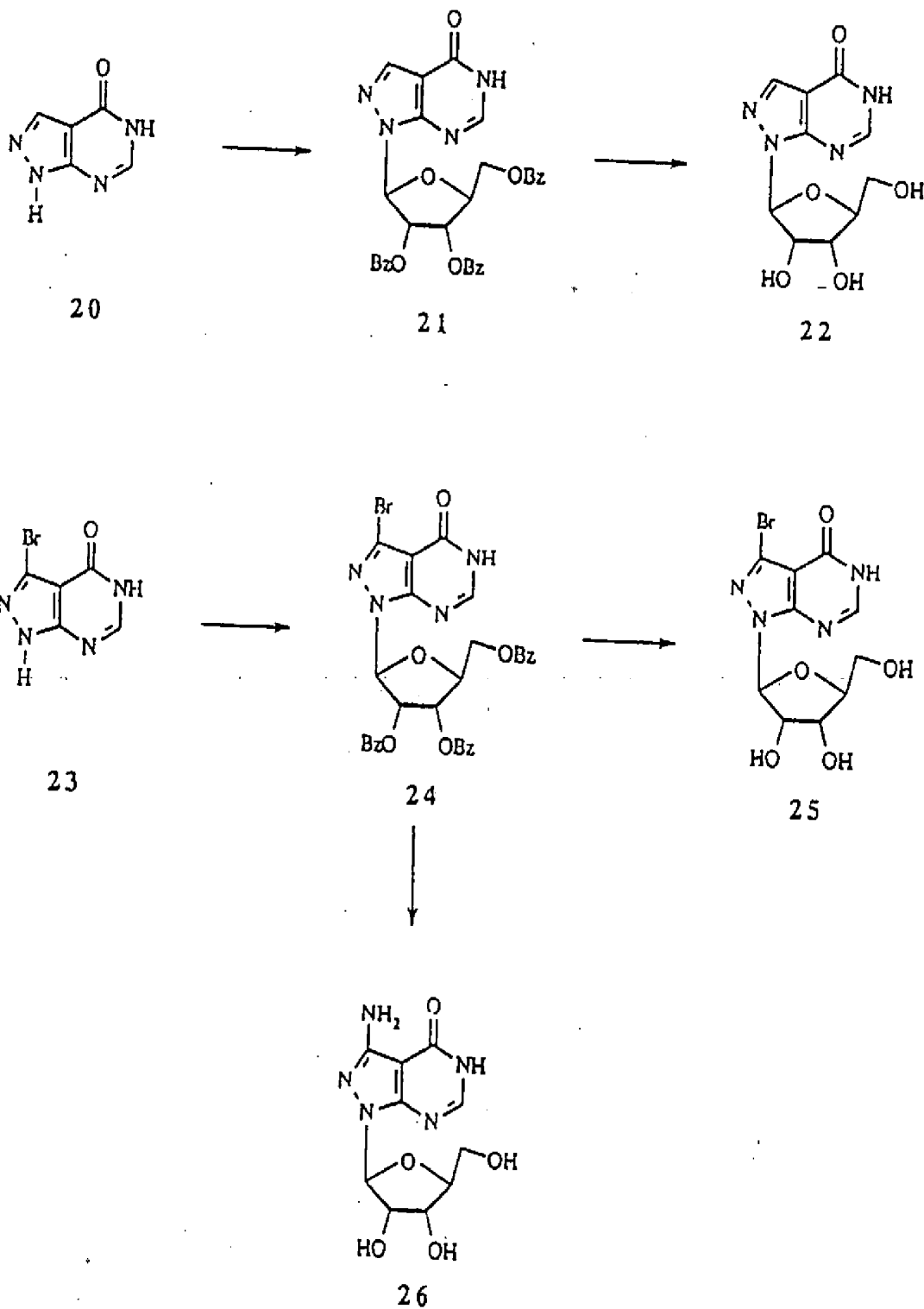


Schéma 5

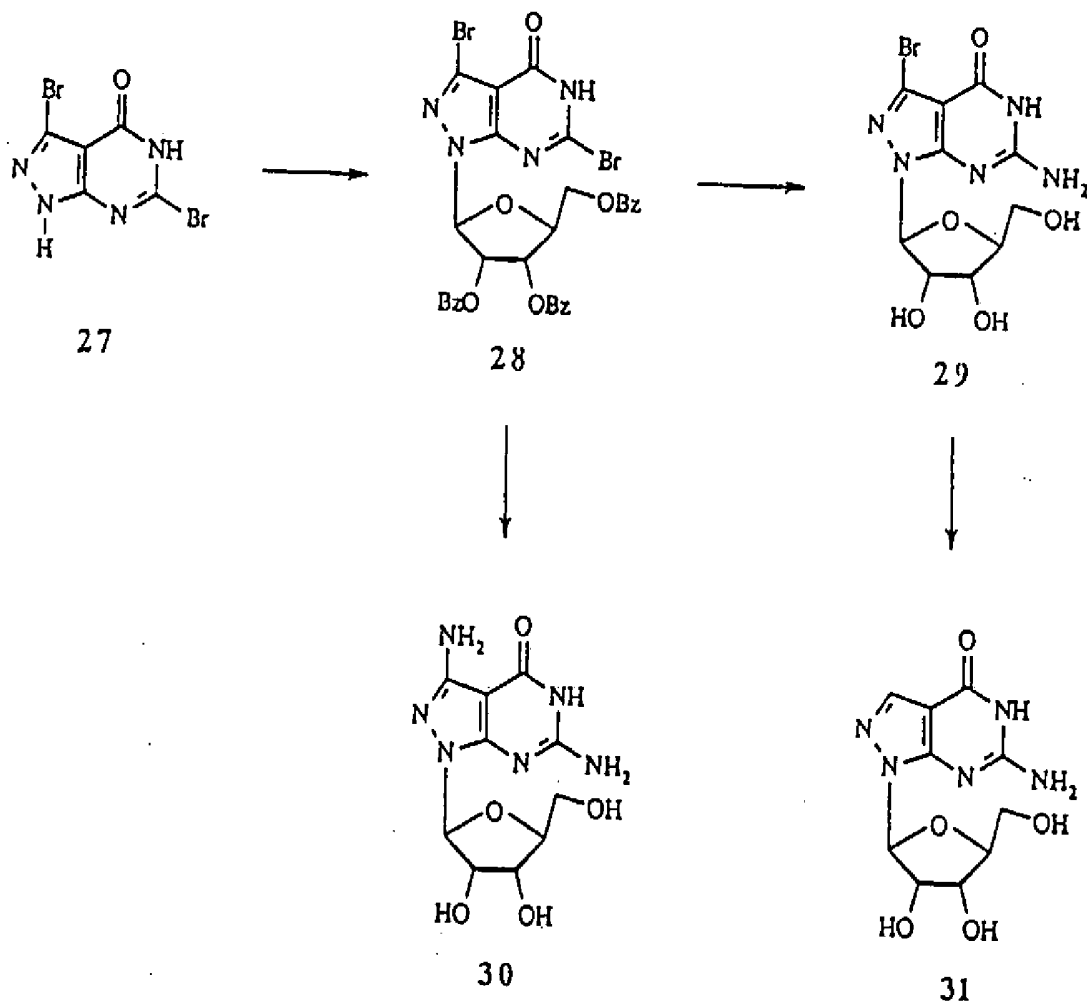
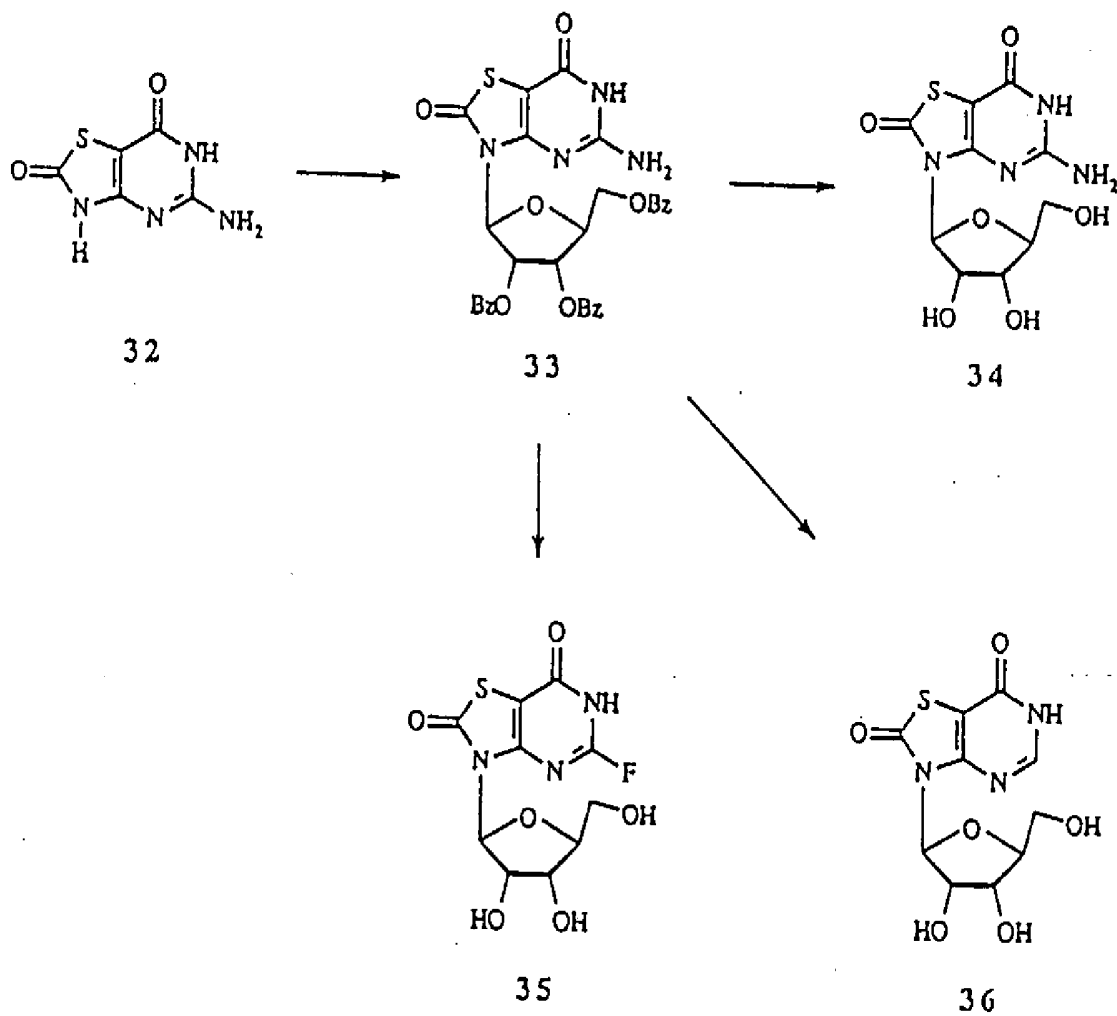


Schéma 6



Účinek analogů L-guanosinu na cytokiny typu 1/2

