

2924/92

62009

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

56.510/SM

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

K I V O N A T

Egyszerűsített

Purin és pirimidin telítetlen aciklusos foszfonát származékai *előállításuk*

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Bejelentés napja: 1992. 09. 11.

Uniós elsőbbsége: 1991. 09. 12. (91 402 427.8) EURÓPA

A találmány bizonyos purinok vagy pirimidinek antivirális szerekként alkalmazható új, telítetlen a ciklusos származékai *na* ~~származékai~~ (vonatkozik) előállítási eljárásukra *és* ~~és intermediárjeikre~~ *és* valamint végső felhasználásukra olyan antivirális szerekként, amelyek DNS-vírusokkal, retrovírusokkal és tumorképződésben résztvevő vírusokkal szemben hatékonyak.

A találmány szerinti vegyületek az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, sztereoizomer formáik és azok elegyei, tautomer formáik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol

Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport;

Y' jelentése $(\text{CH}_2)_n$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport;

n értéke 1 vagy 2;

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-\text{CH}_2-\text{OH}$ csoport vagy OH csoport;

X_1 jelentése hidrogénatom vagy NH_2 csoport;

X_2 jelentése OH csoport vagy NH_2 csoport;

X_3 jelentése hidrogénatom vagy CH_3 csoport; és

X_4 jelentése NH_2 csoport vagy OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport és A jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X_1 jelentése NH_2 csoporttól és X_2 jelentése OH csoporttól eltérő;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport, akkor A jelentése OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha A jelentése OH csoport, akkor Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő; ha A' jelentése OH csoport, akkor Y' jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő és

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport és A jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X_1 jelentése NH_2 csoporttól, és X_2 jelentése OH csoporttól eltérő.

4521

2924/92

34031

56.510/SM

S.B.G. & K.
Magyar Nemzetközi
Patentiroda
H-1025 Budapest, V. u. 10.
Tel: 153-3664, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

62009

NS205

CO7F 9/6561

CO7F 9/6512

AG1K 31/675

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

Exclus

Purin és pirimidin telítetlen aciklusos foszfonát származékai

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: HALAZY Serge, LAGARRIGUE,

DANZIN Charles, STRASBOURG,

NAVE Jean-Francoise, STRASBOURG,

CASARA Patrick, ITTENHEIM,

FRANCIAORSZÁG

Bejelentés napja: 1992. 09. 11.

Unió elsőbbsége: 1991. 09. 12. (91 402 427.8) EURÓPA

A találmány bizonyos purinok és pirimidinek új, telítetlen aciklusos foszfonátszármazékaira vonatkozik, e vegyületek antivirális szerekként alkalmazhatók. A találmány tárgyát képezik továbbá a vegyületek előállítására szolgáló eljárások és intermedierek, valamint a vegyületek végső felhasználása olyan

antivirális szerekként, amelyek hatékonyak a DNS-vírusokkal (herpes vírus 1 és 2, citomegalovírus, varicella zoster vírus, Epstein-Barr vírus) szemben valamint setrovírusokkal (humán immunhiány vírus 1 és 2 és visna vírus) és a tumorképződésben résztvevő vírusokkal szemben.

A találmány tárgyát képezik közelebbről az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, sztereoizomer formáik és azok ele-
gyei, tautomer formáik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik,
ahol

Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport;

Y' jelentése $(\text{CH}_2)_n$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy $-\text{CH}_2-\text{O}$
csoport;

n értéke 1 vagy 2;

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ csoport vagy OH csoport;

X_1 jelentése hidrogénatom vagy NH_2 csoport;

X_2 jelentése OH csoport vagy NH_2 csoport;

X_3 jelentése hidrogénatom vagy CH_3 csoport; és

X_4 jelentése NH_2 csoport vagy OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport
és A jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X_1 jelentése
 NH_2 csoporttól és X_2 jelentése OH csoporttól eltérő;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport,
akkor A jelentése OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha A jelentése OH csoport, ak-
kor Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő; ha A' jelentése

OH csoport, akkor Y' jelentése $-O-CH_2-$ csoporttól eltérő; és azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport és A jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X_1 jelentése NH_2 csoporttól, és X_2 jelentése OH csoporttól eltérő.

A találmány tárgya olyan új vegyületek előállítása vírusok által okozott betegségek kezelésére, amely vegyületeket szükség esetén gyógyszerészeti segédanyagokkal beadhatunk a betegeknek.

A találmány szerinti vegyületek purinszármazékok (az (I) általános képletű vegyületek) vagy pirimidinszármazékok (a (II) általános képletű vegyületek), ezeket a leírásban bázisokként említjük (szaggatott vonal jelzi a molekula többi részének a kapcsolódását az (a), illetve a (b) általános képleteknél); a vegyületek tartalmaznak továbbá egy alkenil-foszfónát részt is. A molekula alkenil-foszfónát részét az Y, illetve az Y' általános képletű csoport kapcsolja a purin vagy a pirimidin származékhoz.

Az Y csoport jelentése etiléncsoport, $-CH_2O-$ csoport vagy $-OCH_2-$ csoport. Az (Ia) általános képlet az Y általános képletű csoport kapcsolódását mutatja be a molekulula többi részéhez abban az esetben, ha Y jelentése $-OCH_2-$ csoport.

Ha az Y csoport jelentése etiléncsoport ($-CH_2-CH_2-$) és A jelentése hidrogénatom, akkor a purinszármazék, amelyhez Y kapcsolódik, guanintól eltérő (X_1 jelentése NH_2 csoporttól eltérő és egyidejűleg X_2 jelentése OH csoporttól eltérő). Ugyancsak, ha Y jelentése $-O-CH_2-$ csoport és A jelentése hidrogénatom, akkor a purinszármazék, amelyhez Y kapcsolódik, guanintól eltérő (X_1 jelentése NH_2 csoporttól eltérő, és egyidejűleg X_2 jelen-

tése OH csoporttól eltérő). Ezen felül, ha Y jelentése $-\text{CH}_2\text{O}-$ csoport, akkor A jelentése OH csoport. Ha A jelentése OH csoport, akkor Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő; és hasonlóképpen, ha A' jelentése OH csoport, akkor Y' jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő. A pirimidinszármazékok Y' csoportja metiléncsoportot vagy etiléncsoportot képvisel $[(\text{CH}_2)_n]$ csoport, melyben n értéke 1 vagy 2], vagy $-\text{O}-\text{CH}_2$ csoportot vagy egy $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoportot, amelynek az oxigénatomja közvetlenül kapcsolódik a pirimidinszármazék nitrogénatomjához. Előnyösen Y jelentése etiléncsoport és/Y' jelentése metiléncsoport vagy etiléncsoport.

Az A és A' csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OH}$ csoport vagy OH csoport. Előnyösen mind A, mind A' jelentése hidrogénatom vagy $-\text{CH}_2\text{OH}$ csoport.

Előnyös pirimidin típusú bázis a citidin, az uracil és a timin. Előnyös purinbázis a 2,6-diamino-purin (DAP), a guanin és az adenin. Előnyös esetben ha a bázis guanin, akkor A jelentése $-\text{CH}_2\text{OH}$ csoporttól eltérő.

A "gyógyszerészetileg elfogadható sók" meghatározás mind savaddíciós sókat, mind fémsókat és aminsókat jelent, amelyek ismert nemtoxikus sók, és hasznos származékok a végső felhasználásra alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

Gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók az (I) és (II) általános képletű bázikus vegyületek ismert nemtoxikus, szerves vagy szervetlen savaddíciós sói. Illusztratív példák azokra a szerves savakra, amelyek alkalmas sókat képeznek, a mono-, a di- és a trikarbonsavak. Az ilyen savakra illusztratív példák a következők: ecetsav, glikolsav, tejsav, piroszőlősav,

malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidrox-maleinsav, benzoésav, hidrox-benzoésav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav és 2-fenoxi-benzoésav. Más szerves savak, amelyek alkalmas sókat képeznek, a szulfonsavak, úgymint a metán-szulfonsav és a 2-hidrox-etánszulfonsav. Akár a monosav, akár a disav sók képződhetnek, és az ilyen sók akár hidratált akár lényegében vízmentes formában lehetnek. A savakkal képzett sókat standard eljárások szerint állíthatjuk elő, úgymint a szabad bázist feloldjuk vizes vagy vizes-alkoholos oldatban vagy más alkalmas oldószerben, amely tartalmazza a megfelelő savat, majd elkülönítjük az oldat elpárologtatásával, vagy a szabad bázist reagáltatjuk egy szerves oldószerben, amely esetben a só közvetlenül elkülönül vagy az oldat betöményítésével kinyerhető. A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sói általában kristályos anyagok, amelyek vízzoldhatóak és különféle hidrofíli formában vannak, magas az olvadáspontjuk és megnövelt stabilitásúak.

A gyógyszerészetileg elfogadható fémsók és aminsók azok a sók, amelyek környezeti körülmények között stabilak, és amelyekben a kation nem járul hozzá szignifikánsan a só biológiai aktivitásához. Alkalmas fémsók a nátrium-, kálium-, kalcium-, bárium-, cink- és alumíniumsók. Előnyösek a nátrium- és a káliumsók. Alkalmas aminsókat olyan aminokból állítunk elő, amelyek elegendő bázicitásúak ahhoz, hogy stabil sókat képezzenek, és előnyösen az olyan aminokból, amelyeket gyakran használnak az orvosi kémiában csekély toxicitásuk és orvosi alkalmazásra való elfogadhatóságuk miatt. Ezek közé tartoznak a trialkil-aminok,

úgy mint a trietil-amin, továbbá a procain, dibenzil-amin, N-benzil-béta-fenetil-amin, efenamin, N,N'-dibenzil-etilén-diamin, dehidroabietil-amin, N-etil-piperidin, benzil-amin és diciklohexil-amin.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek "sztereoizomer formái" kifejezés általános meghatározást jelent, amely e vegyületek valamennyi olyan izomerjére vonatkozik, amelyek csak atomjaik térbeli orientációjában különböznek, és magában foglalja a tükörképi izomereket (enantiomereket), a geometriai (cisz/transz) izomereket és az egynél több királis centrumot tartalmazó vegyületek izomerjeit, amelyek nem tükörképi izomerjei egymásnak (diasztereomereket). Az elegyeket rezolválhatjuk vagy elkülöníthetjük szokásos és standard, a szakember számára ismert eljárásokkal, pl. kromatográfiás elválasztással, frakcionált kristályosítással, optikailag aktív savak alkalmazásával, enzimes rezolválással és hasonlókkal. Tautomer enol-keto formák lehetnek a purinrész 6-helyzetében, és a pirimidin amin-imin tautomer formákban.

A találmány szerinti vegyületeket ismert eljárásokkal analóg kémiai reakciók alkalmazásával állíthatjuk elő, már ismert vagy a szakember számára ismert standard eljárásokkal előállítható reaktánsok felhasználásával. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek általános előállítási eljárását - a lényegét tekintve - az 1. reakcióvázlat mutatja be.

A leírásban "Pg" jelentése megfelelő védőcsoport. Megfelelő védőcsoportokat a "Protective Groups in Organic Synthesis" 2. kiadás (Theodora W. Greene, John Wiley et Sons, Inc., New York

1991) kiadvány ismertet, amely a leírásban referenciaként szerepel. E védőcsoportok acetyl csoporttal, benzoyl csoporttal és tetrahydropiranil csoporttal rendelkező észtercsoportok vagy étercsoportok. Kívánt esetben szelektív hidroxivédő-csoportokat, úgymint terc-butyl-dimethyl-silyl-éter-csoportot vagy terc-butyl-difenyl-silyl-éter-csoportot használhatunk, ha szelektíven kell eltávolítanunk egy védőcsoportot. Kézenfekvő, hogy ha A jelentése hidrogénatom, nincs szükség védőcsoportra. A $(CH_2)_m$ csoport jelentése metilén csoport, etilén csoport vagy vegyértékvonal, vagyis m értéke 1, 2 vagy 0. "Et" jelentése etil csoport, de más alkalmas csoportokat is használhatunk, amelyek védik a foszfonsav molekuláriszt, pl. 1-8 szénatomos alkil csoportokat, különösen izopropil csoportot, fenil csoportot, benzil csoportot vagy fenil-alkil-csoportot. "Lg" jelentése kilépő csoport. Alkalmas kilépő csoportok a triflátok, az alkil- vagy aril-szulfonátok (pl. CF_3SO_2O , tozilát, mezilát) és a halogenidek (Br, Cl vagy I). Az 1. reakcióvázlatban az "A" molekuláriszt jelentése az (I) és (II) általános képleteknél megadott A és A' csoport. Az 1. reakcióvázlatban A jelentése OH csoporttól eltérő, ha m értéke 0. Az (I) és (II) általános képletű vegyületeknél definiált purinbázisokat és pirimidinbázisokat "B"-vel jelöljük.

Tipikus esetben a vegyületek előállítására az 1. reakcióvázlat szerint úgy járunk el, hogy reagáltatunk egy aktívált nukleofil vegyületet egy olyan elektrofil vegyülettel, amely egy alkalmas kilépő csoportot tartalmaz, rendszerint alkalmas vízmentes oldószerben, úgymint tetrahydrofuranban, dimethyl-formamidban, éterben vagy hasonlóban, általában nitrogén vagy

argon inert atmoszférában kb. -78°C és kb. szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban, a résztvevő specifikus reaktív komponensektől függően. Ha a kívánt reakció végbemegy, elvégezhetjük a szükséges módosításokat, úgymint a védőcsoportok eltávolítását, a megfelelő kilépő csoportok kialakítását, a foszfonátészterek észterező csoportjának eltávolítását, stb.

Amint azt az 1. reakcióvázlat mutatja, egy (III) általános képletű aldehidvegyület a kiindulási anyag, amely könnyen hozzáférhető akár kereskedelmi forrásból, akár a leírásban vagy más publikációban ismertetett szintézissel. Az A lépésben a (III) általános képletű vegyületet reagáltatjuk egy megfelelő (IV) vegyülettel, és így megkapjuk a megfelelő (V) általános képletű foszforilezett alkenil-alkoholt.

Igy például a megfelelő (III) általános képletű aldehidvegyületet érintkezésbe hozzuk egy mólekivivalenst, kismértékben meghaladó mennyiségű tetraetilén bifoszfonát-lítiumsóval, oldószer, úgymint tetrahidrofurán jelenlétében. A reaktánsokat tipikus esetben együtt keverjük 10-48 órán át kb. -78°C -on. A megfelelő (V) általános képletű foszforilezett alkenil-alkohol vegyületet jól ismert extrakciós módszerekkel nyerjük ki a reakcióelegyből.

A B lépésben szelektíven eltávolítjuk az (V) általános képletű foszforilezett alkenil-alkohol terminális hidroxicsoportjának védőcsoportját, és így előállítjuk a megfelelő (VI) általános képletű alkoholt. A védőcsoportot standard módszerek szerint hasítjuk le az alkalmazott védőcsoport típusától függően. A hidroxicsoport védelmére előnyös védőcsoport a terc-butil-dimetil-szilil-csoport, melyet ismert módszerek szerint hasíthatunk

le. A (VI) általános képletű alkoholba vagy a bázist vagy kilépő csoportokat viszünk be.

A C lépésben, amely esetén m értéke 1 vagy 2, a (VI) általános képletű alkoholt úgy kezeljük, hogy eltávolítsuk a terminális hidroxicsoportot, és bevigyünk egy metilénecsoportot egy megfelelő kilépőcsoporttal együtt, és így előállítjuk a (VII) általános képletű foszforilezett alkenilvegyületet. Például a megfelelő (VI) általános képletű foszforilezett alkenil-alkoholt reagáltatjuk egy mólekvalenst kismértékben meghaladó mennyiségű mezil-kloriddal kb. -10°C -on argonatmoszférában nem-nukleofil bázis, úgymint trietil-amin és dimetil-amino-piridin jelenlétében, szerves oldószerben, úgymint vízmentes diklór-metánban. A reaktánsokat tipikus esetben együtt keverjük kb. 10-48 órán át kb. 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban. Az így előállított mezil-oxi-alkenil-foszonsav-dialkil-észtert kezeljük úgy, hogy eltávolítjuk a mezil-oxi-csoportot és jódatommal helyettesítjük. Ezt úgy végezhetjük el, hogy a mezil-oxi-alkenil-foszonsav-dialkil-észtert reagáltatjuk egy halogén kilépő csoporttal oldószer, úgymint aceton jelenlétében, és kb 55°C -on tartjuk 10-48 órán át. A megfelelő (VII) általános képletű foszforilezett alkilvegyületet jól ismert extrakciós módszerekkel nyerjük ki a reakcióelegyből.

A D lépésben, melynek esetén m értéke 0, a terminális oxigénatomot megtartjuk és hozzákapcsolunk egy metilénecsoportot egy megfelelő kilépőcsoporttal együtt, és így egy (VIII) általános képletű foszforilezett alkenil-étert kapunk. Például egy alkalmas (VI) általános képletű foszforilezett alkenil-

-alkoholt reagáltatunk egy mólekvivaleust kismértékben meghaladó mennyiségű paraformaldehiddel vízmentes sósavgázt buborékolttatva az elegybe, szerves oldószer, úgymint diklór-metán jelenlétében, kb. 0°C-on kb. 15 percen át. A reaktánsokat tipikus esetben együtt keverjük 10-48 órán át 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban, így egy (VIII) általános képletű klór-metoxi-alkenil-foszfonsav-dialkil-észtert kapunk, melyet ismert extrakciós eljárásokkal nyerünk ki a reakcióelegyből.

Az E, F és G lépésekben a megfelelő (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületekhez hozzáadjuk az alkalmas és az előbbiekben definiált (IX) purin és pirimidin bázisokat, és így kapjuk a (X), (XI) és (XII) általános képletű vegyületeket. Ha a (IX), (IX') és (IX'') bázisokat hozzáadjuk a megfelelő (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületekhez, bizonyos védőcsoportok és specifikus körülmények lehetnek szükségesek az egyes bázisok számára, amelyek a szakember számára ismertek, és amelyeket a továbbiakban példákkal illusztrálunk. A további lépésben szükség szerint ismert módon eltávolítjuk az A csoport és a bázisrész védőcsoportjait. A bázisokat kezeljük annak érdekében, hogy elvégezzük a reakciót a (VI) általános képletű alkoholok hidroxics csoportjával és a (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek kilépő csoportjával. Így például a (IX) bázis az 1-hidroxi-pirimidin vagy 9-hidroxi-purin (adott esetben a bázis megfelelő funkcionális csoportjai védve vannak) a Mitsunobu reakció elvégzéséhez, a (IX') bázis a bázis só formája, úgymint nátrium- vagy káliumsója a kilépő csoport eltávolítására; és a (IX'') bázis a bázis szililezett származéka.

Az F. lépésben például a (VII) általános képletű foszforilezett alkilvegyületet reagáltatjuk a megfelelő bázis, úgymint 5-N-acetil-citozin mintegy egy mólekvalens mennyiségével szerves oldószer, úgymint vízmentes dimetil-formamid és egy bázis, úgymint kálium-karbonát jelenlétében. A reakciókomponenseket 10-48 órán át keverjük kb. 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban. A várt vegyületet kinyerjük, majd bázisos oldattal, úgymint etanolos ammóniával elegyítjük. Kívánt esetben a vegyület további védőcsoportjait standard eljárásokkal eltávolítjuk.

A Mitsunobu-reakció körülményei között, például az E. lépésben a (VI) általános képletű foszforilezett alkenil-alkoholt reagáltatjuk egy (IX) bázissal, úgymint 1-hidroxí-timinnel és kondenzálószerekkel, úgymint trifenil-foszfínnal és dietil-azo-dikarboxiláttal, szerves oldószer, úgymint vízmentes tetrahydrofuran jelenlétében. A reakcióelegyet 0°C és kb. szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban 10-48 órán át keverjük. A várt vegyületet szokásos eljárásokkal nyerjük ki. Szükség szerint eltávolíthatjuk a vegyület további védőcsoportjait.

A G. lépésben például egy (VIII) általános képletű foszforil-alkenil-étert reagáltatunk egy (IX) bázissal, melyet úgy állítunk elő, hogy bisztrimetil-szilil-acetamidot és adenint összekeverünk szerves oldószer, úgymint vízmentes 1,2-diklóretán jelenlétében, argonatmoszférában, amíg a komponensek feloldódnak. Az elegyhez a D lépésben ismerttetett klór-metil-étert adagolunk szerves oldószer, úgymint hígított 1,2-diklóretán jelenlétében. A reakciókomponenseket 10-48 órán át keverjük

0°C és kb. szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban, argonatmoszférában. A terméket hidrolizáljuk például metanollal, és standard eljárásokkal nyerjük ki. Szükség szerint további védőcsoport eltávolítást végzünk.

A dialkil-foszfóril molekularész észtercsoportjait különféle módokon távolíthatjuk el. Például egy dietil-foszfóril-vegyületet reagáltathatunk trimetil-szilil-bromiddal vízmentes acetonitril-lel és keverhetjük 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban 10-48 órán át, argonatmoszférában. Az észterformából felszabadított vegyületet szokásos módszerekkel nyerhetjük ki.

A következő példák néhány olyan módszert illusztrálnak, amelyekkel előállíthatjuk a találmány szerinti vegyületeket. Ezek a példák csak illusztratív jellegűek, és a találmány szerinti vegyületek előállítása nem korlátozódhat a leírásban ismertetett szintézisekre. A leírásban a "dihidroxifoszfóril" elnevezés jelentése azonos a "foszfónil" vagy "foszfono" jelentésével $[(HO)_2(O)P^-]$.

1. példa

E-1-[5-(dihidroxifoszfóril)-pent-4-enil]-citozin

A lépés:

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-butanol

25 g (165 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot feloldunk 60 ml vízmentes diklór-metánban. Az oldatot hozzáadjuk keverés közben egy olyan oldathoz, mely 13,5 g (150 mmól) 1,4-butándiolt, 25 ml trietil-amint és 2 g 4-dimetil-amino-piridint tartalmaz 300 ml diklór-metánban. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük

20°C-on, mossuk vizes telített ammónium-kloriddal, bikarbonáttal és sóoldattal, szárítjuk, bepároljuk és tisztítjuk flash-kromatográfiával szilikagélen és 18,1 g 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-butanol terméket nyerünk (59 % hozam).

B lépés:

[5-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-butanol 18,1 g-ját (89 mmól) feloldunk 25 ml diklór-metánban, az oldatot cseppenként hozzáadjuk 20,7 g piridinium-klór-kromátot tartalmazó 100 ml diklór-metánhoz, a szuszpenzió erélyes keverése közben. 1,5 óra múlva 200 ml étert adunk hozzá és az elegyet keverjük 1,5 órán keresztül. Az elegyet szűrjük florizil homokon keresztül és bepároljuk, 13 g nyers terméket kapunk, melyet desztillálunk (48°C/0,46 mbar) így kapunk 7,4 g 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-butenolt (42 % hozam). Ezt az aldehidet hozzáadjuk tetraetil-metilén-biszfoszfónát lítium-sójához (készítése: 50 mmól n-butil-lítiumot adunk -78°C-on 60 ml tetrahidrofuránban oldott 50 mmól tetraetil-metilén-biszfoszfónát-oldathoz. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük -78°C-on, 20 órán keresztül 20°C-on, kioltjuk vizes telített ammónium-kloriddal és bepároljuk csökkentett nyomáson. A maradékot etil-acetáttal (5x60 ml) extraháljuk, bepároljuk és flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk, így kapjuk a várt termék 11,07 g-ját, az [5-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észtert (91 % hozam).

C lépés:

(5-mezil-oxi-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észter

5,63 g (18 mmól) tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidráatot adunk egy kevert oldathoz, mely 4 g (12 mmól) [5-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észtert tartalmaz 25 ml tetrahydrofuranban, 20°C-on. 2 óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk; a maradékot feloldjuk etil-acetátban, vízzel, majd bikarbonáttal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és tisztítjuk flash kromatográfiával szilikagélen, így a kívánt termék 2,27 g-ját (86 %) nyerjük, melyet feloldunk vízmentes diklór-metánban és egymásután kezeljük 1,6 ml trietil-aminnal, 0,15 g 4-dimetil-amino-piridinnel és 1,8 g mezil-kloriddal -10°C-on argon atmoszférában. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük 20°C-on bepároljuk és tisztítjuk flash kromatográfiával szilikagélen, így kapjuk a várt termék 2,72 g-ját, (5-mezil-oxi-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észtert (72 % hozam).

D lépés:

(5-jód-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észter

3 g (10 mmól) (5-mezil-oxi-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észter és 1,65 g (11 mmól) nátrium-jodid elegyét 20ml acetónban 55°C-on melegítjük egy éjszakán keresztül. Utána vákuumban bepároljuk az elegyet, éterben feloldjuk, sóoldattal mossuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így kapjuk a címben adott terméket, 2,9 g-ot (88 % hozam).

E lépés:

E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-5-N-acetil-citozin
1,68 g (11 mmól) N-acetil-citozin, 3,32 g (10 mmól)
(5-jód-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észter és 1,52 g (11 mmól)
kálium-karbonát elegyét 20 ml vízmentes dimetil-formamidban 2
napig keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban
bsűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A
címben adott terméket (2,7 g, 69 % hozam) flash kromatográfiával
szilikagélen kapjuk meg.

F lépés:

E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-citozin
1,9 g (5,3 mmól) E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-N-
-acetil-citozin és 50 ml ammónia telített etanolos oldata elegyét,
mely hermetikusan le van zárva, egy éjjelen keresztül keverjük
20°C-on. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bsűrítjük és így
megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen a címben adott
vegyület 1,6 g-ját (89 % hozam).

C lépés:

E-1-[5-(dihidroxifoszforil)-pent-4-enil]-citozin
1,39 g (4,3 mmól) E-1-[5-dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-
-citozin, 3,4-ml (25 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 20 ml
vízmentes acetonitrilben 20°C-on keverjük egy éjjelen át
argonatmoszférában. Utána vákuumban bsűrítjük a reakcióelegyet,
felhígítjuk absz. etanollal és hűtés közben kristályosítjuk, hogy
megkapjuk a címben adott tiszta terméket (hozam: 0,6 g, 65 %).

2. példa

E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-pent-4-enil]-timin

A lépés:

E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-timin

1,38 g (11 mmól) timin, 3,32 g (10 mmól) 5-jód-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észter (lásd az 1. példa D lépését) és 1,92 g (11 mmól) kálium-karbonát elegyét 20 ml vízmentes dimetil-formamidban 20°C-on keverjük 3 napig argonatmoszférában. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és extraháljuk diklór-metánnal. A címben adott terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam 0,6 g, 18 %).

B lépés:

E-1-[5-dihidroxi-foszforil)-pent-4-enil]-timin

0,6 g (1,8 mmól) E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-pent-4-enil]-timin és 1,4 ml (11 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 10 ml vízmentes acetonitrilben 20°C-on keverjük egy éjjelen keresztül argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, absz. etanollal hígítjuk és hűtéssel kristályosítjuk, hogy a címben levő terméket megkapjuk (hozam 0,61 g, 90 %).

3. példa

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil]-citozin

A lépés:

3-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi)-1-propanol

25 g (165 mmól) terc-butyl-dimetil-szilil-kloridot 60 ml vízmentes diklór-metánban oldva keverés közben hozzáadjuk 10,5 g

(150 mmól) 1,3-propándiol, 25 ml trietil-amin és 2 g 4-dimetil-amino-piridin 300 ml diklór-metános elegyéhez. A reakcióelegyet 20°C-on keverjük 20 órán keresztül, mossuk vizes telített ammónium-kloriddal, bikarbonáttal és sóoldattal, szárítjuk, bepároljuk és tisztítjuk flash kromatográfiával szilikagélen, így kapjuk a várt terméket, a 3-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-1-propanolt (hozam 16,6 g, 60 %).

B lépés:

[4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észter

16,6 g (90 mmól) 3-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-propanolt 25 ml diklór-metánban oldva cseppenként hozzáadjuk 21 g piridinium-klór-kromát 100 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához erélyes keverés közben. 1,5 óra múlva 200 ml étert adunk hozzá, és az elegyet 1,5 órán keresztül keverjük. Az elegyet florizilen át szűrjük és bepároljuk. 12 g nyers termék képződik, melyet desztillálunk (45°C/0,40 mbar) és 80 g 3-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-1-propanolt kapunk (hozam 48 %). Ezt az aldehidet hozzáadjuk tetraetil-metilén-biszfoszfónát lítium sójához (készítése: 50 mmól n-butil-lítiumot adunk 50 mmól tetraetil-metilén-biszfoszfónát 60 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C-on). A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük -78°C-on, 20 órán át 20°C-on, kioltjuk vizes telített ammónium-klorid-oldattal és bepároljuk redukált nyomáson. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk (5 x 60 ml), bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így kapjuk a várt [4-(terc-butil-dimetil-

szilil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észtert (hozam 14,3 g, 85 %).

C lépés:

(4-mezil-oxi-but-1-enil)-foszfonsav-dietil-észter

5,63 g (18 mmól) tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot adunk 3,2 g (10 mmól) [4-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észter 20 ml tetrahydrofurános, kevert oldatához 20°C-on. 2 óra múlva bepároljuk a reakcióelegyet; a maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel és bikarbonáttal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így a várt termék 1,55 g-ját (90 %) kapjuk meg, melyet feloldunk vízmentes diklór-metánban és egymásután kezelünk 1,6 ml trietil-aminnal, 0,15 g 4-(dimetil-amino)-piridinnel és 1,8 g mezil-kloriddal -10°C-on argon-atmoszférában. A reakcióelegyet 20°C-on keverjük 20 órán keresztül, bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen és megkapjuk a várt terméket, (4-mezil-oxi-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észtert (hozam 2,1 g, 90 %).

D lépés:

(4-jód-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észter

2,50 g (10 mmól) [4-(mezil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észter és 1,65 g (11 mmól) nátrium-jodid elegyét 20 ml acetonban egy éjszakán át melegítjük 55°C-on. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, éterben feloldjuk és sóoldattal mossuk. Flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így kapjuk a címben adott vegyületet (hozam: 2,4 g, 8,5 %).

szilil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észtert (hozam 14,3 g, 85 %).

C lépés:

(4-mezil-oxi-but-1-enil)-foszfonsav-dietil-észter

5,63 g (18 mmól) tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot adunk 3,2 g (10 mmól) [4-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észter 20 ml tetrahydrofurános, kevert oldatához 20°C-on. 2 óra múlva bepároljuk a reakcióelegyet; a maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel és bikarbonáttal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így a várt termék 1,55 g-ját (90 %) kapjuk meg, melyet feloldunk vízmentes diklór-metánban és egymásután kezelünk 1,6 ml trietil-aminnal, 0,15 g 4-(dimetil-amino)-piridinnel és 1,8 g mezil-kloriddal -10°C-on argonatmoszférában. A reakcióelegyet 20°C-on keverjük 20 órán keresztül, bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen és megkapjuk a várt terméket, (4-mezil-oxi-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észtert (hozam 2,1 g, 90 %).

D lépés:

(4-jód-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észter

2,50 g (10 mmól) [4-(mezil-oxi)-but-1-enil]-foszfonsav-dietil-észter és 1,65 g (11 mmól) nátrium-jodid elegyét 20 ml acetonban egy éjszakán át melegítjük 55°C-on. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, éterben feloldjuk és sóoldattal mossuk. Flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így kapjuk a címben adott vegyületet (hozam: 2,4 g, 8,5 %).

E lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil]-N-acetil-citozin

3,40 g (22 mmól) N-acetil-citozin, 6,5 g (20 mmól)

(4-jód-1-butenil)-foszfonsav-diethyl-észter és 3,1 g (22 mmól) kálium-karbonát elegyét 30 ml vízmentes dimetilformamidban 20°C-on keverünk 2 napon keresztül. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címben adott vegyületet flash-kromatográfiával szilikagélen kapjuk meg (hozam: 4,8 g, 69 %).

F lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil]-citozin

3,2 g (10 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszfoni)-but-3-enil]-N-acetil-citozint, 100 ml ammónia telített etanolos oldatában, hermetikusan zárva, egy éjjelen át keverünk 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, és flash kromatográfiával szilikagélen megkapjuk a címben adott vegyületet (hozam: 2,75 g, 90 %).

G lépés:

E-1-[4-(dihidroxifoszforil)-but-3-enil]-citozin

1,55 g (5 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil]-citozin és 4,0 ml (30 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 30 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen keresztül keverünk 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, abszolút etanollal hígítjuk és hűtés mellett kristályosítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet (hozam: 1,05 g, 70 %).

4. példa

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil]-timin

A lépés:

E-1-[4-dietoxi-foszforil)-but-3-enil]-timin

1,38 g (11 mmól) timin, 3,20 g (10 mmól) (4-jód-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észter, 1,52 g (11 mmól) kálium-karbonát 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített elegyét 20°C-on keverjük 3 napon keresztül argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címben lévő vegyületet flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 0,75 g, 25 %).

B lépés:

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-citozin

0,7 g (2,3 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil]-timint és 1,7 ml (13 mmól) trimetil-szilil-bromidot 10 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverünk 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, absz. etanollal hígítjuk és hűtés közben kristályosítjuk a címben adott terméket (hozam: 0,60 g, 88 %).

5. példa

E-1-[3-(dihidroxi-foszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-citozin

A lépés:

2-tetrahidro-piranil-oxi-acetaldehid

14,6 g (100 mmól) 2-tetrahidro-piranil-oxi-1-etanol, 20,25 g (150 mmól) N-metil-morfolin-N-oxid (NMMNO) és 52 g (150 mmól)

tetrapropil-ammónium-perrutenát (TPAP) elegyét poralakú molekulaszűrőn vízmentes diklór-metánban keverjük 2 órán keresztül 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet celit rétegen keresztül szűrjük, besűrítjük és a nyers címbeli terméket (10,8 g, 50 %) további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

B lépés:

(3-tetrahidro-piranyl-oxi-1-propenil)-foszfonsav-dietil-észter

25 ml, 2 mólos, hexánnal készült n-butil-lítium-oldatot (50 mmól) adunk 50 ml tetraetil-metilén-bifoszfónát (14,4 g, 50 mmól vízmentes tetrahidrofuránban) oldathoz -78°C-on argonatmoszférában. 15 perc múlva cseppenként hozzáadunk 7,2 g (50 mmól) 2-tetrahidropiranyl-oxi-acetaldehid-oldatot 20 ml vízmentes tetrahidrofuránban -78°C-on. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük -78°C-on, majd egy éjszakán át 20°C-on. Utána a reakcióelegyet kioltjuk ammónium-klorid telített vizes oldatával és extraháljuk dietil-éterrel. A címbeli terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 5,6 g, 40 %).

C lépés:

(3-hidroxi-1-propenil)-foszfonsav-dietil-észter

2,8 g (10 mmól) (3-tetrahidro-piranyl-oxi-1-propenil)-foszfonsav-dietil-észter és 0,6 g p-toluol-szulfonsav elegyét 10 ml absz. etanolban egy éjjelen át keverünk 20°C-on. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 1,37g, 71 %).

D lépés:

[3-(klór-metoxi)-1-propenil]-foszfonsav-dietil-észter

Vízmentes sósavat buborékoltatunk 0°C-on 15 percig egy olyan elegybe, mely 0,17 g (5 mmól) paraformaldehidet, 0,95 g (5 mmól) 3-hidroxi-1-propenil-foszfonsav-dietil-észtert tartalmaz 5 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban. Ezután a reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on, vákuumban bepároljuk. A klór-metil éter képződést NMR analízissel kontrolláljuk és további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

E lépés:

E-1-[3-(dietoxi-foszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-acetil-citozin

2,5 ml bisztrimetil-szilil-acetamid és 0,75 g (5 mmól) N-acetil-citozin 10 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült elegyét egy éjjelen keresztül hevítjük argonatmoszférában. Ezután a D lépésben kapott maradékot 5 ml 1,2-diklór-etánnal felhígítjuk és 1,85 g (5 mmól) tetrabutil-ammónium-jodidot adunk hozzá, majd a képződött elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána a reakcióelegyet 5 ml metanollal hidrolizáljuk, vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 0,95 g, 47 %).

F lépés:

E-1-[3-(dietoxi-foszforil)-prop-2-enil-oxi-(metil-citozin
0,72 g (2 mmól) E-1-[3-(dietoxi-foszforil)-prop-2-enil-

-oxi]-metil-acetil-citozin elegyét 20 ml amónnia telített etanolos oldatával, hermetikusan zárva, egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána az elegyet vákuumban besűrítjük, és a címben levő terméket tisztítjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 0,54 g, 85 %).

G lépés:

E-1-[3-(dihidroxifoszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-citozin 0,32 g (1 mmól) E-1-[3-(dietoxifoszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-citozin és 0,8 ml (6 mmól) trimetil-szilil-bromid 5 ml vízmentes acetonitrillel készített elegyét egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána vákuumban besűrítjük az elegyet, absz. etanollal hígítjuk és hűtés mellett kristályosítjuk, így megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,2 g, 70 %).

6. példa

E-1-[(3-dihidroxifoszforil-2-propenil-oxi)-metil]-timin

A lépés:

E-1-[(3-dietioxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-timin 2,5 ml bisztrimetil-szilil-acetamid és 0,625 g (5 mmól) timin elegyét 5 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban egy éjjelen át hevítünk argonatmoszférában. Ezután a klór-metil-étert (melyet az 5. példa D lépésében kaptunk) 5 ml 1,2-diklór-etánnal hígítjuk és 1,85 g (5 mmól) tetrabutyl-ammónium-jodidot adunk hozzá és a keletkező elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonat-

moszférában. Majd a reakcióelegyet 5 ml metanollal hidrolizáljuk, vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 0,85 g, 52 %).

B lépés:

E-1-[(3-dihidroxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-timin

0,65 g (2 mmól) E-1-[(3-dietoxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-timin és 1,6 ml (12 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 10 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Majd a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, absz. etanollal hígítjuk, és hűtés mellett kristályosítva megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,42 g, 75 %).

7. példa

E-9-[(3-dihidroxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-
-adenin

A lépés:

E-9-[(3-dietoxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-adenin

2,5 ml bisz-trimetil-szilil-acetamid, 0,67 g (5 mmól) adenin elegyét 5 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban hevítjük argonatmoszférában, míg teljesen feloldódik. Utána a klór-metil-étert (melyet az 5. példa D lépésében kapunk) 5 ml 1,2-diklór-etánban hígítva hozzáadjuk, és a keletkezett elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet 5 ml metanollal hidrolizáljuk, vákuumban besűrítjük, sóoldattal

hígítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A terméket flash kromatográfiával izoláljuk szilikagélen (hozam: 0,95 g, 55 %).

B lépés:

E-9-[(3-dihidroxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-adenin
0,68 g (2 mmól) E-9-[(3-dietoxi-foszforil-2-propenil-oxi)-metil]-adenin és 1,6 ml (12 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 10 ml vízmentes acetonitrilben egy éjszakán át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, absz. etanollal hígítjuk és hűtéssel kristályosítjuk, hogy megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,39 g, 65 %).

8. példa

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-citozin

A lépés:

(4-hidroxi-1-butenil)-foszfonsav-dietil-észter
5,63 g (18 mmól) tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot adunk 3,2 g (10 mmól) 4-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi)-1-butenil-foszfonsav-dietil-észter (melyet a 3. példa B lépésében kapunk) 20 ml tetrahidrofuránnal készített kevert oldatához 20°C-on 2 óra alatt. Majd a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és flash kromatográfiával szilikagélen nyerjük a címben adott terméket (hozam: 18,5 g, 90 %).

B lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-N-benzoil-citozin
1,04 g (5 mmól) (4-hidroxi-1-butenil)-foszfonsav-dietil-

-észter, 1,1 g (5 mmól) 1-hidroxi-N-benzoil-citozin és 1,31 g (5 mmól) trifenil-foszfin 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült elegyéhez 0°C-on, keverés közben adunk 0,9 g (5 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot és a kapott keveréket egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána vákuumban besűrítjük a reakcióelegyet és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 1,27 g, 62 %).

C lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-citozin

0,6 g (1,5 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-N-benzoil-citozint 10 ml telített etanolos sósav-oldatban hermetikusan zárva keverünk egy éjszakán keresztül 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, és a címben lévő terméket megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 0,41 g, 90 %).

D lépés:

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-citozin

0,305 g (1 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-citozin és 0,75 ml (6 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 5 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána a reakcióelegyet 5 ml metanollal melegítjük, vákuumban besűrítjük, absz. etanolal hígítjuk, hűtéssel megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,18 g, 70 %).

9. példa

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-timin

A lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-timin

1,04 g (5 mmól) 4-hidroxi-1-butenil-foszfonsav-dietil-
-észter, 0,72 g (5 mmól) 1-hidroxi-timin és 1,31 g (5 mmól)
trifenil-foszfin elegyét 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban °C-on
keverjük, hozzáadunk 0,9 g (5 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot, és
az elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána vákuumban
besűrítjük a reakcióelegyet és a címbeli terméket flash
kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (hozam: 1,08 g, 65 %).

B lépés:

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-timin

1,0 g (3 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-
-timint és 2,2 ml (18 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 15 ml
vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argon-
atmoszférában. Ezután a reakcióelegyet metanollal kezeljük,
vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk, hűtéssel meg-
kapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,47 g, 55 %).

10. példa

E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-
guanin

A lépés:

1-bróm-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-etán

42,4 g (280 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid, 42,8 g (280 mmól) 1,8-diaza-biciklo-5,4-undec-7-én vízmentes diklórmetános elegyéhez argonatmoszférában 20°C-on lassan 32 g (255 mmól) 2-bróm-1-etanol adagolunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül keverjük 20°C-on, majd vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 57 g, 95 %).

B lépés:

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(etoxi-karbonil)-
-butánsav-etil-észter

57 g (238 mmól) 1-bróm-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-
-etán 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepenként adagoljuk egy elegyhez, mely 13,9 g (60 % olajban, 334 mmól) nátriumhidridből és 53,5 g (334 mmól) dietil-malonátból készült 300 ml vízmentes tetrahidrofuránban, 0°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet visszafolyóhűtő alkalmazásával hevítjük és keverjük argonatmoszférában egy éjszakán keresztül. A reakcióelegyet ezután vákuumban besűrítjük, ammónium-klorid telített vizes oldatával hígítjuk, dietil-éterrel extraháljuk és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (hozam: 64 g , 85 %).

C lépés:

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(hidroximetil)-1-butanol
32,0 g (100 mmól) 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(etoxi-
-karbonil)-butánsav-etil-észter 150 ml vízmentes dietil-éterrel

készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 7,8 g (200 mmól) lítium-alumínium-hidrid 200 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójához 15°C-on argonatmoszférában. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül keverjük -15°C-on és utána hidrolizáljuk 7,8 ml víz, 7,8 ml, 3,75 mólos NaOH és 23,3 ml víz egymás utáni adagolásával. A keletkezett szuszpenziót megszűrjük, dietil-éterrel mossuk és a címbeli terméket megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 29,5 g, 62 %).

D lépés:

4-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi)-2-(acetyl-oxi-metil)-1-butanol

9,86 g (40 mmól) 4-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi)-2-(hidroximetil)-1-butanol, 5,7 ml (40 mmól) trietil-amin és 0,5 g (4 mmól) dimetil-amino-piridin elegyéhez 100 ml vízmentes diklórmetánt, 3,9 ml (40 mmól) ecetsav-anhidridet adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on, vákuumban besűrítjük és a címbeli vegyületet megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 7,00 g, 60 %).

E lépés:

4-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi)-2-(acetyl-oxi-metil)-1-(tetrahydro-piranyl-oxi)-bután

5,5 g (20 mmól) 4-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi)-2-(acetyl-oxi-metil)-1-butanol, 1,68 g (20 mmól) dihidropirán és 0,1 g p-toluol-szulfonsav 50 ml vízmentes diklórmetánban lévő elegyét 2 órán keresztül keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuum-

ban besűrítjük és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 6,2 g, 86 %).

F lépés:

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(hidroxi-metil)-1-(tetrahidropiranyl-oxi)-bután

3,6 g (10 mmól) 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(acetil-oxi-metil)-1-(tetrahidropiranyl-oxi)-bután, 0,25 g (5 mmól) nátrium-metilát elegyét absz. metanolban egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 25 g, 80 %).

G lépés:

4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-butanol

2,25 g (7 mmól) 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(hidroxi-metil)-1-tetrahidropiranyl-oxi-bután, por alakú molekulaszűrő, 4,4 g (10 mmól N-metil-morfolin-N-oxid és 0,12 g (0,35 mmól) TPAP elegyét 70 ml vízmentes diklór-metánban egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük vákuumban besűrítjük és a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 1,32 g, 60 %).

H lépés:

(R,S)-E-[5-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter

3 ml (4,6 mmól) 1,6 mólos n-butil-lítium-oldatot, amely hexánnal készült, hozzáadunk 1,32 g (4,6 mmól) tetraetil-metilén-bifoszfónát 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült elegyéhez -78°C-on. 30 perc múlva 1,08 g (3,3 mmól) 4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-2-(tetrahidropiránil-oxi-metil)-butanol 10 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatát cseppenként hozzáadjuk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük -78°C-on és egy éjjelen át 20°C-on, majd sóoldattal hidrolizáljuk és dietil-éterrel extraháljuk. A terméket flash kromatográfiával izoláljuk szilikagélen (hozam: 1,2 g, 82 %).

I lépés:

(R,S)-E-[5-hidroxi-3-(tetrahidropiránil-oxi-metil)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter

1,2 g (2,65 mmól) (R,S)-E-(5-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3-tetrahidropiránil-oxi-metil-1-pentenil)-foszfonsav-dietil-észtert és 4 ml 1 mólos tetrabutil-ammónium-fluoridot tetrahidrofuránban oldva (4 mmól) 2 órán át keverünk 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 0,7 g, 80 %).

J lépés:

(R,S)-E-[5-(tozil-oxi)-3-(tetrahidropiránil-oxi-metil)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter

0,65 g (1,9 mmól) (R,S)-E-[5-hidroxi-3-(tetrahidropiránil-oxi-metil)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter, 0,35 g (2,5 mmól) trietil-amin, 0,475 g (2,5 mmól) tozil-klorid és 0,005 g

(0,04 mmól) dimetil-amino-piridin elegyét vízmentes diklór-metánban 4 órán át keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, és a címben lévő terméket megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 0,9 g, 94 %).

K lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidro-piranyl-oxi-metil)-pent-4-enil]-6-klór-2-amino-purin

0,34 g (2-mmól) 6-klór-2-amino-purin- 0,075 g (2 mmól) nátrium-hidrid (50 % olajban) elegyét 5 ml vízmentes dimetil-formamidban 10 percig keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Ezután hozzáadjuk 0,9 (1,8 mmól) (R,S)-E-5-(tozil-oxi)-3-(tetrahidro-piranyl-oxi-metil)-1-pentenil-foszfo_nsav-dietil-észter 3 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát és a keletkezett elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Majd a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk, diklór-metánnal extraháljuk és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 0,4 g, 46 %).

L lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-pent-4-enil]-6-klór-2-amino-purin

0,39 g (0,8 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-metil)-pent-4-enil]-6-klór-2-amino-purin és 0,52 ml (4 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 2 ml vízmentes acetonitrilben egy éjszakán át keverjük 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet 5 ml metanollal kezeljük és vákuumban besűrítjük.

A $\approx$ 0,35 g nyers terméket a következő lépésben tisztítás nélkül használjuk fel.

M lépés:

E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-
-guanin

0,35 g ($\approx$ 0,8 mmól) nyers (4-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-
-2-hidroxi-metil-1-butanolt 5 ml 1 n sósavban visszafolyóhűtő
alkalmazásával hevítünk egy éjszakán keresztül. Utána a re-
akcióelegyet vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk.
A címbeli vegyület hűtés közben kristályosodik (hozam: 0,16 g,
62 %).

11. példa

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-
-4-pentenil]-adenin

A lépés :

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi-
-metil)-4-pentenil]-adenin

A 10. példa K lépésében leírt eljárást használva, 0,27 g
adeninnel, megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,39 g, 55 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-
-pentenil]-adenin

0,39 g (0,86 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-
-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-adenin és 0,05 g p-

-toluolszulfonsav elegyét etanolban egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük diklór-metánnal hígítjuk és sóoldattal mossuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával kapjuk szilikagélen (hozam: 0,285 g, 90 %).

C lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxifoszforil)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-adenin

0,285 g (0,77 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxifoszforil)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-adenin és 0,75 g (6 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 5 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána a reakcióelegyet metanollal kezeljük, vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk. A címbeli vegyület hűtés közben kristályosodik (hozam: 0,18 g, 75 %).

12. példa

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxifoszforil)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-citozin

A lépés:

(R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahidropiránil-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter

Ha az 1. példa D lépésében leírt eljárást alkalmazzuk 2,85 g (5 mmól) E-5-(tozil-oxi)-3-(tetrahidropiránil-oxi-metil)-1-(butenil-foszfonsav)-dietil-észtert használva, mely a 10. példa J lépésében van leírva, a címbeli terméket nyerjük (hozam: 1,95 g, 85 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahydro-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-N-acetil-citozin

Ha az 1. példa E. lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,91 g (2 mmól) (R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahydro-piranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észtert használva, a címbeli terméket kapjuk (hozam: 0,72 g, 75 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahydro-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-citozin

Ha az 1. példa F lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,7 g (1,45 mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahydro-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-N-acetil-citozint használva, megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,575 g, 90 %).

D lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-citozin

Ha a 11. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,53 g (1,2 mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahydro-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-citozint használva, megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,37 g, 85 %).

E lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxifoszforil)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-citozin

Ha a 11. példa C lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,36 g

(1 mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-citozint használva megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,22 g, 75 %).

13. példa

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(dihidro-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-timin

Ha a 2. példa A lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,91 g (2 mmól) (R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahydro-piranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észter~~et~~ használva, mely a 12. példa A lépésében van leírva, megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,41 g, 45 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-timin

Ha a 11. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazzuk, 0,4 g (0,87 mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(dihidroxi-piranyl-oxi-metil)-4-pentenil]-timint használva, megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,29 g, 90 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-timin

Ha a 2. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazzuk,

0,25 g (0,67 mmól) (R,S)-E-1-[5-(diethoxy-foszforyl)-3-(hidroximetil)-4-pentenil]-timint használva, megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,175 g, 82 %).

14. példa

(R,S)-E-9-[[3-(dihidroxifoszforyl)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-guanin

A lépés:

1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-2-propén

29 g (500 mmól) alkyl-alkohol és 50,5 g (500 mmól) triethylamin elegyéhez 500 ml vízmentes diklór-metánban cseppenként adagolunk 137 g (500 mmól) terc-butyl-difenil-szilil-kloridot 150 ml vízmentes diklór-metánban oldva 20°C-on. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük 20°C-on majd sóoldattal mossuk és a terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 111 g, 84 %).

B lépés:

2-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-acetaldehid

Ózont buborékoltatunk 60 g (200 mmól) 1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-2-propén 200 ml vízmentes diklór-metánnal képzett elegyéhez -78°C-on. A kék színeződés megjelenése után hozzáadunk 12,4 g (200 mmól) dimethyl-szulfidot 30 ml diklór-metánban oldva. Utána sóoldattal mossuk a reakcióelegyet, és a címben adott terméket flash kromatográfiával kapjuk meg szilikagélen (hozam: 38,8 g, 65 %).

C lépés:

(R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-2-hidroxi-3-butén
110 ml (110 mmól) 1 mólos vinyl-magnézium-bromid tetra-
hidrofurános oldatot cseppenként adagoljuk 30 g (100 mmól) 2
terc-butyl-difenil-szilil-oxi-acetaldehid 200 ml vízmentes tet-
rahydrofuránnal készített elegyéhez 0°C-on. Ezután a reakció-
elegyet egy éjjelen keverjük 29°C-on, sóoldattal hidrolizáljuk,
vákuumban besűrítjük, és dietil-éterrel extraháljuk. A címbeli
terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam:
24,4 g, 75 %).

D lépés:

(R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-2-(tetrahydro-
-piranil-oxi)-3-butén
24,4 g (75 mmól) (R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-
-2-hidroxi-3-butén, 4,63 g (75 mmól) dihydro-pirán és 1 g p-to-
luol-szulfonsav elegyét 200 ml vízmentes diklór-metánban egy
éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána sóoldattal mossuk a reakcióe-
legyet, és a címbeli terméket megkapjuk flash kromatográfiával
szilikagélen (hozam: 26 g, 85 %).

E lépés:

(R,S)-3-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-2-(tetrahydro-
-piranil-oxi)-propion-aldehid
Ózont buborékoltatunk 2-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-
-acetaldehid keverékébe 26 g (63 mmól) (R,S)-1-(terc-butyl-
-difenil-szilil-oxi)-2-(tetrahydro-piranil-oxi)-3-butént hasz-

nálva vízmentes diklórmétánban, -78°C -on, míg az oldat telítetté válik. Utána nitrogént buborékoltatunk az elegybe és az ozonidet redukáljuk dimetil-szulfid feleslegével. Utána a reakcióelegyet sóoldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban besűrítjük. A nyers terméket (18 g, 70 %) további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

F lépés:

(R,S)-E-[4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahydro-piranil-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter

A 10. példa H lépésében leírt eljárást alkalmazva, 18 g (44 mmól) (R,S)-3-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-2-(tetrahydro-piranil-oxi)-propion-aldehid kiindulási vegyületből kapjuk a címbeli terméket (hozam: 19,2 g, 80 %).

G lépés:

(R,S)-E-[4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-hidroxi-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter

Az 5. példa C lépésében leírt eljárást alkalmazva 19 g (35 mmól) (R,S)-E-[4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahydro-piranil-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észterből kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 14,5 g, 90 %).

H lépés:

(R,S)-E-[4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-(klór-metoxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter

Az 5. példa D lépésében leírt eljárást alkalmazva 14,5 g

(31 mmól) (R,S)-E-[4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-hidroxi-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észterből megkapjuk a címbeli terméket és egy 1 mólos 1,2-diklór-metán oldatban felhasználjuk a következő lépésben további tisztítás nélkül.

I lépés:

(R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butyl-fenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-guanin

Az 5. példa E lépésében leírt eljárást alkalmazva 3,80 g (25 mmól) guanin és (R,S)-E-[4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(klór-metoxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter felhasználásával (25 ml 1 mólos oldat 1,2-diklór-etánban, 25 mmól) megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 4,7 g, 30 %).

J lépés:

(R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-guanin

3,75 g (6 mmól) (R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butyl-fenil-szilil-oxi-metil)-2-propenil-oxi}-metil}-guanin és 7 ml (7 mmól) 1 mólos tetrabutyl-ammonium-fluorid elegyét tetrahidrofuránban egy éjszakán keresztül keverjük 20°C-on. A reakcióelegyet ezután vákuumban besűrítjük, diklór-metánnal hígítjuk, sóoldattal mossuk, és a címben adott vegyületet etil-acetát/etanolt elegyből való átkristályosítással nyerjük (hozam: 1,85 g, 80 %).

K lépés:

(R,S)-E-9-{{3-(dihidroxifoszforil)-1-(hidroximetil)-

-2-(propenil-oxi)]-metil}-guanin

1,73 g (4,5 mmól) (R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil}-guanin és 4,5 g (25 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána metanollal kezeljük a reakcióelegyet, vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk. A címben adott vegyület hűtés közben kristályosodik (hozam: 1,04 g, 70 %).

15. példa

(R,S)-E-9-{{3-(dihidroxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil}-adenin

A lépés:

(R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butil-difenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil}-adenin

A 7. példa A lépésében leírt eljárást alkalmazva (R,S)-E-4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-(klór-metoxi)-1-butenil-foszonsav-dietil-észter felhasználásával (25 ml, 25 mmólos oldat) megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 6,85 g, 45 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil}-adenin

6,1 g (10 mmól) (R,S)-E-9-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butil-difenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil}-adenin és tetrahidrofuránnal készített 11 ml (11 mmól) 1 mólos tetrabutyl-ammonium-fluorid oldat elegyét keverjük egy éjjelen

át 20°C-on. Utána vákuumban besűrítjük a reakcióelegyet, felhígítjuk diklór-metánnal, mossuk sóoldattal és flash kromatográfiával szilikagélen megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 2,9 g, 75 %).

C lépés:

(R,S)-E-9-[[3-(dihidroxifoszforil)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-adenin

A 7. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazva 2,3 g (6 mmól) (R,S)-E-9-[[3-(dietoxifoszforil)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-adenin felhasználásával kapjuk a címben adott terméket (hozam: 1,1 g, 55 %).

16. példa

(R,S)-E-1-[[3-(dihidroxifoszforil)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-citozin

A lépés:

(R,S)-E-1-[[3-(dietoxifoszforil)-1-(terc-butil-difenil-szilil-oximetil)-2-propenil-oxi)]-metil]-N-acetilcitozin

Az 5. példa E lépésében leírt eljárást alkalmazva (R,S)-E-[4-(terc-butil-difenil-szilil-oxi)-3-(klór-metoxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietilészter felhasználásával (25 ml, 1 mólos oldat 1,2-diklór-etánban, 25 mmól) kapjuk a címbeli vegyületet (hozam: 7,15 g, 45 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[[3-(dietoxifoszforil)-1-(terc-butil-difenil-szilil-oximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-citozin

Az 5. példa F lépésében leírt eljárást alkalmazva 6,4 g (10 mmól) (R,S)-E-1-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-N-acetil-citozin felhasználásával nyerjük a címbeli terméket (hozam: 4,4 g, 75 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(hidroxil-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-citozin

A 15. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazva 2,92 g (5 mmól) (R,S)-E-1-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)}-metil}-citozin felhasználásával kapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,2 g, 70 %).

D lépés:

(R,S)-E-1-{{3-(dihidroxil-foszforil)-1-(hidroxil-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-citozin

Az 5. példa G lépésében leírt eljárást alkalmazva 1,64 g (3 mmól) (R,S)-E-1-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(hidroxil-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-citozin felhasználásával kapjuk a címbeli adott terméket (hozam: 0,64 g, 70 %).

17. példa

(R,S)-E-1-{{3-(dihidroxil-foszforil)-1-(hidroxil-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-{{3-(dietoxi-foszforil)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)}-metil}-timin

A 6. példa A lépésében leírt eljárást alkalmazzuk (R,S)-E-[4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(klór-metoxi)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észter felhasználásával (25 ml 1 mólos oldat 1,2-diklór-etánban, 25 mmól), megkapjuk a címbeli vegyületet (hozam: 6,75 g, 45 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[[3-(diethoxy-foszforyl)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-timin

A 15. példa B lépésében leírt eljárást alkalmazzuk 6 g (10 mmól) (R,S)-E-1-[[3-(diethoxy-foszforyl)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-timin felhasználásával és megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 2,5 g, 70%).

C lépés:

(R,S)-E-1-[[3-(dihidroxifoszforyl)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-timin

A 6. példa B lépését alkalmazzuk 2,2 g (6 mmól) (R,S)-E-1-[[3-(diethoxy-foszforyl)-1-(hidroximetil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-timin felhasználásával és a címbeli terméket kapjuk (hozam: 1,1 g, 60 %).

18. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxifoszforyl)-2-(hidroximetil)-3-butenil]-citozin

A lépés:

2-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi-metil)-2-propen-1-ol

30,8 g (200 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-klorid 100 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát cseppenként adagoljuk egy 0°C-ra hűtött elegyhez, mely 17,6 g (200 mmól) 2-(hidroximetil)-2-propen-1-olt, 30 ml trietil-amint és 2,5 g 4-dimetil-amino-piridint tartalmaz 400 ml vízmentes diklór-metánban. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük 20°C-on, vizes telített ammónium-kloriddal mossuk és a címbeli terméket megkapjuk flash kromatográfiával szilikagélen (hozam: 31 g, 75 %).

B lépés:

2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-metil)-1-(tetrahidropirani-
nil-oxi)-2-propén

31 g (150 mmól) 2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-metil)-
-2-propen-1-ol, 13,2 g (150 mmól) dihidro-pirán és 0,5 g
p-toluolszulfonsav elegyét 200 ml vízmentes diklór-metánban egy
éjszakán át keverjük 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban
besűrítjük és a terméket megkapjuk flash kromatográfiával
szilikagélen (hozam: 32 g, 85 %).

C lépés:

(R,S)-2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-metil)-1-(tetra-
hidropirani-oxi)-1-propanol

30 g (120 mmól) 2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-metil)-1-
-tetrahidropirani-oxi)-2-propén és 300 ml vízmentes tetrahidro-
furán elegyéhez 2,7 g (70 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk egy-
szerre. Ezután 4,2 g (70 mmól) ecetsav; 15 ml vízmentes tetrahidro-
furánnal készült oldatát adjuk hozzá óvatosan és a reakció le-

futása közben a hőmérsékletet 10-20°C tartományban tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük 20°C-on, 2 mólos nátrium-hidroxiddal hidrolizáljuk, vákuumban besűrítjük és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 24 g, 75 %).

D lépés:

(R,S)-2-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-propanol

15,5 g (50 mmól) (R,S)-2-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi-metil)-1-tetrahidropiranyl-oxi-1-propanol, poralakú molekulaszita, 28,5 g (65 mmól) N-metil-morfolin-N-oxid és 0,35 g (1 mmól) TPAP elegyét 300 ml vízmentes diklór-metánban egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána celiten szűrjük a reakcióelegyet, vákuumban besűrítjük és a címbeli terméket flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (hozam: 10 g, 65 %).

E lépés:

(R,S)-E-[4-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észter

3 ml (4,5 mmól, hexánban) 1,6 mólos n-butyl-lítium-oldatot adunk 1,3 g (4,6 mmól) tetraethyl-metilén-biszfoszfónát és 50 ml vízmentes tetrahidrofuran elegyéhez -78°C-on argonatmoszférában. 30 perc múlva 1,05 g (3,3 mmól) (R,S)-2-(terc-butyl-dimethyl-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-propanolt adunk hozzá 10 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldva cseppenként, és a

kapott reakcióelegyet 3 órán át keverjük -78°C-on és egy éjjelen át hagyjuk felmelegedni 20°C-ra. Majd a reakciót kioltjuk vizes ammónium-kloriddal, vákuumban besűrítjük, és extraháljuk dietil-éterrel. A címbeli terméket flash kromatográfiával kapjuk meg szilikagélen (hozam: 1,4 g, 85 %).

F lépés:

(R,S)-E-[4-(hidroxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter

1,1 g (2 mmól) (R,S)-E-[4-(terc-butyl-dimetil-szilil-oxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter és tetrahidrofuránnal készített 3,5 ml (3,5 mmól) 1 mólos tetrabutyl-ammónium-fluorid elegyét 3 órán keresztül keverjük 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a címbeli vegyületet szilikagélen végzett flash kromatográfiával nyerjük (hozam: 0,69 g, 90 %).

G lépés:

(R,S)-E-[4-(mezil-oxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter

0,69 g (1,8 mmól) (R,S)-E-[4-(hidroxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter, 0,3 ml (2 mmól) trietil-amin és 0,1 g dimetil-amino-piridin 10 ml vízmentes diklór-metánnal készült elegyéhez 0,23 g (2 mmól) mezil-kloridot adunk -10°C-on. Utána a reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on, vákuumban besűrítjük, és megkapjuk a címbeli vegyületet szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 0,67 g, 80 %).

H lépés:

(R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-1-butenil]-
-foszfonsav-dietil-észter

0,67 g (1,44 mmól) (R,S)-E-[4-(mezil-oxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter és 0,24 g (1,6 mmól) nátrium-jodid elegyét 10 ml acetonban egy éjjelen át hevítjük visszafolyóhűtő alkalmazásával. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, dietil-éterrel hígítjuk, sóoldattal mossuk és a címben levő terméket megkapjuk szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 0,64 g, 90 %).

I lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-N-acetil-citozin

0,22 g (1,5 mmól) N-acetil-citozin, 0,64 g (1,3 mmól) (R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter és 0,21 g (1,5 mmól) kálium-karbonát elegyét 5 ml vízmentes dimetil-formamidban keverjük 10°C-on 2 napon keresztül. Utána vákuumban besűrítjük a reakcióelegyet, sóoldattal, hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli vegyületet szilikagélen végzett flash kromatográfiával nyerjük (hozam: 0,55 g, 70 %).

J lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-citozin

0,52 g (1 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-N-acetil-citozint 10 ml ammónia

telített etanolos oldatában, hermetikusan zárva, egy éjjelen keresztül keverünk 20°C-on. Utána a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a címbeli vegyületet megkapjuk szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 0,41 g, 85 %).

K lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-citozin

0,4 g (0,84 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-citozin és 0,05 g p-toluolszulfonsav 10 ml etanolos oldatának elegyét egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Utána vákuumban besűrítjük a reakcióelegyet, diklórmetánnal hígítjuk, sóoldattal mossuk és a címbeli vegyületet megkapjuk szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 0,265 g, 80 %).

L lépés:

(R,S)-E-1-[4-dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-citozin

0,25 g (0,63 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-citozin és 0,5 ml (4 mmól) trimetilszilil-bromid elegyét 5 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet metanollal kezeljük, vákuumban besűrítjük, absz. etanollal hígítjuk és hűtés közben megkapjuk a kristályos címbeli terméket (hozam 0,14 g, 65 %).

19. példa

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-
-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-timin

0,7 g (5,5 mmól) timin, 2,5 g (5 mmól) (R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észter, 0,77 g (5,5 mmól) kálium-karbonát elegyét 50 ml vízmentes dimetil-formamidban 10°C-on keverjük 3 napon keresztül argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 0,86 g, 35 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-timin

0,495 g (1 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi-metil)-3-butenil]-timin és 0,1 g p-toluolszulfonsav elegyét absz. etanolban 20°C-on keverjük egy éjszakán keresztül. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, diklór-metánnal hígítjuk és sóoldattal mossuk. A címbeli terméket szilikagélen végzett flash kromatográfiával kapjuk meg (hozam: 0,31 g, 75 %).

C lépés:

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-

-timin

0,285 g (0,7 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-timin és 0,5 ml (4 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Ezután a reakcióelegyet metanollal kezeljük, vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk. A címbeli termék hűtéssel kristályosodik (hozam: 0,135 g, 55 %).

20. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-
-but-3-enil-oxi]-citozin

A lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropirenil-oxi-metil)-but-3-enil-oxi]-N-benzoil-citozin

0,77 g (2 mmól) (R,S)-E-[4-(hidroxi-metil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észter, 0,46 g (2 mmól) 1-hidroxi-N-benzoil-citozin és 0,525 g (2 mmól) trifenil-foszfin 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyét 0°C-on keverjük, 0,35 g (2 mmól) diethyl-azo-dikarboxilátot adunk hozzá, és a keletkezett elegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána vákuumban besűrítjük és a címbeli terméket megkapjuk szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 0,78 g, 65 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-citozin

0,72 g (1,2 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropirenil-oxi-metil)-but-3-enil-oxi]-N-benzoil-citozin telített etanolos sósavas elegyét egy éjjelen át keverjük 20°C-on. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket szilikagélen végzett flash kromatográfiával nyerjük (hozam: 0,41 g, 85 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-citozin

0,4 g (1 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-citozin és 0,75 ml (6 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét 5 ml vízmentes acetonitrilben egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmosztérában. Majd a reakcióelegyet 5 ml metanollal kezeljük, vákuumban besűrítjük és absz. etanollal hígítjuk. A címbeli termék hűtés közben kikristályosodik (hozam: 0,19 g, 55 %).

21. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin

A lépés:

E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranil-oxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin

0,39 g (1 mmól) (R,S)-E-[4-(hidroxi-metil)-3-(tetrahidropiranil-oxi-1-butenil)]-foszfonsav-dietil-észter, 0,14 g (1 mmól) 1-hidroxi-timin és 0,26 g (1 mmól) trifenil-foszfin elegyét 10 ml

vízmentes tetrahidrofuránban 0°C-on keverjük, 0,175 g (1 mmól) dietil-azo-dikarboxilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük 20°C-on argonatmoszférában és vákuumban besűrítjük. A címbeli vegyületet szilikagélen végzett flash kromatográfiával nyerjük (hozam: 036 g, 70 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin

0,33 g (0,55 mmól) E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetra-hidropiranyl-oxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin és 0,05 g p-toluolszulfonsav elegyét 5 ml etanolban egy éjszakán keresztül keverjük 20°C-on. Majd a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a címbeli terméket flash kromatográfiával nyerjük szilikagélen (hozam: 0,18 g, 82 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin

0,18 g (0,45 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin és 0,37 ml (3 mmól) trimetil-szilil-bromid elegyét vízmentes acetonitrilben egy éjszakán át keverjük 20°C-on argonatmoszférában. Utána a reakcióelegyet metanollal kezeljük, vákuumban besűrítjük, és absz. etanollal hígítjuk. A címbeli termék hűtéssel kikristályosodik (hozam: 0,085 g, 55 %).

22. példa

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforyl)-2-hidroxi-3-butenil]-
-guanin

A lépés:

(R,S)-E-[4-hidroxi-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-
-foszfonsav-dietil-észter

A 8. példa A lépésében leírt eljárás szerint 11 g (20 mmól)
(R,S)-E-[4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-
-oxi)-1-butenil]-foszfonsavdietil-észter alkalmazásával (lásd a
14. példa F lépését) kapjuk meg a címbeli terméket (hozam:
5,2 g, 85 %).

B lépés:

(R,S)-E-[4-(mezil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-
-foszfonsav-dietil-észter

A 18. példa G lépésében leírt eljárás szerint 4,6 g (15 mmól)
(R,S)-E-[4-hidroxi-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfon-
sav-dietil-észter alkalmazásával nyerjük a címben adott terméket
(hozam: 5,05 g, 87 %).

C lépés:

(R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-fosz-
fonsav-dietil-észter

A 18. példa H lépésében leírt eljárás szerint 4,6 g (12
mmól) (R,S)-E-[4-(mezil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-
-butenil]-foszfonsav-dietil-észterrel kapjuk meg a címbeli
terméket (hozam: 4,25 g, 85 %).

D lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-6-klór-2-amino-purin

A 10. példa K lépésében leírt eljárás szerint 1,04 g (2,5 mmól) (R,S)-E-(4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észter alkalmazásával kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 0,415 g, 55 %).

E lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxifoszforil)-2-hidrox-3-butenil]-guanin

A 10. példa L és M lépéseiben leírt eljárás szerint 0,415 g (0,9 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-6-klór-2-amino-purinből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,16 g, 60 %).

23. példa

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxifoszforil)-2-hidrox-3-butenil]-adenin

A lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-3-butenil]-adenin

1,04 g (2,5 mmól) (R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-diethyl-észtert 10 ml dimetil-formamid-ban hozzáadjuk 0,35 g (2,5 mmól) adenin és 0,125 g nátrium-hidrid (50 %-olajban, 2,5 mmól) 10 ml dimetil-formamiddal készített elegyéhez 20°C-on argonatmoszférában. Ezután az elegyet egy

éjjelen át keverjük 20°C-on, vákuumban besűrítjük, sóoldattal hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A címbeli terméket szilikagélen végzett flash kromatográfiával nyerjük (hozam: 0,6 g, 55 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-
-adenin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 0,6 g (1,4 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-3-butenil]-adenin alkalmazásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,41 g, 85 %).

C lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-
-adenin

A 11. példa C lépésében leírt eljárás szerint 0,34 g (1 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-adenin alkalmazásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,2 g, 70 %).

24. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-
-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-(4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-
-3-butenil]-timin

A 2. példa A lépésében leírt eljárás szerint 1,04 g (2,5 mmól) (R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter és 0,315 g (2,5 mmól) timin felhasználásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,36 g, 35 %).

B lépés:

(R,S)-E-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-timin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 0,36 g (0,87 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-3-butenil]-timin felhasználásával a címben adott terméket nyerjük (hozam: 0,235 g, 82 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-timin

A 2.példa B lépésében leírt eljárást alkalmazva 0,22 g (0,66 mmól) (R,S)-E-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-timin felhasználásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,12 g, 65 %).

25. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-3-butenil]-
-citozin

A lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-3-butenil]-N-acetil-citozin

Az 1. példa E lépésében leírt eljárás szerint 1,04 g (2,5

mmól) (R,S)-E-[4-jód-3-(tetrahidropiránil-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietil-észter alkalmazásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,83 g, 75 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszfóril)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-3-butenil]-citozin

Az 1.példa F lépésében leírt eljárás szerint 0,8 g (1,8 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszfóril)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-3-butenil]-N-acetil-citozin alkalmazásával a címbeli terméket nyerjük (hozam: 0,65 g, 85 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszfóril)-2- hidrox-3-butenil]-citozin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 0,64 g (1,75 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszfóril)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-3-butenil]-citozin felhasználásával a címben adott terméket nyerjük (hozam: 0,54 g, 90 %).

D lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidrox-3-butenil)-2- hidrox-3-butenil]-citozin

Az 1. példa G lépésében leírt eljárás szerint 0,51 g (1,5 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszfóril)-2- hidrox-3-butenil]-citozin felhasználásával megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,23 g, 55 %).

26. példa

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-guanin

A lépés:

1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-butén

A 14. példa A lépésében leírt eljárás szerint 36 g (500 mmól) 3-butén-1-ol-felhasználásával nyerjük a címbeli terméket (hozam 124 g, 80 %).

B lépés:

3-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-propanol

A 14. példa B lépésében leírt eljárás szerint 124 g (400 mmól) 1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-butén felhasználásával nyerjük a címbeli terméket (hozam: 87 g, 70%)

C lépés:

(R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-hidroxi-4-pentén

A 14. példa C lépésében leírt eljárás szerint 87 g (280 mmól) 3-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-propanolból kapjuk a címbeli terméket (hozam: 74 g, 78 %).

D lépés:

(R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahydro-
piranil-oxi)-4-pentén

A 14. példa D lépésében leírt eljárás szerint 68 g (200 mmól) (R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-hidroxi-4-pentén felhasználásával kapjuk a címbeli terméket (hozam: 76 g, 90 %).

E lépés

(R,S)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-butanol

A 14. példa E lépésében leírt eljárás szerint 76 g (180 mmól) (R,S)-1-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-penténből kapjuk a címbeli terméket (hozam: 56 g, 75 %).

F lépés:

(R,S)-E-[5-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észter

A 10. példa H lépésében leírt eljárás szerint 56 g (135 mmól) (R,S)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-butanálból kapjuk a címben adott terméket (hozam: 56 g, 75 %).

G lépés:

(R,S)-E-[5-(mezil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észter

Az 1. példa C lépésében leírt eljárás szerint 56 g (100 mmól) (R,S)-E-[5-(terc-butyl-difenil-szilil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észter felhasználásával kapjuk a címbeli terméket (hozam: 31 g, 75 %).

H lépés:

(R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-diethyl-észter

Az 1. példa D lépésében leírt eljárás szerint 31 g

(75 mmól) (R,S)-E-[5-(mezil-oxi)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észterrel megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 28 g, 85 %).

I lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-pentenil]-6-klór-2-amino-purin

A 10. példa K lépésében leírt eljárás szerint 7 g (15,9 mmól) (R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter felhasználásával nyerjük a címbeli terméket (hozam: 6,9 g 75 %).

J lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-guanin

A 10. példa L lépésében leírt eljárás szerint 5,8 g (10 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-pentenil]-6-klór-2-amino-purinból kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 4,05 g, 85 %).

K lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-guanin

A 10. példa M lépésében leírt eljárás szerint 2,39 g (5 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-guaninból megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 1,37 g, 65 %).

27. példa

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
adenin

A lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-
-4-pentenil]-adenin

A 10. példa K lépésében leírt eljárás szerint 7 g (15,9 mmól) (R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentenil]-foszfonsav-dietil-észter és 2,15 g (16 mmól) adenin felhasználásával kapjuk a címben adott terméket (hozam: 5,36 g, 62 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-adenin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 4,90 g (9 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-pentenil]-adenin felhasználásával kapjuk meg a címben adott terméket (hozam: 3,6 g 87 %).

C lépés

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-adenin

A 11. példa C lépésében leírt eljárás szerint 3,2 g (7 mmól) (R,S)-E-9-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-adeninből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 2,03 g, 72 %).

28. példa

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-
-4-pentenil]-timin

A 2. példa A lépésében leírt eljárás szerint 7 g (15,9 mmól)
(R,S)-E-[5-jód-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-pentanil]-foszfonsav-
-dietil-észterből kapjuk meg a címben adott terméket (hozam:
2,43 g, 35 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-7-pentenil]-
-timin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 2,14 g (5
mmól) (R,S)-E-[5-(dietoxi-foszforil)-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-4-
-pentenil]-timinnel megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,9 g,
85 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-timin

A 2. példa B lépésében leírt eljárás szerint 1,9 g (4,25
mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-
-timinből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,46 g, 87 %).

29. példa

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-

-citozin

A lépés:

(R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszfóril)-3-(tetrahidropiránil-oxi)-4-pentenil]-N-acetil-citozin

Az 1. példa D lépésében leírt eljárás szerint 7 g (15,9 mmól) (R,S)-E-1-[5-jód-3-(tetrahidropiránil-oxi)-pentenil]-foszfonsav-dietyl-észterből kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 5,7 g, 77 %).

B lépés:

(R,S)-E-[5-(dietoxi-foszfóril)-3-(tetrahidropiránil-oxi)-4-pentenil]-citozin

Az 1. példa F lépésében leírt eljárás szerint 5,6 g (12 mmól) (R,S)-E-1-[5-(dietoxi-foszfóril)-3-(tetrahidropiránil-oxi)-4-pentenil]-N-acetil-citozinból nyerjük a címben adott terméket (hozam: 4,6 g, 92 %).

C lépés:

(R,S)-E-[5-(dietoxi-foszfóril)-3-hidroxi-4-pentenil]-citozin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 4,2 g (10 mmól) (R,S)-E-[5-(dietoxi-foszfóril)-3-(tetrahidropiránil-oxi)-4-pentenil]-citozin felhasználásával kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 2,9 g, 85 %).

D lépés:

(R,S)-E-[5-(dihidroxi-foszfóril)-3-hidroxi-4-pentenil]-citozin

Az 1. példa G lépésében leírt eljárás szerint 2,8 g (8,25 mmól) (R,S)-E-[5-(dietoxi-foszforil)-3-hidroxi-4-pentenil]-citozin felhasználásával megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,6 g, 70 %).

30. példa

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-butyl- -3-enil-oxi]-guanin

A lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-but-3-enil-oxi]-2-di(terc-butoxi-karbonil)-amino-6-metoxi-purin

3,9 g (10 mmól) 9-hidroxi-di(terc-butoxi-karbonil)-amino-6-metoxi-purin, 3,05 g (10 mmól) (R,S)-E-[4-hidroxi-3-(tetrahidropiranyl-oxi)-1-butenil]-foszfonsav-dietyl-észter (lásd a 22. példa A lépését) és 3,9 g (15 mmól) trifenil-foszfín elegyéhez, melyet 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban keverünk, 2,6 g (15 mmól) dietyl-azo-dikarboxilátot adunk 0°C-on argonatmoszférában. Utána az elegyet 20°C-ra melegítjük, és 2 órán keresztül keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, és a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 3,7 g, 55 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-guanin

A 11. példa L és M lépésében leírt reakciókat alkalmazva

3,4 g (5 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-but-3-enil-oxi]-2-di(terc-but_oxi-karbonil)-amino-6-metoxi-purinből kapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,88 g, 55 %).

31. példa

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-adenin

A lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-but-3-enil-oxi]-6-ftálimido-purin

A 30. példa A lépésében leírt eljárás szerint 2,8 g (10 mmól) 9-hidroxi-6-ftálimido-purinből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 3,7 g, 70 %).

B lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-but-3-enil-oxi]-adenin

2,85 g (5 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiránil-oxi)-but-3-enil-oxi]-6-ftálimido purin és 0,23 g (5 mmól) metil-hidrazin elegyét 15 ml vízmentes etanolban egy éjszakán át keverjük 20°C-on. Majd a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a címbeli terméket megkapjuk szilikagélen végzett flash kromatográfiával (hozam: 1,6 g, 75 %).

C lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-adenin

A 11. példa B lépésében leírt eljárás szerint 1,5 g (3,4 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-but-3-enil-oxi]-adeninből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,03 g, 85 %).

D lépés:

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxifoszforil)-2-hidroxibut-3-enil-oxi]-adenin

A 11. példa C lépésében leírt eljárás szerint 0,71 g (2 mmól) (R,S)-E-9-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxibut-3-enil-oxi]-adeninből megkapjuk a címbeli terméket (hozam: 0,39 g, 65 %).

32. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxifoszforil)-2-hidroxibut-3-enil-oxi]-timin

A lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxifoszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-but-3-enil-oxi]-timin

A 30. példa A lépésében leírt eljárás szerint 1,42 g (10 mmól) 1-hidroxitimin felhasználásával kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 3,10 g, 72 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxifoszforil)-2-hidroxibut-3-enil-oxi]-timin

A 21. példa B lépésében leírt eljárás szerint 3 g (7 mmól)

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl)-oxi-but-3-enil-oxi]-timinből nyerjük a címbeli terméket (hozam: 1,87 g, 77 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-timin

A 21. példa C lépésében leírt eljárás szerint 1,73 g (5 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-timinből megkapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,91 g, 65 %).

33. példa

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-citozin

A lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-oxi)-but-3-enil-oxi]-N-benzoil-citozin

A 30. példa A lépésében leírt eljárás szerint 2,3 g (10 mmól) 1-hidroxi-N-benzoil-citozinból kapjuk meg a címbeli terméket (hozam: 3,7 g, 71 %).

B lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-hidroxi-butyl-3-enil-oxi]-citozin

A 20. példa B lépésében leírt eljárás szerint 3,64 g (7 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforil)-2-(tetrahidropiranyl-

-oxi)-but-3-enil]-N-benzoil-citozinból kapjuk a címbeli terméket (hozam: 1,9 g, 82 %).

C lépés:

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforyl)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-citozin

A 20. példa C lépésében leírt eljárás szerint 1,655 g (5 mmól) (R,S)-E-1-[4-(dietoxi-foszforyl)-2-hidroxi-but-3-enil-oxi]-citozinnal kapjuk a címben adott terméket (hozam: 0,78 g, 58 %).

34. példa

[5-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-pentenil]-foszfonsav

A lépés:

5-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-pentén

27,72 g (85 mmól) cézium-karbonátot adunk 5 g (37 mmól) adenin 80 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült szuszpenzió-jához keverés mellett 20°C-on argonatmoszérában. 30 perc múlva 7,21 g (48 mmól) 5-bróm-1-pentént adunk a reakcióelegyhez, melyet 20 órán keresztül keverünk 20°C-on, bepároljuk redukált nyomáson és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, így kapjuk a várt termék: 5-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-pentén 5,34 g-ját (hozam: 71 %).

B lépés:

5-[[6-[(bisbenzoil)-amino]-9H-purin-9-il]-1-pentén

14,05 g (100 mmól) benzoil-kloridot és 14 ml trietil-amint

adunk egymás után keverés közben 8,6 g (42,5 mmól) 5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-pentén 100 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 20°C-on argonatmoszférában. 6 óra múlva 0,45 g 4-(dimetil-amino)-piridint adunk a reakcióelegyhez, melyet 45°C-on 15 órán keresztül keverünk. A nyers elegyet mossuk vízzel, bikarbonáttal és sóoldattal, bepároljuk redukált nyomáson és tisztítjuk flash kromatográfiával szilikagélen. A várt termék: 5-{6-[(biszbenzoil)-amino]-9H-purin-9-yl}-1-pentén 14,8 g-ját nyerjük (hozam: 85 %).

C lépés:

{{5-{6-[(biszbenzoil)-amino]-9H-purin-9-yl}-1-pentenil}}-foszfonsav-dietil-észter 2,52 g (6,13 mmól) 5-{6-[(biszbenzoil)-amino]-9H-purin-9-yl}-1-pentén 6 ml diklór-metánnal és 3 ml metanollal készített oldatán 10 mmól ózont buborékoltatunk keresztül -78°C-on. 15 perc múlva az ózon felesleget eltávolítjuk nitrogént buborékoltatva az oldathoz -78°C-on és 6,5 mmól dimetil-szulfidot adunk a reakcióelegyhez, melyet lassan keverünk 20°C eléréséig. A nyers elegyet redukált nyomáson bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen. Így 1,47 g (66 %) aldehidet kapunk, melyet 5 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és hozzáadjuk tetraetil-metilén-biszfoszfónát litium-sójának kevert oldatához (ez utóbbi készítése: 5,3 mmól n-butil-lítiumot adunk 5,3 mmól tetraetil-metilén-biszfoszfónáthoz 8 ml tetrahidrofuránban -78°C-on argonatmoszférában). A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük -78°C-on, 5 órán keresztül 20°C-on, kioltjuk telített vizes ammónium-kloriddal és bepároljuk. A maradékot 5x30

ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen és 1,37 g várt terméket $\{[5-(6-[(\text{biszbenzoil})\text{-amino}]\text{-9H-purin-9-yl})\text{-1-pentenil}]\}\text{-foszfonsav-dietil-észtert}$ nyerünk.

D lépés:

$[5-(6\text{-amino-9H-purin-9-yl})\text{-1-pentenil}]\text{-foszfonsav}$

0,1 g nátrium-metoxidot adunk keverés közben 0,92 g (1,68 mmól) $\{[5-(6-[(\text{biszbenzoil})\text{-amino}]\text{-9H-purin-9-yl})\text{-1-pentenil}]\}\text{-foszfonsav-dietil-észter}$ 5 ml metanollal készített oldatához 20°C-on. 20 órai keverés után a reakcióelegyet bepároljuk és flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen. 0,47 g (83 %) $[5-(6\text{-amino-9H-purin-9-yl})\text{-1-pentenil}]\text{-foszfonsav-dietil-észtert}$ kapunk. Ezt a vegyületet feloldjuk 5 ml vízmentes acetonitrilben és 0,7 ml (5,4 mmól) trimetil-szilil-bromiddal melegítjük 20°C-on argonatmoszférában. 18 órán keresztül keverjük 20°C-on, utána a reakcióelegyet bepároljuk redukált nyomáson. A maradékot feloldjuk acetonitrilben és víz hozzáadásával leválasztjuk. Etanolból átkristályosítva 0,65 g címbeli vegyületet: $[5-(6\text{-amino-9H-purin-9-yl})\text{-1-pentenil}]\text{-foszfonsavat}$ kapunk.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók az orvosi terápiában, különösen vírusfertőzések kezelésében vagy megelőzésében, úgymint például olyan antivirális szerekként, amelyek hatékonyak a DNS-vírusokkal (herpesz vírus 1 és 2, citomegalovírus, varicella-zoster vírus, EpsteinBarr vírus) és retrovírusokkal (humán immunhiány vírus 1 és 2, visna vírus) szemben, továbbá az ezekkel összefüggő klinikai állapotok ese-

tén, úgymint az AIDS-szel összefüggő komplex (AIDS-related complex, ARC) ellen, valamint a tumorképződésben résztvevő vírusokkal szemben. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók monoterápiás szerekként és más antivirális szerekekkel együttesen, úgymint konjunktív terápiában retrovírusos fertőzések kezelésére, különösen embernél, különösen humán immunhiány vírus esetén. Különösen előnyös a konjunktív terápia a 2',3'-didezoxipurin nukleozidokkal, így a 2',3'-didezoxiadenozinnal, 2',3'-didezoxiguanozinnal, a 2',3'-didezoxitioinozinnal és a 2',3'-didezoxiinozinnal. Más lehetséges konjunktív terápiában alkalmazhatunk olyan szereket, amelyek hatékonyak a vírusfertőzések és az azokkal összefüggő állapotok kezelésére vagy megelőzésére, úgymint a 3'-azido-3'-dezoitimidint (zidovudint), 2',3'-didezoxinukleozidokat, úgymint 2',3'-didezoxicitidint, 2',3'-didezoxiadenozint és 2',3'-didezoxiinozint, aciklusos nukleozidokat (pl. acyclovirt), interferonokat, úgymint α -interferont, veseexkréció inhibitorokat, úgymint probenicidet, nukleozid transzport inhibitorokat, úgymint dipiramolt, valamint immunmodulátorokat úgymint interleukin II-t és granulocita makrofágkolóniát stimuláló faktorokat. Az ilyen kombinációs terápiában a komponenseket beadhatjuk egyidejűleg, akár elkülönített, akár kombinált gyógyszerformákban, akár különböző időben, pl. egymást követően úgy, hogy összetett hatást érjünk el.

A találmány szerinti vegyületek antivirális hatékonyságát bármely alkalmas módszerrel meghatározhatjuk. A következőkben ismertetünk néhány reprezentatív módszert e vegyületek hatékonyságának tesztelésére.

MTT sejt életképesség vizsgálat humán immunhiány vírus
(HIV) esetén

Az MTT sejt életképesség vizsgálatot eredetileg Pauwels és mtsai ismertették (J. Virol. Methods, 1988: 20, 309-321). Ez egy kolorimetriás vizsgálat, amely az életképes de nem holt sejteknek azon képességén alapul, hogy redukálják a sárga színű 3-(4,5-dimetil-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromidot (MTT) (Sigma Chemical Co. Ltd.) kék színű formazán terméké. Ezt a redukciós reakciót a metabolikusan aktív sejtek mitokondriális dehidrogenázai végzik. A vizsgálat a potenciálisan antivirális szerek anti-HIV aktivitásának gyors és pontos becslését teszi lehetővé citotoxicitásuk meghatározásával párhuzamosan, lehetővé téve szelektivitás indexek (S.I) meghatározását.

A vizsgálatban MT-4 sejteket használnak, amelyek igen érzékenyek a HIV-fertőzéssel szemben és azokat HIV-1 RF törzzsel fertőzzük. 96 csöves laposfenekű, műanyag mikrotiter tálcák (sterilin Ltd.) középső 60 csövét megtöltjük 100 μ l tápközeggel, amely a tesztvegyület hígításainak sorozatát tartalmazza a kívánt végső koncentráció kétszeres értékén. A külső csöveket steril desztillált vízzel töltjük fel, hogy megakadályozzuk a párolgást az inkubációs szakaszban. A vegyület minden koncentrációjára két háromtagú csősorozat áll rendelkezésre, úgy hogy a vegyület hatását egyidejűleg értékelhetjük mind a fertőzött, mind a nemfertőzött sejtekre. Néhány csőbe nem teszünk vizsgálandó vegyületet, ezek kezeletlen kontrollok mind az álfertőzött (mock infected) mind a vírusfertőzött sejtekre nézve. Exponenciálisan szaporodó MT-4 sejteket leszámlálunk, és a sejtek számát úgy állítjuk be,

hogy csövenként 5×10^4 legyen a sejtszám. A sejteket ezután pelletáljuk és két részre osztjuk. A sejtek felét vírussal fertőzzük (100TCID_{50} 5×10^4 sejtre), és a másik felét álfertőzzük. A vírus adszorpciót egy órán át végezzük szobahőmérsékleten. A sejteket ezután pelletáljuk és egyszer mosuk RPMI-ben, mielőtt reszuszpendáljuk olyan térfogatú tápközegben, hogy $100 \mu\text{l}$ -t adhassunk a mikrotiter tálcák minden csővébe. A tenyésztéseket 37°C -on inkubáljuk egy 5% CO_2 -t tartalmzó inkubátorban.

Hat napig tartó inkubáció után PBS-sel készült $10 \mu\text{l}$ MTT oldatot ($7,5 \text{ mg/l}$) adunk mindegyik csőhöz, és a lemezeket további egy órán át inkubáljuk 37°C -on. A formazán kristályokat úgy tesszük oldhatóvá, hogy $100 \mu\text{l}$ 10% (v/v) Triton X-100 megsavanyított izopropanolos oldatát (2 ml tömény HCl 500 ml oldószerre) adagolunk és összekeverjük az elegyet. Végül megmérjük az abszorban-
ciát 540 nm -nél Multiskan MCC spektrofotométerrel (Flow Laboratories). Mindegyik vegyület esetén a vegyület koncentrációjának függvényében ábrázoljuk az átlagos optikai sűrűség (O.D.) értékeket mind az álfertőzött, mind a vírushertőzött sejtekre nézve. Azt az O.D. értéket, amely az 50% -os végpontot reprezentálja, amelyből mind az 50% -os citotoxikus dózis, mind az 50% -os inhi-
beáló koncentráció (IC_{50}) meghatározható a tesztvegyületre nézve, a következő képlettel számíthatjuk ki:

$$\frac{\text{átlag O.D. álfertőzött} - \text{átlag O.D. vírushertőzött}}{\text{átlag O.D. álfertőzött}}$$

A vegyületek anti-HIV aktivitásának vizsgálata C-8166 alkalmazásával

Műanyag, 96 csöves laposfenekű mikrotiter tálcák középső 60 csövébe 100 μ l tápközeget töltünk, amely a tesztvegyület higitásainak sorozatát tartalmazza a kívánt végső koncentráció kétszeres értékén. A külső csöveket steril desztillált vízzel töltjük fel, hogy megakadályozzuk a párolgást az inkubációs szakaszban. Három csövet használunk a vegyület minden koncentrációjára. Néhány csőbe nem teszünk vizsgálandó vegyületet, ezek lesznek a kezeletlen kontrollok. Exponenciálisan növekedő C-8166 sejteket leszámolunk és a sejtek számát úgy állítjuk be, hogy csövenként 1×10^5 legyen a sejtszám. A sejteket pelletáljuk, és megfertőzzük HIV-vel úgy, hogy számos fertőzést érjünk el 0,001 és 0,0001 fertőző egység/sejt között.

A vírus adszorpciót egy órán át végezzük szobahőmérsékleten. A sejteket ezután pelletáljuk, és háromszor mossuk RPMI-ben mielőtt reszuszpenáljuk olyan térfogatú tápközegekben, hogy 100 μ l-t adhassunk a mikrotiter tálcák minden csövébe. A tenyésztéseket 37°C-on inkubáljuk egy 5 % CO₂-t tartalmazó inkubátorban. Három nap múlva megfigyeljük a fertőzött sejteket, és syncytia jelenléte alapján értékeljük: +++ = 50%-100% cpe; ++ = 10%-50% cpe; + = < 10% és 0 = nincs syncytia. Ezután a felülúszó folyadékból 100 μ l-t kiveszünk mindegyik csőből, és meghatározzuk a p24 vírus core antigén szinteket ELISA módszerrel.

p24 ELISA

96 csöves "U"-aljú mikrotiter lemezek (Falcon, Becton Dickinson) középső 60 csövét bevonjuk 100 μ l affinitással tisztított

juh anti-HIV-1-p24-gyel (Aalto Bioreagents, Rathfarnham, Dublin, Ireland, code D 7320), melynek koncentrációja 10 µg/ml bevonó pufferban (100 mM NaHCO₃ pH=8,5). Ezt a terméket úgy állítjuk elő, hogy juhot immunizálunk három különböző szintetikus peptiddel, amelyek megfelelnek a HIV-1 BH-10 törzs p24 gag fehérjéjében a következő aminosavaknak :

283-297 (LDIRQGPKEPFRDYV); 173-188 (SALSEGATPQDLNTML) és 226-237 (GQMREPRGSDIA). A lemezeket reagáltatjuk az antitestekkel +4°C-on egy éjjelen át, majd kétszer mossuk Tris-szel pufferolt sóoldattal (TBS) (0,144M NaCl, 25 mM Tris, pH = 7,5) mikrotiter lemez mosó berendezéssel (Luminar Technológies) mielőtt blokkoljuk 2 %-os fölözött tejjel (Cadburys Marvel), ezt TBS-ben 1 órán át végezzük szobahőmérsékleten (200 µl/cső). Kétszer mossuk TBS-sel, majd 100 µl térfogatú sejtmentes tápfolyadékot adagolunk a csövekbe Empigen (Calbiochem) zwitterionos detergens 1 %-os (v/v) oldatának 10 µl-ével együtt. A p24 várható értékeitől függően a tápoldatokat vagy hígítatlanul vagy 1:10 vagy 1:100 hígításban vizsgáljuk.

A mintákat szobahőmérsékleten inkubáljuk egy éjjelen át, majd a csöveket háromszor mossuk, és inkubáljuk 100 µl mennyiségű második anti-p24 antitesttel, EH12E1-AP-vel, amely alkálikus foszfatázhoz (ADP452) közvetlenül van kapcsolva, és koncentrációja 1:3000 TBS-ben, amely TBS 20% juhszérumot (Seralab), 2 % fölözött tejet (Cadburys Marvel) és 0,5 % Tween 20-at (Sigma Chemical Co.) tartalmaz. Ezt az antitestet Bridget Ferns, Richard Fedder és munkatársaik termelték a HIV-1 CB-1 izolátummal szemben a Middlessex Hospital Medival Schoolban, és egy komplex epitopnak

bizonyult, amely két eltérő peptidszekvenciát tartalmaz. Ezek a következők:

GHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQ (a 193-227 aminosavak) és az NPPIPVGGEIYKRWII (a 253-267 aminosavak), és HIV-1 törzsek között tárolódnak. A EH12E1 alkálikus foszfatáz konjugátumát (EH12E1-AP-t) a NOVO BioLabs, Cambridge, U.K. állította elő. Ezt a konjugált antitestet az ADP reagens bank révén kapjuk. A lemezeket 37°C-on egy órán át inkubáljuk inkubátor/rázógéppel (Luminar Technológiás), majd a csöveket háromszor mossuk TBS-ben. A csöveket végül egy olyan pufferban mossuk, amelyet a kereskedelmi forgalomban lévő alkálikus foszfatáz meghatározó és amplifikáló kiték tartalmaznak, [AMPAK (IQ Bio) Ltd] és 50 µl AMPAK szubsztrátumot adagolunk a gyártó használati utasításai szerint. 30 percig hagyjuk állni szobahőmérsékleten, 50 µl AMPAK amplifiert adagolunk a csövekbe, és a biborszín intenzitását leolvassuk 492 nm-nél Multiskan MCC/340 spektrofotométerrel (Flow Laboratories) kb. 10 perccel azután, hogy a reakciót savval leállítottuk.

Az immun meghatározást rekombináns HIV-1 p24 (American Biotechnológiás Inc.) alkalmazásával kalibráljuk, ezt az ADP-től szerezzük be. A kalibráláshoz kétszerező higitások sorozatát használjuk 100 ng/ml koncentrációnál indulva. Ez a meghatározás általában lineáris választ ad a 300-10 000 pg/ml tartományban, azonban van változás egyik napról a másikra.

A vegyületek anti-Herpes (HSV-1 és HSV-2) aktivitásának kimutatása

A meghatározáshoz HeLa (humán cervikális karcinóma) sejteket

($0,8 \times 10^5/0,1$ ml) vagy Vero (afrikai zöldmajom vese) sejteket ($1,0 \times 10^5/0,1$ ml) használunk, ezeket a megfelelő tápoldatban laposfenekű 96 csöves (0,1 ml sejt/cső) mikrotiter lemezekre (Falcon) visszük fel. 24 órán át inkubáljuk 37°C-on nedvesített CO₂-t tartalmazó inkubátorban (5 % CO₂, 95 % levegő), ezután a tenyészetek felhasználásra készek.

Mindegyik meghatározáshoz leszívátjuk a tápoldatot a mikrotiter lemez tenyészetekről és helyettesítjük azt 100 µl fenntartó közeggel (sejt és vírus kontrollok) vagy a vegyület oldatával, amely a fenntartó közegben lévő tesztkoncentrációnak a kétszeresére van hígítva, (toxicitás kontrollok, tesztcsövek).

Három óráig inkubálunk 37°C-on nedvesített CO₂-t tartalmazó inkubátorban, majd mindegyik tenyészethez 100µl fenntartó közeget (sejt és toxicitás kontrollok) vagy a fenntartó közegben hígított vírust [Herpes simplex vírus, 1 típus (HSV-1; HF-törzs, ATCC VR-260) vagy Herpes simplex vírus, 2 típus (HVS-2; G törzs ATCC VR-734)] adagolunk (vírus kontrollok, vegyület tesztcsövek).

Ezután mindegyik kultúrát inkubáljuk 37°C-on és mikroszkóppal megvizsgáljuk 48 és 72 óra után (Herpes) vagy 7, 10 és 14 nap után (CMV) vírus által és a vegyület által indukált citopátikus hatásra (cytopathic effect: CPE) nézve. A CPE fokozatokat a következőképpen állapítjuk meg: 0 (nincs), 1+(25%), 3+(75%) vagy 4+(100%) sejt monoréteg pusztulás. Ezeket az adatokat ezt követően felhasználhatjuk az 50 %-os¹ vegyület általi inhibeáló koncentrációk (IC₅₀ értékek) számításához.

A vegyületek anti-citomegalovírus aktivitásának kimutatása

A vizsgálathoz a megfelelő táptalajban lévő MRC-5 sejteket

($1,2 \times 10^5$ /0,1 ml) laposfenekű, 96 csöves (0,1 ml sejt/cső mikro-titer lemezbe (Falcon) visszük fel. A tenyészeteket 24 órán át inkubáljuk 37°C-on nedvesített CO₂-t (5 % CO₂, 95 % levegő) tartalmazó inkubátorban, ezután a tenyészetek felhasználásra készek.

Mindegyik meghatározáshoz leszívátjuk a tápoldatot a mikro-titer lemez tenyészetekről, és helyettesítjük azt 100 µl fenntartó közeggel (sejt és vírus kontrollok) vagy a vegyület oldatával, amely a fenntartó közegben lévő tesztkoncentrációnak a kétszeresére van hígítva (toxicitás kontrollok, tesztcsövek). Három óráig inkubálunk 37°C-on nedvesített CO₂-t tartalmazó inkubátorban, majd mindegyik tenyészethez 100 µl fenntartó közegget (sejt és toxicitás kontrollok) vagy a fenntartó közegben hígított vírust [Humán citomegalovírust (CMV, AD-169 törzs, ATCC VR-538)] adagolunk (vírus kontrollok, vegyület tesztcsövek). Ezután mindegyik kultúrát inkubáljuk 37°C-on, és mikroszkóppal megvizsgáljuk 48 és 72 óra után (Herpes) vagy 7, 10 és 14 nap után (CMV) vírus által és a vegyület által indukált citopátikus hatásra (CPE) nézve. A CPE fokozatokat a következőképpen állapítjuk meg: 0 (nincs), 1+(25 %), 3+(75%) vagy 4+(100%) sejt monoréteg pusztulás. Ezeket az adatokat ezt követően felhasználhatjuk az 50 %-os, a vegyület általi inhíbeáló koncentrációk (IC₅₀ értékek) számításához.

A guanin aciklonukleotid származékai guanilát kináz általi foszforilezésének hatékonysága

A guanin aciklonukleotidoknak guanil kináz általi foszforilezésének hatékonyságát ($V_{\max}/K_m$ arányként definiálva) összeha-

sonlítottuk a GMP mint referencia szubsztrátum foszforilezésének hatékonyságával. a $V_{\max}$ és K_m paraméterek meghatározásának módszerét Navé és mtsai ismertették az Arch. Biochem. Biophys. (1992), 295, 253-257 című közleményükben.

A beadandó hatóanyag mennyisége széles határok között változhat az alkalmazott dózisegység, a kezelés időtartama, a kezelt beteg kora és neme, a rendellenesség természete és mértéke szerint. A hatóanyag hatékony antivirális összmennyisége, amint be kell adni, általában kb. 1 mg/kg és 100 mg/kg és előnyösen 3 mg/kg és 25 mg/kg határok között van. Egy adagolási egység 25-500 mg hatóanyagot tartalmazhat, és naponta egyszer vagy többször vehető be. Az (I) és (II) általános képletű hatóanyagot beadhatjuk a szokásos dózisformákban használatos gyógyszerészeti vivőanyagokkal együtt akár orálisan, parenterálisan, topikálisan vagy transzdermiálisan.

A leírásban a "pánciens" emlőst jelent, úgymint egeret, patkányt, kutyát, macskát, szarvasmarhát, juhot, sertést, főemlősöket, beleértve az embert.

Orális adagolás céljára a vegyületeket szilárd vagy folyékony készítményekké alakíthatjuk, úgymint kapszulákká, tablettákká, pirulákká, pasztillákká, gyógycukorkákká, ömledékekké, porokká, oldatokká, szuszpenziókká vagy emulziókká. Szilárd adagolási egység forma lehet a kapszula, amely lehet szokásos kemény- vagy lágyhéjú zselatintípusú kapszula, amely tartalmaz például felületaktív anyagokat, kenőanyagokat, inert töltőanyagokat, úgymint laktózt, szacharózt, kalcium-foszfátot és kukoricakeményítőt. Egy másik kivitelben a találmány szerinti vegyületeket tablettázhat-



juk szokásos tablettá alapanyagokkal, úgymint laktózzal, szacharózzal és kukoricakeményítővel, kombinációban kötőanyagokkal, úgymint akácmézgával, kukoricakeményítővel vagy zselatinnal, szétesést elősegítő szerekkel, amelyek a tablettának a beadását követő szétesését és oldódását segítik elő, úgymint burgonyakeményítővel, alginsavval, kukoricakeményítővel és guar gumival, kenőanyagokkal, amelyek a tablettágranulátumok áramlását segítik elő és megakadályozzák a tablettáanyag adhézióját a tablettá színezékekhez és bélyegzőkhöz, például talkummal, sztearinsavval vagy magnézium-, kalcium- vagy cink-sztearáttal, színezékekkel, színezőanyagokkal és ízesítőanyagokkal, amelyek a tabletták esztétikai minőségét javítják és elfogadhatóbbakká teszik azokat a páciens számára. Az orális folyékony adagolási formákban alkalmas vivőanyagok lehetnek a hígítószer, úgymint víz és alkoholok, pl. etanol, benzil-alkohol és a poli(etilén-alkohol)ok gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagokkal, szuszpendáló szerekkel vagy emulgeáló szerekkel vagy ezek nélkül.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk parenterálisan is, vagyis szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intraperitoneálisan a vegyületek injektálható dózisaiként, amelyeket fiziológiailag elfogadható hígítószer, gyógyszerészeti vivőanyagokkal együtt tartalmaznak. Ezek steril folyadékok vagy folyadékok elegyei lehetnek, úgymint víz, sóoldat, vizes dextróz és rokon cukoroldatok, alkoholok, úgymint etanol, izopropanol vagy hexadecil-alkohol, glikolok, úgymint propilén-glikol vagy poli(etilén-glikol), glicerín-ketálok, úgymint 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol, éterek, úgymint poli(etilén-glikol) 400, ola-

jok zsírsavak, zsírsavészterek vagy zsírsavgliceridek, acetilezett zsírsavgliceridek, gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagok, úgymint szappanok vagy detergensek, szuszpendálószeresek, úgymint paktín, karbomerek, metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz vagy karboxi-metil-cellulóz vagy emulgeálószeresek vagy más gyógyszerészeti adjuvánsok hozzáadásával vagy anélkül. Illusztratív példák azokra az olajokra, amelyeket a találmány szerinti parenterális gyógyszerformákban alkalmazhatunk: az ásványi olajok, állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok, például a földimogyoróolaj, szójaolaj, szézámolaj, gyapotmagolaj, kukoricacsíraolaj, olivaolaj, petrolátum és ásványolaj. Alkalmas zsírsav lehet az olajsav, sztearinsav és az izosztearinsav. Alkalmas zsírsavészter például az etil-oleát és az izopropil-mirisztát. Alkalmas szappanok lehetnek a zsírsavak alkálifém-, ammónium- és trietanol-aminsói és alkalmas detergensek lehetnek a kationos detergensek, például a dimetil-dialkilammónium-halogenidek, alkil-piridinium-halogenidek és alkilamin-acetátok; az anionos detergensek, például az alkil-, aril- és olefin-szulfonátok, az alkil-, olefin-, éter- és monoglicerid-szulfátok és -szulfoszukcinátok; a nemionos detergensek, például a zsírsav-amin-oxidok, zsírsav-alkanol-amidok és polioxi-etilén-polipropilén kopolimerek; valamint az amfoter detergensek, például az alkil-béta-amino-propionátok és 2-alkil-imidazolin kvaterner ammóniumsók, valamint ezek elegyei. A találmány szerinti parenterális készítmények tipikus esetben kb. 0,5 - kb 25,0 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak az oldatban. Előnyösen alkalmazhatunk tartósítószereseket és puffereket is. Annak érdekében, hogy

minimalizáljuk vagy elkerüljük az irritációt az injekció helyén, a készítmények tartalmazhatnak nemionos felületaktív anyagokat, amelyek hidrofil-lipofil egyensúly (HLB) értéke kb. 12 és kb. 17 között van. Az ilyen készítményekben a felületaktív anyag mennyisége a kb. 5- kb. 15 tömeg% tartományban van. A felületaktív anyag lehet egyetlen komponens, amelynek a fenti HLB értéke van, vagy lehet két vagy több komponens elegye, amelynek a kívánt HLB értéke van. Illusztratív példák a parenterális készítményekben alkalmazott felületaktív anyagokra a polietilén-szorbitán-zsír-savészterek, például a szorbitán-monooleát és az etilén-oxidnak egy hidrofób bázissal képezett nagy molekulatömegű adduktjai, amelyeket propilénoxidnak propilén-glikollal való kondenzációjával állítunk elő.

A találmány szerinti vegyületeket topikálisan is adagolhatjuk. Ezt úgy végezhetjük, hogy egyszerűen oldatot készítünk a beadandó vegyületből, előnyösen olyan oldószer alkalmazásával, amelyről ismeretes, hogy elősegíti a bőrön át való abszorpciót, úgymint etanollal vagy dimetil-szulfoxiddal (DMSO-val) más gyógyszersegédanyagokkal vagy azok nélkül. A topikális beadagolást előnyösen vagy rezervoár és porózus membrán típusú vagy szilárd mátrix típusú tapasz használatával oldhatjuk meg.

Alkalmas transzdermális eszközöket ismertetnek a 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 és a 4 031 894 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások. Ezeknek az eszközöknek általában van egy tartórésze, amely az egyik felületét képezi és egy hatóanyagot áteresztő adhezív (tapadó) rétege, amely a másik felületét képezi, valamint legalább egy tárolója, amely a hatóanyagot tar-



talmazza, és amely a két felület között van elhelyezve. Alternatív módon a hatóanyagot számos mikrokapszula is tartalmazhatja, amely az áteresztő adhezív rétegen van elosztva. A hatóanyag mindkét esetben folyamatosan szállítódik a tárolórészből vagy mikrokapszulákból egy membránon keresztül a hatóanyagot áteresztő tapadó rétegbe, amely érintkezésbe van a befogadó bőrével vagy nyálkahártyájával. Ha a hatóanyag a bőrön át abszorbeálódik, a hatóanyag szabályozott és előre meghatározott áramát juttatjuk be a szervezetbe. Mikrokapszulák esetén a kapszulát képező anyag is funkcionálhat membránként.

A találmány szerint a vegyületek transzdermális adagolásának egy másik eszközében a gyógyszerészetileg aktív vegyületet egy mátrix tartalmazza, amelyből az a kívánt fokozatos, konstans és szabályozott sebességgel távozik. A mátrix diffúzió vagy mikroporózus áramlás révén eresztí át a vegyületet. A kibocsátás sebesség meghatározó. Ilyen rendszert, amely nem igényel membránt, a 3 921 636 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Ezekben a rendszerekben legalább két típusú kibocsátás lehetséges. A kibocsátás diffúzió útján akkor megy végbe, ha a mátrix nemporózus. A gyógyszerészetileg hatékony vegyület feloldódik magában a mátrixban és diffundeál azon keresztül. Mikroporózus áramlás révén akkor megy végbe a kibocsátás, ha a hatóanyag egy folyadékfázis révén a mátrix pórusaiba transzportálódik.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, sztereoi-
zomer formáik és azok elegyei, tautomer formáik és gyógyszerésze-
tileg elfogadható sóik, ahol

Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport;

Y' jelentése $(\text{CH}_2)_n$ csoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport vagy $-\text{CH}_2-\text{O}$
csoport;

n értéke 1 vagy 2;

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ csoport vagy OH csoport;

X₁ jelentése hidrogénatom vagy NH₂ csoport;

X₂ jelentése OH csoport vagy NH₂ csoport;

X₃ jelentése hidrogénatom vagy CH₃ csoport; és

X₄ jelentése NH₂ csoport vagy OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoport és A
jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X₁ jelentése NH₂ cso-
porttól és X₂ jelentése OH csoporttól eltérő;

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport, ak-
kor A jelentése OH csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha A jelentése OH csoport, akkor Y
jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő; ha A' jelentése OH csoport,
akkor Y' jelentése $-\text{O}-\text{CH}_2-$ csoporttól eltérő; és

azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport és
A jelentése hidrogénatom, akkor egyidejűleg X₁ jelentése NH₂ cso-
porttól, és X₂ jelentése OH csoporttól eltérő.



2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomer formáik és azok legyei, tautomer formáik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol Y, A, X_1 és X_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületek, sztereoizomer formáik és azok elegyei, tautomer formáik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol Y', n, A', X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti

E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-pent-4-enil]-citozin;

E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-pent-4-enil]-timin;

E-1-[3-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil]-citozin;

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil]-timin;

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-prop-2-enil-oxi]-metil-citozin;

E-1-[(3-dihidroxi-foszforil)-2-propenil-oxi]-hidroxi-metil]-timin;

E-9-[(3-dihidroxi-foszforil)-2-propenil-oxi]-metil]-adenin;

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-citozin;

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-but-3-enil-oxi]-timin;

E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-hidroxi-metil]-4-pentenil]-guanin;

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-adenin;

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-citozin;

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-metil)-4-pentenil]-timin;

(R,S)-E-9-[[3-(dihidroxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)-metil]-guanin;

(R,S)-E-9-[[3-(dihidroxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-adenin;

(R,S)-E-1-[[3-(dihidroxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-(propenil-oxi)]-metil]-citozin;

(R,S)-E-1-[[3-(dihidroxi-foszforil)-1-(hidroxi-metil)-2-propenil-oxi)]-metil]-timin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-citozin;

E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-3-butenil]-timin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-citozin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-metil)-but-3-enil-oxi]-timin;

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-3-butenil]-guanin;

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-3-butenil]-adenin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-3-butenil]-timin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-3-butenil]-citozin;

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-4-pentenil]-guanin;

(R,S)-E-9-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-4-pentenil]-adenin;

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-4-pentenil]-timin;

(R,S)-E-1-[5-(dihidroxi-foszforil)-3-(hidroxi-4-pentenil]-citozin;

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-but-3-enil-oxi)]-guanin;

(R,S)-E-9-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-but-3-enil-oxi)]-adenin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-but-3-enil-oxi)]-timin;

(R,S)-E-1-[4-(dihidroxi-foszforil)-2-(hidroxi-but-3-enil-cito-

zin; vagy

[5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-pentenil]-foszfonsav,

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

5. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, melyekben X_1 jelentése hidrogénatom, X_2 jelentése NH_2 csoport, Y , Y' , n , A , A' , X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

6. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, melyekben X_1 jelentése NH_2 csoport és X_2 jelentése NH_2 csoport, Y , Y' , n , A , A' , X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben X_1 jelentése NH_2 csoport, X_2 jelentése OH csoport, Y , Y' , n , A , A' , X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

8. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben X_1 jelentése hidrogénatom és X_2 jelentése OH csoport, Y , Y' , n , A , A' , X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

9. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben X_4 jelentése NH_2 csoport és X_3 jelentése hidrogénatom, Y , Y' , n , A , A' , X_1 és X_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

10. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben X_4 jelentése OH csoport és X_3 jelentése CH_3 csoport, Y , Y' , n , A , A' , X_1 és X_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

11. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) és (II) általános

képletű vegyületek és sóik, amelyekben Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport és Y' jelentése $(\text{CH}_2)_n$ csoport, n, A, A', X_1 , X_2 , X_3 és X_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik bármelyikének alkalmazása gyógyszerészetileg aktív vegyületekként.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik bármelyikének alkalmazása DNS-vírusok, retrovírusok vagy tumorképződésben résztvevő vírusok által okozott megbetegedések kezelésében.

14. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként, valamely 1. igénypont szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott -, adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt tartalmaz.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény DNS-vírusok, retrovírusok vagy tumorképződésben résztvevő vírusok által okozott megbetegedések kezelésére.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek és sóik bármelyikének alkalmazása - adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokkal együtt - DNS-vírusok, retrovírusok vagy tumorképződésben résztvevő vírusok által okozott megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek, sztereoizomer formáik és azok elegyei, tautomer formáik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására,

ahol Y , Y' , n , A , A' , X_1 , X_2 , X_3 és X_4 jelentése az 1. igény-pontban megadott, azzal jellemezve, hogy valamely (VIa), (VIIa) vagy (VIIIa) általános képletű vegyületet, melyben m értéke 0, 1 vagy 2, R jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, A jelentése a tárgyi körben megadott, és Pg jelentése megfelelő védőcsoport, ha A jelentése OH csoport vagy CH_2OH csoport, és Lg jelentése megfelelő kilépő csoport, a megfelelő sorrendben reagáltatunk

valamely 1-hidroxi-pirimidinszármazékkal vagy 9-hidroxi-purinszármazékkal és megfelelő kondenzálószerrel szerves oldószer jelenlétében,

a pirimidinszármazék vagy purinszármazék sóformájával szerves oldószer jelenlétében, és

a pirimidinszármazék vagy purinszármazék szililezett származékával szerves oldószer jelenlétében inert atmoszférában,

ahol a pirimidinszármazék vagy a purinszármazék képlete az előbbieken definiált, ahol az (a) purinszármazékok és (b) pirimidinszármazékok általános képleteiben a szaggatott vonal a kapcsolódási pontot jelenti,

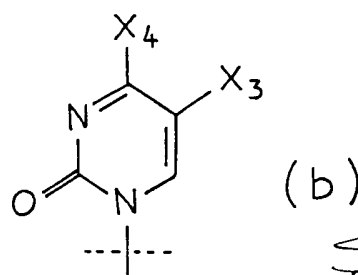
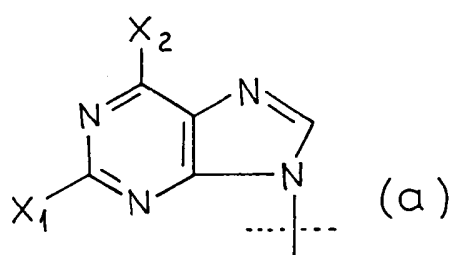
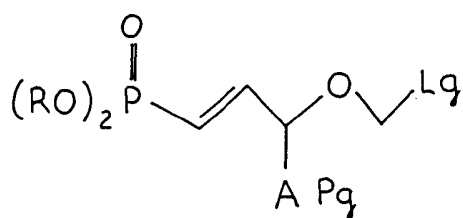
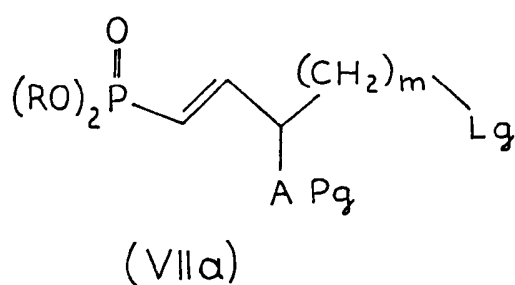
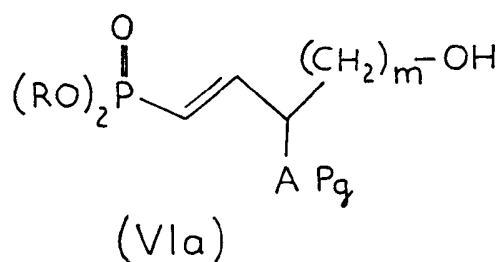
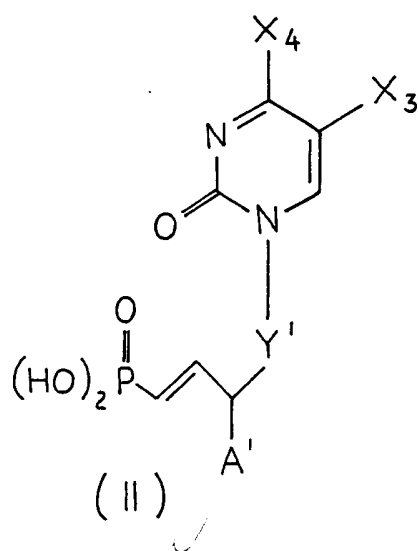
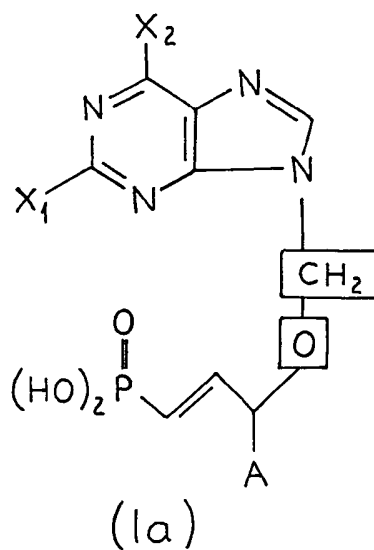
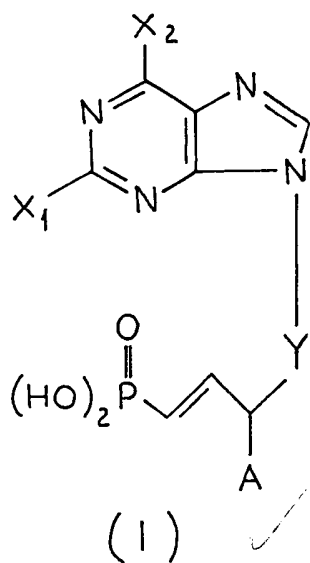
és adott esetben az így kapott vegyület védőcsoportját eltávolítjuk és a reakcióelegyből a kívánt terméket kinyerjük.

18. Eljárás páciens kezelésére ilyen terápia szükségessége esetén, azzal jellemezve, hogy a páciensnek az 1. igénypont szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületek és sóik bármelyikét antivirálisan hatékony mennyiségben adjuk be.

+ 368 mg
je

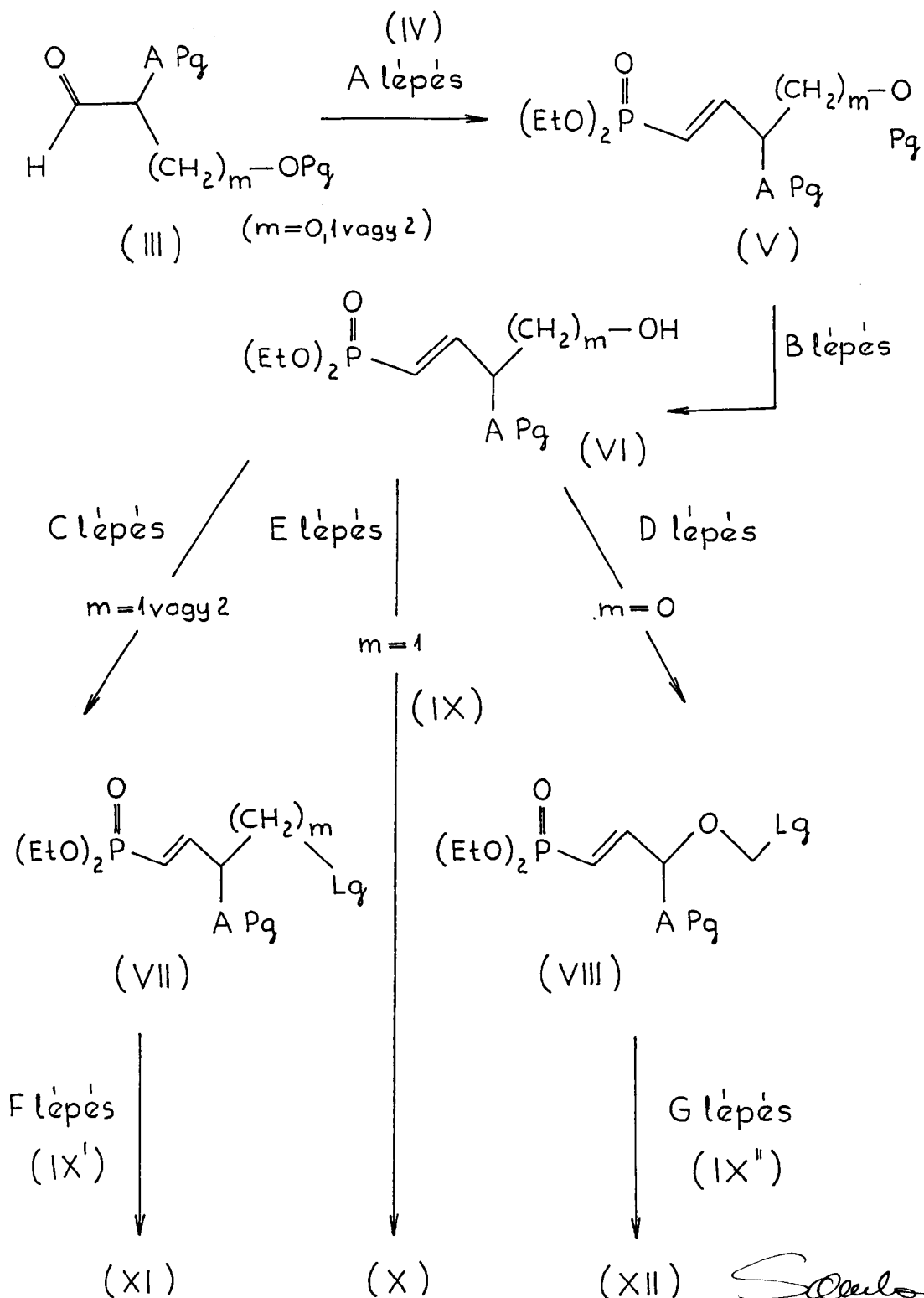
A meghatalmazott


Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. és K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/2

1. reakcióvázlat


 Somlai Mária
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/3

I. reakcióvázlat (folytatás)