



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 02 293 T2** 2005.02.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 274 713 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 02 293.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/01694**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 973 778.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/83501**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **10.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.02.2005**

(51) Int Cl.7: **C07H 19/04**

**C07H 19/06, A61K 31/70, C07D 307/04**

(30) Unionspriorität:

**0009486 17.04.2000 GB**

(73) Patentinhaber:

**University College Cardiff Consultants Ltd.,  
Cardiff, Wales, GB; Rega Foundation, Leuven, BE**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European  
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**MCGUIGAN, Christopher, Whitchurch, Cardiff CF4  
2EH, GB; BALZARINI, Jan, B-3001 Heverlee, BE**

(54) Bezeichnung: **ANTIVIRALE PYRIMIDIN-NUKLEOSID-ANALOGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von Nukleosidanaloga und ihre therapeutische Verwendung in der Prophylaxe und Behandlung viraler Infektion zum Beispiel durch Varizella-Zoster-Virus (VZV). Varizella-Zoster-Virus ist der Erreger der Windpocken und der Gürtelrose, welcher ernsthafte menschliche Krankheit und Leiden verursachen kann.

[0002] WO 98/49177 beschreibt eine Klasse von Nukleosidanaloga, die antivirale Eigenschaften zeigen. Ein Repräsentant der in WO 98/49177 offenbarten Verbindungen ist 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-decyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on.

[0003] "Acyclovir" ist eine Verbindung, von der bekannt ist, daß sie antivirale Eigenschaften aufweist. Es ist in The Merck Index, 12. Auflage, beschrieben.

[0004] BVDU ist (E)-5-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin und in De Clercq et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1979, 76, 2947, beschrieben.

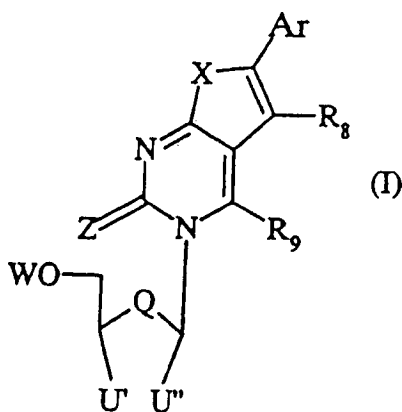
[0005] G.T. Crisp und B.L. Flynn, J. Org. Chem. 1993, 58, 6614, beschreiben Palladium-katalysierte Kupplungen von terminalen Alkinen mit einer Reihe von Oxyuridinen. Eine beschriebene Kupplung ist die zwischen 5-Ethynyl-2'-desoxyuridin und einer Reihe fluorierter Arylverbindungen.

[0006] E.V. Malakhova et al., Bioorg. Khim. (1998), 24(9), 688–695, beschreibt Reagenzien für die Einführung eines fluoreszierenden Desoxyuridin-2-phenylbenzoxazolderivats in Oligonukleotide.

[0007] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine neue Klasse von Nukleosidanaloga zur Verfügung zu stellen.

[0008] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Klasse von Nukleosidanaloga für die therapeutische Verwendung in der Prophylaxe und Behandlung einer viralen Infektion, zum Beispiel mit Varizella-Zoster-Virus (VZV), zur Verfügung zu stellen.

[0009] Gemäß dem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel I wie folgt zur Verfügung gestellt:



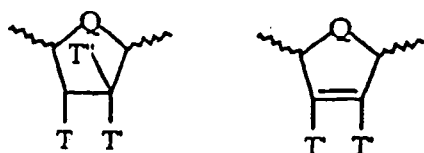
wobei:

Ar ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches Ringsystem ist, wobei das aromatische Ringsystem einen sechsgliedrigen aromatischen Ring oder zwei kondensierte sechsgliedrige aromatische Ringe umfaßt, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> jeweils unabhängig voneinander aus N, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Halogen, Amino, Nitro, Thiol, Cyano, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthiol und Arylthiol ausgewählt sind,

Q aus der Gruppe, umfassend O, S und CY<sub>2</sub> ausgewählt ist, wobei Y gleich oder verschieden sein kann und aus H, Alkyl und Halogen ausgewählt ist,

X aus der Gruppe, umfassend O, NH, S, N-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, wobei m 1 bis 10 ist, und CY<sub>2</sub>, wobei Y gleich oder verschieden sein kann und aus N, Alkyl und Halogen ausgewählt ist, ausgewählt ist,

Z aus der Gruppe, umfassend O, S, NH und N-Alkyl, ausgewählt ist, U' N ist und U' aus H und CH<sub>2</sub>T ausgewählt ist oder U' und U'' verbunden sind, um eine Q-einschließende Ringeinheit zu bilden, wobei U'-U'' zusammen entsprechend aus der Gruppe, umfassend CTH-C'T'' und C'T'=C'T', ausgewählt sind, um die folgenden möglichen Ringeinheiten bereitzustellen,



wobei T aus der Gruppe, umfassend OH, N, Halogene, O-Alkyl, O-Acyl, O-Aryl, CN, NH<sub>2</sub> und N<sub>3</sub> ausgewählt ist, T' aus der Gruppe, umfassend N und Halogene, ausgewählt ist und, wenn mehr als ein T' vorhanden ist, diese gleich oder verschieden sein können,

T'' aus der Gruppe, umfassend H und Halogene, ausgewählt ist und

W aus der Gruppe, umfassend N, eine Phosphatgruppe und eine Phosphonatgruppe, ausgewählt ist,

mit der Maßgabe, daß: (1) wenn T OAc ist und T' und T'' vorhanden sind und H sind, Ar nicht 4-(2-Benzoxazolyl)phenyl ist, und

(2) wenn Q, X und Z jeweils O sind und R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, T', T'' und W jeweils H sind und T OH oder O-Acyl ist, Ar:

ein sechsgliedriger carbocyclischer aromatischer Ring, substituiert durch eine oder mehrere Einheiten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio und Arylthio, wobei jede der Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aryleinheiten durch einen oder mehrere Vertreter, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Chlor, Brom, Iod, CN, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) und NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, ein sechsgliedriges aromatisches Ringsystem, welches ein, zwei, drei oder vier Heteroatome enthält, und wobei dieses Ringsystem gegebenenfalls substituiert sein kann, oder

zwei kondensierte sechsgliedrige aromatische Ringe, welche gegebenenfalls substituiert sein können, ist.

**[0010]** Es muß verstanden werden, daß die vorliegende Erfindung sich auf Verbindungen gemäß Formel I erstreckt, bei denen die Gruppe W modifiziert ist, um irgendein pharmakologisch verträgliches Salz oder Derivat von N, Phosphat oder Phosphonat bereitzustellen. Die vorliegende Erfindung schließt auch jede Verbindung ein, welche ein Prodrug der Verbindung gemäß Formel (I) ist, wobei ein jedes dieser Prodrugs durch Modifikation der Einheit W bereitgestellt wird, wobei W aus Phosphaten und Derivaten davon und Phosphonaten und Derivaten davon ausgewählt ist.

**[0011]** Das in Ar vorhandene aromatische Ringsystem kann ein, zwei, drei oder vier geeignete Ringheteroatome enthalten, deren Position variieren kann. Alle vorhandenen Ringheteroatome können gleich oder verschieden sein und können zum Beispiel O, S oder N sein.

**[0012]** Bevorzugt ist das aromatische Ringsystem in Ar carbocyclisch. Das aromatische Ringsystem in Ar ist daher bevorzugt aus der Gruppe, umfassend gegebenenfalls substituierte Phenyl- und Naphthylreste, ausgewählt. Besonders bevorzugt umfaßt das aromatische Ringsystem in Ar einen sechsgliedrigen carbocyclischen Ring und ist daher Phenyl oder ein substituiertes Phenylderivat.

**[0013]** Wenn das aromatische Ringsystem Naphthyl oder ein substituiertes Naphthylderivat ist, ist der Naphthylrest bevorzugt mit dem Nucleosidringssystem an einer zu der kondensierten Bindung in dem Naphthylrest benachbarten Position gebunden.

**[0014]** Bevorzugt ist das aromatische Ringsystem in Ar substituiert. Bevorzugt ist das aromatische Ringsystem in Ar durch eine oder mehrere Einheiten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, umfassend H, Alkyl, Aryl und Cycloalkyl, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthiol und Arylthiol, substituiert. Geeignete Einheiten für die Verwendung als Substituenten an dem aromatischen Ringsystem von Ar schließen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Dialkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkoxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylthiol und C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl ein.

**[0015]** Jeder Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Alkoxy substituent des aromatischen Ringsystems von Ar kann seinerseits substituiert sein. Bevorzugt umfassen solche Substituenten der Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und Alkoxy substituenten einen oder mehrere Vertreter, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Chlor, Brom, Iod, CN, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) und NO<sub>2</sub>.

**[0016]** Bevorzugt ist jeder in oder an dem aromatischen Ringsystem von Ar vorhandene Substituent wenigstens im wesentlichen nicht-polar. Bevorzugt ist jeder solche Substituent hydrophob.

**[0017]** Bevorzugt umfaßt/umfassen jeder Substituent oder alle Substituenten des aromatischen Ringsystems von Ar eine oder mehrere Alkoxyeinheiten und/oder eine oder mehrere gegebenenfalls substituierte Alkyleinheiten.

**[0018]** Jede an dem aromatischen Ringsystem von Ar vorhandene Alkyl- oder Alkoxyeinheit ist bevorzugt geradkettig, unsubstituiert und gesättigt. Verzweigte, substituierte und/oder ungesättigte Alkyl- oder Alkoxygruppen können jedoch eingesetzt werden. Der Begriff "Alkyl" umfaßt daher in Bezug auf jeden an dem aromatischen Ringsystem vorhandenen Substituenten jeden aliphatischen nicht-cyclischen Hydrocarbonylrest, einschließlich Alkenyl und Alkynyl. Die Natur, Position und Zahl aller Substituenten und jeder Ungesättigtheit können variieren.

**[0019]** Bevorzugt umfaßt jede solche Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder umfassen alle solche Alkyl- oder Alkoxyeinheiten insgesamt 3 bis 8 Kohlenstoffatome, berechnet unter Ausschluß aller Substituenten, die an der Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder den Einheiten vorhanden sein können. Der Rest aller Substituentenpositionen an dem aromatischen Ringsystem von Ar ist bevorzugt H. Besonders bevorzugt umfaßt jede Alkyleinheit oder umfassen alle Alkyleinheiten, die an dem aromatischen Ringsystem von Ar vorhanden sind, insgesamt von 4 bis 7 Kohlenstoffatome, ganz besonders bevorzugt von 5 bis 6 Kohlenstoffatome, berechnet unter Ausschluß aller Substituenten, die an der Alkyleinheit oder den Einheiten vorhanden sein können. Besonders bevorzugt umfaßt jede Alkoxyeinheit oder umfassen alle Alkoxyeinheiten, die an dem aromatischen Ringsystem von Ar vorhanden ist sind, insgesamt von 3 bis 7 Kohlenstoffatome, berechnet unter Ausschluß aller Substituenten, die an der Alkoxyeinheit oder den Alkoxyeinheiten vorhanden sind.

**[0020]** Jede Alkyleinheit oder alle Alkyleinheiten, die an dem aromatischen Ringsystem von Ar vorhanden ist/sind, ist/sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> und C<sub>8</sub> Alkyleinheiten und Mischungen davon, besonders bevorzugt aus der Gruppe, umfassend C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> und C<sub>8</sub> Alkyleinheiten und Mischungen davon, ganz besonders bevorzugt aus der Gruppe, umfassend C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> und C<sub>7</sub> Alkyleinheiten und Mischungen davon. Bevorzugt ist eine Alkyleinheit oder sind Alkyleinheiten ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C<sub>5</sub> und C<sub>6</sub> Alkyleinheiten und Mischungen davon.

**[0021]** Wenn der an dem aromatischen Ringsystem vorhandene Substituent eine Aryleinheit ist, ist er bevorzugt Phenyl. Solche Arylsubstituenten können substituiert sein. Bevorzugt sind alle solche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, die oben dargelegt wurde.

**[0022]** Jeder Substituent an dem aromatischen Ringsystem von Ar kann in jeder Position sein. Jede der meta-, ortho- oder para-Positionen kann daher durch einen Substituenten besetzt sein. Bevorzugt ist jeder Einzelsubstituent, besonders wenn das aromatische Ringsystem ein Phenylderivat umfaßt, ein para-Substituent in Bezug auf die Bindung zwischen dem aromatischen Ringsystem und dem kondensierten Nucleosidringssystem. Bevorzugt ist das aromatische Ringsystem von Ar ein sechsgliedriges carbocyclisches Ringsystem und umfaßt einen Alkyl- oder Alkoxy-substituenten an der para-Position.

**[0023]** Jeder von R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> kann substituiert oder unsubstituiert sein und kann verzweigt oder unverzweigt sein, wie es für ihre Struktur angemessen ist. Wenn eines von R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> Alkyl oder Cycloalkyl ist, können sie gesättigt oder ungesättigt sein. Die Natur, Position und Zahl aller vorhandenen Substituenten und Ungesättigkeiten können variieren.

**[0024]** Wenn eines von R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> Alkyl oder Cycloalkyl ist, schließen geeignete Substituenten, die gegebenenfalls vorhanden sein können, OH, Halogen, Amino, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl, SH, S-Alkyl und NO<sub>2</sub> ein, wobei Alkyl in einem Substituenten geeigneterweise C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ist. Geeigneterweise ist jeder Substituent nicht-polar, noch geeigneter ist jeder solche Substituent hydrophob.

**[0025]** Geeigneterweise ist R<sub>8</sub> ausgewählt aus der Gruppe, umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Dialkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylthiol und C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Aryl.

**[0026]** Geeigneterweise ist R<sub>9</sub> ausgewählt aus der Gruppe N, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Dialkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyloxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkylthiol und C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl.

**[0027]** Bevorzugt ist jeder von R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> ein kleines Alkyl, d. h. eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> Alkylgruppe, oder H. Besonders bevorzugt ist jedes von R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> N.

**[0028]** In der gesamten vorliegenden Beschreibung soll "Halogen" F, Cl, Br und I einschließen. Soweit nichts anderes angegeben sind Chlor und Brom bevorzugt.

**[0029]** Soweit nichts anderes angegeben soll in der gesamten vorliegenden Beschreibung "Alkyl" C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkyl, und gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte, und substituierte

und unsubstituierte aliphatische Hydrocarbylreste einschließen.

**[0030]** Soweit nichts anderes angegeben soll in der gesamten vorliegenden Beschreibung "Cycloalkyl"  $C_3-C_{10}$ , bevorzugt  $C_5-C_8$ , und gesättigte und ungesättigte und substituierte und unsubstituierte cyclische aliphatische Hydrocarbylreste einschließen.

**[0031]** Soweit nichts anderes angegeben soll in der gesamten vorliegenden Beschreibung "Aryl" einzelne  $C_5-C_{10}$  Ring- oder kondensierte Zweiringaryle, substituiertes und unsubstituiertes Aryl und Aryl enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, welche gleich oder verschieden sein können und zum Beispiel aus O, N und S ausgewählt sein können, einschließen.

**[0032]** Geeignete Substituenten für "Alkyl", "Cycloalkyl" und "Aryl" schließen, außer wenn eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aryleinheit als ein Substituent an dem aromatischen Ringsystem Ar vorhanden ist, einen oder mehrere Vertreter, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, Halogen, Amino, CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2Alkyl$  ( $C_1$  bis  $C_6$ ),  $CONH_2$ ,  $CONHAlkyl$  ( $C_1$  bis  $C_6$ ), SH, S-Alkyl ( $C_1$  bis  $C_6$ ) und  $NO_2$ , ein.

**[0033]** Bevorzugt ist Q  $CH_2$ , S oder O. Besonders bevorzugt ist Q O. Wenn Q  $CY_2$  ist und ein Halogen einschließt, ist es bevorzugt F. Y ist bevorzugt H.

**[0034]** Bevorzugt ist X O, S oder NH. Besonders bevorzugt ist X O. Wenn X  $(CH)_n$  ist, ist n bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1. Geeigneterweise ist, wenn X N-Alkyl ist, Alkyl  $C_1-C_5$ , und ist, wenn X  $CY_2$  ist, mindestens ein Y  $C_1-C_5$  Alkyl. Besonders bevorzugt ist X O.

**[0035]** Bevorzugt ist Z O. Wenn Z N-Alkyl ist, ist das Alkyl geeigneterweise  $C_1-C_5$ .

**[0036]** Bevorzugt sind U' und U'' verbunden, um die gesättigte Ringeinheit einschließlich T, T' und T'' bereitzustellen. Bevorzugt sind T, T' und T'' in einer solchen Ringeinheit OH, N beziehungsweise H.

**[0037]** Bevorzugt ist T OH. Wenn T Halogen ist, ist es bevorzugt F.

**[0038]** Bevorzugt ist jedes von T' und T'' N. Wenn einer oder beide von T und T'' Halogen ist/sind, ist es/sind sie bevorzugt F.

**[0039]** Wenn W eine Einheit ist, welche die Verbindung ein Prodrug der Verbindung gemäß Formel (I) sein läßt, sollte verstanden werden, daß der Ausdruck Prodrug die korrespondierende freie Base jedes der beschriebenen Nukleoside einschließt.

**[0040]** Es sollte auch verstanden werden, daß der Ausdruck "Phosphat" Diphosphate und Triphosphate einschließt. Daher schließt W pharmakologisch verträgliche Salze und Derivate von Phosphaten, Diphosphaten und Triphosphaten und von Phosphonaten, Diphosphonaten und Triphosphonaten ein. Es schließt auch jede Einheit ein, welche eine Verbindung bereitstellt, welche ein Prodrug der Verbindung gemäß Formel (I) ist, in der W aus Phosphaten, Diphosphaten und Triphosphaten und Derivaten davon und Phosphonaten, Diphosphonaten und Triphosphonaten und Derivaten davon ausgewählt ist.

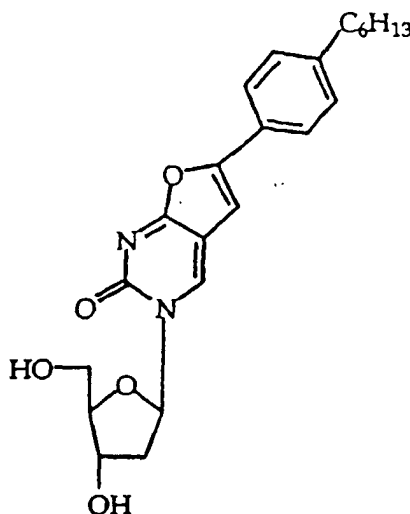
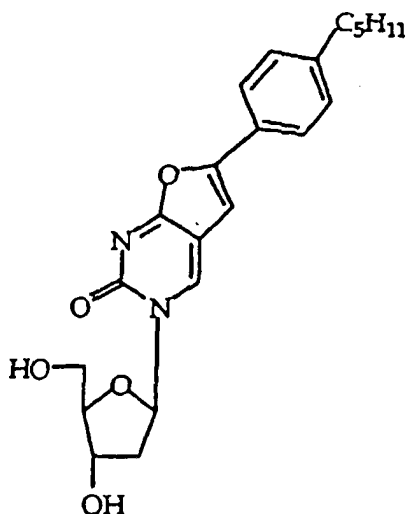
**[0041]** Jede Verbindung der vorliegenden Erfindung kann ein reines Stereoisomer sein, gekuppelt an jedem seiner chiralen Zentren, oder sie kann an einem oder mehreren ihrer chiralen Zentren invertiert sein. Sie kann ein einzelnes Stereoisomer oder eine Mischung von zwei oder mehr Stereoisomeren sein. Falls sie eine Mischung ist, kann das Verhältnis äquimolar sein oder nicht. Bevorzugt ist die Verbindung ein einzelnes Stereoisomer. Die Verbindung kann in jeder enantiomeren Form vorliegen, d. h. sie kann entweder das D- oder L-Enantiomer entweder als ein einzelnes Stereoisomer oder als eine Mischung der beiden Enantiomeren sein. Besonders bevorzugt weisen die Verbindungen eine Stereochemie auf, die der natürlicher Desoxynukleoside abgeleitet von  $\beta$ -D-2-Desoxyribose ähnlich ist. Jedoch können andere Enantiomere, insbesondere die L-Enantiomeren, eingesetzt werden.

**[0042]** Es sollte verstanden werden, daß die vorliegende Erfindung sich auf Verbindungen erstreckt, in denen die Zuckereinheit und das Phosphat, falls vorhanden, entweder zusammen oder getrennt in einer für den Fachmann wohlbekanntesten Weise modifiziert worden sind. Beispielsweise kann der Zuckersubstituent an dem Nukleosid praktischerweise mit einem Phosphonat versehen worden sein.

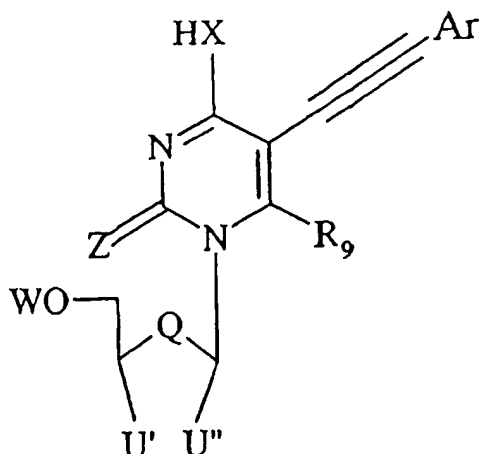
**[0043]** Es ist auch möglich für eine Verbindung, die die vorliegende Erfindung verkörpert, in einer Zuckerform

vorzuliegen, die zum Beispiel aus einem D-Xylo-Zuckersystem modifiziert und abgeleitet ist.

**[0044]** Besonders bevorzugte Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, weisen die folgenden Formeln auf:



**[0045]** Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit obiger Formel I bereitgestellt, wobei ein 5-Halo-Nukleosidanalogon mit einem terminalen Alkin in der Gegenwart eines Katalysators verbunden wird. Alternativ kann ein 5-Alkynyl-Nukleosid in der Gegenwart eines Katalysators cyclisiert werden. Geeigneterweise ist der Katalysator ein Kupfer-Katalysator. Das 5-Alkynyl-Nukleosid weist die allgemeine Formel auf:



**[0046]** Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, können antivirale Aktivität zeigen. Insbesondere ist überraschend gefunden worden, daß Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, antivirale Aktivität gegen zum Beispiel Varizella-Zoster-Virus zeigen.

**[0047]** Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine erfindungsgemäße Verbindung für die Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung bereitgestellt, geeigneterweise in der Prophylaxe oder Behandlung einer viralen Infektion.

**[0048]** Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe oder Behandlung einer viralen Infektion bereitgestellt.

**[0049]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in einem Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung einer viralen Infektion, umfassend Verabreichung an einen Patienten mit Bedarf für eine solche Behandlung einer wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung, verwendet werden.

**[0050]** Erfindungsgemäße Verbindungen können in der Herstellung eines Medikaments für die Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung einer viralen Infektion, insbesondere einer Infektion mit dem Varizella-Zos-

ter-Virus, verwendet werden.

**[0051]** Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger, bereitgestellt.

**[0052]** Medikamente, die die vorliegende Erfindung verkörpern, können auf oralen oder parenteralen Wegen verabreicht werden, einschließlich intravenöser, intramuskulärer, intraperitonealer, subkutaner, transdermaler, Luftwegs(Aerosol-), rektaler, vaginaler und topischer (einschließlich buccaler und sublingualer) Verabreichung.

**[0053]** Für die orale Verabreichung werden Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, im allgemeinen in der Form von Tabletten oder Kapseln, als ein Pulver oder Granulat, oder als eine wäßrige Lösung oder Suspension bereitgestellt.

**[0054]** Tabletten für die orale Verwendung können den Wirkstoff gemischt mit pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelhilfsstoffen wie inerten Verdünnern, Sprengmitteln, Bindemitteln, Schmiermitteln, Süßstoffen, Aromastoffen, Farbstoffen und Konservierungsstoffen einschließen. Geeignete inerte Verdüner schließen Natrium- und Calciumcarbonat, Natrium- und Calciumphosphat und Lactose ein, während Maisstärke und Alginsäure geeignete Sprengmittel sind. Bindemittel können Stärke und Gelatine einschließen, während das Schmiermittel, falls vorhanden, im allgemeinen Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk sein wird. Falls gewünscht können die Tabletten mit einem Material wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat beschichtet sein, um die Absorption im gastrointestinalen Trakt zu verzögern.

**[0055]** Kapseln für die orale Verwendung schließen Hartgelatine kapseln ein, in welchen der Wirkstoff mit einem festen Verdüner gemischt ist, und Weichgelatine kapseln, wobei der Wirkstoff mit Wasser oder einem Öl wie Erdnußöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl gemischt ist.

**[0056]** Formulierungen für die rektale Verabreichung können als ein Zäpfchen mit einer geeigneten Basis umfassend zum Beispiel Kakaobutter oder ein Salicylat dargereicht werden.

**[0057]** Für die vaginale Verabreichung geeignete Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Spray-Formulierungen, enthaltend zusätzlich zu dem Wirkstoff solche Träger, die in der Technik als geeignet bekannt sind, dargereicht werden.

**[0058]** Für die intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Anwendung werden die Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, im allgemeinen in sterilen wäßrigen Lösungen oder Suspensionen, gepuffert auf einen geeigneten pH und Isotonizität, bereitgestellt werden. Geeignete wäßrige Vehikel schließen Ringers Lösung und isotonisches Natriumchlorid ein. Wäßrige Suspensionen, die die Erfindung verkörpern, können Suspendierungsmittel wie Cellulosederivate, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und Tragantgummi und Benetzungsmittel wie Lecithin einschließen. Geeignete Konservierungsstoffe für wäßrige Suspensionen schließen Ethyl- und n-Propyl-p-hydroxybenzoat ein.

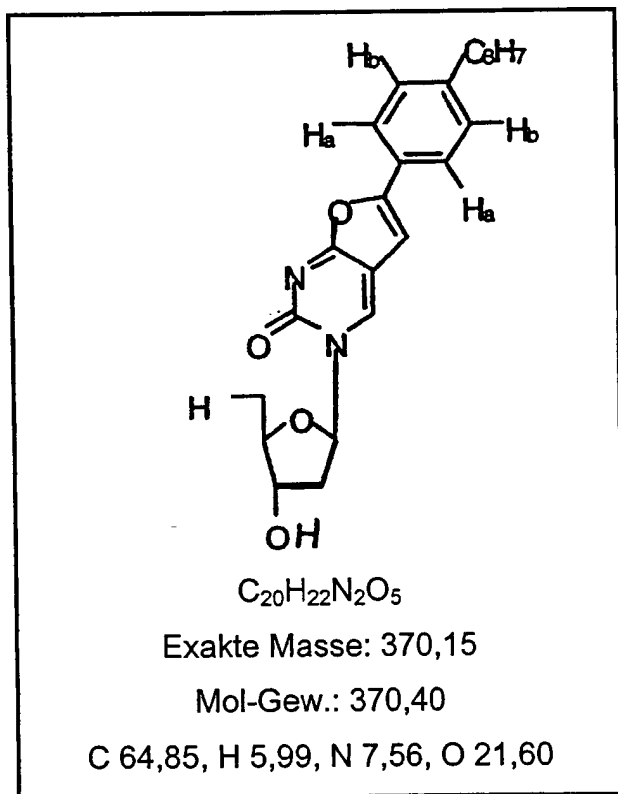
**[0059]** Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, können als Liposomenformulierungen dargereicht werden.

**[0060]** Im allgemeinen wird eine geeignete Dosis in dem Bereich von 0,001 bis 300 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Rezipienten pro Tag, bevorzugt in dem Bereich von 0,01 bis 25 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und besonders bevorzugt in dem Bereich 0,05 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sein. Die gewünschte Dosis wird bevorzugt in zwei, drei, vier, fünf oder sechs oder mehr Unterdosen in angemessenen Intervallen über den gesamten Tag verabreicht. Diese Unterdosen können in Einheitsdosisformen, zum Beispiel enthaltend 0,1 bis 1500 mg, bevorzugt 0,2 bis 1000 mg und besonders bevorzugt 0,5 bis 700 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosisform, verabreicht werden.

**[0061]** Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden jetzt nur in beispielhafter Weise beschrieben werden.

## Beispiel 1

Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



**[0062]** Zu einer Lösung von 5-(4-n-Propylphenylacetylen)-2'-desoxyuridin (200 mg, 0,54 mmol) in Methanol und Triethylamin (7 : 3) (20 ml) wurde Kupferiodid (20 mg, 0,102 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde für 4 Stunden zum Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (anfängliches Eluens: Ethylacetat, gefolgt von: Ethylacetat/Methanol (9 : 1)) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um das Rohprodukt zu ergeben, welches aus Methanol umkristallisiert wurde, um reines 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (86 mg, 43%) zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,72 (1H, s, H-4), 7,43 (2H, Ha) –7,28 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,15 (1H, s, H-5), 6,18 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,15 Hz, H-1), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,0 Hz, 3'-OH), 5,12 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,01 Hz, 5'-OH), 4,31 (1H, m, H-3'), 3,89 (1H, m, H-4'), 3,51 (2H, m, H-5'), 2,65 (2H, t, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,31 und 2,12 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,58 (2H, sxt, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J=6,9 Hz), 0,85 (3H, t, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 13,2 (CH<sub>3</sub>), 20,1, 22,3, (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 41,5 (C-2'), 62,3 (C-5'), 71,6 (C-3'), 83,2, 88,4 (C-1', C-4'), 100,4 (C-5), 104,6 (C-4a), 125,3 (C-Hb), 128,4 (ipso-C), 131,8 (C-H<sub>a</sub>), 141,2 (para-C), 138,5 (C-4), 154,6 (C-6), 159,1 (C-2), 172,3 (C-7a).

Allgemeines Verfahren für die Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-alkylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on-Analoga

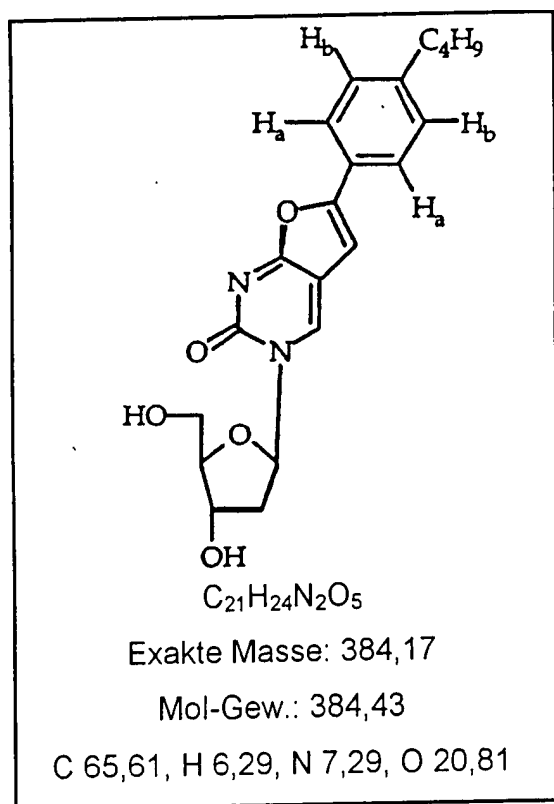
**[0063]** Zu einer gerührten Lösung von 5-Iod-2'-desoxyuridin (800 mg, 2,26 mmol) in wasserfreiem Dimethylformamid (8 ml) wurden Diisopropylethylamin (584 mg, 0,8 ml, 4,52 mmol), das 4-n-Alkylphenylacetylen (6,76 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (261 mg, 0,266 mmol) und Kupfer(I)iodid (86 mg, 0,452 mmol) hinzugegeben. Die Mischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, wonach ein DC (Ethylacetat/Methanol 9 : 1) die vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials zeigte. Kupfer(I)iodid (80 mg, 0,40 mmol), Triethylamin (15 ml) und Methanol (20 ml) wurden dann zu der Mischung hinzugegeben, welche anschließend für 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann im Vakuum konzentriert, und der entstehende Rückstand wurde in Dichlormethan und Methanol (1 : 1) (6 ml) gelöst, wonach ein Überschuß an Amberlite IRA-400 (HCO<sub>3</sub>-Form) hinzugegeben und für 30 Minuten gerührt wurde. Das Harz wurde filtriert und mit Methanol gewaschen, und das vereinigte Filtrat wurde zu Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (anfängliches Eluens: Ethylacetat, gefolgt von: Ethylacetat/Methanol (9.1)) gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wobei



das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, um das reine Produkt zu ergeben.

## Beispiel 2

Herstellung von 3-(2'-Desoxy  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

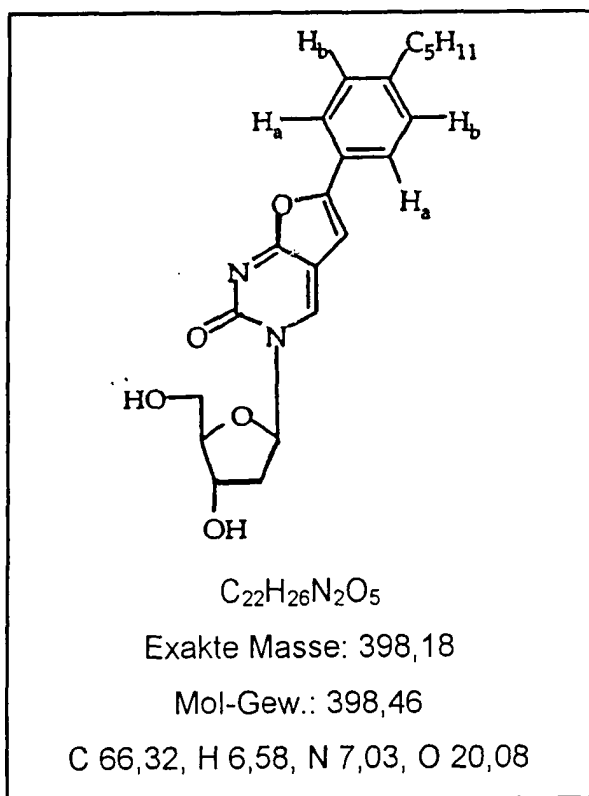


**[0064]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Butylphenylacetylen (1,072 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (140 mg, 16%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO; 300 MHz): 8,76 (1H, s, H-4), 7,46 (2H,  $H_a$ ) –7,31 (2H,  $H_b$ ) (AB System,  $^3J=7,89$  Hz,  $^4J=2,3$  Hz), 7,20 (1H, s, H-5), 6,21 (1H, dd,  $^3J=6,15$  Hz, H-1-), 5,37 (1H, d,  $^3H=4,0$  Hz, 3'-OH), 5,31 (1H, t,  $^3J=5,01$  Hz, 5'-OH), 4,31 (1H, m, H-3'), 3,75 (1H, m, H-4'), 3,48 (2H, m, H-5'), 2,65 (2H, t,  $^3J=6,9$  Hz,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2,31 und 2,12 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,62 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 0,87 (3H, t, 3H = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR (ds-DMSO; 75 MHz): 13,2 (CHs), 20,1, 22,3, 27,9 (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>), 42,5 (C-2'), 63,7 (C-5'), 73,6 (C-3'), 83,5, 88,7 (C-1', C-4'), 100,8 (C-5), 108,4 (C-4a), 125,3 (C-Hb), 128,4 (ipso-C), 131,8 (C-Ha), 141,2 (para-C), 138,5 (C-4), 154,6 (C-6), 159,1 (C-2), 170,9 (C-7a).

## Beispiel 3

Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

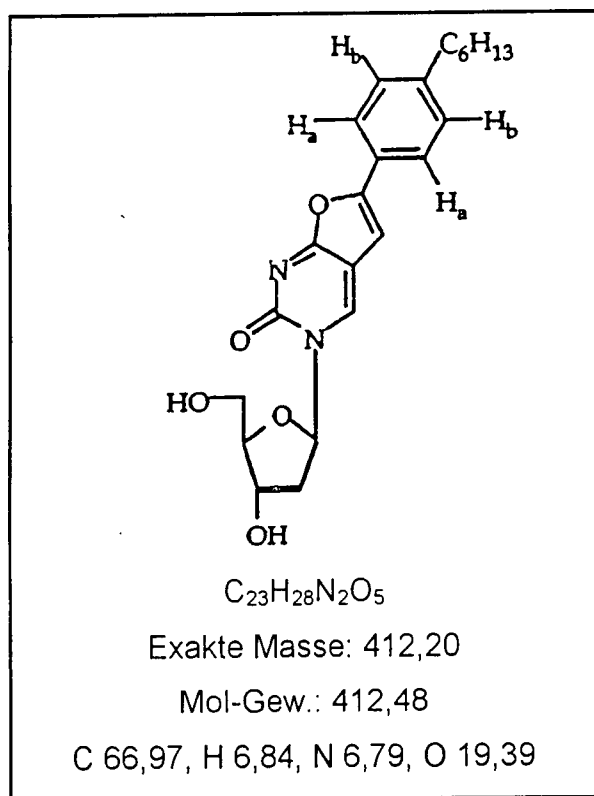


**[0065]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Pentylphenylacetylen (1,15 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (137 mg, 15%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO; 300 MHz): 8,81 (1H, s, H-4), 7,51 (2H,  $H_a$ ) –7,35 (2H,  $H_b$ ) (AB System,  $^3J=7,89$  Hz,  $^4J=2,3$  Hz), 7,18 (1H, s, H-5), 6,23 (1H, dd,  $^3J=6,15$  Hz, H-1'), 5,37 (1H, d,  $^3J=4,0$  Hz, 3'-OH), 5,31 (1H, t,  $^3J=5,01$  Hz, 5'-OH), 4,34 (1H, m, H-3'), 3,79 (1H, m, H-4'), 3,41 (2H, m, H-5'), 2,67 (2H, t,  $^3J=6,9$  Hz,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2,34 und 2,14 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,51–1,32 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 0,84 (3H, t,  $^3J=6,9$  Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO; 75 MHz): 13,2 (CH<sub>3</sub>), 20,1, 22,3, 27,9 28,4, (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 41,3 (C-2'), 62,6 (C-5'), 71,8 (C-3'), 83,4, 86,4 (C-1', C-4'), 100,4 (C-5), 107,4 (C-4a), 125,4 (C-Hb), 127,4 (ipso-C), 131,8 (C-H<sub>a</sub>), 138,5 (C-4), 141,3 (para-C), 154,6 (C-6), 161,1 (C-2), 170,9 (C-7a).

## Beispiel 4

Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

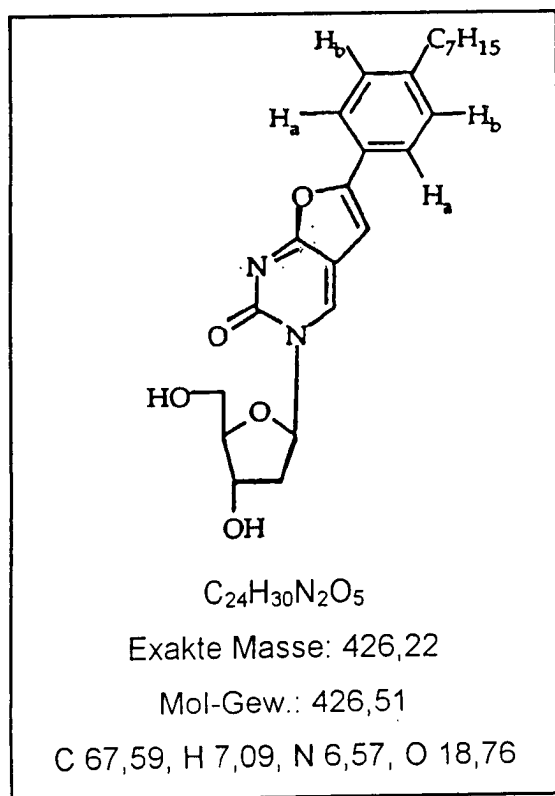


**[0066]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Hexylphenylacetylen (1,25 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (124 mg, 13%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz): 8,85 (1H, s, H-4), 7,53 (2H,  $H_a$ )–7,29 (2H,  $H_b$ ) (AB System,  $^3J=7,89$  Hz,  $^4J=2,3$  Hz), 7,23 (1H, s, H-5), 6,24 (1H, dd,  $^3J=6,15$  Hz, H-1'), 5,58 (1H, d,  $^3J=4,0$  Hz, 3'-OH), 5,29 (1H, t,  $^3J=5,01$  Hz, 5'-OH), 4,54 (1H, m, H-3'), 3,79 (1H, m, H-4'), 3,51 (2H, m, H-5'), 2,72 (2H, t,  $^3J=6,9$  Hz,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2,31 und 2,10 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,62 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,42–1,22 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 0,87 (3H, t,  $^3J=6,9$  Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO; 75 MHz): 13,2 (CH<sub>3</sub>), 20,1, 22,3, 27,9, 29,5, 30,2 ( $C_5H_{10}$ ), 41,6 (C-2'), 62,3 (C-5'), 769,8 (C-3'), 83,5, 88,7 (C-1', C-4'), 99,1 (C-5), 107,2 (C-4a), 124,3 (C- $H_b$ ), 126,4 (ipso-C), 129,3 (C- $H_a$ ), 138,5 (C-4), 141,2 (para-C), 154,6 (C-6), 160,9 (C-2), 171,3 (C-7a).

## Beispiel 5

Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

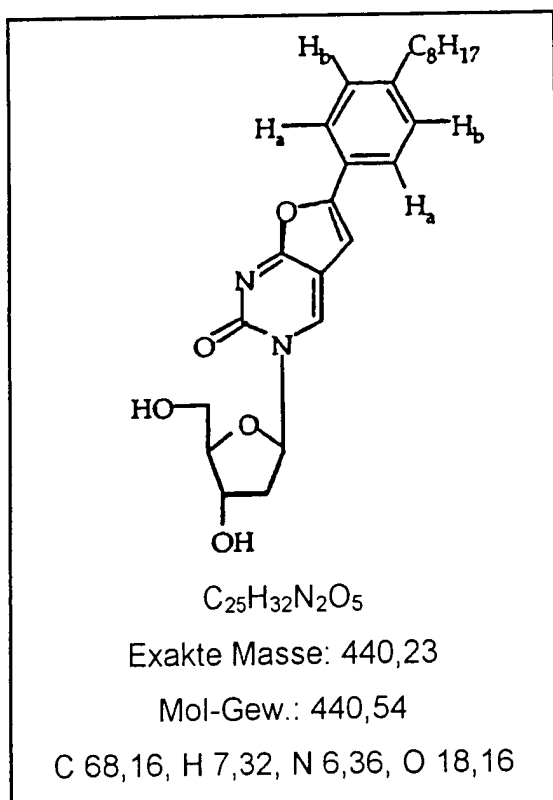


**[0067]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Heptylphenylacetylen (1,25 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (129 mg, 13%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO; 300 MHz): 8,91 (1H, s, H-4), 7,62 (2H,  $H_a$ ) –7,35 (2H,  $H_b$  (AB System,  $^3J=7,89$  Hz,  $^4J=2,3$  Hz), 7,26 (1H, s, H-5), 6,28 (1H, dd,  $^3J=6,17$  Hz, H-1'), 5,62 (1H, d,  $^3J=4,1$  Hz, 3'-OH), 5,32 (1H, t,  $^3J=5,12$  Hz, 5'-OH), 4,52 (1H, m, H-3'), 3,81 (1H, m, H-4'), 3,62 (2H, m, H-5'), 2,71 (2H, t,  $^3J=6,9$  Hz,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2,35 und 2,14 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,59 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,48–1,21 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 0,82 (3H, t,  $^3J=6,9$  Hz, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-HMR}$  ( $d_6$ -DMSO; 75 MHz): 13,2 (CH<sub>3</sub>), 20,1, 22,3, 27,9, 28,5, 29,5, 30,2 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>), 41,6 (C-2'), 61,5 (C-5'), 69,8 (C-3'), 87,9, 88,5 (C-1', C-4'), 99,1 (C-5), 107,2 (C-4a), 124,3 (C-H<sub>b</sub>), 126,2 (ipso-C), 129,3 (C-H<sub>a</sub>), 138,2 (C-4), 144,2 (para-C), 154,6 (C-6), 160,7 (C-2), 170,6 (C-7a).

## Beispiel 6

Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



**[0068]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Octylphenylacetylen (1,45 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (111 mg, 11%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,92 (1H, s, H-4), 7,61 (2H, H<sub>a</sub>) –7,33 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,25 (1H, s, H-5), 6,21 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,19 Hz, H-1'), 5,59 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,272 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,39 (1H, m, H-3'), 3,75 (1H, m, H-4'), 3,62 (2H, m, H-5'), 2,71 (2H, t, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,34 und 2,13 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,61 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,51–1,19 (10H, m, CH<sub>2</sub>), 0,82 (3H, t, <sup>3</sup>J=6,9 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 13,2 (CH<sub>3</sub>), 20,1, 21,39, 22,3, 27,9, 28,5, 29,5, 30,2 (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>), 41,7 (C-2'), 61,1 (C-5'), 69,8 (C-3'), 87,9, 88,7 (C-1', C-4'), 99,0 (C-5), 107,2 (C-4a), 124,8 (C-H<sub>b</sub>), 126,2

**[0069]** (ipso-C), 129,3 (C-H<sub>a</sub>), 138,2 (C-4), 144,2 (para-C), 154,2 (C-6), 160,7 (C-2), 171,6 (C-7a).

## Beispiele 7 bis 10 und 13

**[0070]** Das obige allgemeine Verfahren wurde unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien zur Herstellung jeder der folgenden entsprechenden Verbindungen ausgeführt:

## Beispiel 7

**[0071]** 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(phenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

## Beispiel 8

**[0072]** 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

## Beispiel 9

**[0073]** 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

## Beispiel 10

[0074] 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-fluorphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on.

## Beispiel 13

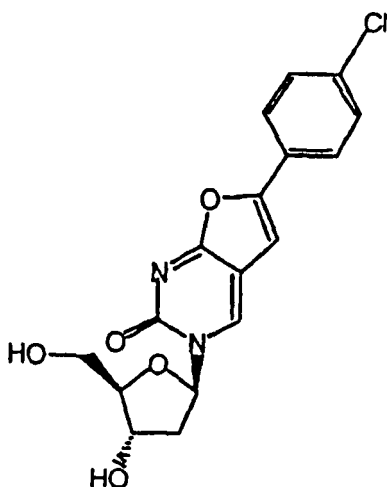
[0075] 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-phenylphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

Allgemeines Verfahren für die Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-alkoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on- und 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-halophenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on-Analoga

[0076] Zu einer gerührten Lösung von 5-Iod-2'-desoxyuridin (800 mg, 2,26 mmol) in wasserfreiem Dimethylformamid (8 ml) wurden Diisopropylethylamin (584 mg, 0,8 ml, 4,52 mmol), das 4-n-Alkoxyphenylacetylen oder 4-n-Halophenylacetylen (6,76 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (261 mg, 0,266 mmol) und Kupfer(I)iodid (86 mg, 0,452 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, wonach ein DC (Ethylacetat/Methanol 9 : 1) vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials zeigte. Kupfer(I)iodid (80 mg, 0,40 mmol), Triethylamin (15 ml) und Methanol (20 ml) wurden dann zu der Mischung hinzugegeben, welche anschließend für 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann im Vakuum konzentriert, und der entstehende Rückstand wurde in Dichlormethan und Methanol (1 : 1) (6 ml) gelöst, und ein Überschuß Amberlite IRA-400 (HCO<sub>3</sub>-Form) wurde hinzugegeben und für 30 Minuten gerührt. Das Harz wurde filtriert und mit Methanol gewaschen, und die vereinigten Filtrate wurden zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (anfängliches Eluens: Ethylacetat, gefolgt von Ethylacetat/Methanol (9 : 1)) gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um das reine Produkt zu ergeben.

## Beispiel 11

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

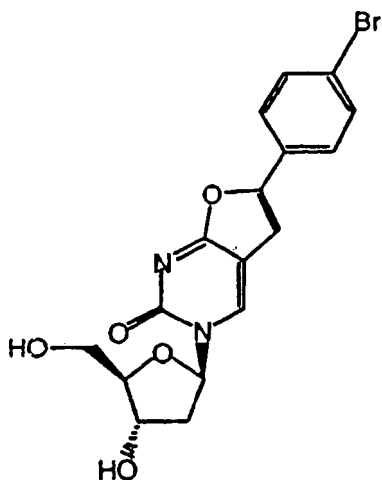


[0077] Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-Chlorphenylacetylen (0,92 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (474 mg, 58%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,91 (1H, s, H-4), 7,88 (2H, H<sub>a</sub>) – 7,57 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,37 (1H, s, H-5), 6,19 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,35 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,24 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,26 (1H, m, H-3'), 3,95 (1H, m, H-4), 3,70 (2H, m, H-5'), 2,41 und 2,13 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 41,6 (C-2'), 60,9 (c-5'), 69,8 (C-3'), 88,0, 88,5, (C-1', C-4'), 100,8 (C-5), 107,0 (C-4a), 126,6 (C-Hb), 127,6 (ipso-C), 129,6 (C-Ha), 134,2 (C-4), 152,8 (para-C), 154,1 (C-6), 161,2 (C-2), 171,8 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 385 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 269 (Basis-Na<sup>+</sup>,

## Beispiel 12

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-bromphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

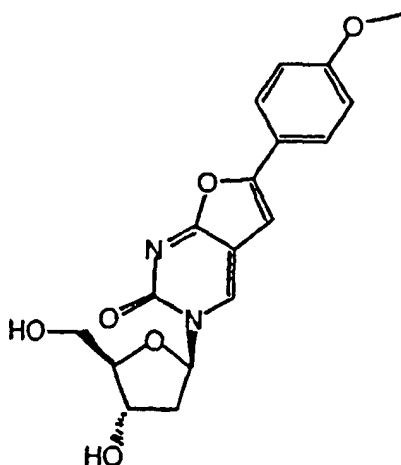


**[0078]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-Bromphenylacetylen (1,22 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-bromphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (174 mg, 19%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab,

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz); 8,88 (1H, s, H-4), 7,78 (2H, H<sub>a</sub>) –7,66 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,34 (1H, s, H-5), 6,14 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,19 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,65 (1H, m, H-3'), 3,92 (1H, m, H-4), 3,67 (2H, m H-5'), 2,48 und 2,19 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 41,6 (C-2'), 60,9 (C-5'), 69,8 (C-3'), 88,1, 88,5 (C-1', C-4'), 100,9 (C-5), 107,0 (C-4a), 122,9 (C-Hb), 126,8 (ipso-C), 127,9 (C-Ha), 139,0 (C-4), 152,8 (para-C), 154,1 (C-6), 160,9 (C-2), 171,3 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 429 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 431 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 313 (Basis-Na<sup>+</sup>, 25%), 315 (Basis-Na<sup>+</sup>, 25%). Genaue Masse: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>79</sup>BrNa erfordert: 429,0062; gefunden: 429,0061; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>81</sup>BrNa erfordert 431,0042; gefunden: 431,0052. Gefunden: C 49,89%, H 3,88%, N 6,63%. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 0,5H<sub>2</sub>O erfordert: C 49,04%, H 3,88%, N 6,73%.

## Beispiel 14

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



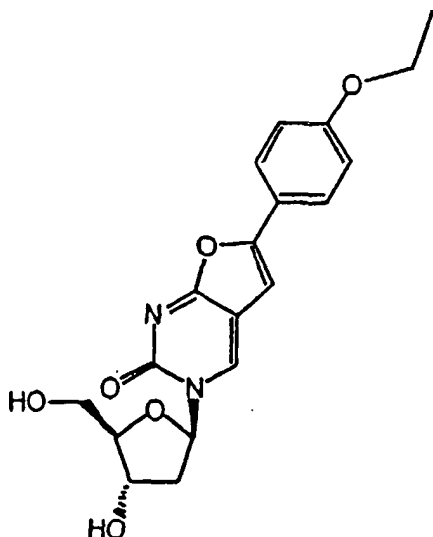
**[0079]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-Methoxyphenylacetylen (0,893 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methoxyphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (353 mg, 43%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz); 8,81 (1H, s, H-4), 7,77 (2H, H<sub>a</sub>) –7,12 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,06 (1H, s, H-5), 6,20 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,32 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,20 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,05 (1H, m, H-3'), 3,93 (1H, m, H-4'), 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (2H, m, H-5'), 2,39 und 2,12 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz); 41,6 (C-2'), 55,7 (OCH<sub>3</sub>), 61,0 (C-5'), 69,8 (C-3'), 88,5, 87,9 (C-1', C-4'), 97,7 (C-5), 107,5 (C-4a), 114,9 (C-Hb), 121,3 (ipso-C), 126,6 (C-Ha), 137,6 (C-4), 154,1 (para-C).

154,2 (C-6), 160,5 (C-2), 171,4 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 381 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 265 (Basis-Na<sup>+</sup>, 20%), Genaue Masse: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na erfordert: 381,1063; gefunden: 381,1069. Gefunden: C 59,83%, H 5,29%, N 7,83%. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> erfordert: C 60,33%, H 5,06%, N 7,82%.

## Beispiel 15

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

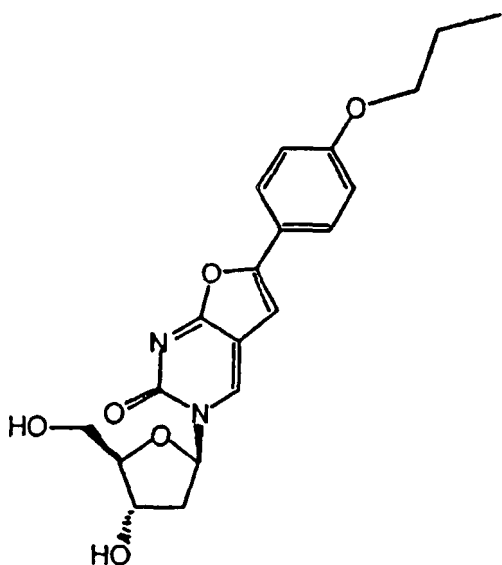


**[0080]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-Ethoxyphenylacetylen (0,988 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (256 mg, 30%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,80 (1H, s, H-4), 7,77 (2H-H<sub>a</sub>) –7,11 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,06 (1H, s, H-5), 6,19 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,32 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,20 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,26 (1H, m, H-3'), 4,08 (2H, q, OCH<sub>2</sub>), 3,92 (1H, m, H-4), 3,69 (2H, m, H-5'), 2,40 und 2,09 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,35 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 14,9 (CH<sub>3</sub>), 41,6 (C-2'), 61,0 (C-5'), 63,7 (OCH<sub>2</sub>), 69,8 (C-3'), 87,9, 88,5, (C-1'), C-4'), 97,6 (C-5), 107,5 (C-4a), 115,3 (C-Hb), 121,1 (ipso-C), 126,6 (C-Ha), 137,6 (C-4), 154,1 (para-C), 154,3 (C-6), 159,8 (C-2), 171,4 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 395 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 279 (Basis-Na<sup>+</sup>, 20%). Genaue Masse: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na erfordert: 395,1219; gefunden: 395,1216. Gefunden: C 60,97%, H 5,67%, H 7,29%. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> erfordert: C 61,28%, H 5,41%, N 7,52%.

## Beispiel 16

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



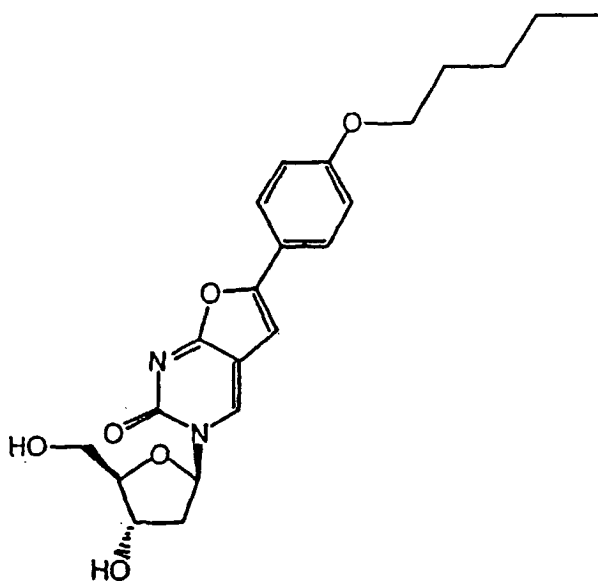


**[0081]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Propoxyphenylacetylen (1,08 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (552 mg, 59%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz); 8,80 (1H, s, H-4), 7,78 (2H, H<sub>a</sub>) –7,12 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,07 (1H, s, H-5), 6,19 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,19 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,26 (1H, m, H-3'), 4,00 (1H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,98 (1H, m, H-4'), 3,67 (2H, m, H-5'), 2,40 und 2,12 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,80 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,03 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 10,7 (CH<sub>3</sub>), 22,3 (CH<sub>2</sub>), 41,6 (C-2'), 61,0 (C-5'), 69,5 (OCH<sub>2</sub>), 69,8 (C-3'), 87,9, 88,5, (C-1', C-4'), 97,6 (C-5), 107,5 (C-4a), 115,4 (C-Hb), 121,1 (ipso-C), 126,6 (C-Ha), 137,6 (C-4), 154,1 (para-C), 154,3 (C-6), 160,0 (C-2), 171,3 (C-71). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 409 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 293 (Basis-Na<sup>+</sup>, 25%) Genaue Masse: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> erfordert: 409,1376; gefunden: 409,1374. Gefunden: C 61,97%, H 5,67%, N 7,92%. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> erfordert: C 62,17%, H 5,74%, N 7,25%.

## Beispiel 17

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

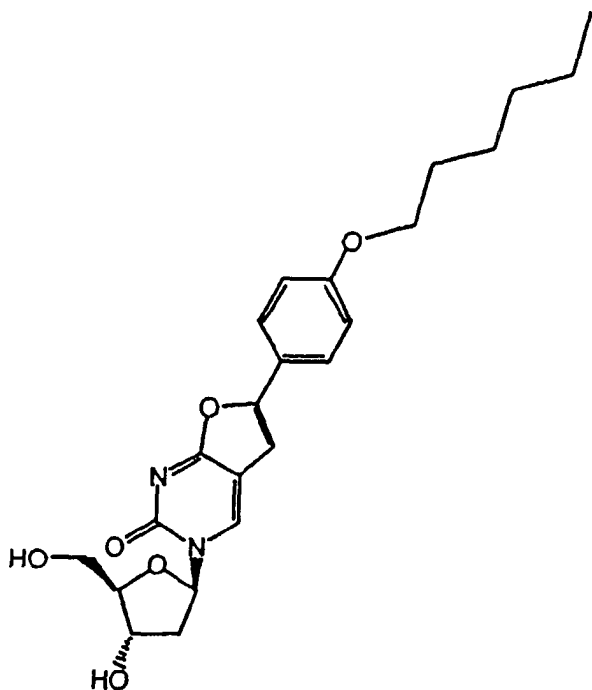


**[0082]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Pentoxyphenylacetylen (1,27 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (503 mg, 53%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz); 8,80 (1H, s, H-4), 7,78 (2H, H<sub>a</sub>) –7,07 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,04 (1H, s, H-5), 6,20 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,19 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,27 (1H, m, H-3'), 4,02 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,93 (1H, m, H-4'), 3,69 (2H, m, H-5'), 2,39 und 2,13 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,73 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,38 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 0,91 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 14,3 (CH<sub>3</sub>), 22,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 41,6 (C-2'), 61,0 (C-5'), 68,0 (OCH<sub>2</sub>), 69,8 (C-3'), 87,9, 88,5, (C-1', C-4'), 97,6 (C-5), 107,5 (C-4a), 115,4 (C-Hb), 121,1 (ipso-C), 126,6 (C-Ha), 137,6 (C-4), 154,1 (para-C), 154,3 (C-6), 160,0 (C-2), 171,4 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 437 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 321 (Basis-Na<sup>+</sup>, 20%). Genaue Masse: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na erfordert: 437,1689; gefunden: 437,1695. Gefunden: C 60,07%, H 6,63%, N 6,27%. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·1,5H<sub>2</sub>O erfordert: C 59,85%, H 6,62%, N 6,35%.

## Beispiel 18

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



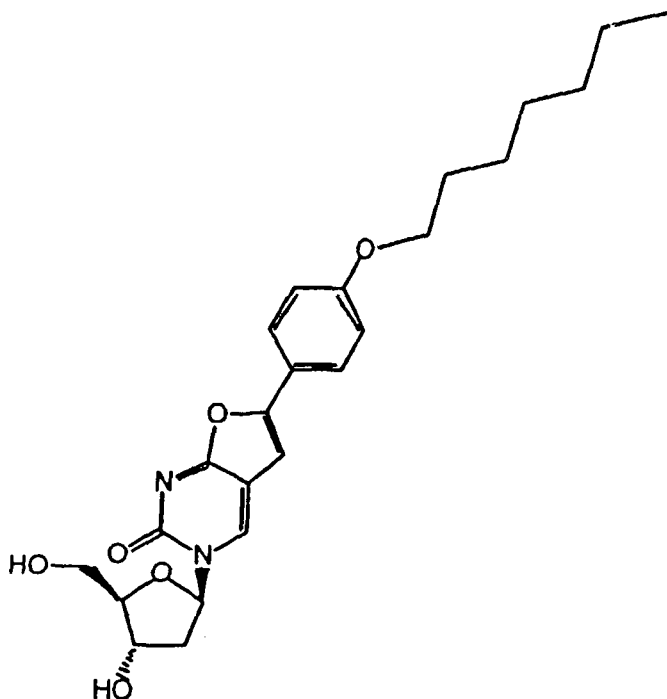
**[0083]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Hexoxyphenylacetylen (1,37 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexoxyphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (540 mg, 55%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,80 (1H, s, H-4), 7,77 (2H, H<sub>a</sub>)–7,11 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,07 (1H, s, H-5), 6,20 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,19 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,26 (1H, m, H-3'), 4,02 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 3,94 (1H, m, H-4), 3,70 (2H, m, H-5'), 2,41 und 2,12 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,73 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,43 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,32 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 0,89 (3H, t, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 14,3 (CH<sub>3</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41,6 (C-2'), 60,9 (C-5'), 68,0 (OCH<sub>2</sub>), 69,8 (C-3'), 88,0, 88,5, (C-1', C-4'), 100,8 (C-5), 107,0 (C-4a), 115,3 (C-Hb), 121,1 (ipso-C), 126,6 (C-Ha), 137,5 (C-4), 154,2 (para-C), 154,5 (C-6), 161,2 (C-2), 171,8 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 451 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 335 (Basis-Na<sup>+</sup>, 10%). Genaue Masse: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na erfordert: 451,1845; gefunden: 451,1843. Gefunden: C 64,28%, H 6,74%, N 6,35%. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> erfordert: C 64,47%, H 6,59%, N 6,54%.

## Beispiel 19

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



**[0084]** Das Verfahren wurde unter Verwendung von 4-n-Heptoxyphenylacetylen (1,46 g, 6,76 mmol) ausgeführt, was 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptoxyphenylacetylen)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on (193 mg, 19%) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie ergab.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz); 8,80 (1H, s, H-4), 7,78 (2H, H<sub>a</sub>) -7,11 (2H, H<sub>b</sub>) (AB System, <sup>3</sup>J=7,89 Hz, <sup>4</sup>J=2,3 Hz), 7,07 (1H, s, H-5), 6,20 (1H, dd, <sup>3</sup>J=6,17 Hz, H1'), 5,31 (1H, d, <sup>3</sup>J=4,1 Hz, 3'-OH), 5,19 (1H, t, <sup>3</sup>J=5,12 Hz, 5'-OH), 4,26 (1H, m, H-3'), 4,02 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4,00 (1H, m, H-4'), 3,92 (2H, m, H-5'), 2,51 und 2,09 (2H, m, 2-H'a und 2-H'b), 1,73 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,33 (8H, m, 4CH<sub>2</sub>), 0,87 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR (d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 14,3 (CH<sub>3</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41,6 (C-2'), 61,2 (C-5'), 68,8 (OCH<sub>2</sub>), 69,8 (C-3'), 88,1, 88,7 (C-1', C-4'), 99,7 (C-5), 107,0 (C-4a), 115,3 (C-Hb), 121,1 (ipso-C), 126,8 (C-Ha), 137,5 (C-4), 154,2 (para-C), 154,5 (C-6), 161,2 (C-2), 171,8 (C-7a). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 465 (MNa<sup>+</sup>, 100%), 349 (Basis-Na<sup>+</sup>, 10%). Genaue Masse: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na erfordert: 465,2002; gefunden: 465,2001. Gefunden: C 62,74%, H 7,08%, N 6,06%. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O erfordert: C 62,59%, H 7,01%, N 6,08%. 10%). Genaue Masse: C-H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>ClNa erfordert: 385,0567; gefunden: 385,0575. Gefunden: C 56,02%, H 4,39%, N 7,67%. C-H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> erfordert: C 56,29%; N 4,17%, N 7,72%.

## Biologische Aktivität

**[0085]** Die Verbindungen jedes der vorliegenden Beispiele 1 bis 19 wurden in vitro in Gewebekultur-Assays auf wirksame antivirale Wirkung in Bezug auf Varizella-Zoster-Virus (VZV) getestet. Die Ergebnisse als EC<sub>50</sub>, der als die Arzneimittelkonzentration (in μM), die für die Verminderung der virusinduzierten Zytotoxizität um 50% erforderlich ist, definiert wurde, sind in der Tabelle unten angegeben. Die Spaltenüberschriften in der Tabelle stehen für: R ist für Verbindungen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, Ar wie in Formel I oben.

**[0086]** EC<sub>50</sub> VZV OKA μM steht für "50% wirksame Konzentration" und ist die Verbindungskonzentration, die erforderlich ist, um virale Plaque-Bildung nach 5 Tagen um 50% zu vermindern, verglichen zur unbehandelten Kontrolle, unter Verwendung von OKA-Virusstrang.

**[0087]** EC<sub>50</sub> VZV YS μM steht für "50% wirksame Konzentration" und ist die Verbindungskonzentration, die erforderlich ist, um virale Plaque-Bildung nach 5 Tagen um 50% zu vermindern, verglichen mit unbehandelter Kontrolle, unter Verwendung von YS-Virusstrang.

**[0088]** EC<sub>50</sub> VZV TK<sup>-</sup> 07 μM steht für "50% wirksame Konzentration" und ist die Verbindungskonzentration, die erforderlich ist, um virale Plaque-Bildung nach 5 Tagen um 50% zu vermindern, verglichen mit unbehandelter Kontrolle, unter Verwendung von Virusstrang 07, TK defizient.

**[0089]** EC<sub>50</sub> VZV TK<sup>-</sup> YS μM steht für "50% wirksame Konzentration" und ist die Verbindungskonzentration, die erforderlich ist, um die virale Plaque-Bildung nach 5 Tagen um 50% zu vermindern, verglichen mit unbehandelter Kontrolle, unter Verwendung von Virusstrang YS, TK defizient.

**[0090]** MCC μM ist die minimale cytotoxische Konzentration für humane embryonale Lungenzellen.

**[0091]** CC<sub>50</sub> μM ist 50% cytotoxische Konzentration für humane embryonale Lungenzellen.

**[0092]** Weitere Details der angewandten Methode können bei McGuigan et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 4479–4484, gefunden werden.

Tabelle

Beispiel	R	EC50 VZV OKA μM	EC50 VZV YS μM	EC50 VZV TK-07 μM	EC50 VZV TK-YS μM	MCC μM	CC50 μM
7	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<0,5	<0,5	>200	162	>200	>200
8	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	<0,5	<0,5	103	>200	>200	>200
9	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<0,5	<0,5	>50	>50	200	123
1	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,011	0,009	>50	>20	≥50	188
2	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0,0032	0,0002	13	>20		
3	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0,00006	0,00005	>20	>5		
4	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0,00011	0,00007	>5	>5		
5	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	0,0034	0,0009	>5	>5	5	18
6	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,015	0,005	>20	>20	≥20	>200
Acyclovir		2,9	1	74	125	>200	>200
BVDU			0,003				
Bsp. WO 98/49177	-nC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	0,015	0,008	>50	>50	>50	>50
10	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	>50	>50	>50	>50	200	171
11	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	0,1	0,08	>20	>20	≥20	>200
12	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br	0,29	0,2	>5	>5	>2	96
13	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>15</sub>	0,031	0,032	>5	>5	>200	>200
14	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	0,05	0,05	>50	>50	200	>200
15	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,01	0,01	50	>50	200	>200
16	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OnC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,002	0,002	11	>50	≥200	>200
17	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - OnC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0,002	0,002	3,7	>20	>50	>200
18	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - OnC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0,002	0,002	>5	>20	>20	>200
19	-pC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - OnC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	0,002	0,002	>50	>20	≥50	>200

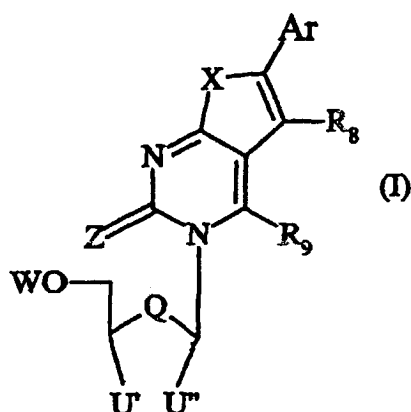
[0093] Wie aus den in der obigen Tabelle enthaltenen Daten ersehen werden kann, zeigen Verbindungen, umfassend die die vorliegende Erfindung verkörpernden Beispiele 2 bis 5 und 15 bis 19 erhöhte Wirksamkeit in Bezug auf die bekannte Wirksamkeit von Verbindungen des Stands der Technik, die in der Tabelle enthalten sind. Als optimale Verbindungen können solche der Beispiele 2 bis 5 und 16 bis 19, die die vorliegende Erfindung exemplarisch darstellen, angesehen werden. Als Verbindungen, die den größten Anstieg der Wirksamkeit zeigen, können solche der Beispiele 3 und 4 der vorliegenden Erfindung angesehen werden.

[0094] Erhöhte Wirksamkeit erlaubt es, bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen verminderte wirksame Dosen an einen Patienten mit Bedarf dafür zu verabreichen. Verminderte Dosierung, entweder in Bezug auf die Zahl der erforderlichen Dosen oder in Bezug auf die pro Dosis erforderliche Menge oder in Bezug auf beides, kann die Annehmlichkeit für und daher auch die Compliance durch den Patienten erhöhen und kann eine entsprechende Reduktion der wahrscheinlichen Wirtstoxizität und jeder Nebenwirkung erlauben.

[0095] Verbindungen umfassend Beispiele 1, 6 und 11 bis 14 zeigen vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die bekannte Wirksamkeit der Verbindungen des Stands der Technik, die in der Tabelle enthalten sind.

### Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



wobei

Ar ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches Ringsystem ist, wobei das aromatische Ringsystem einen sechsgliedrigen aromatischen Ring oder zwei kondensierte sechsgliedrige aromatische Ringe umfaßt, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, jeweils unabhängig voneinander, aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Halogene, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro, Cyano, Alkoxy, Aryloxy, Thiol, Alkylthiol, Arylthiol, Aryl, ausgewählt sind,

Q aus der Gruppe, umfassend O, S und CY<sub>2</sub> ausgewählt ist, wobei Y gleich oder verschieden sein kann und aus N, Alkyl und Halogenen ausgewählt ist,

X aus der Gruppe, umfassend O, NH, S, N-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, wobei m 1 bis 10 ist, und CY<sub>2</sub>, ausgewählt ist, wobei Y gleich oder verschieden sein kann und aus Wasserstoff, Alkyl und Halogenen ausgewählt ist,

Z aus der Gruppe, umfassend O, S, NH und N-Alkyl, ausgewählt ist,

U'' H ist und U' aus H und CH<sub>2</sub>T ausgewählt ist oder U' und U'' verbunden sind, um eine Q-einschließende Ringeinheit zu bilden, wobei U'-U'' zusammen entsprechend aus der Gruppe, umfassend -CTH-CT'T''- und -CT=CT- und -CT'=CT'-, ausgewählt sind, um Ringeinheiten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend



bereitzustellen, wobei:

T aus der Gruppe, umfassend OH, H, Halogene, O-Alkyl, O-Acyl, O-Aryl, CN, NH<sub>2</sub> und N<sub>3</sub>, ausgewählt ist,

T' aus der Gruppe, umfassend H und Halogene, ausgewählt ist und, wenn mehr als eine Gruppe T' vorhanden ist, können diese gleich oder verschieden sein,

T'' aus der Gruppe, umfassend H und Halogene, ausgewählt ist und

W aus einer Gruppe, umfassend H, eine Phosphatgruppe und ein pharmakologisch verträgliches Salz, Derivat

oder Prodrug davon, ausgewählt ist, mit den Maßgaben, daß,

(1) wenn T OAc ist und T' und T'' vorhanden sind und H sind, Ar nicht 4-(2-Benzoxazolyl)phenyl ist und,

(2) wenn Q, X und Z jeweils o sind und R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, T', T'' und W jeweils H sind

und T OH oder O-Acyl ist, Ar:

ein sechsgliedriger carbocyclischer aromatischer Ring, substituiert durch eine oder mehrere Einheiten, unabhängig ausgewählt aus einer Gruppe, umfassend Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio und Arylthio, wobei jede der Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aryleinheiten durch einen oder mehrere Vertreter, ausgewählt aus einer Gruppe, umfassend Chlor, Brom, Iod, CN, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) und NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann, ein sechsgliedriges aromatisches Ringsystem, welches ein, zwei, drei oder vier Heteroatome enthält, und wobei dieses Ringsystem gegebenenfalls substituiert sein kann, oder zwei kondensierte sechsgliedrige aromatische Ringe, welche gegebenenfalls substituiert sein können, ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei das aromatische Ringsystem in Ar ein, zwei, drei oder vier Hetero- Ringatome enthält.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei das aromatische Ringsystem in Ar einen sechsgliedrigen carbocyclischen Ring umfaßt.

4. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Ar ein aromatisches Ringsystem umfaßt, das durch eine oder mehrere Einheiten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, umfassend H, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio und Arylthio), substituiert ist, wobei jede der Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylgruppen durch einen oder mehrere Vertreter, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Chlor, Brom, Iod, CN, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) und NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

5. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Einheit oder die Einheiten, die an dem aromatischen Ringsystem substituiert ist/sind, eine oder mehrere gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Alkoxyeinheiten umfaßt/umfassen, wobei die Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder -einheiten insgesamt 3 bis 8 Kohlenstoffatome umfaßt/umfassen, berechnet ausgenommen der Substituenten, die an der/den Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder -einheiten vorhanden sein können.

6. Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei die Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder -einheiten eine oder mehrere geradkettige gesättigte Alkyl- oder Alkoxyeinheiten umfaßt/umfassen.

7. Verbindung gemäß Anspruch 5 oder Anspruch 6, wobei die Alkyl- oder Alkoxyeinheit oder -einheiten insgesamt eine oder mehrere nicht-substituierte Alkyl- oder Alkoxyeinheiten umfaßt/umfassen.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei die Alkyleinheit oder -einheiten insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatome umfaßt/umfassen, berechnet ausgenommen der Substituenten, die an der/den Alkyleinheit oder -einheiten vorhanden sein können.

9. Verbindung gemäß Anspruch 8, wobei die Alkyleinheit oder -einheiten insgesamt 5 bis 6 Kohlenstoffatome umfaßt/umfassen, berechnet ausgenommen der Substituenten, die an der/den Alkyleinheit oder -einheiten vorhanden sein können.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 9, wobei die Alkyleinheit oder -einheiten aus der Gruppe, umfassend C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-, C<sub>6</sub>-, C<sub>7</sub>- und C<sub>8</sub>-Alkyleinheiten und Gemischen davon, vorzugsweise aus der Gruppe, umfassend C<sub>3</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-, C<sub>6</sub>-, C<sub>7</sub>- und C<sub>8</sub>-Alkyleinheiten und Gemischen davon, und besonders bevorzugt aus der Gruppe, umfassend C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-, C<sub>6</sub>- und C<sub>7</sub>-Alkyleinheiten und Gemischen davon, ausgewählt ist/sind.

11. Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei die Alkyleinheit oder -einheiten aus der Gruppe, umfassend C<sub>5</sub>- und C<sub>6</sub>-Alkyleinheiten und Gemischen davon, ausgewählt ist/sind.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei die Alkoxyeinheit oder -einheiten insgesamt 3 bis 7 Kohlenstoffatome umfaßt/umfassen, berechnet ausgenommen der Substituenten, die an der/den Alkoxyeinheit oder -einheiten vorhanden sein können.

13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 12, wobei die Alkyl- oder Alkoxyeinheit eine Alkyl- oder

eine Alkoxyeinheit umfaßt.

14. Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das aromatische Ringsystem einen sechsgliedrigen aromatischen Ring, vorzugsweise einen carbocyclischen aromatischen Ring, und einen Substituenten, vorzugsweise eine Alkyl- oder eine Alkoxyeinheit, in der Parastellung an dem sechsgliedrigen aromatischen Ring umfaßt.

15. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus einer Gruppe, umfassend  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 und Gemische davon.

16. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus einer Gruppe, umfassend  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-bromphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-phenylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 Gemische davon,  
 und Gemische davon mit jeder Verbindung oder Verbindungen gemäß Anspruch 15.

17. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei ein 5-Halogen-Nukleosidanalogon mit einem terminalen Alkin in Gegenwart eines Katalysators in Kontakt gebracht wird oder ein 5-Alkynyl-Nukleosid in Gegenwart eines Katalysators cyclisiert wird.

18. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 oder Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, ausgenommen Maßgabe (2), zur Verwendung in einem Behandlungsverfahren.

19. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 oder einer Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, ausgenommen Maßgabe (2), in der Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe oder Behandlung einer viralen Infektion.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eine Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, ausgenommen Maßgabe (2), zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger.

21. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend den Schritt des Kombinierens einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 oder einer Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, ausgenommen Maßgabe (2), mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen