

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506606

(P2004-506606A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl.⁷

C07H 19/23
A61K 31/7068
A61P 31/12
// C07B 61/00

F I

C O 7 H 19/23
 A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 P 31/12
 C O 7 B 61/00 3 0 0

テーマコード (参考)

4 C O 5 7
 4 C O 8 6
 4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁)

(21) 出願番号 特願2001-580925 (P2001-580925)
 (86) (22) 出願日 平成13年4月12日 (2001.4.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年10月16日 (2002.10.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2001/001694
 (87) 国際公開番号 W02001/083501
 (87) 国際公開日 平成13年11月8日 (2001.11.8)
 (31) 優先権主張番号 0009486.2
 (32) 優先日 平成12年4月17日 (2000.4.17)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 501125275
 ユニバーシティ カレッジ カーディフ
 コンサルタンツ リミテッド
 イギリス国カーディフ・シーエフ1・3エ
 ックスアール, ピー・オー・ボックス・4
 97, パーク・プレイス・56
 (71) 出願人 502375530
 レガ・ファウンデーション
 ベルギー国ルヴェン・ペー-3000, ミ
 ンデルブレーデルスシュトラート・10
 (74) 代理人 100081514
 弁理士 酒井 一
 (74) 代理人 100082692
 弁理士 蔵合 正博

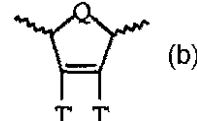
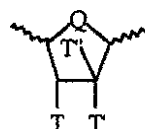
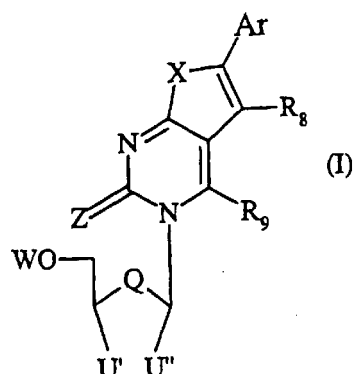
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルスピリミジンヌクレオシド類

(57) 【要約】

本発明は式

【化1】



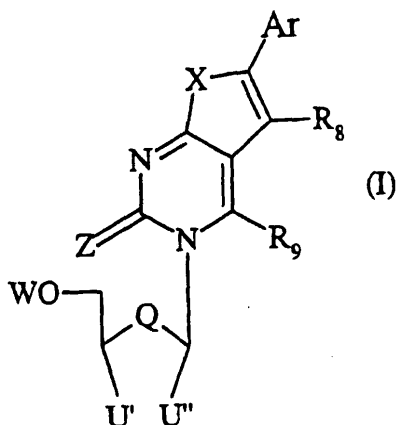
(式中W、U'、U''、Q、Z、X、R₈、R₉、及びArは明細書中に定義される通りである)を有する化合物に対する。本化合物は、ウイルス感染の治療に用い
 うる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

(式中

Ar は、任意に置換された芳香環系であって、前記芳香環系は 1 つの 6 員芳香環又は 2 つの縮合した 6 員芳香環を含み；

20

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アルキオキシ、アリアルオキシ、チオール、アルキルチオール、アリアルチオール、アリアルを含む群から選択され；

Q は O、S、及び C Y₂ を含む群から選択され、ここで Y は同一又は異なり H、アルキル、及びハロゲンから選択され；

X は O、NH、S、N - アルキル、(CH₂)_m (m は 1 から 10)、及び C Y₂ を含む群から選択され、ここで Y は同一又は異なり水素、アルキル、及びハロゲンから選択され；

Z は O、S、NH、及び N - アルキルを含む群から選択され；

U' は H であり U'' は H 及び CH₂ から選択されるか、または U' 及び U'' が結合し Q を含む環部分を形成しここで U' - U'' は合わせてそれぞれ - C T H - C T' T' - 及び - C T = C T - 及び - C T' = C T' - を含む群から選択され、それにより；

30

【化 2】



を含む群から選択される環部分を提供し；

40

ここで：

T は OH、H、ハロゲン、O - アルキル、O - アシル、O - アリアル、CN、NH₂ 及び N₃ を含む群から選択され；

T' は H 及びハロゲンを含む群から選択され、1 つより多い T' が存在する場合、それらは同一か又は異なり；

T'' は H 及びハロゲンを含む群から選択され；

W は H、ホスフェート基、及び薬理的に許容しうるその塩、誘導体又はプロドラッグを含む群から選択され；

但し、T が OAc であり T' 及び T'' が存在し H である場合、Ar は 4 - (2 - ベンゾキサゾリル) フェニルでない。) を有する化合物。

50

【請求項 2】

A r 中の前記芳香環系が、1つ、2つ、3つ又は4つのヘテロ環原子を含む請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A r 中の前記芳香環系が、1つの6員炭素環を含む請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

A r が芳香環系を含み、前記芳香環系は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオール及びアリールチオールを含む群から独立に選択される1つ以上の基により置換され、これらのアルキル、シクロアルキル又はアリール基は、塩素、臭素、ヨウ素、CN、CO₂アルキル(C₁~C₆)、CONH₂、CONHアルキル(C₁~C₆)、SH、Sアルキル(C₁~C₆)およびNO₂を含む群から選択される1つ以上のもので置換されていてもよい、前記請求項のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項 5】

前記芳香環系上に置換された前記基が、1つ以上の、任意に置換された、アルキル又はアルコキシ部分を含み、前記アルキル又はアルコキシ部分は、合計で、前記アルキル又はアルコキシ部分上に存在しうる置換基を除外して計算して3~8の炭素原子を含む、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、1つ以上の直鎖の飽和アルキル又はアルコキシ部分を含む請求項 5 記載の化合物。

20

【請求項 7】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、合計で、1つ以上の非置換アルキル又はアルコキシ部分を含む請求項 5 又は請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

前記アルキル部分が、合計で、前記アルキル部分上に存在しうる置換基を除外して計算して4~7の炭素原子を含む請求項 5~7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

前記アルキル部分が、合計で、前記アルキル部分上に存在しうる置換基を除外して計算して5~6の炭素原子を含む請求項 8 記載の化合物。

30

【請求項 10】

前記アルキル部分が、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物、好ましくはC₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物、より好ましくはC₄、C₅、C₆及びC₇アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群より選択される請求項 5~9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 11】

前記アルキル部分がC₅及びC₆アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群から選択される請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

前記アルコキシ部分が、合計で、前記アルコキシ部分上に存在しうる置換基を除外して計算して3~7の炭素原子を含む請求項 5~7のいずれか1項記載の化合物。

40

【請求項 13】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、1つのアルキル又は1つのアルコキシ部分を含む請求項 5~12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 14】

前記芳香環系が、1つの6員芳香環、好ましくは炭素環芳香環、及び前記6員芳香環のパラ位に1つの置換基、好ましくは1つのアルキル又は1つのアルコキシ部分を含む前記請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 15】

3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 ,

50

3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロピルフェニル)
 - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ブチルフェニル) -
 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペンチルフェニル)
 - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキシルフェニル) 10
 - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプチルフェニル)
 - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - オクチルフェニル)
 - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (フェニル) - 2 , 3 - ジヒド
 ロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2
 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 20
 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - ブロモフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - フェニルフェニル) - 2
 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2
 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 2
 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロポキシフェニル 30
) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペントキシフェニル
) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキソキシフェニル
) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプトキシフェニル
) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ; 及び
 これらの混合物を含む群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、5 - ハロヌクレオシド 40
 類を末端アルキンと触媒の存在下で接触させるか、又は 5 - アルキニルヌクレオシドを触
 媒の存在下で環化させる方法。

【請求項 17】

治療の方法における使用のための請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

ウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1
 項記載の化合物の使用。

【請求項 19】

ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療が必要な患者に、有効用量
 の、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 20】

ウイルス感染の予防又は治療における使用のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物を、薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物を、薬剤学的に許容しうる賦形剤と合わせる工程を含む薬剤組成物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ヌクレオシド類のークラス、及び例えば水痘 - 帯状疱疹ウイルス (VZV) 等によるウイルス感染の予防及び治療におけるそれらの治療学的使用に関する。水痘 - 帯状疱疹ウイルスは、ヒトにかなりの疾患及び苦痛をもたらす水痘及び帯状疱疹の病原となるものである。

【0002】

【従来技術】

WO98/49177 には、抗ウイルス特性を示すヌクレオシド類のクラスが記載されている。WO98/49177 に開示される化合物の代表は、3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - デシル - 2, 3 - ジヒドロフロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - オンである。

20

【0003】

「アシクロビル」は、抗ウイルス特性を有することが知られている化合物である。それは、The Merck Index の 12 版に記載されている。

【0004】

BVDU は、(E) - 5 - (2 - ブロモ - ビニル) - 2' - デオキシウリジンであり、De Clercq et al. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1979, 76, 2947 に記載される。

【0005】

G. T. Crisp and B. L. Flynn, J. Org. Chem. 1993, 58, 6614 には、末端アルキンと、様々なオキシウリジンとの、パラジウムにより触媒されたカップリングが記載される。記載されるカップリングの一つは、5 - エチニル - 2' - デオキシウリジン及び一連のフルオロ化されたアリール化合物との間のものである。

30

【0006】

E. V. Malakhova et al. Bioorg. Khim. (1998), 24(9), 688 - 695 には、蛍光ジオキシウリジン 2 - フェニルベンゾキサゾール誘導体をオリゴヌクレオチドに導入するための試薬が記載される。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ヌクレオシド類の新規なクラスを提供することにある。

40

【0008】

本発明のさらなる目的は、例えば水痘 - 帯状疱疹ウイルス (VZV) などのウイルス感染の予防及び治療における治療学的使用のためのヌクレオシド類のクラスを提供することにある。

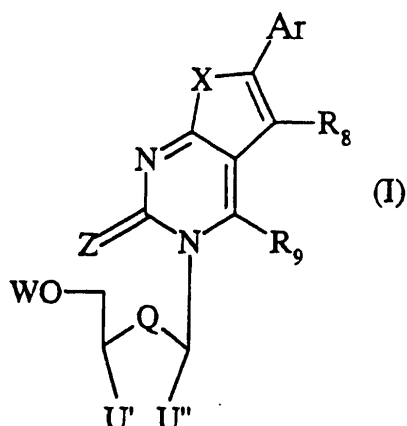
【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明の第 1 の特徴によれば、下記式 I を有する化合物が提供される：

【化 3】

50



10

(式中：

Ar は、任意に置換された芳香族環系であって、前記芳香族環系は 1 つの 6 員芳香環又は 2 つの縮合した 6 員芳香環を含み；

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立に、H、アルキル、アリアル、シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、チオール、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオール及びアリアルチオールから選択され；

20

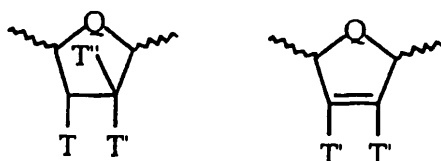
Q は O、S、及び C Y₂ を含む群から選択され、ここで Y は同一又は異なり H、アルキル、及びハロゲンから選択され；

X は O、NH、S、N - アルキル、(CH₂)_m (m は 1 から 10)、及び C Y₂ を含む群から選択され、ここで Y は同一又は異なり H、アルキル、及びハロゲンから選択され；

Z は O、S、NH、及び N - アルキルを含む群から選択され；

U' は H であり U'' は H 及び CH₂ T から選択されるか、または U' 及び U'' が結合し Q を含む環部分を提供しここで U' - U'' は合わせてそれぞれ C T H - C T' T'、及び C T' = C T' を含む群から選択され、それにより下記環部分の選択肢を提供し；

【化 4】



30

ここで T は OH、H、ハロゲン、O - アルキル、O - アシル、O - アリアル、CN、NH₂ 及び N₃ を含む群から選択され；

T' は H 及びハロゲンを含む群から選択され、1 つより多い T' が存在する場合、それらは同一か又は異なり；

T'' は H 及びハロゲンを含む群から選択され；

40

W は H、ホスフェート基、及びホスホネート基を含む群から選択され；

但し、T が OAc であり T' 及び T'' が存在し H である場合、Ar は 4 - (2 - ベンゾキサゾリル)フェニルでない)。

【0010】

本発明は、式 I の化合物であって W が修飾されいずれかの薬理的に許容されうる塩又は H、ホスフェート又はホスホネートの誘導体を提供するものにまで拡張されることが理解される。本発明はまた、式 (I) の化合物のプロドラッグ、W 部分の修飾により提供されるそのようなプロドラッグであって W がホスフェート及びその誘導体並びにホスホネート及びその誘導体から選択されるものであるものであるいづれの化合物をも含む。

【0011】

50

A r に存在する芳香環系は、1つ、2つ、3つ又は4つの適切な環ヘテロ原子を含むことができ、その位置は様々なものとしうる。存在するいずれの環ヘテロ原子も、同一又は異なるものとすることができ、例えばO、S又はNとすることができる。

【0012】

好ましくは、A r の芳香環系は炭素環である。従ってA r の芳香環系は好ましくは、任意に置換されたフェニル及びナフチルラジカルを含む群より選択される。より好ましくは、A r の芳香環系は1つの6員炭素環を含み、従ってフェニル又はフェニルの置換誘導体である。

【0013】

芳香環系がナフチル又はナフチルの置換誘導体である場合、ナフチルラジカルは、好ましくはヌクレオシド環系に、ナフチルラジカル中の縮合結合に隣接する位置で結合される。

10

【0014】

好ましくは、A r の芳香環系は置換される。好ましくはA r の芳香環系はH、アルキル、アリール及びシクロアルキル、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオール及びアリールチオールを含む群から独立に選択される1つ以上の基で置換される。A r の芳香環系への置換基として用いられる適切な基には、C₁ - C₁₀ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₃ - C₁₀ ジアルキルアミノ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₆ - C₁₀ アリールオキシ、C₁ - C₁₀ アルキルチオール、及びC₆ - C₁₀ アリールが含まれる。

20

【0015】

A r の芳香環系上のアルキル、シクロアルキル、アリール又はアルコキシ置換基はいずれも、それ自体が置換されていてもよい。好ましくは、そのようなアルキル、シクロアルキル、アリール又はアルコキシ置換基上の置換基は、塩素、臭素、ヨウ素、CN、CO₂ アルキル(C₁ ~ C₆)、CONH₂、CONHアルキル(C₁ ~ C₆)、SH、Sアルキル(C₁ ~ C₆)及びNO₂を含む群から独立に選択された1つ以上の部分を含む。

【0016】

好ましくは、A r の芳香環系内又は系上に存在するいずれの置換基も、少なくとも実質的に非極性である。好ましくはそのようないずれの置換基も疎水性である。

【0017】

好ましくは、A r の芳香環系上のいずれの置換基も、1つ以上のアルコキシ部分及び/又は1つ以上の、任意に置換されたアルキル部分を含む。

30

【0018】

A r の芳香環系上に存在するアルキル又はアルコキシ部分は、好ましくは直鎖、非置換で飽和している。しかしながら、分岐した、置換された及び/又は不飽和のアルキル又はアルコキシ基もまた採用しうる。芳香環系上に存在するいずれかの置換基についての用語「アルキル」は、したがって、アルケニル及びアルキニルを含む、いずれの脂肪族非環ヒドロカルビルラジカルをも含む。いずれの置換基及び不飽和の性質、位置及び数も、様々なものとすることができる。

【0019】

好ましくは、そのようなアルキル又はアルコキシ部分は、前記アルキル又はアルコキシ部分上に存在しうる置換基を除いて計算した合計で、3から8の炭素原子を含む。A r の芳香環系の置換位置の残りは、好ましくはHである。より好ましくは、A r の芳香環系上に存在するアルキル部分は、前記アルキル部分上に存在する置換基を除いて計算した合計で4から7、さらにより好ましくは5から6の炭素原子を含む。より好ましくは、A r の芳香環系上に存在するアルコキシ部分は、前記アルコキシ又はアルコキシ部分上に存在する置換基を除いて計算した合計で3から7の炭素原子を含む。

40

【0020】

A r の芳香環系上に存在するアルキル部分は、好ましくはC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群より選択され、より好

50

ましくはC₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群から選択され、さらにより好ましくはC₄、C₅、C₆及びC₇アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群から選択される。好ましくは、アルキル部分は、C₅及びC₆アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群より選択される。

【0021】

芳香環系上に存在する置換基がアリール部分である場合、それは好ましくはフェニルである。そのようなアリール置換基は、置換されていてもよい。好ましくはそのような置換基は、上記の基から選択される。

【0022】

A_rの芳香環系上の置換基は、いずれの位置にあってもよい。メタ、オルト又はパラ位のいずれもが、置換基により占められうる。好ましくは、いずれかの1つの置換基が、特に芳香環系がフェニル誘導体を含む場合においては、芳香環系とヌクレオシド縮合環系との間の結合に対してパラ置換基である。好ましくは、A_rの芳香環系は6員の炭素環系であり、1つのアルキル又は1つのアルコキシ置換基をパラ位に含む。

10

【0023】

R₈及びR₉のそれぞれは、置換されていてもされていなくてもよく、それらの構造に適切なものとして、分枝でも非分枝でもよい。R₈及びR₉のいずれかがアルキル又はシクロアルキルである場合、それらは飽和でも不飽和でもよい。存在するいずれの置換基及び飽和の性質、位置及び数も、様々なものとしてすることができる。

【0024】

R₈及びR₉のいずれかがアルキル又はシクロアルキルである場合、任意に存在しうる適切な置換基は、OH、ハロゲン、アミノ、CN、CO₂H、CO₂アルキル、CONH₂、CONHアルキル、SH、Sアルキル、及びNO₂を含み、ここで置換基中のアルキルは適切にC₁-C₆である。適切には、いずれの置換基も非極性であり、より適切にはいずれの置換基も疎水性である。

20

【0025】

適切には、R₈はH、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀ジアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₆-C₁₀アリールオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオール、及びC₆-C₁₀アリールを含む群から選択される。

30

【0026】

適切には、R₉は群H、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀ジアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₆-C₁₀アリールオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオール、及びC₆-C₁₀アリールから選択される。

【0027】

好ましくは、R₈及びR₉のそれぞれは、低分子アルキル、即ちC₁-C₂アルキル基、又はHである。より好ましくは、R₈及びR₉のそれぞれはHである。

【0028】

本明細書全体にわたって、「ハロゲン」はF、Cl、Br及びIを含むものとして解釈される。他に断らない限り、塩素及び臭素が好ましい。

40

【0029】

他に断らない限り、本明細書全体にわたって、「アルキル」はC₁-C₁₀アルキル、好ましくはC₁-C₅アルキル、及び飽和及び不飽和の、分枝及び非分枝の、置換及び非置換の脂肪族ヒドロカルビルを含むものとして解釈される。

【0030】

他に断らない限り、本明細書全体にわたって、「シクロアルキル」はC₃-C₁₀、好ましくはC₅-C₈、及び飽和及び不飽和の、置換及び非置換の、脂環ヒドロカルビルを含むものとして解釈される。

【0031】

50

他に断らない限り、本明細書全体にわたって、「アリール」は $C_5 - C_{10}$ 単環又は縮合二環アリール、置換及び非置換のアリール、及び同一又は異なり例えばO、N及びSから選択されうる1 - 4個のヘテロ原子を含むアリールを含むものとして解釈される。

【0032】

アルキル、シクロアルキル又はアリール部分がAr中の芳香環系上に置換基として存在する場合以外の「アルキル」、「シクロアルキル」及び「アリール」の適切な置換基は、OH、ハロゲン、アミノ、CN、 CO_2H 、 CO_2 、アルキル(C_1 から C_6)、 $CONH_2$ 、 $CONH$ アルキル(C_1 から C_6)、SH、Sアルキル(C_1 から C_6)および NO_2 を含む群から独立に選択される1つ以上のものを含む。

【0033】

好ましくはQは CH_2 、S又はOである。より好ましくはQはOである。Qが CY_2 でありハロゲンを含む場合、それは好ましくはFである。Yは好ましくはHである。

10

【0034】

好ましくはXはO、S、又はNHである。より好ましくはXはOである。Xが $(CH)_n$ である場合、nは好ましくは1又は2であり、最も好ましくは1である。適切には、XがN-アルキルである場合アルキルは $C_1 - C_5$ であり、Xが CY_2 である場合、少なくとも1つのYが $C_1 - C_5$ アルキルである。最も好ましくは、XはOである。

【0035】

好ましくはZはOである。ZがN-アルキルである場合、適切にはアルキルは $C_1 - C_5$ である。

20

【0036】

好ましくはU'及びU''は結合し、T、T'及びT''を含む飽和環部分を提供する。好ましくはそのような環部分中のT、T'及びT''はそれぞれOH、H及びHである。

【0037】

好ましくはTはOHである。Tがハロゲンである場合、それは好ましくはFである。

【0038】

好ましくはT'及びT''のそれぞれはHである。T'及びT''のいずれか又は両方がハロゲンである場合、それは好ましくはFである。

【0039】

Wが、化合物を式(I)の化合物のプロドラッグとする部分である場合、用語プロドラッグは、記載されるそれぞれのヌクレオシドに対応する遊離塩基を含むことが理解される。

30

【0040】

用語「ホスフェート」はジホスフェート及びトリホスフェートを含むこともまた理解される。したがってWは、ホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェートの、並びにホスホネート、ジホスホネート及びトリホスホネートの、薬理的に許容し得る塩及び誘導体を含む。式(I)の化合物のプロドラッグである化合物を提供するいずれの部分もまた含まれ、ここでWは、ホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェート、及びそれらの誘導体、並びにホスホネート、ジホスホネート及びトリホスホネート、及びそれらの誘導体から選択される。

40

【0041】

本発明の各化合物は、そのキラル中心のそれぞれで結合した純粋な立体異性体とすることができ、又はそのキラル中心の1つ以上において逆転されることができる。それは単一の立体異性体又は2以上の立体異性体の混合物とすることができる。混合物である場合、比率は等モルであってもなくてもよい。好ましくは、化合物は単一の立体異性体である。化合物は、エナンチオマーの形式即ち単一の立体異性体としてのいずれかのD又はLエナンチオマーのいずれかであってもよく、2つのエナンチオマーの混合物であってもよい。より具体的には、化合物は-D-2-デオキシリボースから誘導された天然のデオキシヌクレオシドに似た立体化学的特性を有する。しかしながら他のエナンチオマー特にLエナンチオマーを用いることもできる。

【0042】

50

本発明は、糖部分及びもし存在する場合はホスフェートが、当業者によく知られる通りに、共に又は別々に修飾された化合物に及ぶことが理解される。例えば、ヌクレオシド上の糖置換基を、有用にホスホネート化することができる。

【0043】

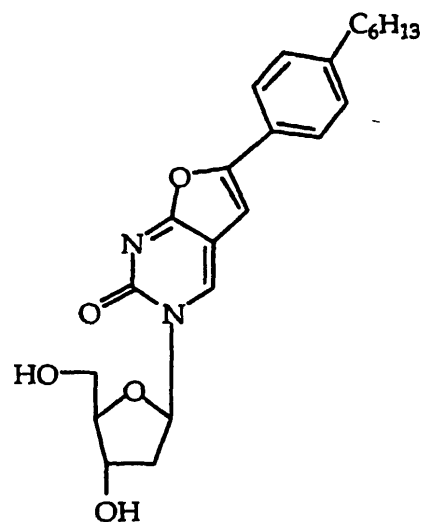
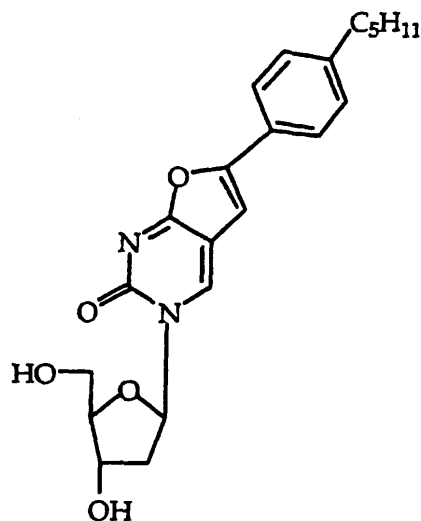
本発明の態様となる化合物を、たとえばD-キシロ糖系から誘導され修飾されたものとして、糖の形式とすることもまた可能である。

【0044】

本発明の態様となる特に好ましい化合物は、下記式を有する：

【0045】

【化5】



10

20

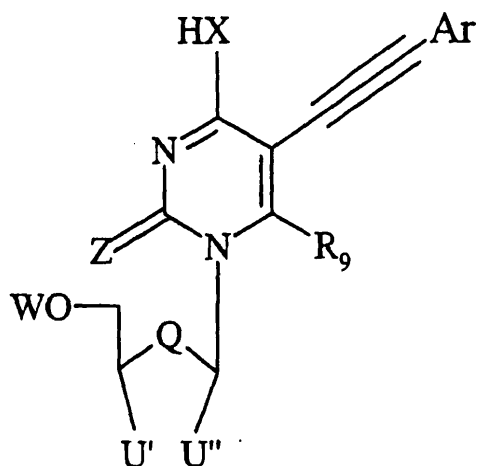
【0046】

本発明のさらなる特徴によれば、上記式Iの化合物を調製する方法が提供され、ここで5-ハロヌクレオシド類は触媒の存在下で、末端アルキンと縮合する。又は、5-アルキニルヌクレオシドを、触媒の存在下で環化することができる。適切には、触媒は銅触媒である。5-アルキニルヌクレオシドは下記一般式を有する：

30

【0047】

【化6】



40

【0048】

本発明の化合物は、抗ウイルス活性を示しうる。特に驚くべきことに、本発明の化合物は、例えば水痘-帯状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス活性を示すことが見出された。

50

【0049】

本発明のさらなる特徴によれば、治療、適切にはウイルス感染の予防又は治療の方法に用いるための、本発明の化合物が提供される。

【0050】

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。

【0051】

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療が必要な患者に対して、有効な用量の、本発明の化合物を投与することを含む方法が提供される。

10

【0052】

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染、特に水痘 - 帯状疱疹ウイルスの感染の予防又は治療に用いるための医薬の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。

【0053】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物を、薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物が提供される。

【0054】

本発明の態様となる医薬は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、気道（エアロゾル）、直腸、膣及び局所（バツカル及び舌下を含む）投与を含む、経口又は非経口経路により投与することができる。

20

【0055】

経口投与のためには、本発明の化合物は一般的には錠剤又はカプセル剤の形態で、粉末又は顆粒として、又は水溶液又は懸濁液として提供される。

【0056】

経口的使用のための錠剤は、薬剤学的に許容しうる賦形剤と混合された活性成分を含むことができ、当該賦形剤としては不活性の希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味料、香料、着色料及び保存料が挙げられる。適切な不活性希釈剤は、炭酸ナトリウム及びカルシウム、リン酸ナトリウム及びカルシウム、及びラクトースを含み、一方コーンスターチ及びアルギン酸は適切な崩壊剤である。結合剤はスターチ及びゼラチンを含むことができ、一方滑沢剤は、もし存在する場合は、一般的にはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。所望の場合は、錠剤をモノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリン等の材料でコーティングすることができ、胃腸管内での吸収を遅延させることができる。

30

【0057】

経口的使用のためのカプセルは、内部において活性成分が固体希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセル、及び内部において活性成分が水又はピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油等の油と混合された軟ゼラチンカプセルを含む。

【0058】

直腸投与のための製剤は、例えばカカオバター又はサリチレートを含む適切な基剤と共に坐剤として処方することができる。

40

【0059】

膣投与に適した製剤は、活性成分に加え、当該分野において適切なものであると知られている担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として処方することができる。

【0060】

筋肉内、腹腔内、皮下及び静脈内の使用のためには、一般的に本発明の化合物は、適切なpH及び等張性に緩衝された無菌の水溶液又は懸濁液において提供される。適切な水性担体は、リンゲル液及び等張塩化ナトリウムを含む。本発明の態様となる水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びトラガントゴム等の懸濁化剤、及びレシチンなどの湿潤剤を含む。水性懸濁液のための適切な保存料は、p -

50

ヒドロキシ安息香酸エチル及び n - プロピルを含む。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、リポソーム製剤として処方することができる。

【 0 0 6 2 】

一般的に、適切な用量は 1 日あたり受容者体重キログラムあたり 0 . 0 0 1 ~ 3 0 0 m g の範囲内であり、好ましくは 1 日あたり体重キログラムあたり 0 . 0 1 ~ 2 5 m g の範囲内であり、最も好ましくは 1 日あたり体重キログラム当り 0 . 0 5 ~ 1 0 m g の範囲内である。所望の用量は、好ましくは 2、3、4、5 又は 6 又はそれ以上の分用量として処方され、1 日にわたり適切なインターバルで投与される。これらの分用量は単位用量剤型で、例えば単位用量剤型あたり 0 . 1 ~ 1 5 0 0 m g、好ましくは 0 . 2 ~ 1 0 0 0 m g、最も好ましくは 0 . 5 ~ 7 0 0 m g の活性成分を含むものとして投与することができる。

10

【 0 0 6 3 】

【実施例】

本発明の実施態様を、以下に例示のみのために記載する。

【 0 0 6 4 】

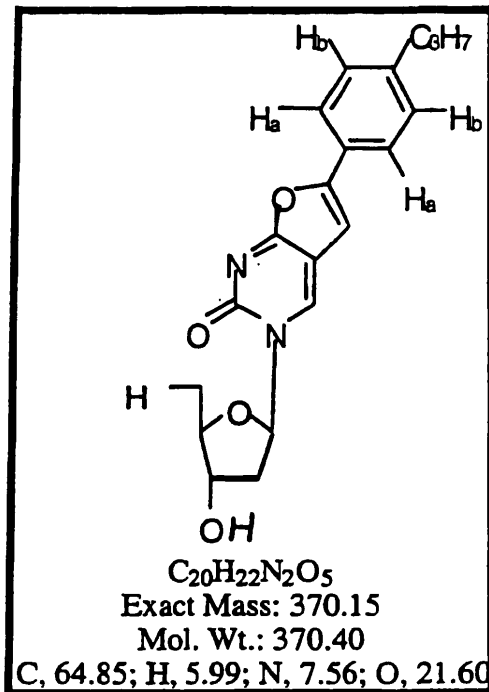
実施例 1

3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロピルフェニル) - 2 , 3 ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【 0 0 6 5 】

【化 7】

20



30

【 0 0 6 6 】

40

5 - (4 - n - プロピル - フェニルアセチレン) - 2 ' - デオキシウリジン (2 0 0 m g、0 . 5 4 m m o l) のメタノール及びトリエチルアミン (7 : 3) (2 0 m l) 溶液に、ヨウ化銅 (2 0 m g、0 . 1 0 2 m m o l) を添加した。混合物を 4 時間還流した。溶媒を真空下で除き、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (初期溶出液 : 酢酸エチル、続いて酢酸エチル / メタノール (9 : 1)) で精製した。合わせた画分を合わせて、溶媒を真空下で除き粗生成物を得、これをメタノールから再結晶し、純粋な 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オンを与えた (8 6 m g、4 3 %)

【 0 0 6 7 】

【化 8】

50

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 8.72 (1H, s, H-4), 7.43 (2H, H_a) - 7.28 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89 Hz, ⁴J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, s, H-5), 6.18 (1H, dd, ³J = 6.15 Hz, H-1'), 5.31 (1H, d, ³J = 4.0 Hz, 3'-OH), 5.12 (1H, t, ³J = 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, ³J = 6.9 Hz, α-CH₂), 2.31 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.58 (2H, sxt, CH₂, ³J = 6.9 Hz), 0.85 (3H, t, ³J = 6.9 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (d₆-DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 22.3, (C₂H₄), 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-H_a), 128.4 (*ipso*-C), 131.8 (C-H_b), 141.2 (*para*-C), 138.5 (C-4), 154.6 (C-6), 159.1 (C-2), 172.3 (C-7a).

10

【0068】

3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - アルキルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン類の調製の一般的な手順
 攪拌された 5 - ヨード - 2' - デオキシウリジン (800 mg、 2 . 26 mmol) の無
 水ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (584 mg、
 0 . 8 ml、 4 . 52 mmol)、 4 - n - アルキル - フェニルアセチレン (6 . 76 m
 mol)、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (261 mg、 0 .
 266 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (86 mg、 0 . 452 mmol) を添加した。混
 合物を 18 時間室温で窒素雰囲気下で攪拌し、その後 TLC (酢酸エチル / メタノール
 9 : 1) は出発物質の完全な変換を示した。続いてヨウ化銅 (I) (80 mg、 0 . 40
 mmol)、 トリエチルアミン (15 ml) 及びメタノール (20 ml) を混合物に添加
 し、それを続いて 4 時間還流した。続いて反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を
 ジクロロメタン及びメタノール (1 : 1) (6 ml) に溶解しそこで過剰のアンバーライ
 ト IRA - 400 (HCO₃⁻ 型) を添加し 30 分間攪拌した。樹脂をろ過し、メタノール
 で洗浄し、合わせたろ液を乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロ
 マトグラフィー (初期溶出液 : 酢酸エチル、続いて酢酸エチル / メタノール (9 : 1))
 で精製した。適切な画分を合わせ、真空下で溶媒を除き、純粋な生成物を与えた。

20

【0069】

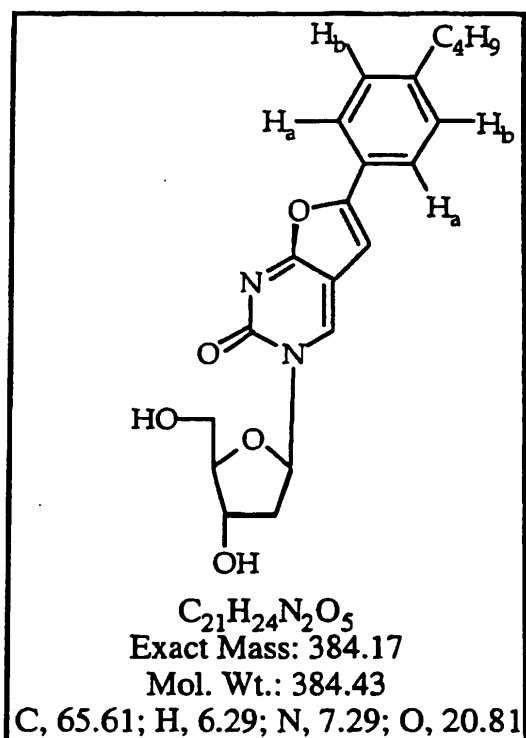
30

実施例 2

3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ブチルフェニル) -
 2 , 3 ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【0070】

【化 9】



10

20

【0071】

4-n-ブチルフェニルアセチレン(1.072g、6.76mmol)を用いて上記一般の手順を実行し、3-(2'-デオキシ-D-リボフラノシル)-6-(4-n-ブチルフェニル)-2,3-ジヒドロフロ-[2,3-d]ピリミジン-2-オン(140mg、16%)を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【0072】

【化10】

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, $^3J = 4.0$ 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, α -CH₂), 2.31 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.62 (4H, m, CH₂), 0.87 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 22.3, 27.9 (C₃H₇), 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-H₂), 128.4 (*ipso*-C), 131.8 (C-H₂), 141.2 (*para*-C), 138.5 (C-4), 154.6 (C-6), 159.1 (C-2), 170.9 (C-7a).

30

【0073】

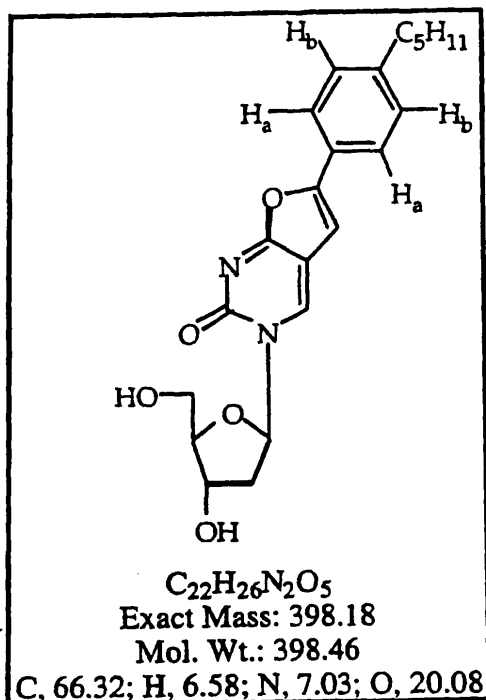
実施例3

3-(2'-デオキシ-D-リボフラノシル)-6-(4-n-ペンチルフェニル)-2,3-ジヒドロフロ-[2,3-d]ピリミジン-2-オンの調製

40

【0074】

【化11】



10

20

【0075】

4-n-ペンチル-フェニルアセチレン(1.15g、6.76mmol)を用いて上記一般の手順を実行し、3-(2'-デオキシ-D-リボフラノシル)-6-(4-n-ペンチルフェニル)-2,3-ジヒドロフロ-[2,3-d]ピリミジン-2-オン(137mg、15%)を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【0076】

【化12】

$^1\text{H-NMR}$ (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, α -CH₂), 2.34 and 2.14 (2H, m, 2-H^a and 2-H^b), 1.67 (2H, m, CH₂), 1.51-1.32 (4H, m, CH₂), 0.84 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 22.3, 27.9, 28.4, (C₄H₉), 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-H₂), 127.4 (*ipso*-C), 131.8 (C-H₂), 138.5 (C-4), 141.3 (*para*-C), 154.6 (C-6), 161.1 (C-2), 170.9 (C-7a).

30

【0077】

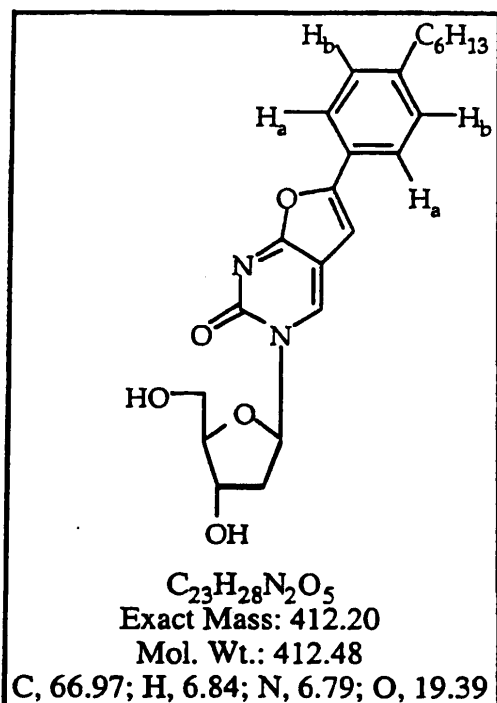
実施例4

3-(2'-デオキシ-D-リボフラノシル)-6-(4-n-ヘキシルフェニル)-2,3-ジヒドロフロ-[2,3-d]ピリミジン-2-オンの調製

【0078】

【化13】

40



10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

4 - n - ヘキシル - フェニルアセチレン (1 . 2 5 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて上記一般の手順を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキシルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 2 4 m g 、 1 3 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 0 8 0 】

【 化 1 4 】

¹H-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, α-CH₂), 2.31 and 2.10 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.62 (2H, m, CH₂), 1.42-1.22 (6H, m, CH₂), 0.87 (3H, t, ³J = 6.9 Hz, CH₃). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 22.3, 27.9, 29.5, 30.2 (C₅H₁₀), 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_a), 126.4 (*ipso*-C), 129.3 (C-H_b), 138.5 (C-4), 141.2 (*para*-C), 154.6 (C-6), 160.9 (C-2), 171.3 (C-7a).

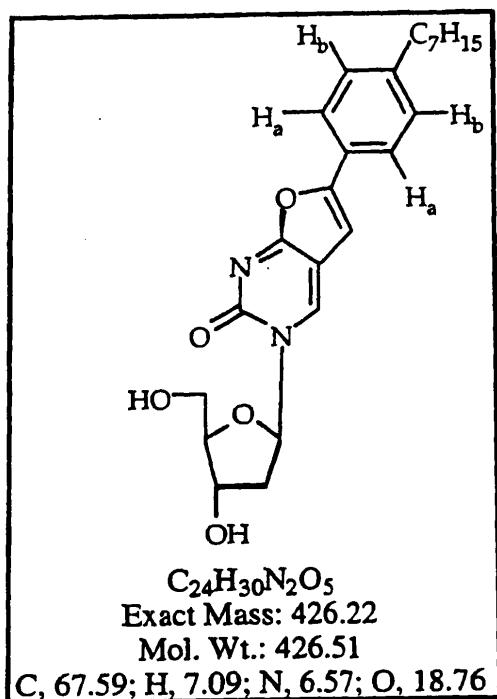
【 0 0 8 1 】

実施例 5

3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【 0 0 8 2 】

【 化 1 5 】



10

【0083】

20

4 - n - ヘプチル - フェニルアセチレン (1 . 2 5 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて上記一般の手順を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 2 9 m g 、 1 3 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【0084】

【化16】

1H -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, α -CH₂), 2.35 and 2.14 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.59 (2H, m, CH₂), 1.48-1.21 (8H, m, CH₂), 0.82 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 22.3, 27.9, 28.5, 29.5, 30.2 (C₆H₁₃), 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-H₆), 126.2 (*ipso*-C), 129.3 (C-H₅), 138.2(C-4), 144.2 (*para*-C), 154.6 (C-6), 160.7 (C-2), 170.6 (C-7a).

30

【0085】

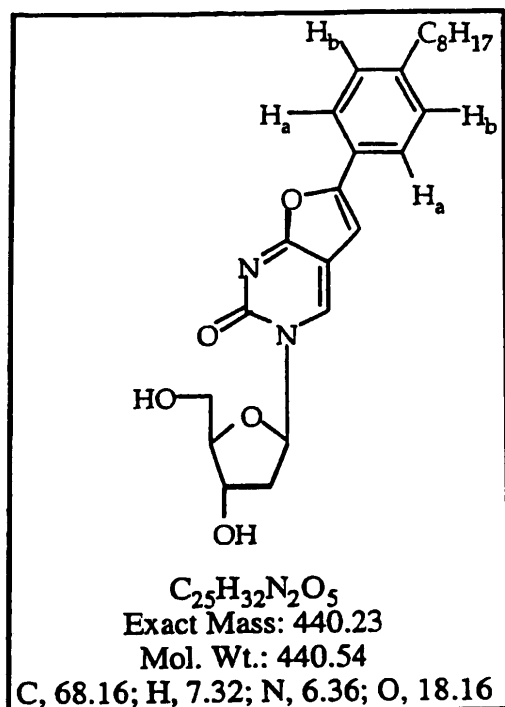
40

実施例 6

3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - オクチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【0086】

【化17】



10

【0087】

20

4 - n - オクチル - フェニルアセチレン (1 . 4 5 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて上記一般的手順を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - オクチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 1 1 m g 、 1 1 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【0088】

【化18】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz); 8.92 (1H, s, H-4), 7.61 (2H, H_a) - 7.33 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz), 7.25 (1H, s, H-5), 6.21 (1H, dd, $^3J = 6.19$ Hz, H-1'), 5.59 (1H, d, $^3J = 4.1$ Hz, 3'-OH), 5.272 (1H, t, $^3J = 5.12$ 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, $^3J = 6.9$ Hz, α -CH₂), 2.34 and 2.13 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.61 (2H, m, CH₂), 1.51-1.19 (10H, m, CH₂), 0.82 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 21.39, 22.3, 27.9, 28.5, 29.5, 30.2 (C₇H₁₄), 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_a), 126.2 (*ipso*-C), 129.3 (C-H_b), 138.2(C-4), 144.2 (*para*-C), 154.2 (C-6), 160.7 (C-2), 171.6 (C-7a).

30

【0089】

実施例7～10及び13

40

適切な出発物質を用いて上記一般的手順を実行し、以下の、対応するそれぞれの生成物を製造した：

実施例7：3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

実施例8：3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

実施例9：3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

実施例10：3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

50

実施例 13 : 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - フェニルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 0 9 0 】

3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - アルコキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン及び 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - ハロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン類の調製の一般的手順

10 攪拌された 5 - ヨード - 2 ' - デオキシウリジン (8 0 0 m g 、 2 . 2 6 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (8 m l) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5 8 4 m g 、 0 . 8 m l 、 4 . 5 2 m m o l) 、 4 - n - アルコキシ - フェニルアセチレン又は 4 - n - ハロ - フェニルアセチレン (6 . 7 6 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 6 1 m g 、 0 . 2 6 6 m m o l) 及びヨウ化銅 (I) (8 6 m g 、 0 . 4 5 2 m m o l) を添加した。混合物を 1 8 時間室温で窒素雰囲気下で攪拌し、その後 T L C (酢酸エチル / メタノール 9 : 1) は出発物質の完全な変換を示した。続いてヨウ化銅 (I) (8 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 5 m l) 及びメタノール (2 0 m l) を混合物に添加し、それを続いて 4 時間還流した。続いて反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン及びメタノール (1 : 1) (6 m l) に溶解し、過剰のアンバーライト I R A - 4 0 0 (H C O ₃ ⁻ 型) を添加し 3 0 分間攪拌した。樹脂をろ過し、メタノールで洗浄し、合わせたる液を乾燥するまで蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (初期溶出液 : 酢酸エチル、続いて 20 酢酸エチル / メタノール (9 : 1)) で精製した。適切な画分を合わせ、真空下で溶媒を除き、純粋な生成物を与えた。

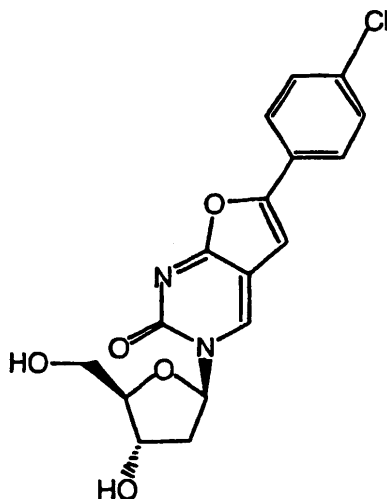
【 0 0 9 1 】

実施例 1 1

3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 0 9 2 】

【 化 1 9 】



30

40

【 0 0 9 3 】

4 - クロロフェニルアセチレン (0 . 9 2 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、 3 - (2 ' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - クロロフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (4 7 4 m g 、 5 8 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 0 9 4 】

【 化 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz): 8.91 (1H, s, H-4), 7.88 (2H, H_a) – 7.57 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, H1'), 5.35 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.24 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 3.95 (1H, m, H-4), 3.70 (2H, m, H-5'), 2.41 and 2.13 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b). $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 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^+) m/e 385 (MNa^+ , 100%), 269 (baseNa^+ ,

10

【 0 0 9 5 】

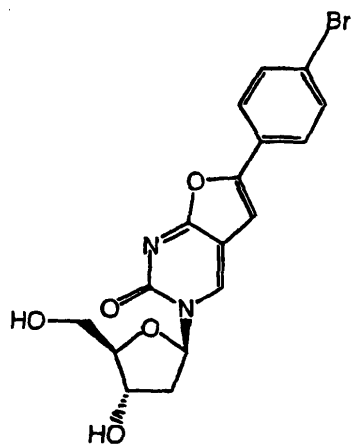
実施例 1 2

3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - ブロモフェニル) - 2 ,
3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 0 9 6 】

【 化 2 1 】

20



30

【 0 0 9 7 】

4 - ブロモフェニルアセチレン (1 . 2 2 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、
3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - ブロモフェニルアセチレン) - 2 ,
3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 7 4 m g 、 1 9 %) を、
カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 0 9 8 】

【 化 2 2 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz): 8.88 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.66 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.34 (1H, s, H-5), 6.14 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.19 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.65 (1H, m, H-3'), 3.92 (1H, m, H-4), 3.67 (2H, m, H-5'), 2.48 and 2.19 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b). ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 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⁺) m/e 429 (MNa⁺, 100%), 431 (MNa⁺, 100%), 313 (baseNa⁺, 25%), 315 (baseNa⁺, 25%). Accurate mass: C₁₇H₁₅N₂O₅⁷⁹BrNa requires: 429.0062; found: 429.0061; C₁₇H₁₅N₂O₅⁸¹BrNa requires 431.0042; found: 431.0052. Found: C, 49.89%; H, 3.88%; N, 6.63%. C₁₇H₁₅BrN₂O₅ · 0.5H₂O requires: C, 49.04%; H, 3.88%; N, 6.73%.

10

20

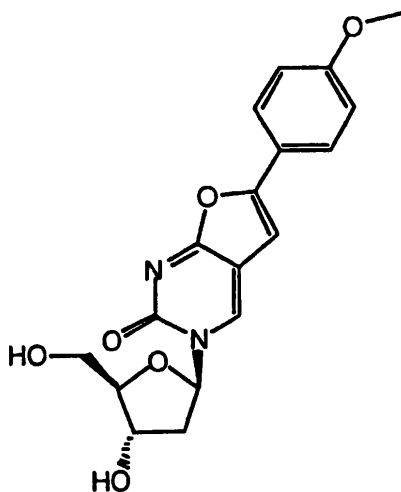
【 0 0 9 9 】

実施例 1 4

3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 0 0 】

【 化 2 3 】



30

40

【 0 1 0 1 】

4 - メトキシフェニルアセチレン (0 . 8 9 3 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メトキシフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (3 5 3 m g 、 4 3 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 0 2 】

【 化 2 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz); 8.81 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) - 7.12 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, $H_{1'}$), 5.32 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.20 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.05 (1H, m, H-3'), 3.93 (1H, m, H-4'), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.39 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b). $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 41.6 (C-2'), 55.7 (OCH₃), 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⁺) *m/e* 381 (MNa⁺, 100%), 265 (baseNa⁺, 20%), Accurate mass: C₁₈H₁₈N₂O₆Na requires: 381.1063; found: 381.1069; Found: C, 59.83%; H, 5.29%; N, 7.83%. C₁₈H₁₈N₂O₆ requires: C, 60.33%; H, 5.06%, N, 7.82%.

10

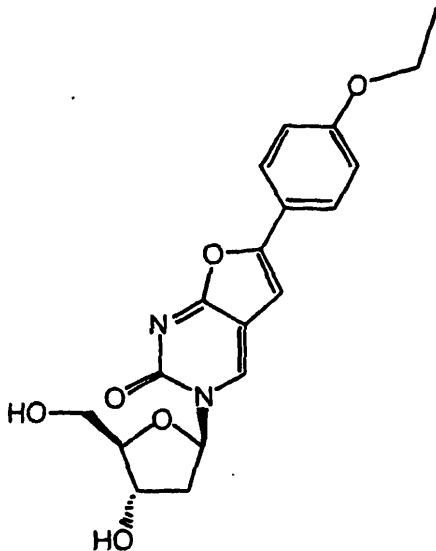
【 0 1 0 3 】

実施例 1 5

3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 0 4 】

【 化 2 5 】



30

40

【 0 1 0 5 】

4 - エトキシフェニルアセチレン (0 . 9 8 8 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エトキシフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (2 5 6 m g 、 3 0 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 0 6 】

【 化 2 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) – 7.11 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, H1'), 5.32 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.20 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.08 (2H, q, OCH_2), 3.92 (1H, m, H-4), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.40 and 2.09 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.35 (3H, t, CH_3) $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 14.9 (CH_3), 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 63.7 (OCH_2), 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^+) m/e 395 (MNa^+ , 100%), 279 (baseNa^+ , 20%). Accurate mass: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ requires: 395.1219; found: 395.1216. Found: C, 60.97%; H, 5.67%; N, 7.29%. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ requires: C, 61.28%; H, 5.41%, N, 7.52%

10

【 0 1 0 7 】

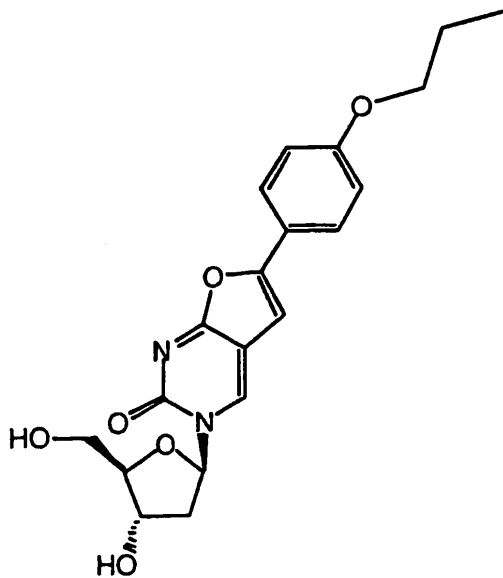
実施例 1 6

20

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロポキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 0 8 】

【 化 2 7 】



30

40

【 0 1 0 9 】

4 - n - プロポキシフェニルアセチレン (1 . 0 8 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - プロポキシフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (5 5 2 m g 、 5 9 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 1 0 】

【 化 2 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.12 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, H1'), 5.31 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.19 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.00 (2H, t, OCH₂), 3.98 (1H, m, H-4'), 3.67 (2H, m, H-5'), 2.40 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.80 (2H, m, CH₂), 1.03 (3H, t, CH₃) $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 10.7 (CH₃), 22.3 (CH₂), 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 69.5 (OCH₂), 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-7a). MS (ES⁺) *m/e* 409 (MNa⁺, 100%), 293 (baseNa⁺, 25%). Accurate mass: C₂₀H₂₂N₂O₆Na requires: 409.1376; found: 409.1374; Found: C, 61.97%; H, 5.67%; N, 7.29%. C₁₉H₂₀N₂O₆ requires: C, 62.17%; H, 5.74%, N, 7.25%.

10

20

30

40

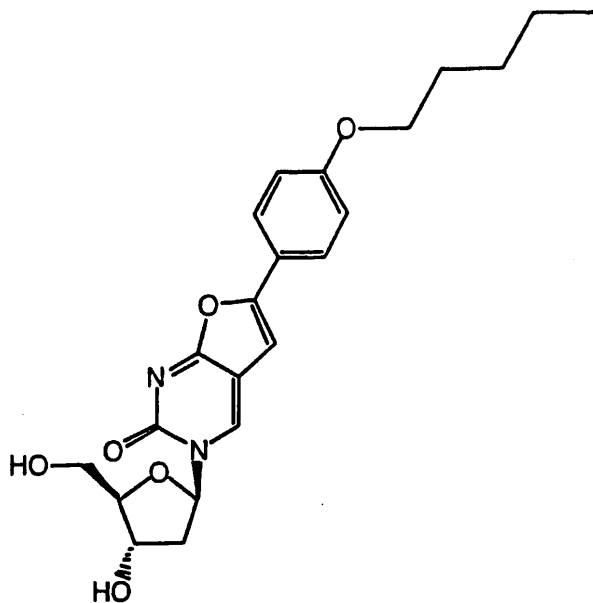
【 0 1 1 1 】

実施例 17

3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペントキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 1 2 】

【 化 2 9 】



【 0 1 1 3 】

4 - n - ペントキシフェニルアセチレン (1 . 2 7 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペントキシフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (5 0 3 m g 、 5 3 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 1 4 】

【 化 3 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz): 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.07 (2H, H_b) (AB system, $^3\text{J} = 7.89\text{Hz}$, $^4\text{J} = 2.3\text{Hz}$), 7.04 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, $^3\text{J} = 6.17\text{Hz}$, H1'), 5.31 (1H, d, $^3\text{J} = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.19 (1H, t, $^3\text{J} = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.27 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H, t, OCH_2), 3.93 (1H, m, H-4), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.39 and 2.13 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.73 (2H, m, CH_2), 1.38 (4H, m, 2 CH_2), 0.91 (3H, t, CH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 14.3 (CH_3), 22.2 (CH_2CH_3), 28.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 68.0 (OCH_2), 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^+) m/e 437 (MNa^+ , 100%), 321 (baseNa^+ , 20%). Accurate mass: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ requires: 437.1689; found: 437.1695. Found: C, 60.07%; H, 6.63%; N, 6.27%. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ requires: C, 59.85%; H, 6.62%, N, 6.35%.

10

20

30

40

50

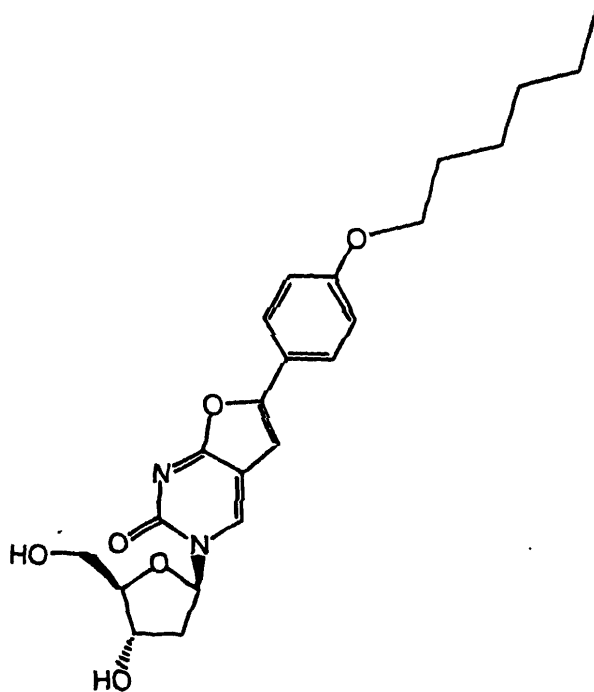
【 0 1 1 5 】

実施例 1 8

3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキソキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 1 6 】

【 化 3 1 】



【 0 1 1 7 】

4 - n - ヘキソキシフェニルアセチレン (1 . 3 7 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順を実行し、3 - (2' - デオキシ - - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキソキシフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (5 4 0 m g 、 5 5 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 1 8 】

【化 3 2】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) – 7.11 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.07 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.19 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H, t, OCH₂), 3.94 (1H, m, H-4), 3.70 (2H, m, H-5'), 2.41 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.73 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.43 (2H, t, OCH₂CH₂CH₂), 1.32 (4H, m, 2CH₂), 0.89 (3H, t, CH₃). ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 14.3 (CH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 25.5 (CH₂CH₂CH₃), 28.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.3 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 41.6 (C-2'), 60.9 (C-5'), 68.0 (OCH₂), 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⁺) m/e 451 (MNa⁺, 100%), 335 (baseNa⁺, 10%). Accurate mass: C₂₃H₂₈N₂O₆Na requires: 451.1845; found: 451.1843. Found: C, 64.28%; H, 6.74%; N, 6.35%. C₂₃H₂₈N₂O₆ requires: C, 64.47%; H, 6.59%, N, 6.54%.

10

20

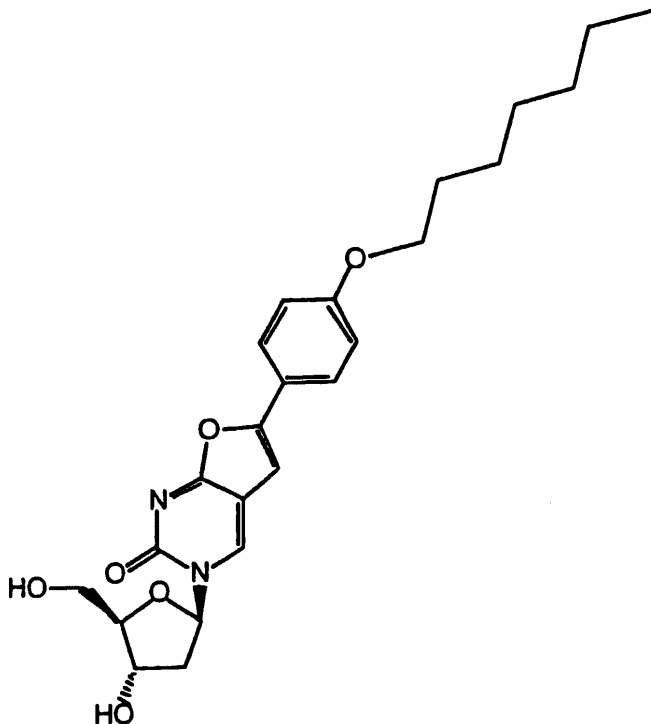
【 0 1 1 9 】

実施例 1 9

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 2 0 】

【化 3 3】



30

40

50

【 0 1 2 1 】

4 - n - ヘプトキシフェニルアセチレン (1 . 4 6 g 、 6 . 7 6 m m o l) を用いて手順
 を実行し、3 - (2 ' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプトキ
 シフェニルアセチレン) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン
 (1 9 3 m g 、 1 9 %) を、カラムクロマトグラフィーによる精製後に与えた。

【 0 1 2 2 】

【 化 3 4 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) - 7.11 (2H, H_b) (AB
 system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.07 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31
 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.19 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H,
 t, OCH₂), 4.00 (1H, m, H-4'), 3.92 (2H, m, H-5'), 2.51 and 2.09 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b),
 1.73 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.33 (8H, m, 4CH₂), 0.87 (3H, t, CH₃). ¹³CNMR (d₆-DMSO;
 75MHz): 14.3 (CH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 25.8 (CH₂CH₂CH₃), 28.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.6
 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 33.7 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 41.6 (C-2'), 61.2 (C-5'), 68.8
 (OCH₂), 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⁺) m/e 465 (MNa⁺, 100%), 349 (baseNa⁺, 10%). Accurate mass:
 C₂₄H₃₀N₂O₆Na requires: 465.2002; found: 465.2001. Found: C, 62.74%; H, 7.08%; N,
 6.06%. C₂₄H₃₀N₂O₆.H₂O requires: C, 62.59%; H, 7.01%, N, 6.08%.

10

20

10%). Accurate mass: C₁₇H₁₅N₂O₅ClNa requires: 385.0567; found: 385.0575. Found: C,
 56.02%; H, 4.39%; N, 7.67%. C₁₇H₁₅ClN₂O₅ requires: C, 56.29%; H, 4.17%, N, 7.72%.

30

【 0 1 2 3 】

生物学的活性

本実施例 1 ~ 19 のそれぞれの化合物を、i n v i t r o で組織培養アッセイにおいて
 、水痘 - 帯状疱疹ウイルス (V Z V) に対する抗ウイルス作用の効力について試験した。
 ウイルス誘導細胞変性を 5 0 % 減少させるのに必要とされる薬物濃度 (μ M) として定義
 された E C ₅₀ としての結果を、下記表に示す。表中の欄の題名は、以下のものを示す：

【 0 1 2 4 】

本発明の化合物についての R は、上記式 I における A r である。

40

【 0 1 2 5 】

E C ₅₀ V Z V O K A μ M は、「5 0 % 有効濃度」を示し、O K A ウイルス株を用いた 5
 日後のウイルスプラーク形成を、処理されていない対照と比べて 5 0 % 減少させるの
 に必要な化合物濃度である。

【 0 1 2 6 】

E C ₅₀ V Z V Y S μ M は、「5 0 % 有効濃度」を示し、Y S ウイルス株を用いた 5
 日後のウイルスプラーク形成を、処理されていない対照と比べて 5 0 % 減少させるのに必
 要な化合物濃度である。

【 0 1 2 7 】

50

EC50 VZV TK-07 μM は、「50%有効濃度」を示し、ウイルス株07；TK欠損を用いた5日後のウイルスプラーク形成を、処理されていない対照と比べて50%減少させるのに必要な化合物濃度である。

【0128】

EC50 VZV TK-YS μM は、「50%有効濃度」を示し、ウイルス株YS；TK欠損を用いた5日後のウイルスプラーク形成を、処理されていない対照と比べて50%減少させるのに必要な化合物濃度である。

【0129】

MCC μM はヒト胎児肺細胞に対する最少細胞毒性濃度である。

【0130】

CC50 μM は、ヒト胎児肺細胞に対する50%細胞毒性濃度である。

【0131】

用いられた方法のさらなる詳細は、McGuigan et al. J. Med. Chem., 1999, 42, 4479-4484で見られる。

【0132】

【表1】

表

実施例	R	EC50 VZV O KA μM	EC50 VZV YS μM	EC50 VZV TK- 07 μM	EC50 VZV TK- YS μM	MCC μM	CC50 μM
7	-C ₆ H ₅	<0.5	<0.5	>200	162	>200	>200
8	-pC ₆ H ₄ -CH ₃	<0.5	<0.5	103	>200	>200	>200
9	-pC ₆ H ₄ -C ₂ H ₅	<0.5	<0.5	>50	>50	200	123
1	-pC ₆ H ₄ -nC ₃ H ₇	0.011	0.009	>50	>20	≥50	188
2	-pC ₆ H ₄ -nC ₄ H ₉	0.0032	0.0002	13	>20		
3	-pC ₆ H ₄ -nC ₅ H ₁₁	0.00006	0.00005	>20	>5		
4	-pC ₆ H ₄ -nC ₆ H ₁₃	0.00011	0.00007	>5	>5		
5	-pC ₆ H ₄ -nC ₇ H ₁₅	0.0034	0.0009	>5	>5	5	18
6	-pC ₆ H ₄ -nC ₈ H ₁₇	0.015	0.005	>20	>20	≥20	>200
アシクロ ビル		2.9	1	74	125	>200	>200
BVDU			0.003				
実施例2 WO98/ 49177	-nC ₁₀ H ₂₁	0.015	0.008	>50	>50	>50	>50
10	-pC ₆ H ₄ -F	>50	>50	>50	>50	200	171
11	-pC ₆ H ₄ -Cl	0.1	0.08	>20	>20	≥20	>200
12	-pC ₆ H ₄ -Br	0.29	0.2	>5	>5	>2	96
13	-pC ₆ H ₄ -C ₆ H ₄	0.031	0.032	>5	>5	>200	>200
14	-pC ₆ H ₄ -OCH ₃	0.05	0.05	>50	>50	200	>200
15	-pC ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅	0.01	0.01	50	>50	200	>200
16	-pC ₆ H ₄ -OnC ₃ H ₇	0.002	0.002	11	>50	≥200	>200
17	-pC ₆ H ₄ -OnC ₅ H ₁₁	0.002	0.002	3.7	>20	>50	>200
18	-pC ₆ H ₄ -OnC ₆ H ₁₃	0.002	0.002	>5	>20	>20	>200
19	-pC ₆ H ₄ -OnC ₇ H ₁₅	0.002	0.002	>50	>20	≥50	>200

【0133】

上記表に含まれるデータから見られるように、本発明の実施例2～5及び15～19を含む化合物は、表に含まれる従来技術の化合物の既知の効力を考慮すると、増加した効力を示す。最適な化合物は、本発明を例示する実施例2～5及び16～19のものであると見られる。最も大きい効力の増加を示す化合物は、本発明の実施例3及び4のものであると

10

20

30

40

50

見られる。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物の増加した効力は、それを必要とする患者へ投与される用量を、有効に減少することを可能とする。必要な投与の回数又は用量当りの量のいずれか又は両方の意味での減少した用量は、患者の便利さを増強し、それにより患者によるコンプライアンスを増強し、そしてホストへの毒性及び副作用の、つりあった減少を可能としうる。

【 0 1 3 5 】

実施例 1、6、及び 11 ~ 14 に含まれる化合物は、表に含まれる従来技術の化合物の既知の効力を考慮すると、同等の効力を示す。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/83501 A1

(51) International Patent Classification: C07H 19/04, 19/06, A61K 31/70, C07D 307/04 (74) Agents: HOWARD, Paul, Nicholas et al.; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB01/01694

(22) International Filing Date: 12 April 2001 (12.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0009486.2 17 April 2000 (17.04.2000) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED [GB/GB]; P.O. Box 497, Cardiff CF1 3XR (GB); REGA FOUNDATION [BE/BE]; Minderbroederstraat 10, B-3001 Leuven (BE).

(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MCGUIGAN, Christopher [GB/GB]; 2 Alfreda Road, Whitechurch, Cardiff CF4 2EH (GB); BALZARINI, Jan [BE/BE]; Kapeldreef 20, B-3001 Heverlee (BE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

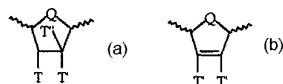
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANTI-VIRAL PYRIMIDINE NUCLEOSIDE ANALOGUES

(57) Abstract: A compound having the formula (I) wherein Ar is an, optionally substituted, aromatic ring system, the aromatic ring system comprising one six-membered aromatic ring or two fused six-membered aromatic rings; R₈ and R₉ are each independently selected from the group comprising hydrogen, alkyl, cycloalkyl, halogens, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, cyano, alkoxy,

aryloxy, thiol, alkylthiol, arylthiol, aryl; Q is selected from the group comprising O, S and CY₂, where Y may be the same or different and is selected from H, alkyl and halogens; X is selected from the group comprising O, NH, S, N-alkyl, (CH₂)_n, where n is 1 to 10, and CY₂, where Y may be the same or different and is selected from hydrogen, alkyl and halogens; Z is selected from the group comprising O, S, NH, and N-alkyl; U¹ is H and U² is selected from H and CH₂T, or U¹ and U² are joined so as to form a ring moiety including Q wherein U¹ and U² together respectively selected from the group comprising -CH=CT¹ and -CT=CT¹, and -CT=CT¹, so as to provide ring moieties selected from the group comprising (a), (b) wherein: T is selected from the group comprising OH, H, halogens, O-alkyl, O-acyl, O-aryl, CN, NH₂, and N₃; T' is selected from the group comprising H and halogens and, where more than one T' is present, they may be the same or different; T'' is selected from the group comprising H and halogens; and W is selected from the group comprising H, a phosphate group and a pharmacologically acceptable salt, derivative or pro-drug thereof, with the proviso that when T is OAc and T' and T'' are present and are H, Ar is not 4-(2-benzoxazolyl)phenyl. C₁ to C₁₀ alkyl and alkoxy substituents on the aromatic ring system of Ar are preferred. Compounds show anti-viral activity, for example with respect to varicella zoster virus.

WO 01/83501 A1

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

ANTI-VIRAL PYRIMIDINE NUCLEOSIDE ANALOGUES

The present invention relates to a class of nucleoside analogues and to their therapeutic use in the prophylaxis and treatment of viral infection for example by varicella zoster virus (VZV). Varicella zoster virus is the aetiological agent in chickenpox and shingles which can cause considerable human illness and suffering.

WO 98/49177 describes a class of nucleoside analogues demonstrating anti-viral properties. A representative of the compounds disclosed in WO 98/49177 is 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-decyl-2,3-dihydrofuro [2,3-d] pyrimidin-2-one.

"Acyclovir" is a compound known to have anti-viral properties. It is described in The Merck Index 12th Edition.

15 BVDU is (E)-5-(2-bromo-vinyl)-2'-deoxyuridine and is described in De Clercq *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1979, 76, 2947.

G.T. Crisp and B.L. Flynn, J. Org. Chem. 1993, 58, 6614 describes palladium catalysed couplings of terminal alkynes with a variety of oxyridines. One coupling described is that 20 between 5-ethynyl-2'-deoxyuridine and a range of fluorinated aryl compounds.

E. V. Malakhova *et al.* Bioorg. Khim. (1998), 24(9), 688-695 describes reagents for introducing a fluorescent deoxyuridine 2-phenylbenzoxazole derivative into oligonucleotides.

25

It is the object of the present invention to provide a novel class of nucleoside analogues.

It is a further object of the present invention to provide a class of nucleoside analogues for therapeutic use in the prophylaxis and treatment of a viral infection, for example a varicella 30 zoster virus (VZV).

According to the first aspect of the present invention there is provided a compound having formula I as follows:

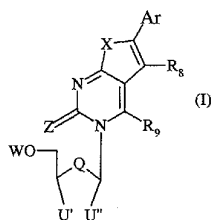
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

2

5

10



wherein:

Ar is an, optionally substituted, aromatic ring system, the aromatic ring system comprising
 15 one six-membered aromatic ring or two fused six-membered aromatic rings;

R₈ and R₉ are each independently selected from H, alkyl, aryl, cycloalkyl, halogen, amino, nitro, thiol, cyano, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aryloxy, alkylthiol, and arylthiol;

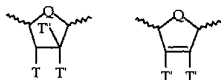
20 Q is selected from the group comprising O, S, and CY₂, where Y may be the same or different and is selected from H, alkyl, and halogen;

X is selected from the group comprising O, NH, S, N-alkyl, (CH₂)_m, where m is 1 to 10, and CY₂, where Y may be the same or different and is selected from H, alkyl, and halogen;

25

Z is selected from the group comprising O, S, NH, and N-alkyl;

U'' is H and U' is selected from H and CH₂T, or U' and U'' are joined so as to provide a ring moiety including Q wherein U'-U'' together is respectively selected from the group
 30 comprising CTH-CT'T' and CT'=CT', so as to provide the following ring moiety options:



WO 01/83501

PCT/GB01/01694

3

wherein T is selected from the group comprising OH, H, halogens, O-alkyl, O-acyl, O-aryl, CN, NH₂, and N₃;

T' is selected from the group comprising H and halogens and where more than one T' is present, they may be the same or different;

T'' is selected from the group comprising H and halogens; and

W is selected from the group comprising H, a phosphate group, and a phosphonate group;

with the proviso that when T is OAc and T' and T'' are present and are H, Ar is not 4-(2-benzoxazolyl)phenyl.

It is to be understood that the present invention extends to compounds according to formula I wherein the group W is modified to provide any pharmacologically acceptable salt or derivative of H, phosphate, or phosphonate. The present invention also includes any compound which is a pro-drug of the compound according to formula (I), any such pro-drug being provided by modification of the moiety W, wherein W is selected from phosphates and derivatives thereof, and phosphonates and derivatives thereof.

The aromatic ring system present in Ar may contain one, two, three or four suitable ring heteroatoms, whose position may be varied. Any ring heteroatoms present may be the same or different and can, for example, be O, S or N.

Preferably the aromatic ring system in Ar is carbocyclic. The aromatic ring system in Ar is thus preferably selected from the group comprising, optionally substituted, phenyl and naphthyl radicals. More preferably, the aromatic ring system in Ar comprises one six-membered carbocyclic ring and is thus phenyl or a substituted derivative of phenyl.

When the aromatic ring system is naphthyl or a substituted derivative of naphthyl, the naphthyl radical is preferably bonded to the nucleoside ring system at a position adjacent the fused bond in the naphthyl radical.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

4

Preferably the aromatic ring system in Ar is substituted. Preferably the aromatic ring system in Ar is substituted by one or more moieties independently selected from the group comprising H, alkyl, aryl, and cycloalkyl, chlorine, bromine, iodine, cyano, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aryloxy, alkylthiol and arylthiol. Suitable moieties for use as substituents on the aromatic ring system of Ar include C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₃-C₁₀ dialkylamino, C₁-C₁₀ alkoxy, C₆-C₁₀ aryloxy, C₁-C₁₀ alkylthiol, and C₆-C₁₀ aryl.

Any alkyl, cycloalkyl, aryl or alkoxy substituents on the aromatic ring system of Ar may themselves be substituted. Preferably such substituents on the said alkyl, cycloalkyl, aryl and alkoxy substituents comprise one or more members independently selected from the group comprising chlorine, bromine, iodine, CN, CO₂ alkyl (C₁ to C₆), CONH₂, CONH alkyl (C₁ to C₆), SH, S alkyl (C₁ to C₆) and NO₂.

Preferably any substituent present in or on the aromatic ring system of Ar is at least substantially non-polar. Preferably any such substituent is hydrophobic.

Preferably any substituent or substituents on the aromatic ring system of the Ar comprise one or more alkoxy moieties and/or one or more, optionally substituted, alkyl moieties.

20

Any alkyl or alkoxy moiety present on the aromatic ring system of Ar is preferably straight chained, unsubstituted and saturated. Branched, substituted and/or unsaturated alkyl or alkoxy groups may however be employed. The term 'alkyl' with respect to any substituent present on the aromatic ring system thus comprises any aliphatic non-cyclic hydrocarbyl radical, including alkenyl and alkynyl. The nature, position, and number of any substituents and unsaturation may be varied.

Preferably any such alkyl or alkoxy moiety or moieties, in total, comprise 3 to 8 carbon atoms, calculated excluding any substituents that may be present on the said alkyl or alkoxy moiety or moieties. The remainder of any substituent positions on the aromatic ring system of Ar are preferably H. More preferably any alkyl moiety or moieties present on the aromatic ring system of Ar comprise, in total, from 4 to 7 carbon atoms, even more preferably from 5 to 6 carbon atoms, calculated excluding any substituents that may be present on the said alkyl moiety or moieties. More preferably any alkoxy moiety or

30

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

5

moieties present on the aromatic ring system of Ar comprise, in total, from 3 to 7 carbon atoms, calculated excluding any substituents that be present on the said alkoxy or alkoxy moieties.

- 5 Any alkyl moiety or moieties present on the aromatic ring system of Ar is preferably selected from the group comprising C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ and C₈ alkyl moieties and mixtures thereof, more preferably from the group comprising C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ and C₈ alkyl moieties and mixtures thereof, even more preferably from the group comprising C₄, C₅, C₆ and C₇ alkyl moieties and mixtures thereof. Preferably an alkyl moiety or moieties is
10 selected from the group comprising C₅ and C₆ alkyl moieties and mixtures thereof.

Where the substituent present on the aromatic ring system is an aryl moiety, it is preferably phenyl. Such aryl substituents can be substituted. Preferably any such substituents are selected from the group set out above.

15

Any substituent on the aromatic ring system of Ar can be at any position. Any of the *meta*, *ortho* or *para* positions can therefore be occupied by a substituent. Preferably any single substituent, particularly where the aromatic ring system comprises a phenyl derivative, is a
20 *para* substituent with respect to the bond between the aromatic ring system and the nucleoside fused ring system. Preferably the aromatic ring system of Ar is a six-membered carbocyclic ring system and comprises one alkyl or one alkoxy substituent at the *para* position.

- Each of R₄ and R₅ may be substituted or unsubstituted, and may be branched or unbranched
25 as appropriate to their structure. When either of R₄ and R₅ are alkyl or cycloalkyl they may be saturated or unsaturated. The nature, position, and number of any substituents and unsaturation present may be varied.

- When either of R₄ and R₅ is alkyl or cycloalkyl, suitable substituents that may optionally be
30 present include OH, halogen, amino, CN, CO₂H, CO₂ alkyl, CONH₂, CONH alkyl, SH, S alkyl, and NO₂, wherein alkyl in a substituent is suitably C₁-C₆. Suitably, any substituent is non-polar, more suitably any such substituent is hydrophobic.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

6

Suitably R_4 is selected from the group comprising H, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ dialkylamino, C₁-C₁₀ alkyloxy, C₆-C₁₀ aryloxy, C₁-C₁₀ alkylthiol, and C₆-C₁₀ aryl.

- 5 Suitably R_5 is selected from the group H, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₁-C₁₀ alkylamino, C₁-C₁₀ dialkylamino, C₁-C₁₀ alkyloxy, C₆-C₁₀ aryloxy, C₁-C₁₀ alkylthiol, and C₆-C₁₀ aryl.

Preferably each of R_4 and R_5 is a small alkyl, ie. a C₁-C₂ alkyl group, or H. More preferably, each of R_4 and R_5 is H.

10

Throughout the present specification 'halogen' is taken to include F, Cl, Br and I. Unless otherwise stated, chlorine and bromine are preferred.

- 15 Unless otherwise stated, throughout the present specification 'alkyl' is taken to include C₁-C₁₀ alkyl, preferably C₁-C₃ alkyl, and saturated and unsaturated, branched and unbranched, and substituted and unsubstituted aliphatic hydrocarbyl.

- 20 Unless otherwise stated, throughout the present specification 'cycloalkyl' is taken to include C₃-C₁₀, preferably C₃-C₆, and saturated and unsaturated and substituted and unsubstituted cyclic aliphatic hydrocarbyl.

- 25 Unless otherwise stated, throughout the present specification 'aryl' is taken to include C₅-C₁₀ single ring or fused bi-ring aryl, substituted and unsubstituted aryl, and aryl containing 1 to 4 heteroatoms, which may be the same or different and may be selected from, for example, O, N and S.

- 30 Suitable substituents for 'alkyl', 'cycloalkyl' and 'aryl', other than when an alkyl, cycloalkyl or aryl moiety is present as a substituent on the aromatic ring system in Ar, include one or more members independently selected from the group comprising OH, halogen, amino, CN, CO₂H, CO₂ alkyl(C₁ to C₆), CONH₂, CONH alkyl(C₁ to C₆), SH, S alkyl(C₁ to C₆) and NO₂.

Preferably Q is CH₂, S, or O. More preferably Q is O. Where Q is CY₂ and includes a halogen, it is preferably F. Y is preferably H.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

7

Preferably X is O, S, or NH. More preferably X is O. Where X is (CH)_n, n is preferably 1 or 2, most preferably 1. Suitably, when X is N-alkyl, alkyl is C₁-C₃, and when X is CY₂, at least one Y is C₁-C₂ alkyl. Most preferably, X is O.

5

Preferably Z is O. Where Z is N-alkyl, suitably the alkyl is C₁-C₃.

Preferably U' and U'' are joined to provide the saturated ring moiety including T, T' and T''. Preferably T, T', and T'' in such a ring moiety are respectively OH, H, and H.

10

Preferably T is OH. When T is halogen it is preferably F.

Preferably each of T' and T'' is H. When either or both of T' and T'' is halogen, it is preferably F.

15

When W is a moiety which renders the compound a pro-drug of the compound according to Formula (I) it is to be understood that the term pro-drug includes the corresponding free base of each of the nucleosides described.

20 It is also to be understood that the term 'phosphate' includes diphosphates and triphosphates. Hence, W includes pharmacologically acceptable salts and derivatives of phosphates, diphosphates, and triphosphates, and of phosphonates, diphosphonates, and triphosphonates. It also includes any moiety which provides a compound which is a pro-drug of the compound according to formula (I), wherein W is selected from phosphates,
25 diphosphates, and triphosphates, and derivatives thereof, and phosphonates, diphosphonates, and triphosphonates, and derivatives thereof.

Each compound of the present invention may be a pure stereoisomer coupled at each of its chiral centres or it may be inverted at one or more of its chiral centres. It may be a single
30 stereoisomer or a mixture of two or more stereoisomers. If it is a mixture the ratio may or may not be equimolar. Preferably the compound is a single stereoisomer. The compound may be in either enantiomeric form i.e. it may be either the D or L enantiomer either as a single stereoisomer or as a mixture of the two enantiomers. More preferably the compounds has a stereochemistry resembling natural deoxy nucleosides derived from β-D-

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

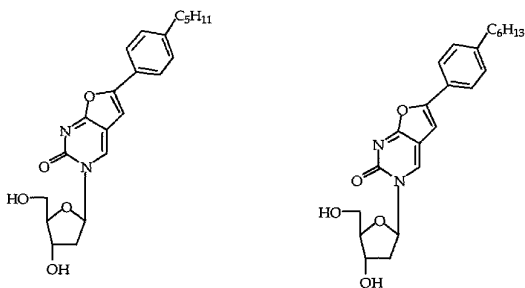
8

2-deoxyribose. However other enantiomers particularly the L enantiomers may be employed.

It is to be understood that the present invention extends to compounds wherein the sugar moiety and phosphate if present have either together or separately been modified as well known to a person skilled in art. For example the sugar substituent on the nucleoside may be usefully phosphonated.

It is also possible for a compound embodying the present invention to be in a sugar form as for example modified and derived from a D-xylo sugar system.

Particularly preferred compounds embodying the present invention have the following formulae:



15

According to a further aspect of the present invention there is provided a method for preparing compounds having Formula I above wherein a 5-halo nucleoside analogue is contracted with a terminal alkyne in the presence of a catalyst. Alternatively 5-alkynyl nucleoside can be cyclised in the presence of a catalyst. Suitably the catalyst is a copper catalyst. The 5-alkynyl nucleoside has the general formula:

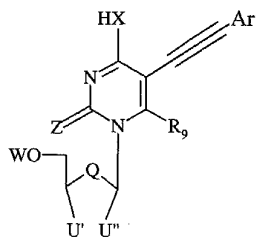
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

9

5

10



Compounds embodying the present invention can show antiviral activity. In particular it has surprisingly been found that compounds embodying the present invention can show antiviral activity against for example varicella zoster virus.

15

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound according to the present invention for use in a method of treatment, suitably in the prophylaxis or treatment of a viral infection.

20 According to a further aspect of the present invention there is provided use of a compound according to the present invention in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of viral infection.

25 According to a further aspect of the present invention there is provided a method of prophylaxis or treatment of viral infection comprising administration to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound according to the present invention

30 According to a further aspect of the present invention there is provided use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or treatment of a viral infection, particularly an infection with the varicella zoster virus.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

10

According to a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

- 5 Medicaments embodying the present invention can be administered by oral or parenteral routes, including intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous, transdermal, airway (aerosol), rectal, vaginal and topical (including buccal and sublingual) administration.
- 10 For oral administration, compounds embodying the present invention will generally be provided in the form of tablets or capsules, as a powder or granules, or as an aqueous solution or suspension.

Tablets for oral use may include the active ingredient mixed with pharmaceutically
15 acceptable excipients such as inert diluents, disintegrating agents, binding agents, lubricating agents, sweetening agents, flavouring agents, colouring agents and preservatives. Suitable inert diluents include sodium and calcium carbonate, sodium and calcium phosphate, and lactose, while corn starch and alginic acid are suitable disintegrating agents. Binding agents may include starch and gelatin, while the lubricating
20 agent, if present, will generally be magnesium stearate, stearic acid or talc. If desired, the tablets may be coated with a material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, to delay absorption in the gastrointestinal tract.

Capsules for oral use include hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed
25 with a solid diluent, and soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising for example cocoa butter or a salicylate.

30 Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

11

For intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use, compounds embodying the present invention will generally be provided in sterile aqueous solutions or suspensions, buffered to an appropriate pH and isotonicity. Suitable aqueous vehicles include Ringer's solution and isotonic sodium chloride. Aqueous suspensions embodying the invention may include suspending agents such as cellulose derivatives, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone and gum tragacanth, and a wetting agent such as lecithin. Suitable preservatives for aqueous suspensions include ethyl and n-propyl p-hydroxybenzoate.

10

Compounds embodying the present invention can be presented as liposome formulations.

In general, a suitable dose will be in the range of 0.001 to 300 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 0.01 to 25 mg per kilogram body weight per day and most preferably in the range 0.05 to 10 mg per kilogram body weight per day. The desired dose is preferably presented as two, three, four, five or six or more sub-doses administered at appropriate intervals throughout the day. These sub-doses may be administered in unit dosage forms, for example, containing 0.1 to 1500 mg, preferably 0.2 to 1000 mg, and most preferably 0.5 to 700 mg of active ingredient per unit dosage form.

20

Embodiments of the present invention will now be described by way of example only.

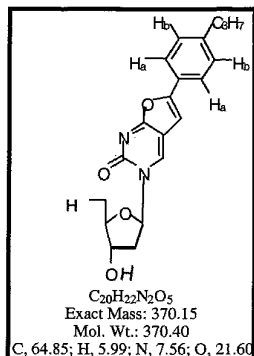
25

30

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

12

Example 1**Preparation of 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**

5

To a solution of 5-(4-n-propyl-phenylacetylene)-2'-deoxyuridine (200 mg, 0.54 mmol) in methanol and triethylamine (7:3) (20 ml), was added copper iodide (20 mg, 0.102 mmol). The mixture was refluxed for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the crude product as purified by flash column chromatography (initial eluent : ethyl acetate, followed
 10 by : ethyl acetate / methanol (9:1)). The combined fractions were combined and the solvent was removed *in vacuo* to give the crude product, which was recrystallised from methanol to give pure 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (86 mg, 43 %)

1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.72 (1H, s, **H-4**), 7.43 (2H, **H_a**) - 7.28 (2H, **H_b**) (AB system, $^3J = 7.89$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz), 7.15 (1H, s, **H-5**), 6.18 (1H, dd, $^3J = 6.15$ Hz, **H-1'**), 5.31 (1H, d, $^3J = 4.0$ Hz, **3'-OH**), 5.12 (1H, t, $^3J = 5.01$ 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, $^3J = 6.9$ Hz, **α -CH₂**), 2.31 and 2.12 (2H, m, **2-H^a** and **2-H^b**), 1.58 (2H, sxt, **CH₂**, $^3J = 6.9$ Hz), 0.85 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, **CH₃**).
 ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (**CH₃**), 20.1, 22.3, (**C-H₂**), 41.5 (**C-2'**), 62.3 (**C-5'**),
 20 71.6 (**C-3'**), 83.2, 88.4 (**C-1'**, **C-4'**), 100.4 (**C-5**), 104.6 (**C-4a**), 125.3 (**C-H_a**), 128.4 (*ipso*-C), 131.8 (**C-H_b**), 141.2 (*para*-C), 138.5 (**C-4**), 154.6 (**C-6**), 159.1 (**C-2**), 172.3 (**C-7a**).

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

13

General Procedure for the preparation of 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-alkylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one analogues

To a stirred solution of 5-iodo-2'-deoxyuridine (800 mg, 2.26 mmol) in anhydrous dimethylformamide (8 ml), was added diisopropylethylamine (584 mg, 0.8 ml, 4.52 mmol), the 4-n-alkyl-phenylacetylene (6.76 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (0) (261 mg, 0.266 mmol) and copper (I) iodide (86 mg, 0.452 mmol). The mixture was stirred for 18 hours, at room temperature, under a nitrogen atmosphere, after which time tic (ethyl acetate / methanol 9:1), showed complete conversion of the starting material. Copper (I) iodide (80 mg, 0.40 mmol), triethylamine (15 ml) and methanol (20 ml) were then added to the mixture, which was subsequently refluxed for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was dissolved in dichloromethane and methanol (1:1) (6 ml), whereupon an excess of Amberlite IRA-400 (HCO₃⁻ form) was added and stirred for 30 minutes. The resin was filtered and washed with methanol, and the combined filtrate was evaporated to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography (Initial eluent : ethyl acetate, followed by : ethyl acetate / methanol (9:1)). The appropriate fractions were combined, where the solvent was removed *in vacuo*, to give the pure product.

20

25

30

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

14

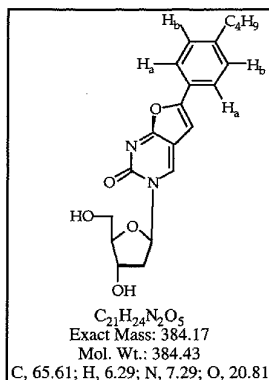
Example 2**Preparation of 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**

5

10

15

20



The above general procedure was carried out using 4-n-butyl-phenylacetylene (1.072 g, 6.76 mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (140 mg, 16 %), after purification by column chromatography.

- 25 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, ²J = 6.15 Hz, **H-1'**), 5.37 (1H, d, ²J = 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, **α-CH₂**), 2.31 and 2.12 (2H, m, **2-H'a** and **2-H'b**), 1.62 (4H, m, **CH₂**), 0.87 (3H, t, ³J = 6.9 Hz, **CH₃**). ¹³C-NMR
- 30 (*d*₆-DMSO; 75 MHz): 13.2 (**CH₃**), 20.1, 22.3, 27.9 (**C₄H₉**), 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-H_b**), 128.4 (*ipso*-**C**), 131.8 (**C-H_a**), 141.2 (*para*-**C**), 138.5 (**C-4**), 154.6 (**C-6**), 159.1 (**C-2**), 170.9 (**C-7a**).

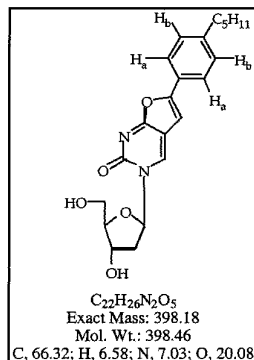
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

15

Example 3

Preparation of 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one



5

The above general procedure was carried out using 4-n-pentyl-phenylacetylene (1.15 g, 6.76 mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (137 mg, 15 %), after purification by column chromatography.

10

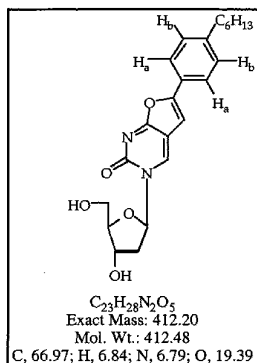
¹H-NMR (*d*₆-DMSO; 300 MHz): 8.81 (1H, s, **H-4**), 7.51 (2H, **H_a**) - 7.35 (2H, **H_b**) (AB system, ³J = 7.89 Hz, ⁴J = 2.3 Hz), 7.18 (1H, s, **H-5**), 6.23 (1H, dd, ²J = 6.15 Hz, **H-1'**), 5.37 (1H, d, ³J = 4.0 Hz, **3'-OH**), 5.31 (1H, t, ³J = 5.01 Hz, **5'-OH**), 4.34 (1H, m, **H-3'**), 3.79 (1H, m, **H-4'**), 3.41 (2H, m, **H-5'**), 2.67 (2H, t, ³J = 6.9 Hz, **α-CH₂**), 2.34 and 2.14 (2H, m, **2-H'a** and **2-H'b**), 1.67 (2H, m, **CH₂**), 1.51-1.32 (4H, m, **CH₂**), 0.84 (3H, t, ³J = 6.9 Hz, **CH₃**). ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO; 75 MHz): 13.2 (**CH₃**), 20.1, 22.3, 27.9, 28.4, (**C_{H₂}**), 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-H_a**), 127.4 (*ipso*-C), 131.8 (**C-H_b**), 138.5 (**C-4**), 141.3 (*para*-C), 154.6 (**C-6**), 161.1 (**C-2**), 170.9 (**C-7a**).

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

16

Example 4**Preparation of 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**

5

The above general procedure was carried out using 4-n-hexyl-phenylacetylene (1.25 g, 6.76 mmol), which gave 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (124 mg, 13 %), after purification by column chromatography.

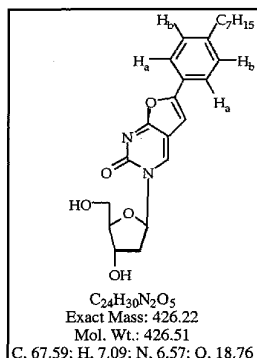
1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.85 (1H, s, **H-4**), 7.53 (2H, **H_a**) - 7.29 (2H, **H_b**) (AB system, $^3J = 7.89$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz), 7.23 (1H, s, **H-5**), 6.24 (1H, dd, $^3J = 6.15$ Hz, **H-1'**), 5.58 (1H, d, $^3J = 4.0$ Hz, **3'-OH**), 5.29 (1H, t, $^3J = 5.01$ Hz, **5'-OH**), 4.54 (1H, m, **H-3'**), 3.79 (1H, m, **H-4'**), 3.51 (2H, m, **H-5'**), 2.72 (2H, t, $^3J = 6.9$ Hz, α -**CH₂**), 2.31 and 2.10 (2H, m, **2-H'a** and **2-H'b**), 1.62 (2H, m, **CH₂**), 1.42-1.22 (6H, m, **CH₂**), 0.87 (3H, t, $^3J = 6.9$ Hz, **CH₃**). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (**CH₃**), 20.1, 22.3, 27.9, 29.5, 30.2 (**C₂H₁₀**), 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_a**), 126.4 (*ipso*-C), 129.3 (**C-H_b**), 138.5 (**C-4**), 141.2 (*para*-C), 154.6 (**C-6**), 160.9 (**C-2**), 171.3 (**C-7a**).

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

17

Example 5**Preparation of 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**

5

The above general procedure was carried out using 4-n-heptyl-phenylacetylene (1.25 g, 6.76 mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (129 mg, 13 %), after purification by column chromatography.

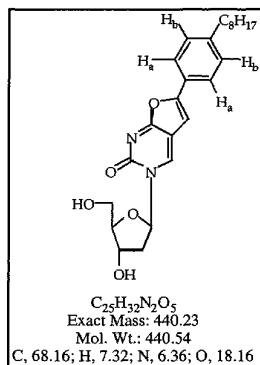
- 10 1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.91 (1H, s, **H-4**), 7.62 (2H, **H_a**) - 7.35 (2H, **H_b**) (AB system, $^3J = 7.89$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz), 7.26 (1H, s, **H-5**), 6.28 (1H, dd, $^3J = 6.17$ Hz, **H-1'**), 5.62 (1H, d, $^3J = 4.1$ Hz, **3'-OH**), 5.32 (1H, t, $^3J = 5.12$ Hz, **5'-OH**), 4.52 (1H, m, **H-3'**), 3.81 (1H, m, **H-4'**), 3.62 (2H, m, **H-5'**), 2.71 (2H, t, $^3J = 6.9$ Hz, **α-CH₂**), 2.35 and 2.14 (2H, m, **2-H'a** and **2-H'b**), 1.59 (2H, m, **CH₂**), 1.48-1.21 (8H, m, **CH₂**), 0.82 (3H, t, $^3J =$
- 15 6.9 Hz, **CH₃**). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (**CH₃**), 20.1, 22.3, 27.9, 28.5, 29.5, 30.2 (**C₄H₉**), 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_a**), 126.2 (*ipso*-C), 129.3 (**C-H_b**), 138.2(**C-4**), 144.2 (*para*-C), 154.6 (**C-6**), 160.7 (**C-2**), 170.6 (**C-7a**).

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

18

Example 6**Preparation of 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**

5

The above general procedure was carried out using 4-n-octyl-phenylacetylene (1.45 g, 6.76 mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (111 mg, 11 %), after purification by column chromatography.

- 10 1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.92 (1H, s, H-4), 7.61 (2H, H_a) - 7.33 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz), 7.25 (1H, s, H-5), 6.21 (1H, dd, $^3J = 6.19$ Hz, H-1'), 5.59 (1H, d, $^3J = 4.1$ Hz, 3'-OH), 5.272 (1H, t, $^3J = 5.12$ 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, $^3J = 6.9$ Hz, α-CH₂), 2.34 and 2.13 (2H, m, 2-H^a and 2-H^b), 1.61 (2H, m, CH₂), 1.51-1.19 (10H, m, CH₂), 0.82 (3H, t, $^3J =$
- 15 6.9 Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO; 75 MHz): 13.2 (CH₃), 20.1, 21.39, 22.3, 27.9, 28.5, 29.5, 30.2 (C-H_{1a}), 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_a), 126.2 (*ipso*-C), 129.3 (C-H_b), 138.2(C-4), 144.2 (*para*-C), 154.2 (C-6), 160.7 (C-2), 171.6 (C-7a).

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

19

Examples 7 to 10 and 13

The above general procedure was carried out using the appropriate starting materials to produce each of the following respective compounds:

5

Example 7: 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(phenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one

Example 8: 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one

10

Example 9: 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one

Example 10: 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one.

15

Example 13: 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-phenylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one.

20

General Procedure for the preparation of 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-alkoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one and 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-halophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one analogues

25

To a stirred solution of 5-iodo-2'-deoxyuridine (800mg, 2.26mmol) in anhydrous dimethylformamide (8ml), was added diisopropylethylamine (584mg, 0.8ml, 4.52mmol), the 4-n-alkoxy-phenylacetylene or 4-n-halo-phenylacetylene (6.76mmol),

30 *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium(0) (261mg, 0.266mmol) and copper (I) iodide

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

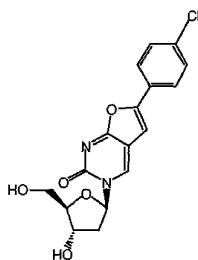
20

(86mg, 0.452mmol). The mixture was stirred for 18 hours, at room temperature, under a nitrogen atmosphere, after which time tlc (ethyl acetate / methanol 9:1), showed complete conversion of the starting material. Copper (I) iodide (80mg, 0.40mmol), triethylamine (15ml) and methanol (20ml) were then added to the mixture, which was subsequently
5 refluxed for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, and the resulting residue was dissolved in dichloromethane and methanol (1:1) (6ml), and an excess of Amberlite IRA-400 (HCO₃⁻ form) was added and stirred for 30 minutes. The resin was filtered and washed with methanol, and the combined filtrate was evaporated to dryness. The crude product was purified by flash column chromatography (initial eluent:
10 ethyl acetate, followed by ethyl acetate / methanol (9:1). The appropriate fractions were combined and the solvent removed *in vacuo*, to give the pure product.

Example 11

15

3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one



The procedure was carried out using 4-chlorophenylacetylene (0.92g, 6.76mmol), which
20 gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorophenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (474mg, 58%), after purification by column chromatography.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

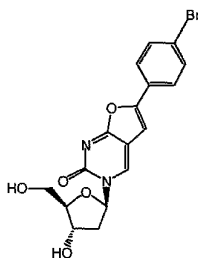
21

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz): 8.91 (1H, s, H-4), 7.88 (2H, H_a) – 7.57 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, $H1'$), 5.35 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.24 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 3.95 (1H, m, H-4), 3.70 (2H, m, H-5'), 2.41 and 2.13 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b). $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 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^+) *m/e* 385 (MNa^+ , 100%), 269 (baseNa^+ ,

10

Example 12

3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one



15

The procedure was carried out using 4-bromophenylacetylene (1.22g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-bromophenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (174mg, 19%), after purification by column chromatography.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz): 8.88 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.66 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, s, H-5), 6.14 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, $H1'$), 5.31 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.19 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.65 (1H, m, H-3'), 3.92 (1H,

20

WO 01/83501

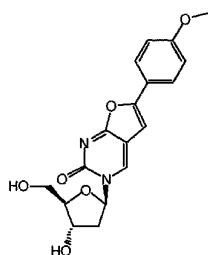
PCT/GB01/01694

22

m, H-4), 3.67 (2H, m, H-5'), 2.48 and 2.19 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b). ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 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⁺) *m/e* 429 (MNa⁺, 100%), 431 (MNa⁺, 100%), 313 (baseNa⁺, 25%), 315 (baseNa⁺, 25%). Accurate mass: C₁₇H₁₅N₂O₅⁷⁹BrNa requires: 429.0062; found: 429.0061; C₁₇H₁₅N₂O₅⁸¹BrNa requires 431.0042; found: 431.0052. Found: C, 49.89%; H, 3.88%; N, 6.63%. C₁₇H₁₅BrN₂O₅ · 0.5H₂O requires: C, 49.04%; H, 3.88%, N, 6.73%.

10 **Example 14**

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



15 The procedure was carried out using 4-methoxyphenylacetylene (0.893g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methoxyphenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (353mg, 43%), after purification by column chromatography.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

23

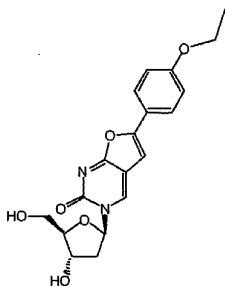
¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz): 8.81 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) – 7.12 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.06 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.32 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.20 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.05 (1H, m, H-3'), 3.93 (1H, m, H-4'), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.39 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b).

5 ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 41.6 (C-2'), 55.7 (OCH₃), 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⁺) *m/e* 381 (MNa⁺, 100%), 265 (baseNa⁺, 20%), Accurate mass: C₁₈H₁₈N₂O₆Na requires: 381.1063; found: 381.1069; Found: C, 59.83%; H, 5.29%; N, 7.83%. C₁₈H₁₈N₂O₆ requires: C,

10 60.33%; H, 5.06%, N, 7.82%.

Example 15

15 **3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one**



The procedure was carried out using 4-ethoxyphenylacetylene (0.988g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (256mg, 30%), after purification by column chromatography.

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

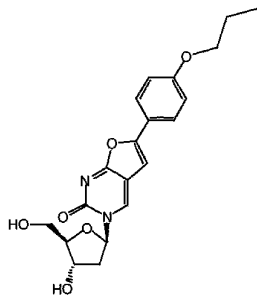
24

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) – 7.11 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.06 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.32 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.20 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.08 (2H, q, OCH₂), 3.92 (1H, m, H-4), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.40 and 2.09 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.35 (3H, t, CH₃) ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 14.9 (CH₃), 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 63.7 (OCH₂), 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⁺) m/e 395 (MNa⁺, 100%), 279 (baseNa⁺, 20%). Accurate mass: C₁₉H₂₀N₂O₆Na requires: 395.1219; found: 395.1216. Found: C, 60.97%; H, 5.67%; N, 7.29%. C₁₉H₂₀N₂O₆ requires: C, 61.28%; H, 5.41%, N, 7.52%

Example 16

15

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



The procedure was carried out using 4-n-propoxyphenylacetylene (1.08g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propoxyphenylacetylene)-2,3-

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

25

dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (552mg, 59%), after purification by column chromatography.

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.12 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.07 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.19 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.00 (2H, t, OCH₂), 3.98 (1H, m, H-4'), 3.67 (2H, m, H-5'), 2.40 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.80 (2H, m, CH₂), 1.03 (3H, t, CH₃) ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 10.7 (CH₃), 22.3 (CH₂), 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 69.5 (OCH₂), 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-7a). MS (ES⁺) *m/e* 409 (MNa⁺, 100%), 293 (baseNa⁺, 25%). Accurate mass: C₂₀H₂₂N₂O₆Na requires: 409.1376; found: 409.1374; Found: C, 61.97%; H, 5.67%; N, 7.29%. C₁₉H₂₀N₂O₆ requires: C, 62.17%; H, 5.74%, N, 7.25%.

15

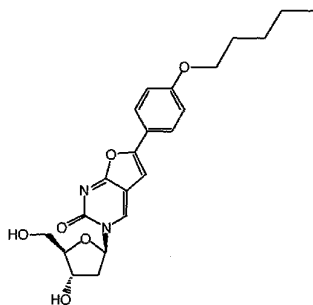
Example 17

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

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

26



The procedure was carried out using 4-n-pentoxyphenylacetylene (1.27g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentoxyphenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (503mg, 53%), after purification by column chromatography.

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz); 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) – 7.07 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.04 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31 (1H, d, ³J = 4.1Hz, 3'-OH), 5.19 (1H, t, ³J = 5.12Hz, 5'-OH), 4.27 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H, 10 t, OCH₂), 3.93 (1H, m, H-4), 3.69 (2H, m, H-5'), 2.39 and 2.13 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.73 (2H, m, CH₂), 1.38 (4H, m, 2CH₂), 0.91 (3H, t, CH₃). ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 14.3 (CH₃), 22.2 (CH₂CH₃), 28.0 (CH₂CH₂CH₃), 28.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃) 41.6 (C-2'), 61.0 (C-5'), 68.0 (OCH₂), 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-15 2), 171.4 (C-7a). MS (ES⁺) m/e 437 (MNa⁺, 100%), 321 (baseNa⁺, 20%). Accurate mass: C₂₂H₂₆N₂O₆Na requires: 437.1689; found: 437.1695. Found: C, 60.07%; H, 6.63%; N, 6.27%. C₂₂H₂₆N₂O₆ · 1.5H₂O requires: C, 59.85%; H, 6.62%, N, 6.35%.

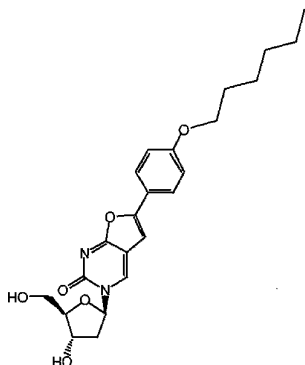
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

27

Example 18

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



5

The procedure was carried out using 4-n-hexoxyphenylacetylene (1.37g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexoxyphenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (540mg, 55%), after purification by column chromatography.

10

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300MHz): 8.80 (1H, s, H-4), 7.77 (2H, H_a) - 7.11 (2H, H_b) (AB system, $^3J = 7.89\text{Hz}$, $^4J = 2.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, $^3J = 6.17\text{Hz}$, $H1'$), 5.31 (1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.19 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H, t, OCH_2), 3.94 (1H, m, H-4), 3.70 (2H, m, H-5'), 2.41 and 2.12 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b),
 15 1.73 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.43 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.32 (4H, m, 2 CH_2), 0.89 (3H, t, CH_3). $^{13}\text{CNMR}$ (d_6 -DMSO; 75MHz): 14.3 (CH_3), 22.4 (CH_2CH_3), 25.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.6 (C-2'), 60.9 (C-5'), 68.0

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

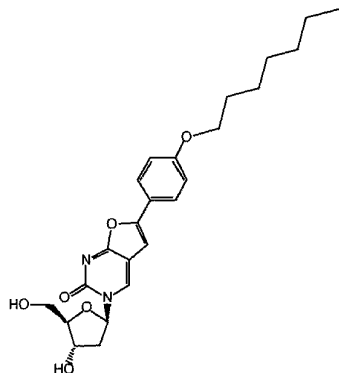
28

(OCH₂), 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⁺) *m/e* 451 (MNa⁺, 100%), 335 (baseNa⁺, 10%). Accurate mass: C₂₃H₂₈N₂O₆Na requires: 451.1845; found: 451.1843. Found: C, 64.28%; H, 6.74%; N, 6.35%. C₂₃H₂₈N₂O₆ requires: C, 64.47%; H, 6.59%, N, 6.54%.

Example 19

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

10



The procedure was carried out using 4-n-heptoxyphenylacetylene (1.46g, 6.76mmol), which gave 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptoxyphenylacetylene)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one (193mg,19%), after purification by column chromatography.

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300MHz): 8.80 (1H, s, H-4), 7.78 (2H, H_a) - 7.11 (2H, H_b) (AB system, ³J = 7.89Hz, ⁴J = 2.3Hz), 7.07 (1H, s, H-5), 6.20 (1H, dd, ³J = 6.17Hz, H1'), 5.31

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

29

(1H, d, $^3J = 4.1\text{Hz}$, 3'-OH), 5.19 (1H, t, $^3J = 5.12\text{Hz}$, 5'-OH), 4.26 (1H, m, H-3'), 4.02 (2H, t, OCH₂), 4.00 (1H, m, H-4'), 3.92 (2H, m, H-5'), 2.51 and 2.09 (2H, m, 2-H'a and 2-H'b), 1.73 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.33 (8H, m, 4CH₂), 0.87 (3H, t, CH₃). ¹³CNMR (d₆-DMSO; 75MHz): 14.3 (CH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 25.8 (CH₂CH₂CH₃), 28.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 33.7 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 41.6 (C-2'), 61.2 (C-5'), 68.8 (OCH₂), 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⁺) m/e 465 (MNa⁺, 100%), 349 (baseNa⁺, 10%). Accurate mass: C₂₄H₃₀N₂O₆Na requires: 465.2002; found: 465.2001. Found: C, 62.74%; H, 7.08%; N, 6.06%. C₂₄H₃₀N₂O₆.H₂O requires: C, 62.59%; H, 7.01%, N, 6.08%.

10 10%). Accurate mass: C₁₇H₁₅N₂O₅ClNa requires: 385.0567; found: 385.0575. Found: C, 56.02%; H, 4.39%; N, 7.67%. C₁₇H₁₅ClN₂O₅ requires: C, 56.29%; H, 4.17%, N, 7.72%.

15

Biological activity

The compounds of each the present examples 1 to 19 were tested *in vitro* in tissue culture assays for potent anti-viral action with respect to varicella zoster virus (VZV). The results in terms of EC₅₀, which was defined as the drug concentration (in μM) required to reduce virus-induced cytopathicity by 50%, are given in the Table below. The column titles in the table stand for:

R, for compounds embodying the present invention, is Ar as in formula I above.

25

EC₅₀ VZV OKA μM stands for "50% effective concentration" and is the compound concentration required to reduce viral plaque formation after 5 days by 50%, compared to an untreated control, using OKA viral strain.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

30

EC50 VZV YS μM stands for "50% effective concentration" and is the compound concentration required to reduce viral plaque formation after 5 days by 50%, compared to untreated control, using YS viral strain.

- 5 EC50 VZV TK⁻ 07 μM stands for "50% effective concentration" and is the compound concentration required to reduce viral plaque formation after 5 days by 50%, compared to untreated control, using viral strain 07; TK deficient.

- 10 EC50 VZV TK⁻ YS μM stands for "50% effective concentration" and is the compound concentration required to reduce viral plaque formation after 5 days by 50%, compared to untreated control, using viral strain YS; TK deficient.

MCC μM is the minimum cytotoxic concentration to human embryonic lung cells.

- 15 CC50 μM is 50% cytotoxic concentration to human embryonic lung cells.

Further details of the methodology employed can be found in McGuigan *et al.* J. Med. Chem., 1999, 42, 4479-4484.

20

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

31

Table

Example	R	EC50	EC50	EC50	EC50	MCC	CC50
		VZV OKA μM	VZV YS μM	VZV TK- 07 μM	VZV TK- YS μM	μM	μM
7	-C ₆ H ₅	<0.5	<0.5	>200	162	>200	>200
8	-pC ₆ H ₄ -CH ₃	<0.5	<0.5	103	>200	>200	>200
9	-pC ₆ H ₄ -C ₂ H ₅	<0.5	<0.5	>50	>50	200	123
1	-pC ₆ H ₄ -nC ₃ H ₇	0.011	0.009	>50	>20	≥ 50	188
2	-pC ₆ H ₄ -nC ₄ H ₉	0.0032	0.0002	13	>20		
3	-pC ₆ H ₄ -nC ₅ H ₁₁	0.00006	0.00005	>20	>5		
4	-pC ₆ H ₄ -nC ₆ H ₁₃	0.00011	0.00007	>5	>5		
5	-pC ₆ H ₄ -nC ₈ H ₁₇	0.0034	0.0009	>5	>5	5	18
6	-pC ₆ H ₄ -nC ₈ H ₁₇	0.015	0.005	>20	>20	≥ 20	>200
Acyclovir		2.9	1	74	125	>200	>200
BVDU			0.003				
Ex2 WO 98/49177	-nC ₁₀ H ₂₁	0.015	0.008	>50	>50	>50	>50
10	-pC ₆ H ₄ -F	>50	>50	>50	>50	200	171
11	-pC ₆ H ₄ -Cl	0.1	0.08	>20	>20	≥ 20	>200
12	-pC ₆ H ₄ -Br	0.29	0.2	>5	>5	>2	96
13	-pC ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	0.031	0.032	>5	>5	>200	>200
14	-pC ₆ H ₄ -OCH ₃	0.05	0.05	>50	>50	200	>200
15	-pC ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅	0.01	0.01	50	>50	200	>200
16	-pC ₆ H ₄ -OnC ₂ H ₅	0.002	0.002	11	>50	≥ 200	>200
17	-pC ₆ H ₄ -OnC ₃ H ₇	0.002	0.002	3.7	>20	>50	>200
18	-pC ₆ H ₄ -OnC ₄ H ₉	0.002	0.002	>5	>20	>20	>200
19	-pC ₆ H ₄ -OnC ₅ H ₁₁	0.002	0.002	>50	>20	≥ 50	>200

5 As can be seen from the data contained in the above Table, compounds comprising Examples 2 to 5 and 15 to 19 embodying the present invention demonstrate increased

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

32

potency having regard to the known potency of the prior art compounds contained in the Table. Optimum compounds can be seen to those of Examples 2 to 5 and 16 to 19 exemplifying the present invention. Compounds displaying the greatest increase in potency can be seen to be those of Examples 3 and 4 of the present invention.

5

Increased potency of the compounds of the present invention permit effective reduced doses to be administered to a patient in need thereof. Reduced dosage, either in terms of the number of doses required or the quantity required per dose or both, can enhance the convenience to, and hence compliance by, the patient and can permit a commensurate
10 reduction in likely host toxicity and any side effects.

Compounds comprising Examples 1, 6 and 11 to 14 demonstrate comparable potency having regard to the known potency of the prior art compounds contained in the Table.

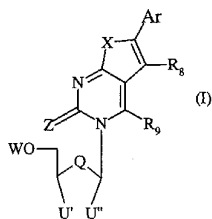
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

33

CLAIMS

1. A compound having the formula:



- 5 wherein

Ar is an, optionally substituted, aromatic ring system, the aromatic ring system comprising one six-membered aromatic ring or two fused six-membered aromatic rings;

- 10 R_8 and R_9 are each independently selected from the group comprising hydrogen, alkyl, cycloalkyl, halogens, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, cyano, alkoxy, aryloxy, thiol, alkylthiol, arylthiol, aryl;

- Q is selected from the group comprising O, S and CY_2 , where Y may be the same or
15 different and is selected from H, alkyl and halogens;

- X is selected from the group comprising O, NH, S, N-alkyl, $(CH_2)_m$ where m is 1 to 10,
and CY_2 where Y may be the same or different and is selected from hydrogen, alkyl and
20 halogens;

- 20

Z is selected from the group comprising O, S, NH, and N-alkyl;

U'' is H and U' is selected from H and CH_2T , or U' and U'' are joined so as to form a ring moiety including Q wherein $U'-U''$ together is respectively selected from the group

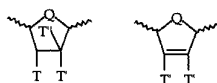
WO 01/83501

PCT/GB01/01694

34

comprising $-CTH-CT''T'''$ - and $-CT=CT-$ and $-CT'=CT'-$, so as to provide ring moieties selected from the group comprising:

5



wherein:

10 T is selected from the group comprising OH, H, halogens, O-alkyl, O-acyl, O-aryl, CN, NH_2 and N_3 ;

T' is selected from the group comprising H and halogens and, where more than one T' is present, they may be the same or different;

15

T'' is selected from the group comprising H and halogens; and

W is selected from the group comprising H, a phosphate group and a pharmacologically acceptable salt, derivative or pro-drug thereof;

20

with the proviso that when T is OAc and T' and T'' are present and are H, Ar is not 4-(2-benzoxazolyl)phenyl.

2. A compound according to claim 1 wherein the aromatic ring system in Ar contains one, two, three or four hetero ring atoms.

25

3. A compound according to claim 1 wherein the aromatic ring system in Ar comprises one six-membered carbocyclic ring.

30 4. A compound according to any one of the preceding claims wherein Ar comprises an aromatic ring system substituted by one or more moieties independently selected from the group comprising H, alkyl, aryl, cycloalkyl, chlorine, bromine, iodine, cyano, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aryloxy, alkylthiol and arylthiol, any alkyl, cycloalkyl

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

35

or aryl groups of which may be substituted by one or more members selected from the group comprising chlorine, bromine, iodine, CN, CO₂alkyl (C₁ to C₆), CONH₂, CONH alkyl (C₁ to C₆), SH, S alkyl (C₁ to C₆) and NO₂.

- 5 5. A compound according to claim 4 wherein the moiety or moieties substituted on the said aromatic ring system comprise one or more, optionally substituted, alkyl or alkoxy moieties wherein the said alkyl or alkoxy moiety or moieties, in total, comprise from 3 to 8 carbon atoms, calculated excluding any substituents that may be present on the said alkyl or alkoxy moiety or moieties.
- 10 6. A compound according to claim 5 wherein the said alkyl or alkoxy moiety or moieties comprise one or more straight chain, saturated alkyl or alkoxy moieties.
7. A compound according to claim 5 or claim 6 wherein the said alkyl or alkoxy
15 moiety or moieties comprise, in total, one or more non-substituted alkyl or alkoxy moieties.
8. A compound according to any one of claims 5 to 7 wherein the said alkyl moiety or moieties comprise, in total, from 4 to 7 carbon atoms, calculated excluding any substituents
20 that may be present on the said alkyl moiety or moieties .
9. A compound according to claim 8 wherein the said alkyl moiety or moieties comprise, in total, from 5 to 6 carbon atoms, calculated excluding any substituents that may be present on the said alkyl moiety or moieties.
- 25 10. A compound according to any one of claims 5 to 9 wherein the said alkyl moiety or moieties is selected from the group comprising C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ and C₈ alkyl moieties and mixtures thereof, preferably from the group comprising C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ and C₈ alkyl moieties and mixtures thereof, and more preferably from the group comprising C₄,
30 C₅, C₆ and C₇ alkyl moieties and mixtures thereof.
11. A compound according to Claim 10 wherein the said alkyl moiety or moieties is selected from the group comprising C₅ and C₆ alkyl moieties and mixtures thereof.

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

36

12. A compound according to any one of claims 5 to 7 wherein the said alkoxy moiety or moieties comprise, in total, from 3 to 7 carbon atoms, calculated excluding any substituents that may be present on the said alkoxy moiety or moieties.
- 5
13. A compound according to any one of claims 5 to 12 wherein the said alkyl or alkoxy moiety comprises one alkyl or one alkoxy moiety.
14. A compound according to any one of the preceding claims wherein the aromatic ring system comprises one six-membered aromatic ring, preferably a carbocyclic aromatic ring, and one substituent, preferably one alkyl or one alkoxy moiety, at the *para* position on the six-membered aromatic ring.
- 10
15. A compound according to Claim 1 selected from the group comprising:
- 15
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-
- 20 one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-one;
- 25 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-butylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-
- 30 one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-*d*]pyrimidin-2-one;

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

37

- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-octylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 5
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(phenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 10
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-bromophenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 15
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-phenylphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 20
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 25
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-propoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;
- 30
- 3-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-(4-n-pentoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;

WO 01/83501

PCT/GB01/01694

38

3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-hexoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one;

3-(2'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-6-(4-n-heptoxyphenyl)-2,3-dihydrofuro-[2,3-d]pyrimidin-2-one; and

mixtures thereof.

16. A method for preparing compounds according to any one of claims 1 to 15 wherein a 5-halo nucleoside analogue is contacted with a terminal alkyne in the presence of a catalyst, or a 5-alkynyl nucleoside is cyclised in the presence of a catalyst.

17. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use in a method of treatment.

15

18. Use of a compound according to any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a viral infection.

19. A method of prophylaxis or treatment of a viral infection comprising administering to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound according to any claims 1 to 15.

20. A compound according to any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or treatment of a viral infection.

25

21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 15 in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

22. A method of preparing a pharmaceutical composition comprising the step of combining a compound according to any one of claims 1 to 15 with a pharmaceutically acceptable excipient.

30

【手続補正書】

【提出日】平成14年4月19日(2002.4.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

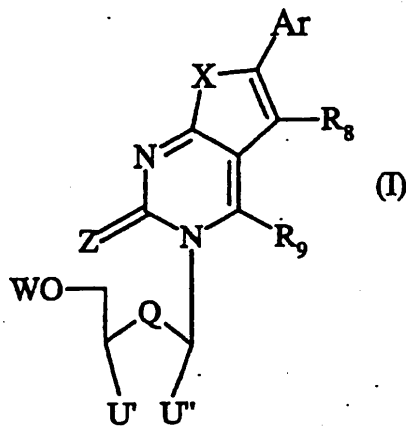
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



(式中

Arは、任意に置換された芳香環系であって、前記芳香環系は1つの6員芳香環又は2つの縮合した6員芳香環を含み；

R₈及びR₉は、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アルキオキシ、アリーロキシ、チオール、アルキルチオール、アリーロチオール、アリールを含む群から選択され；

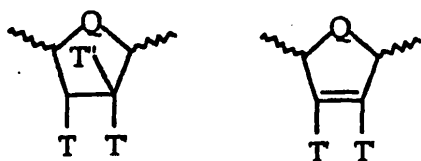
QはO、S、及びCY₂を含む群から選択され、ここでYは同一又は異なりH、アルキル、及びハロゲンから選択され；

XはO、NH、S、N-アルキル、(CH₂)_m(mは1から10)、及びCY₂を含む群から選択され、ここでYは同一又は異なり水素、アルキル、及びハロゲンから選択され；

ZはO、S、NH、及びN-アルキルを含む群から選択され；

U'はHでありU''はH及びCH₂から選択されるか、またはU'及びU''が結合しQを含む環部分を形成しここでU'-U''は合わせてそれぞれ-CTH-CT'T'-及び-CT=CT'-及び-CT'=CT'-を含む群から選択され、それにより；

【化2】



を含む群から選択される環部分を提供し；

ここで；

TはOH、H、ハロゲン、O-アルキル、O-アシル、O-アリール、CN、NH₂及び

N₃ を含む群から選択され；

T' はH及びハロゲンを含む群から選択され、1つより多いT'が存在する場合、それらは同一か又は異なり；

T'' はH及びハロゲンを含む群から選択され；

WはH、ホスフェート基、及び薬理的に許容しうるその塩、誘導体又はプロドラッグを含む群から選択され；

但し：

(1) TがOAcでありT'及びT''が存在しHである場合、Arは4-(2-ベンゾキサゾリル)フェニルでなく；且つ

(2) Q、X及びZがそれぞれOであり、R₈、R₉、T'、T''及びWがそれぞれHでありTがOH又はO-アシルである場合、Arが：

アルキル、アリール、シクロアルキル、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ及びアリールチオを含む群より独立に選択された1つ以上の基により置換された1つの6員炭素環芳香環(アルキル、シクロアルキル又はアリール基は塩素、臭素、ヨウ素、CN、CO₂アルキル(C₁~C₆)、CONH₂、CONHアルキル(C₁~C₆)、SH、Sアルキル(C₁~C₆)及びNO₂を含む群より選択される1つ以上のものにより置換されていてもよい)；1つ、2つ、3つ又は4つのヘテロ原子を含み任意に置換されていてもよい1つの6員芳香環系；又は

任意に置換されていてもよい2つの縮合した6員芳香環である。)を有する化合物。

【請求項2】

Ar中の前記芳香環系が、1つ、2つ、3つ又は4つのヘテロ環原子を含む請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Ar中の前記芳香環系が、1つの6員炭素環を含む請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Arが芳香環系を含み、前記芳香環系は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオール及びアリールチオールを含む群から独立に選択される1つ以上の基により置換され、これらのアルキル、シクロアルキル又はアリール基は、塩素、臭素、ヨウ素、CN、CO₂アルキル(C₁~C₆)、CONH₂、CONHアルキル(C₁~C₆)、SH、Sアルキル(C₁~C₆)およびNO₂を含む群から選択される1つ以上のもので置換されていてもよい、前記請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

前記芳香環系上に置換された前記基が、1つ以上の、任意に置換された、アルキル又はアルコキシ部分を含み、前記アルキル又はアルコキシ部分は、合計で、前記アルキル又はアルコキシ部分上に存在しうる置換基を除外して計算して3~8の炭素原子を含む、前記請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、1つ以上の直鎖の飽和アルキル又はアルコキシ部分を含む請求項5記載の化合物。

【請求項7】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、合計で、1つ以上の非置換アルキル又はアルコキシ部分を含む請求項5又は請求項6記載の化合物。

【請求項8】

前記アルキル部分が、合計で、前記アルキル部分上に存在しうる置換基を除外して計算して4~7の炭素原子を含む請求項5~7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

前記アルキル部分が、合計で、前記アルキル部分上に存在しうる置換基を除外して計算して5~6の炭素原子を含む請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

前記アルキル部分が、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群、好ましくはC₃、C₄、C₅、C₆、C₇及びC₈アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群、より好ましくはC₄、C₅、C₆及びC₇アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群より選択される請求項5～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 11】

前記アルキル部分がC₅及びC₆アルキル部分並びにこれらの混合物を含む群から選択される請求項10記載の化合物。

【請求項 12】

前記アルコキシ部分が、合計で、前記アルコキシ部分上に存在しうる置換基を除外して計算して3～7の炭素原子を含む請求項5～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 13】

前記アルキル又はアルコキシ部分が、1つのアルキル又は1つのアルコキシ部分を含む請求項5～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 14】

前記芳香環系が、1つの6員芳香環、好ましくは炭素環芳香環、及び前記6員芳香環のパラ位に1つの置換基、好ましくは1つのアルキル又は1つのアルコキシ部分を含む前記請求項のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 15】

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロピルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ブチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペンチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキシルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - オクチルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ; 及び
 これらの混合物を含む群より選択される請求項1記載の化合物。

【請求項 16】

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - ブロモフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - フェニルフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;
 3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - プロポキシフェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロフロ - [2, 3 - d]ピリミジン - 2 - オン ;

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ペントキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘキソキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;

3 - (2' - デオキシ - D - リボフラノシル) - 6 - (4 - n - ヘプトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ - [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - オン ;

これらの混合物 ; 及び

これらと請求項 15 記載のいずれかの化合物との混合物を含む群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、5 - ハロヌクレオシド類を末端アルキンと触媒の存在下で接触させるか、又は 5 - アルキニルヌクレオシドを触媒の存在下で環化させる方法。

【請求項 18】

治療の方法における使用のための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物。

【請求項 19】

ウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物の使用。

【請求項 20】

ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療が必要な患者に、有効用量の、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物を投与することを含む方法。

【請求項 21】

ウイルス感染の予防又は治療における使用のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物を、薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の、又は但し書き (2) を除いて請求項 1 に規定される化合物を、薬剤学的に許容しうる賦形剤と合わせる工程を含む薬剤組成物の調製方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/01694
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H19/04 C07H19/06 A61K31/70 C07D307/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CRISP G T ET AL: "PALLADIUM-CATALYZED COUPLING OF TERMINAL ALKYNES WITH 5-(TRIFLUOROMETHANESULFONYLOXY) PYRIMIDINE NUCLEOSIDES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 58, no. 24, 1993, pages 6614-6619, XP002069922 ISSN: 0022-3263 cited in the application * cpds 2-8 of Table II, page 6616 * * cpds 5 and 7 of Table III, page 6616 * page 6614, right-hand column, line 7-26 --- -/--	1,15,16
Y		1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 September 2001		Date of mailing of the international search report 26/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gohlke, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/01694
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KERR, CHARLES E. ET AL: "Synthesis of N,N-dialkylaniline-2'-deoxyuridine conjugates for DNA-mediated electron transfer studies" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES NUCLEIC ACIDS (2000), 19(5 & 6), 851-866 , 2000, XP001021046 * compound 11 page 856 *	1-10
Y	WO 98 49177 A (BALZARINI JAN ;CLERCQ ERIK DE (BE); YARNOLD CHRISTOPHER (GB); JONE) 5 November 1998 (1998-11-05) cited in the application the whole document	1-22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 26, 28 June 1999 (1999-06-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 352490, MALAKHOVA, E. V. ET AL: "Reagents for introducing a fluorescent deoxyuridine 2-phenylbenzoxazole derivative into oligonucleotides" XP001021058 cited in the application abstract	1-10
A	& BIOORG. KHIM. (1998), 24(9), 688-695 , 1998, XP001012805 * compound (VII) page 689 *	1-10
A	MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Potent and Selective Inhibition of Varicella -Zoster Virus (VZV) by Nucleoside Analogues with an Unusual Bicyclic Base" J. MED. CHEM. (1999), 42(22), 4479-4484 , 1999, XP002177282 the whole document	1-22
A	WO 96 29336 A (MEDICAL RES COUNCIL ;UNIV CARDIFF (GB); REGA FOUNDATION (BE); MCGU) 26 September 1996 (1996-09-26) masked monophosphate nucleoside analogues as prodrugs are disclosed. abstract; claims	1-22
X,P	BRANCALE, A. ET AL: "Synthesis and anti-varicella -zoster virus activity of some nove bicyclic nucleoside inhibitors: effect of enhanced aqueous solubility" ANTIVIRAL CHEM. CHEMOTHER. (2000), 11(6), 383-393 , 2000, XP001018125 the whole document and in particular last paragraph of document	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/01694
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Highly Potent and Selective Inhibition of Varicella -Zoster Virus by Bicyclic Furopyrimidine Nucleosides Bearing an Aryl Side Chain" J. MED. CHEM. (2000), 43(26), 4993-4997 , 2000, XP002177283 the whole document -----	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 01/01694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9849177 A	05-11-1998	AU 7219398 A EP 0980377 A	24-11-1998 23-02-2000
WO 9629336 A	26-09-1996	AU 707196 B AU 5009496 A CA 2215190 A EP 0820461 A JP 11506419 T NZ 303711 A	08-07-1999 08-10-1996 26-09-1996 28-01-1998 08-06-1999 25-02-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 マックギーガン, クリストファー
イギリス国カーディフ・シーエフ4・2イーエイチ, ホイットチャーチ, アルフリーダ・ロード・
2

(72)発明者 バルザリーニ, ヤン
ベルギー国エヴァリー・ペー - 3 0 0 1, カペルドリーフ・2 0

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD03 LL02
4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 MA01 MA04 NA14 ZB33
4H039 CA42 CH10