



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 01 223 T2 2004.09.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 280 813 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 01 223.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/02004**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 928 079.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/085749**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **15.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.02.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.09.2004**

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

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

(30) Unionspriorität:

**0011203 09.05.2000 GB**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**MCGUIGAN, Christopher, Whitchurch, Cardiff CF4  
2EH, GB; BALZARINI, Jan, B-3001 Heverlee, BE;  
DE CLERCQ, Erik, B-3360 Lovenjoel, BE**

(54) Bezeichnung: **ANTIVIRALE PYRIMIDIN NUCLEOSIDE DERIVATE**

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

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

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Klasse von Nucleosidanaloga und deren Verwendung in der Prophylaxe und Behandlung einer Virusinfektion, beispielsweise durch den Zytomegalievirus (CMV). Der Zytomegalievirus ist das aetiologische Mittel in der CMV Retinitis und anderen Virusinfektionen, der eine ziemlich starke Erkrankung und Leiden beim Menschen verursachen kann.

[0002] Es gab ein beachtliches Interesse in der Entwicklung von 5-substituierten Pyrimidindesoxynucleosiden als mutmaßliche antivirale Mittel.

[0003] Die WO 98/49177 beschreibt eine Klasse von 5-substituierten Pyrimidindesoxynucleosiden, die antivirale Aktivität zeigen. Ein Vertreter der offenbarten Klasse von Verbindungen ist 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6-decyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on, von der in der WO 98/49177 gesagt wird, dass sie starke anti-Varicella Zoster Virus-(VZV) Aktivität zeigt. Die Verbindung 6-(9-Chlorononyl)-3-(4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on ist ebenfalls in der WO 98/49177 beschrieben und soll anti-CMV Aktivität zeigen.

[0004] J. Med. Chem. 1999, 42, 4479, C. McGuigan, C. J. Yarnold, G. Jones, S. Velazquez, N. Barucki, A. Brancale, G. Andrei, R. Snoeck, E. de Clercq und J. Balzarini beschreibt eine Reihe von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on-Verbindungen, die an der 6-Position mit Alkyleinheiten mit einer von C5 bis C12 variierenden Kettenlänge substituiert sind. Dieselben Verbindungen sollen nach weiterer Bewertung bei 100 μM eine vollständige Abwesenheit antiviraler Aktivität gegen CMV anzeigen.

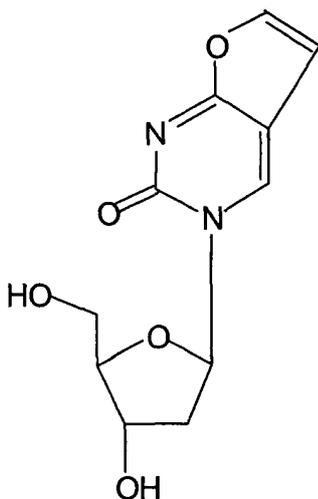
[0005] Tetrahedron Letters, 22, 421, 1981, M. J. Robins und P. J. Barr beschreibt ein Verfahren zur Kopplung endständiger Alkine mit geschützten 5-Ioduracilnucleotiden in Gegenwart eines Katalysators, woraus sich die entsprechenden 5-(Alkin-1-yl)uracilnucleoside ergaben.

[0006] J. Med. Chem. 26, 661, 1983, E. de Clercq, J. Descamps, J. Balzarini, J. Giziwicz, P. J. Barr und M. J. Robins beschreibt ein katalytisches Verfahren zur Kopplung endständiger Alkine mit 5-Iod-1-(2,3,5-tri-O-p-Toluyl-β-D-arabinofuranosyl)uracil und 5-Iod-3',5'-di-O-p-toluyl-2'-desoxyuridin. Ein cyclisiertes Nebenprodukt mit Methylsubstitution an der 6-Position wurde isoliert und spektroskopisch charakterisiert.

[0007] J. Org. Chem. 48, 1854, 1983, M. J. Robins und P. J. Barr beschreibt die katalytische Kopplung terminaler Alkine mit 5-Iod-1-methyluracil und 5-Ioduracilnucleotiden, die als deren p-Toluylester geschützt sind. Der Artikel beschreibt ebenfalls die Umwandlung von 5-Hexinyl-2'-desoxyuridin zu cyclisiertem 6-n-Butyl-3-(2-desoxy-β-D-erythropentofuranosyl)furano[2,3-d]pyrimidin-2-on.

[0008] Tetrahedron Letters 29, 5221, 1988, K. A. Cruickshank und D. L. Stockwell beschreibt die katalytische Kondensation von 5'-Dimethoxytrityl-5-iod-2'-desoxyuridin mit N-trifluoracetylpropargylamin und nachfolgende Umwandlung zu dem 3'-Phosphoramidit.

[0009] J. Heterocyclic Chem. 28, 1917, 1991, R. Kumar, E. E. Knaus und L. I. Wiebe beschreibt eine Reaktion unter Verwendung von 5-(1-Fluor-2-bromethyl)-3',5'-di-O-acetyl-2'-desoxyuridin und Herstellung einer Verbindung mit der Formel:

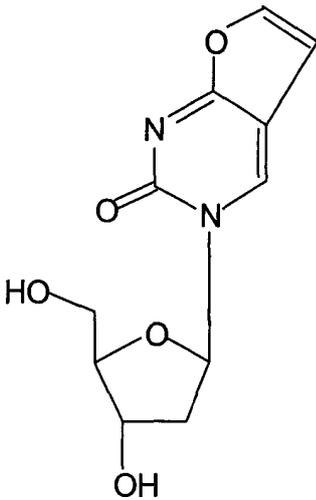


[0010] J. Org. Chem. 1993, 58, 6614, G. T. Crisp und B. L. Flynn beschreibt Palladium katalysierte Kopplungen endständiger Alkine mit einer Vielfalt von Oxyuridinen. Eine beschriebene Kopplung ist die zwischen 5-Ethinyl-2'-desoxyuridin und einer Reihe fluorierter Arylverbindungen.

[0011] Nucleic Acids Research 1996, 24, 2470, J. Woo, R. B. Meyer und H. B. Gamper beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(3H)-on.

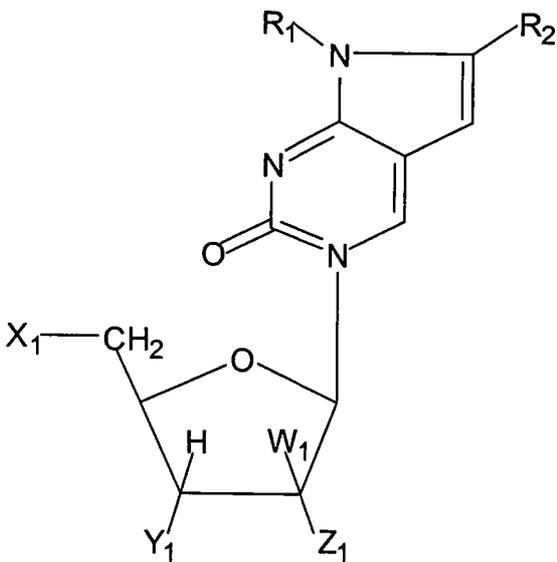
[0012] Can. J. Chem. 74, 1609, 1996, R. Kumar, L. I. Wiebe, E. E. Knaus beschreibt eine Reihe von Desoxy-

uridinverbindungen und deren verschiedene antivirale Aktivität. Es wurde festgestellt, dass eine Verbindung mit der Formel



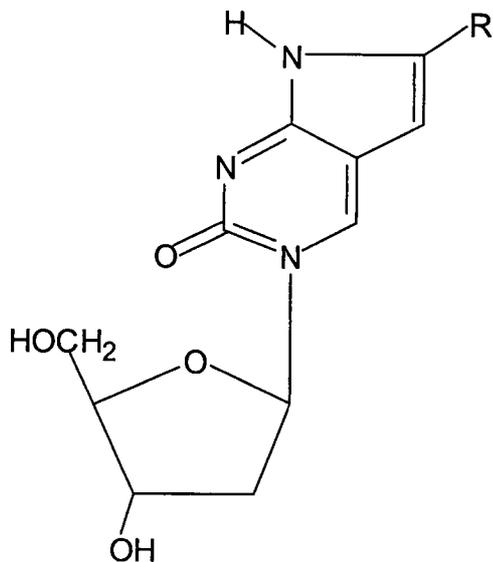
in den in vitro Assays gegen HSV-1, HSV-2, VZV und CMV inaktiv ist.

[0013] Die JP 62255499 (Teijin Ltd) beschreibt die Herstellung fluoreszierender Nucleoside oder Nucleotide und deren Verwendung für DNA-Hybridisierungssonden. Die beschriebenen Verbindungen weisen die allgemeine Formel



auf, wobei  $X_1$  und  $Y_1$   $\text{HO}[\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}]_n$  sind,  $Z_1$  H oder  $\text{HO}[\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}]_m$  ist, mit  $m$  und  $n = 0$  bis 3,  $W_1$  H oder HO und  $R_1$  und  $R_2$  H oder  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_{10}$ -Alkyl sind.

[0014] Nippon Kagaku Kaishi 7, 1214, 1987 beschreibt die Synthese von fluoreszierenden Dodecadesoxyribonucleotiden mit der allgemeinen Formel

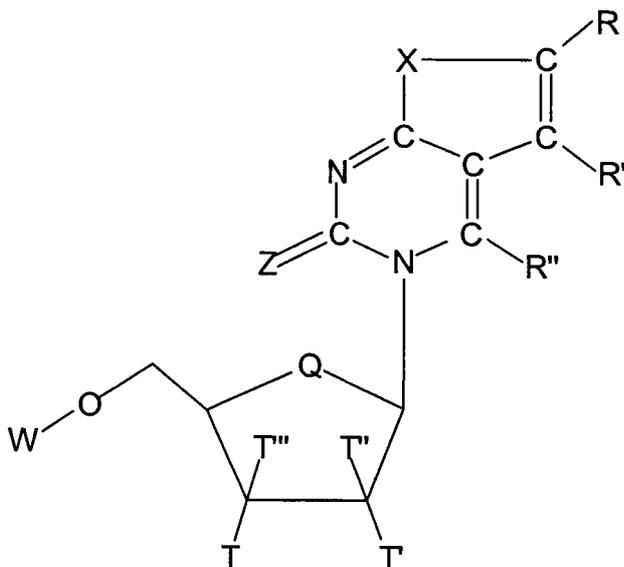


wobei R H oder Butyl sein kann.

[0015] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine neuartige Klasse von Nucleosidanaloga zur Verfügung zu stellen.

[0016] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine neuartige Klasse von Nucleosidanaloga zur therapeutischen Verwendung in der Prophylaxe und Behandlung einer Virusinfektion, beispielsweise durch den Zytomegalievirus, zur Verfügung zu stellen.

[0017] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung mit der folgenden Formel 1 zur Verfügung gestellt



worin

R aus der Gruppe, umfassend, gegebenenfalls substituiert, C<sub>5</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkyl und gegebenenfalls substituiert, C<sub>5</sub>- bis C<sub>20</sub>-Cycloalkyl, ausgewählt ist,

R' aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Halogene, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro, Cyano, Alkyloxy, Aryloxy, Thiol, Alkylthiol, Arylthiol und Aryl ausgewählt ist,

R'' aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Halogene, Alkyloxy, Aryloxy und Aryl ausgewählt ist,

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

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

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

T aus der Gruppe, umfassend H, Halogene, Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

T' aus der Gruppe, umfassend H, Halogene, O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

oder T und T'' zusammen eine Brücke bilden, die aus der Gruppe, umfassend -O-, -NH- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p

eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, ausgewählt ist,

T'' aus der Gruppe, umfassend H, OH, Halogene, N<sub>3</sub> und CN ausgewählt ist,

T''' aus der Gruppe, umfassend N, OH, Halogene, N<sub>3</sub> und CN ausgewählt ist,

oder T'' und T''' zusammen eine Brücke bilden, die aus der Gruppe, umfassend -O-, -NH- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, ausgewählt ist,

oder T und T''' zusammen =CH<sub>2</sub> bilden, und

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

[0018] Wesentlich für die vorliegende Klasse von Verbindungen ist das Vorhandensein einer gesättigten -CTT'''-CT'T''-Bindung, in der T nicht OH, gegenüberliegend von Q in dem Q-enthaltenden fünfgliedrigen Ring, ist. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind daher Didesoxyverbindungen. T ist vorzugsweise H. Bevorzugter ist jedes von T, T', T'' und T''' H. Überraschenderweise können die Mitglieder der vorliegenden Klasse von Verbindungen starke antivirale Aktivität gegen CMV, jedoch nicht gegen VZV zeigen.

[0019] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stehen daher im direkten Gegensatz zu den 2'-Desoxyverbindungen, wie sie in dem vorstehend erwähnten Literaturverweis J. Med. Chem. 1999, 42, 4479 beschrieben sind, dessen Verbindungen aus dem Stand der Technik eine starke nützliche Aktivität gegen VZV, jedoch nicht gegen CMV zeigen.

[0020] Die Mitglieder der vorliegenden Klasse von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können überdies eine wirksame anti-CMV Aktivität bei Toxizitätsgehalten zeigen, die mit der Verwendung der Verbindungen als ein einem Patienten zu verabreichenden Arzneimittel verträglich sind.

[0021] Wie gut bekannt ist, ist eine Zuckereinheit in der Lage, direkt mit einem DNA-Strang in Wechselwirkung zu treten. Obwohl wir nicht wünschen, an eine beliebige Theorie gebunden zu sein, deutet die Abwesenheit einer Zuckergruppe als Substituent an der Nucleosidgruppe in den vorliegenden Verbindungen darauf hin, dass der Mechanismus, durch den sie beispielsweise gegen CMV wirken, unterschiedlich von dem sein wird, der gegen VZV, durch die eine Zuckergruppe enthaltenden Verbindungen, die in dem vorstehend erwähnten Artikel 1999 J. Med. Chem. Beschrieben sind, Anwendung findet.

[0022] Es versteht sich von selbst, dass die vorliegende Erfindung sich auf Verbindungen entsprechend der Formel I erstreckt, worin die Gruppe W zu einem beliebigen pharmakologisch verträglichen Salz oder Derivat von H, Phosphaten oder Phosphonaten modifiziert ist. Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls jede Verbindung, die ein Proarzneimittel der Verbindung entsprechend Formel 1 ist, wobei jedes solches Proarzneimittel durch Modifikation der Einheit W zur Verfügung gestellt wird, wobei W aus Phosphaten und deren Derivate und Phosphonaten und deren Derivate ausgewählt ist.

[0023] Jeder von R, R' und R'' kann substituiert oder nicht substituiert sein und kann verzweigt oder nicht verzweigt sein. Ist einer von R, R' und R'' Alkyl oder Cycloalkyl, können sie gesättigt oder ungesättigt sein. „Alkyl“ soll daher jedes aliphatische Hydrocarbylradikal, einschließlich Akenyl- und Alkynylgruppen, umfassen und „Cycloalkyl“ soll jedes cycloaliphatische Hydrocarbylradikal, einschließlich Alkenyl- und Alkynylgruppen, umfassen.

[0024] Die Art, Position und Zahl jeglicher Substituenten und Ungesättigtheit, die in R, R' oder R'' vorhanden ist, kann variiert werden.

[0025] R ist vorzugsweise eine Alkylgruppe. R ist vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe. R ist vorzugsweise eine nicht substituierte Alkylgruppe. R ist vorzugsweise eine gesättigte Alkylgruppe.

[0026] R ist vorzugsweise eine C<sub>7</sub>- bis C<sub>13</sub>-Alkylgruppe. R ist bevorzugter eine C<sub>8</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylgruppe, noch bevorzugter eine C<sub>9</sub>- bis C<sub>11</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R eine C<sub>9</sub>- oder C<sub>10</sub>-Alkylgruppe.

[0027] Beispiele geeigneter Substituenten an R umfassen OH, Halogene, Amino, CN, COOH, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>) und NO<sub>2</sub> und Aryl (5 bis 10 Ringatome), wobei die Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>)- und Aryleinheiten jeweils gegebenenfalls substituiert sind.

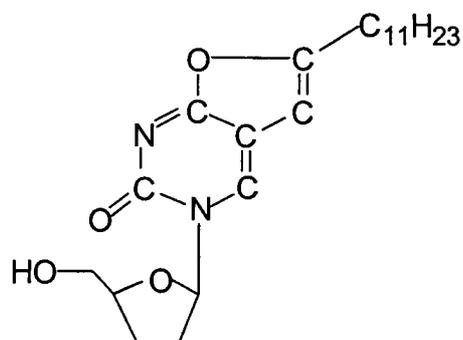
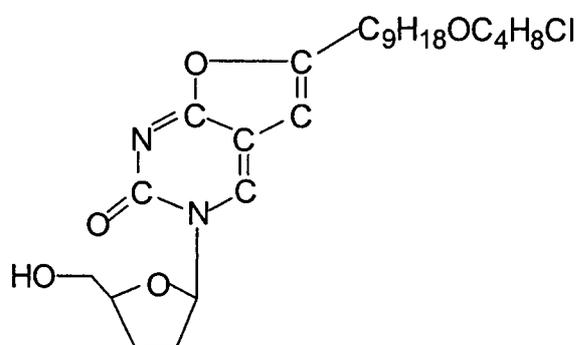
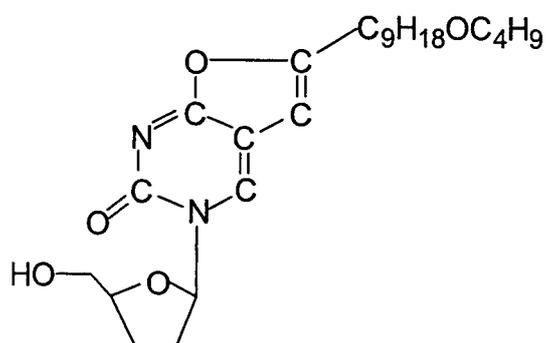
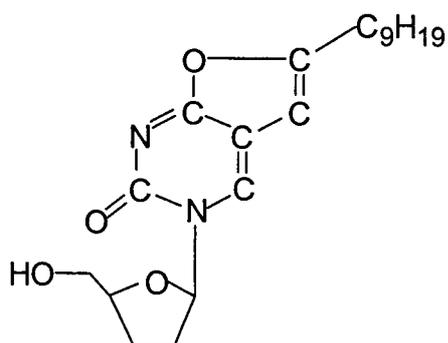
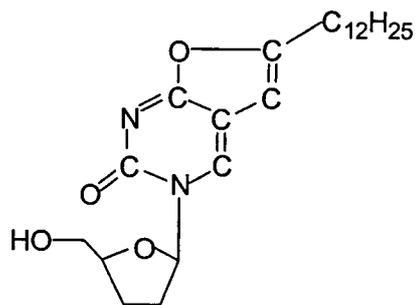
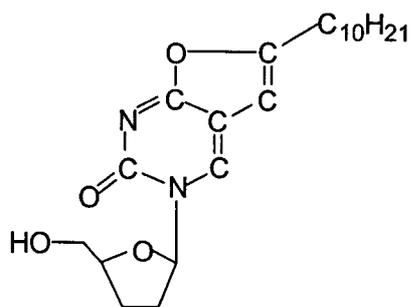
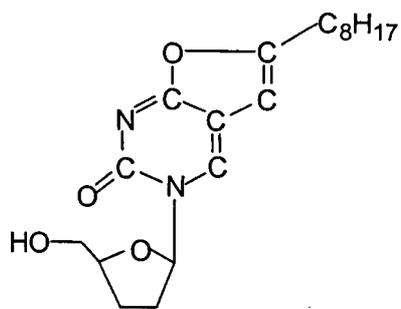
[0028] Substituenten an der Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>)-Einheit, die bevorzugt geradkettig ist, können aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, SH und NO<sub>2</sub> ausgewählt sein und sind vorzugsweise Halogen, bevorzugter Chlor. Ist die Alkyleinheit C<sub>2</sub> bis C<sub>5</sub>, so ist der Substituent vorzugsweise an der endständigen Position.

[0029] Substituenten an der Aryleinheit können aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, NO<sub>2</sub> und C<sub>1</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkyl ausgewählt sein, wobei die C<sub>1</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkyleinheit gegebenenfalls mit einem Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, SH, NO<sub>2</sub>, substituiert ist.

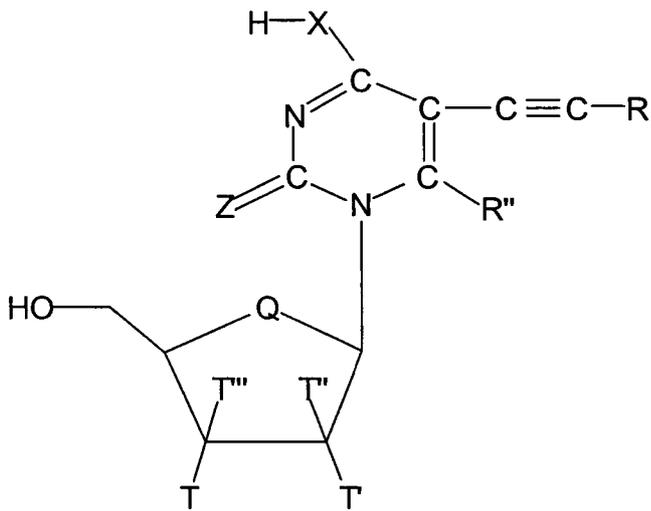
[0030] Die Aryleinheit kann Aryl- oder Heteroarylgruppen umfassen. Jede Ringheteroatome können in Position oder Zahl variieren. Geeigneterweise können 1,2,3 oder 4 Ringheteroatome vorhanden sein, vorzugsweise können sie unabhängig voneinander aus O, N und S ausgewählt sein. Die Aryleinheit kann ein oder zwei kondensierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe umfassen. Ist eine Aryleinheit in R vorhanden, kann R geeigneterweise insgesamt, gegebenenfalls substituiert, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H umfassen, wobei n mindestens 5 ist, m mindestens 1 ist, m + n ≤ 10 und Aryl vorzugsweise C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ist. Bevorzugte Aryleinheiten, die als Substituent in R vorhanden sind, umfassen benzyl- und heterosubstituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe.

[0031] Ist R eine geradkettige Alkylgruppe, so ist eine für die Substitution bevorzugte Position die endständige Position.

- [0032] Geeigneterweise ist jeder Substituent an R unpolar, noch geeigneter ist jeder solcher Substituent zusätzlich hydrophob. Bevorzugte Substituenten an R umfassen Halogen und O-Alkyl ( $C_1$  bis  $C_5$ ). Besonders bevorzugt wird O-Alkyl mit  $C_4$ , gegebenenfalls endständig mit Halogen, vorzugsweise mit Chlor substituiert.
- [0033] Ist R eine Cycloalkylgruppe, so umfaßt sie geeigneterweise 5 bis 12 Ringkohlenstoffatome, die in einem oder zwei angrenzenden Ringen angeordnet sind.
- [0034] R' wird geeigneterweise aus der Gruppe, umfassend H,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkyl,  $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkylamino,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Dialkylamino,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkyloxy,  $C_6$ - bis  $C_{10}$ -Aryloxy,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkylthiol und  $C_6$ - bis  $C_{10}$ -Aryl, ausgewählt.
- [0035] R'' wird geeigneterweise aus der Gruppe, umfassend H,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkyl,  $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -Alkyloxy und  $C_6$ - bis  $C_{10}$ -Aryl, ausgewählt.
- [0036] Jeder von R' und R'' ist vorzugsweise ein kleines Alkyl, das heißt eine  $C_1$ - bis  $C_2$ -Alkylgruppe oder H. Bevorzugter ist jeder von R' und R'' H.
- [0037] In der gesamten vorliegende Erfindung soll „Halogen“ jedes von F, Cl, Br und I umfassen.
- [0038] Q ist vorzugsweise  $CH_2$ , S oder O. Bevorzugter ist Q O. Ist Q N-Alkyl, so ist das Alkyl geeigneterweise ein  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl. Ist Q  $CY_2$  und umfaßt ein Halogen, so ist das Halogen vorzugsweise Fluor.
- [0039] Ist Q  $CY_2$  und eines oder zwei der Y sind Alkyl, so ist das Alkyl geeigneterweise  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl. Ist Q  $CY_2$ , so ist Y vorzugsweise H.
- [0040] X ist vorzugsweise O, S oder NH. X ist bevorzugter O. Ist X  $(CH_2)_n$ , so ist n vorzugsweise 1 oder 2, besonders bevorzugt 1. Ist X N-Alkyl, so ist das Alkyl geeigneterweise ein  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl. Ist X  $CY_2$ , so ist geeigneterweise mindestens ein Y  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl. Ist X  $CY_2$  und jedes Y Alkyl, so ist jedes Alkyl geeigneterweise  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl.
- [0041] Z ist vorzugsweise O. Ist Z N-Alkyl, so ist das Alkyl geeigneterweise  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkyl.
- [0042] T'' wird vorzugsweise aus H, F, Cl, Br und OH ausgewählt, wobei jedes von T, T' und T''' H ist, oder wird T'' vorzugsweise aus H, F, Cl und Br ausgewählt, wobei T' aus H, F, Cl beziehungsweise Br ausgewählt ist und T und T''' H sind. Besonders bevorzugt sind T, T', T'' und T''' jeweils H.
- [0043] Alternative bevorzugte Möglichkeiten umfassen, dass T' und T'' jeweils F sind, wobei T und T''' jeweils H sind und T''' aus F, Cl und Br ausgewählt ist, wobei T'' und T' jeweils aus F, Cl, Br und OH ausgewählt sind und T H ist.
- [0044] Bilden entweder T und T' oder T'' und T''' zusammen eine Brücke, so ist die Brücke vorzugsweise -O-. Eine durch T'' und T''' gebildete Brücke wird bevorzugt, wobei T und T' jeweils H sind.
- [0045] Ist W eine Einheit, die die Verbindung zu einem Proarzneimittel der Verbindung entsprechend Formel 1 macht, so soll der Ausdruck Proarzneimittel so verstanden werden, dass er von jedem der beschriebenen Nucleoside die entsprechende freie Base umfaßt. Die freie Base kann überdies eine direkte antivirale Wirkung aufweisen, die nicht von dem Metabolismus des entsprechenden Nucleosidanalogon abhängt.
- [0046] Es versteht sich ebenfalls von selbst, dass „Phosphat“ Diphosphate und Triphosphate umfaßt und „Phosphonate“ Diphosphonate und Triphosphonate umfaßt. W umfaßt daher pharmakologisch verträgliche Salze und Derivate von Phosphaten, Diphosphaten und Triphosphaten und von Phosphonaten, Diphosphonaten und Triphosphonaten. Es umfaßt ebenfalls jede Einheit, die eine Verbindung zur Verfügung stellt, die ein Proarzneimittel der Verbindung entsprechend Formel 1 ist, wobei W aus Phosphaten, Diphosphaten und Triphosphaten und deren Derivate und Phosphonaten, Diphosphonaten und Triphosphonaten und deren Derivate ausgewählt ist.
- [0047] Jede Verbindung kann das reine Stereoisomer sein, das an jedes seiner chiralen Zentren gekoppelt ist, oder sie kann an einem oder mehreren ihrer chiralen Zentren invertiert sein. Sie kann ein einzelnes Stereoisomer oder eine Mischung von zwei oder mehreren Stereoisomeren sein. Falls sie eine Mischung ist, kann das Verhältnis äquimolar oder auch nicht äquimolar sein. Die Verbindung ist vorzugsweise ein einzelnes Stereoisomer. Die Verbindung kann entweder in enantiomerer Form vorliegen, das heißt sie kann entweder das D- oder L-Enantiomer, entweder als ein einzelnes Stereoisomer oder als eine Mischung von zwei Enantiomeren, sein. Die D-Enantiomere sind bevorzugt.
- [0048] Es versteht sich von selbst, dass sich die vorliegende Erfindung auf Verbindungen erstreckt, worin das Phosphat, sofern es vorhanden ist, modifiziert worden ist, wie es einem Fachmann gut bekannt ist.
- [0049] Besonders bevorzugte Verbindungen, die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind, weisen die folgenden Formeln auf:



[0050] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit der vorstehenden Formel 1 zur Verfügung gestellt, worin ein 5-Halogennucleosidanalogen mit einem endständigen Alkin in Gegenwart eines Katalysators in Kontakt gebracht wird. Alternativ dazu kann das 5-Alkinylnucleosid in Gegenwart eines Katalysators cyclisiert werden. Der Katalysator ist geeigneterweise ein Kupferkatalysator. Das 5-Alkinylnucleosid weist die allgemeine Formel



auf.

[0051] Verbindungen, die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verkörpern, können antivirale Aktivität zeigen. Insbesondere wurde überraschend festgestellt, dass Verbindungen, die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verkörpern, antivirale Aktivität gegen beispielsweise den Zytomegalievirus zeigen können.

[0052] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine erfindungsgemäße Verbindung zur Verwendung in einem Behandlungsverfahren, geeigneterweise in der Prophylaxe oder Behandlung einer Virusinfektion, vorzugsweise einer Zytomegalie-Virusinfektion, zur Verfügung gestellt.

[0053] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung in der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung einer Virusinfektion, vorzugsweise einer Zytomegalie-Virusinfektion, zur Verfügung gestellt.

[0054] Eine erfindungsgemäße Verbindung kann in einem Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren einer Virusinfektion, vorzugsweise einer Zytomegalie-Virusinfektion, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, verwendet werden.

[0055] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung einer Virusinfektion, insbesondere einer Infektion mit dem Zytomegalievirus, zur Verfügung gestellt.

[0056] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger zur Verfügung gestellt.

[0057] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend den Schritt des Kombinierens einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger, zur Verfügung gestellt.

[0058] Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Medikamente können über orale oder parenterale Wege, einschließlich intravenöser, intramuskulärer, intraperitonealer, subkutaner, transdermalen, Atemwegs- (Aerosol), rektaler, vaginaler und topischer (einschließlich bukkaler und sublingualer) Verabreichung, verabreicht werden.

[0059] Für die orale Verabreichung werden die Verbindungen der Erfindung im allgemeinen in Form von Tabletten oder Kapseln, als Pulver oder Körnchen oder als wässrige Lösung oder Suspension zur Verfügung gestellt werden.

[0060] Tabletten für die orale Verwendung können den wirksamen Bestandteil, gemischt mit pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, wie zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel, aufschließende Mittel, Bindemittel, Gleitmittel, Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Konservierungsstoffe, umfassen. Geeignete inerte Verdünnungsmittel umfassen Natrium- und Calciumcarbonat, Natrium- und Calciumphosphat und Lactose, während Maisstärke und Alginsäure geeignete aufschließende Mittel sind. Bindemittel können Stärke und Gelatine umfassen, während das Gleitmittel, sofern es vorhanden ist, im allgemeinen Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talcum ist. Auf Wunsch können die Tabletten mit einem Material, wie zum Beispiel Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat beschichtet werden, um die Aufnahme im Magen-Darmtrakt zu verzögern.

[0061] Kapseln für die orale Verwendung umfassen harte Gelatine-Kapseln, in denen der wirksame Bestandteil mit einem festen Verdünnungsmittel gemischt ist, und weiche Gelatine-Kapseln, in denen der wirksame Bestandteil mit Wasser oder einem Öl, wie zum Beispiel Erdnussöl, flüssiges Paraffin oder Olivenöl gemischt ist.

[0062] Formulierungen zur rektalen Verabreichung können als Zäpfchen mit einem geeigneten Grundstoff dargereicht sein, der zum Beispiel Kakaobutter oder Salicylat umfaßt.

[0063] Zur vaginalen Verabreichung geeignete Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden, die zusätzlich zu dem wirksamen Bestandteil solche Träger enthalten, von denen aus dem Stand der Technik bekannt ist, dass sie geeignet sind.

[0064] Zur intramuskulären, intraperitonealen, subkutanen und intravenösen Verwendung werden die Verbindungen der Erfindung im allgemeinen in sterilen wässrigen Lösungen oder Suspensionen zur Verfügung gestellt, die auf einen geeigneten pH-Wert und Isotonie gepuffert sind. Geeignete wässrige Vehikel umfassen Ringers Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Erfindungsgemäße wässrige Suspensionen können Suspensionsmittel, wie zum Beispiel Cellulosederivate, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und Tragantgummi und ein Benetzungsmittel, wie zum Beispiel Lecithin umfassen. Geeignete Konservierungsstoffe für wässrige Suspensionen umfassen Ethyl- und n-Propyl-p-hydroxybenzoat.

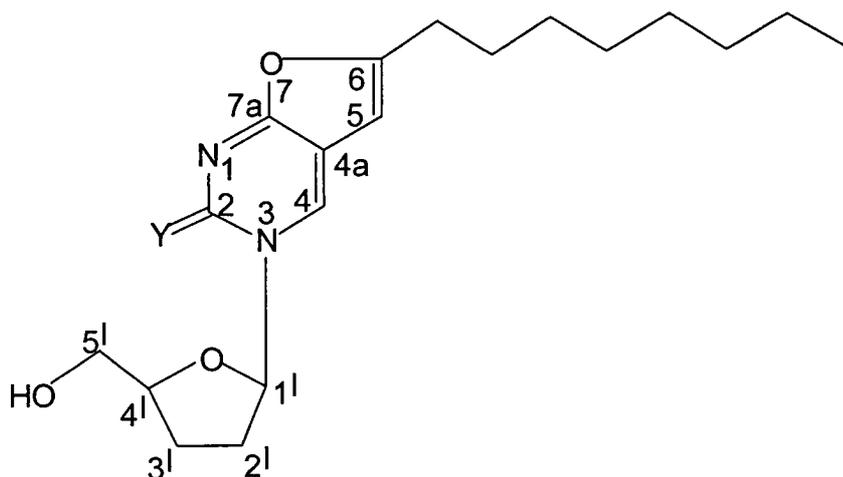
[0065] Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls als Liposomformulierungen dargereicht werden.

[0066] Im allgemeinen wird eine geeignete Dosis im Bereich von 0,1 bis 300 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers pro Tag, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 25 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag liegen. Die gewünschte Dosis wird vorzugsweise als zwei, drei, vier, fünf oder sechs oder mehr Subdosen dargereicht, die in geeigneten Zeitabständen über den Tag hinweg verabreicht werden. Diese Subdosen können in Einheitsdosierungsformen, wobei sie zum Beispiel 10 bis 1500 mg, vorzugsweise 20 bis 1000 mg und besonders bevorzugt 50 bis 700 mg des wirksamen Bestandteils pro Einheitsdosierungsform enthalten, verabreicht werden.

[0067] Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden nun nur in beispielhafter Weise beschrieben.

#### Experimentelles

[0068] In den folgenden Beispielen sind die bicyclischen Ringe der Verbindungen entsprechend den empfohlenen IUPAC Richtlinien nummeriert. Somit weist 3-(2'3'-Dideoxy-ribo- $\beta$ -D-furanosyl)-6-octyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on die folgende Struktur und Nummerierung auf:



[0069] Alle  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX300 Spektrometer mit 300 MHz beziehungsweise 75 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in Teilen auf eine Million (ppm) von Tetramethylsilan zu niedrigerem Feld hin aufgezeichnet.

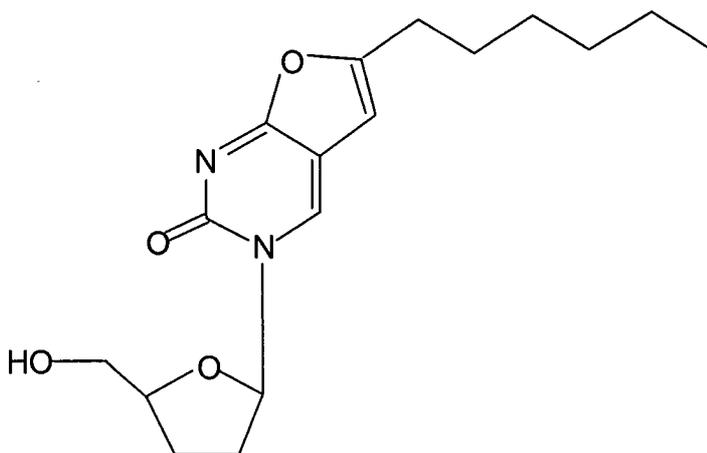
[0070] Massenspektren mit niedriger Auflösung wurden auf einem Fisons Instruments VG Plattform Elektrospray-Massenspektrometer, das entweder im positiven oder negativen Ionenmodus betrieben wurde, mit Acetonitril/Wasser als mobile Phase aufgenommen.

#### Beispiele 1 bis 9

[0071] Die Beispiele 1 bis 9 sind Ausführungsformen, die die vorliegende Erfindung verkörpern, und erläutern die Wirkung der Kettenlänge in der Alkylgruppe R. In Bezug auf vorstehende Formel I wies jede Verbindung die folgenden Komponenten  $\text{X} = \text{O}$ ,  $\text{Z} = \text{O}$ ,  $\text{Q} = \text{O}$ ,  $\text{T} = \text{T}' = \text{T}'' = \text{T}''' = \text{H}$ ,  $\text{W} = \text{H}$  und  $\text{R}'' = \text{R}' = \text{H}$  auf.

## Beispiel 1

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-hexyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0072] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (350 mg, 1,035 mmol) in trockenem Dimethylformamid (25 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (267 mg, 2,07 mmol, 2 Äq, 0,36 ml), 1-Octin (342 mg, 3,106 mmol, 3 Äq, 0,45 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (120 mg, 0,104 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 16 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80°C während 6 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 6% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um ein hellgelbes Öl (150 mg, 45%) zu ergeben, das durch Pulverisierung mit Ethylacetat einen weißen Feststoff ergab.

<sup>1</sup>HNMR(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,82 (1H, s, H-4), 6,40 (1H, s, H-5), 5,98 (1H, m, H-1'), 5,19 (1H, t, J = 5,3 Hz, 5'-OH), 4,15 (1H, m, H-4'), 3,82 (1H, m, H-5'), 3,63 (1H, m, H-5'), 2,62 (2H, t, J = 7,3 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,48 (1H, m, H-2'), 1,99 (1H, m, H-2'), 1,78 (2H, m, H-3'), 1,60–1,22 (8H, m, 4 × CH<sub>2</sub>), 0,83 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>).

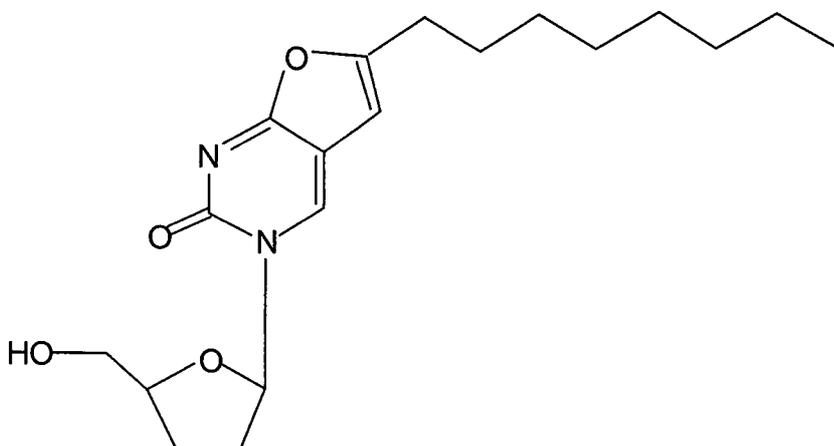
<sup>13</sup>CNMR(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 171,4 (C-7a), 158,3 (C-2), 154,1 (C-6), 137,3 (C-4), 106,1 (C-4a), 100,1 (C-5), 88,3 (C-1'), 83,4 (C-4'), 61,6 (C-5'), 33,4 (C-2'), 31,2 (C-3'), 28,3, 27,6, 26,7, 23,9, 22,3 (5 × CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>3</sub>).

MS (ES+), m/z 344 (10%, [MNa + 1]<sup>+</sup>), 343 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 243 (15%, [Basis Na]<sup>+</sup>). C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 343,1634, beobachtet wurde 343,1633.

Gefunden: C, 63,51%; H, 7,70%; N, 8,71%. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> erfordert: C, 63,73%; H, 7,55%; N, 8,74%.

## Beispiel 2

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-octyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on

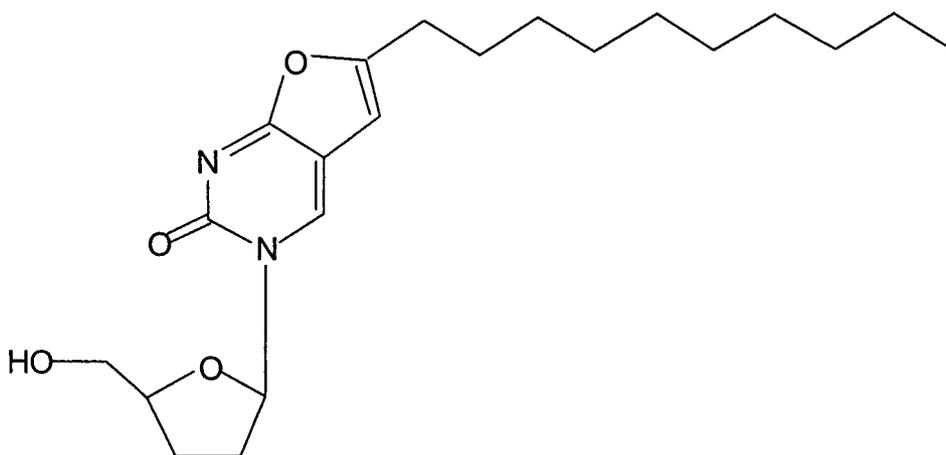


[0073] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (400 mg, 1,18 mmol) in trockenem Dimethylformamid (30 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (305 mg, 2,36 mmol, 2

Äq, 0,41 ml), 1-Decin (491 mg, 3,55 mmol, 3 Äq, 0,64 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (136 mg, 0,117 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (45 mg, 0,236 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 14 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (45 mg, 0,236 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80 °C während 6 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß gegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um ein hellgelbes Öl (140 mg, 42%) zu ergeben, das durch Pulverisierung mit Ethylacetat einen weißen Feststoff ergab. <sup>1</sup>HNMR(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,85 (1H, s, H-4), 6,43 (1H, s, H-5), 6,01 (1H, m, H-1'), 5,22 (1H, t, J = 5,1 Hz, 5'-OH), 4,18 (1H, m, H-4'), 3,84 (1H, m, N-5'), 3,66 (1H, m, H-5'), 2,64 (2H, t, J = 7,2 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,48 (1H, m, H-2'), 1,97 (1H, m, H-2'), 1,78 (2H, m, H-3'), 1,63–1,25 (12H, m, 6 × CH<sub>2</sub>), 0,85 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 170,8 (C-7a), 157,7 (C-2), 153,5 (C-6), 136,7 (C-4), 105,5 (C-4a), 99,4 (C-5), 87,7 (C-1'), 82,7 (C-4'), 61,0 (C-5'), 32,8 (C-2'), 30,9 (C-3'), 28,3, 28,2, 28,0, 27,0, 26,0, 23,2, 21,7 (7 × CH<sub>2</sub>), 13,6 (CH<sub>3</sub>). MS(ES<sup>+</sup>), m/z 372 (15%, [MNa + 1]<sup>+</sup>), 371 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 271 (20%, [Basis Na]<sup>+</sup>). C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 371,1947, beobachtet wurde 371,1957. Gefunden: C, 65,51%; H, 8,28%; N, 8,11%. C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> erfordert: C, 65,49%; H, 8,10%; N, 8,04%.

## Beispiel 3

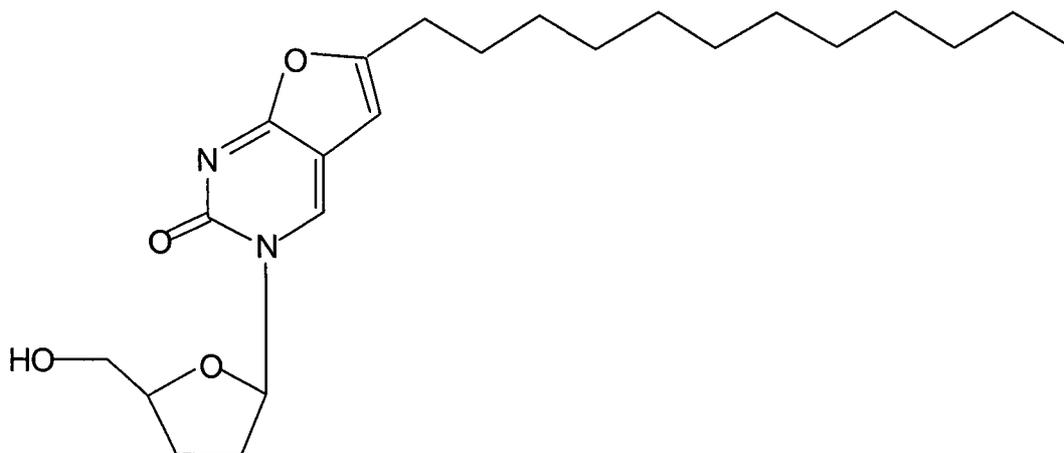
3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-decyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0074] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (400 mg, 1,18 mmol) in trockenem Dimethylformamid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Diisopropylethylamin (305 mg, 2,36 mmol, 2 Äq, 0,41 ml), 1-Dodecin (588 mg, 3,54 mmol, 3 Äq, 0,71 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (136 mg, 0,117 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (45 mg, 0,236 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 18 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (45 mg, 0,236 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80 °C während 8 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß gegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 6% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um ein hellgelbes Öl (360 mg, 81%) zu ergeben, das durch Pulverisierung mit Ethylacetat einen weißen Feststoff ergab. <sup>1</sup>HNMR(d<sub>3</sub>-DMSO): δ 8,85 (1H, s, H-4), 6,43 (1H, s, H-5), 6,01 (1H, m, H-1'), 5,21 (1H, t, J = 5,2 Hz, 5'-OH), 4,18 (1H, m, H-4'), 3,84 (1H, m, H-5'), 3,65 (1H, m, H-5'), 2,64 (2H, t, J = 7,3 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,48 (1H, m, H-2'), 1,97 (1H, m, H-2'), 1,78 (2H, m, H-3'), 1,63–1,18 (16H, m, 8 × CH<sub>2</sub>), 0,85 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR(d<sub>6</sub>-DMSO): δ 171,4 (C-7a), 158,8 (C-2), 154,1 (C-6), 137,3 (C-4), 106,1 (C-4a), 100,1 (C-5), 88,3 (C-1'), 83,4 (C-4'), 61,6 (C-5'), 33,4 (C-2'), 31,6 (C-3'), 29,3, 29,0, 28,6, 27,6, 26,7, 23,9, 22,4 (9 × CH<sub>2</sub>), 14,3 (CH<sub>3</sub>). MS(ES<sup>+</sup>), m/z 399 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 299 (50%, [Basis Na]<sup>+</sup>). C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 399,2260, beobachtet wurde 399,2254. Gefunden: C, 67,03%; H, 8,61%; N, 7,28%. C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> erfordert: C, 66,99%; H, 8,57%; N, 7,44%.

## Beispiel 4

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-dodecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0075] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (350 mg, 1,035 mmol) in trockenem Dimethylformamid (30 ml) wurde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Diisopropylethylamin (267 mg, 2,07 mmol, 2 Äq, 0,36 ml), 1-Tetradecin (604 mg, 3,106 mmol, 3 Äq, 0,76 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (120 mg, 0,104 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 18 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80°C während 6 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß gegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 6% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um ein hellgelbes Öl (230 mg, 55%) zu ergeben, das durch Pulverisierung mit Ethylether einen weißen Feststoff ergab.

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,82 (1H, s, H-4), 6,41 (1H, s, H-5), 6,03 (1H, m, H-1'), 5,09 (1H, bs, 5'-OH), 4,17 (1H, m, H-4'), 3,80 (1H, m, H-5'), 3,67 (1H, m, H-5'), 2,64 (2H, t, J = 7,3 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,45 (1H, m, H-2'), 1,97 (1H, m, H-2'), 1,78 (2H, m, H-3'), 1,63–1,25 (20H, m, 10 × CH<sub>2</sub>), 0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>CNMR (d<sub>3</sub>-DMSO): δ 171,5 (C-7a), 158,4 (C-2), 154,2 (C-6), 137,2 (C-4), 106,2 (C-4a), 100,0 (C-5), 88,4 (C-1'), 83,2 (C-4'), 61,9 (C-5'), 33,3 (C-2'), 31,5 (C-3'), 29,2, 29,1, 28,9, 28,9, 28,6, 27,7, 26,7, 24,2, 22,3 (11 × CH<sub>2</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>).

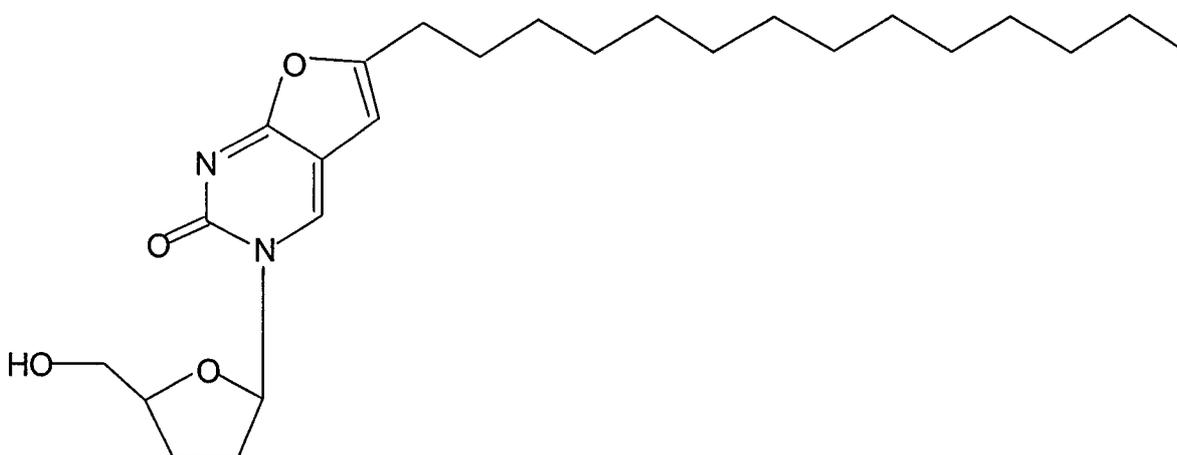
MS (ES<sup>+</sup>), m/z 443 (5% [MK]<sup>+</sup>), 428 (20%, [MNa + H]<sup>+</sup>), 427 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 327 (30%, [Basis Na]<sup>+</sup>).

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 427,2573, beobachtet wurde 427,2575. Gefunden: C, 68,53%; H, 9,07%; N, 6,84%.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> erfordert: C, 68,29%; H, 8,97%; N, 6,92%.

## Beispiel 5

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-tetradecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0076] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (350 mg, 1,035 mmol) in trockenem Dimethylformamid

(25 ml) wurde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Diisopropylethylamin (267 mg, 2,07 mmol, 2 Äq, 0,36 ml), 1-Hexadecin (690 mg, 3,106 mmol, 3 Äq, 0,86 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (120 mg, 0,104 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 16 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (39 mg, 0,206 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80°C während 8 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß gegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 5% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um einen schmutzig weißen Feststoff (250 mg, 56 %) zu ergeben.

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (1H, s, H-4), 6,25 (1H, m, H-1'), 6,17 (1H, s, N-5), 4,34 (1H, m, H-4'), 4,21 (1H, m, H-5'), 3,94 (1H, m, H-5'), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,56 (1H, m, H-2'), 2,56 (1H, m, H-2'), 2,23 (1H, m, H-2'), 1,99 (2H, m, H-3'), 1,76–1,30 (24H, m, 12 × CH<sub>2</sub>), 0,93 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>).

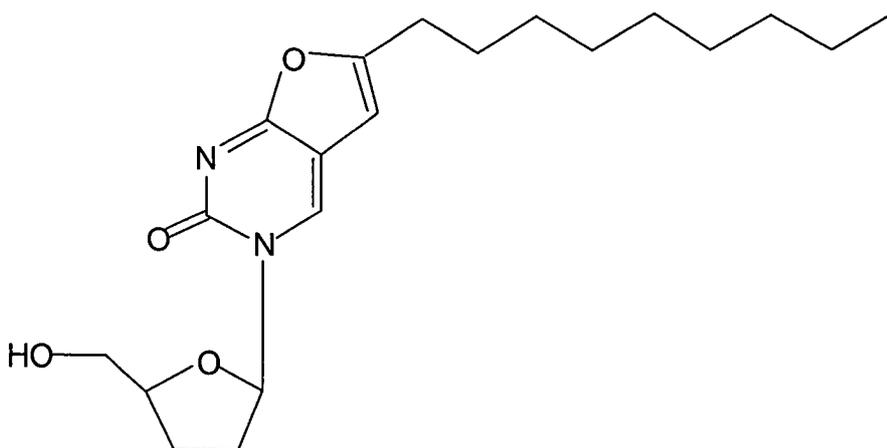
<sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 172,1 (C-7a), 159,9 (C-2), 155,4 (C-6), 136,1 (C-4), 107,6 (C-4a), 99,4 (C-5), 89,3 (C-1'), 83,2 (C-4'), 63,3 (C-5'), 34,1 (C-2'), 32,3 (C-3'), 30,0, 30,0, 29,9, 29,7, 29,7, 29,4, 28,7, 27,2, 24,2, 23,1 (13 × CH<sub>2</sub>), 14,5 (CH<sub>3</sub>).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z 471 (5% [MK]<sup>+</sup>), 456 (20%, (MNa + 1)<sup>+</sup>), 455 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 355 (40 %, [Basis Na]<sup>+</sup>).

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 455,2886, beobachtet wurde 455,2881. Gefunden: C, 69,43%; H, 9,46%; N, 6,47%.  
C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> erfordert: C, 69,41%; H, 9,32%; N, 6,48%.

## Beispiel 6

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl-6-nonyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0077] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (300 mg, 0,887 mmol) in trockenem Dimethylformamid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Diisopropylethylamin (229 mg, 1,775 mmol, 2 Äq, 0,30 ml), 1-Undecin (405 mg, 2,662 mmol, 3 Äq, 0,52 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (102 mg, 0,887 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (34 mg, 0,177 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 16 h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (34 mg, 0,177 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80°C während 4 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) im Überschuß zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 7% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um ein hellgelbes Öl (138 mg, 52%) zu ergeben, das durch Pulverisierung mit Diethylether einen weißen Feststoff ergab.

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (1H, s, H-4), 6,25 (1H, m, H-1'), 6,18 (1H, s, H-5), 4,34 (1H, m, H-4'), 4,18 (1H, m, H-5'), 3,94 (1H, m, H-5'), 2,68 (3H, m, α-CH<sub>2</sub> + H-2'), 2,22 (1H, m, H-2'), 1,99 (2H, m, H-3'), 1,74–1,11 (14H, m, 7 × CH<sub>2</sub>), 0,93 (3H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>).

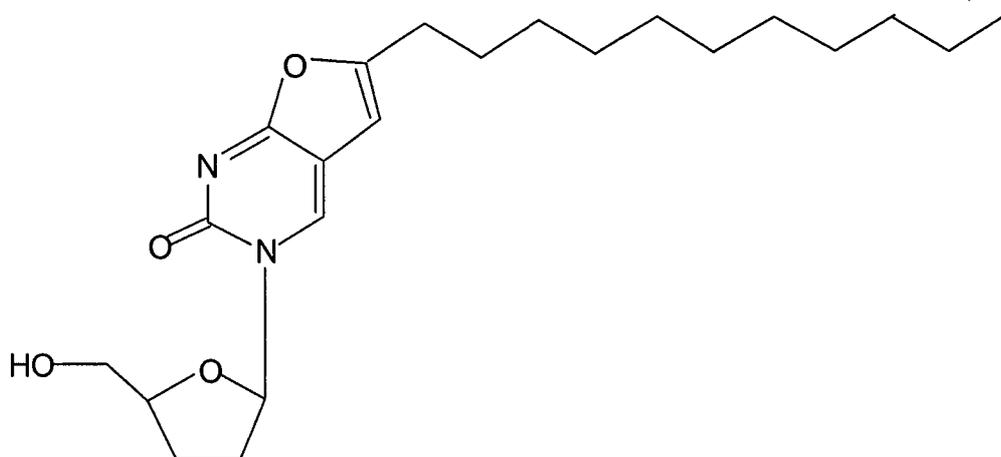
<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 172,1 (C-7a), 159,8 (C-2), 155,5 (C-6), 136,6 (C-4), 107,6 (C-4a), 99,6 (C-5), 89,4 (C-1'), 83,5 (C-4'), 63,0 (C-5'), 36,9 (C-2'), 34,2 (C-3'), 32,2, 29,8, 29,7, 29,4, 28,6, 27,2, 24,2, 23,0 (8 × CH<sub>2</sub>), 14,5 (CH<sub>3</sub>).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z 386 (15%, [MNa + 1]<sup>+</sup>), 385 (100%, [MNa]<sup>+</sup>), 285 (40%, [Basis Na]<sup>+</sup>), C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na erfordert 385,2103, beobachtet wurde 385,2104. Gefunden: C, 61,66%; H, 8,69%; N, 7,08%. C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O erfor-

dert: C, 61,67%; H, 8,54%; N, 7,19%.

## Beispiel 7

3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-undecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



[0078] Zu einer Lösung von 2',3'-Dideoxy-5-ioduridin (250 mg, 0,739 mmol) in trockenem Dimethylformamid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter  $N_2$ -Atmosphäre Diisopropylethylamin (190 mg, 1,479 mmol, 2 Äq, 0,41 ml), 1-Tridecin (400 mg, 2,218 mmol, 3 Äq), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (85 mg, 0,074 mmol, 0,1 Äq) und Kupfer(1)iodid (28 mg, 0,148 mmol, 0,2 Äq) gegeben. Die vorstehende Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 1h unter Stickstoff gerührt. Zu der resultierenden Lösung wurde Kupfer(1)iodid (28 mg, 0,148 mmol, 0,2 Äq) und Triethylamin (10 ml) gegeben und die Lösung wurde auf 70–80°C während 4 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Hochvakuum entfernt. 50 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (1 : 1) wurde zu dem vorstehenden Rückstand gegeben und zu dieser Lösung wurde Amberlit IRA-400 ( $HCO_3^-$ -Form) im Überschuß zugegeben und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft, woraus sich ein dunkelbrauner Rückstand ergab. Dieser wurde durch Flashsäulen-chromatographie gereinigt, wobei mit 6% Methanol in Ethylacetat eluiert wurde, um einen schmutzig weißen Feststoff (145 mg, 50 %) zu ergeben.

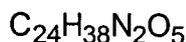
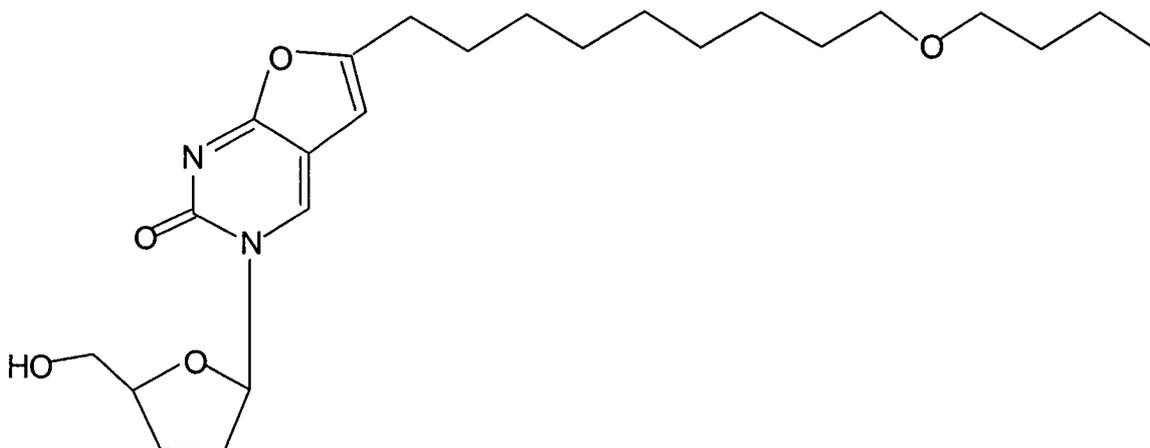
$^1H$ NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,74 (1H, s, H-4), 6,25 (1H, m, H-1'), 6,17 (1H, s, H-5), 4,34 (1H, m, H-4'), 4,21 (1H, m, H-5'), 3,94 (1H, m, H-5'), 2,68 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\alpha$ - $CH_2$ ), 2,53 (1H, m, H-2'), 2,28 (1H, m, H-2'), 1,99 (2H, m, H-3'), 1,74–1,13 (18H, m,  $9 \times CH_2$ ), 0,93 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $CH_3$ ).

$^{13}C$ NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,1 (C-7a), 159,8 (C-2), 155,5 (C-6), 136,6 (C-4), 107,6 (C-4a), 99,5 (C-5), 89,4 (C-1'), 83,4 (C-4'), 63,0 (C-5'), 34,2 (C-2'), 32,3 (C-3'), 30,0, 29,9, 29,7, 29,7, 29,4, 28,6, 27,2, 24,2, 23,1 ( $10 \times CH_2$ )  
MS (ES+),  $m/z$  429 (5%,  $[MK]^+$ ), 414 (15%,  $[MNa + 1]^+$ ), 413 (80%,  $[MNa]^+$ ), 313 (100%,  $[Basis Na]^+$ ), 291 (20%,  $(Basis + 1)^+$ ).

Gefunden: C, 59,18%; H, 9,09%; N, 6,55%.  $C_{22}H_{34}N_2O_4 \cdot 3H_2O$  erfordert: C, 59,27 %; H, 9,18%; N, 6,48%.

## Beispiel 8

3-[2',3'-Dideoxy-β-D-ribofuranosyl]-6-[9-butylxonyl]-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



Mol. Gew.: 434,57

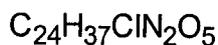
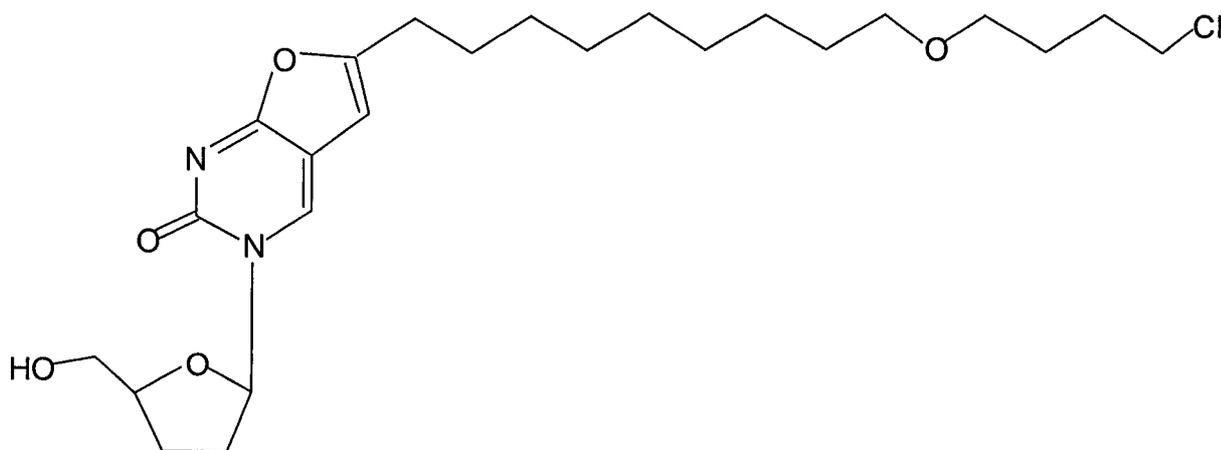
[0079] Zu einer gerührten Lösung von 5-iod-2',3'-Dideoxyuridin (95 mg, 0,282 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (73 mg, 0,10 ml, 0,564 mmol), 11-Butyloxy-1-undecin (189,5 mg, 0,846 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (32,62 mg, 0,028 mmol) und Kupfer(1)iodid (10,75 mg, 0,056 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 19 h gerührt, danach wurden Kupfer(1)iodid (10 mg), Triethylamin (2 ml) und Methanol (3 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 75°C erhitzt und während 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum eingeeengt. Der resultierende Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol (1 : 1) (6 ml) gelöst und Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Form) wurde im Überschuß zugegeben und die Mischung wurde während 30 Minuten gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Silicasäulenchromatographie unter Verwendung des anfänglichen Elutionsmittels Ethylacetat, gefolgt von dem Elutionsmittel Ethylacetat/Methanol (9 : 1) gereinigt. Die passenden Fraktionen wurden kombiniert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, woraus sich das reine Produkt als weißer Feststoff (43 mg, 35% Ausbeute) ergab.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,86 (1H, s, H-4), 6,43 (1H, s, H-5), 6,00 (1H, dd, H-1'), 5,23 (1H, t, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, 5'-OH), 4,16 (1H, m, H-4'), 3,83 (1H, m, H-5'a), 3,64 (1H, m, H-5'b), 3,34 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,64 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,43 und 2,00 (2H, m, H-2'a und H-2'b), 1,85 (2H, m, H-3'), 1,61–1,28 (18H, m, 9 × CH<sub>2</sub>), 0,87 (3H, t, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 14,1 (CH<sub>3</sub>), 19,3, 23,9, 26,0, 26,7, 27,7, 28,7, 29,0, 29,1, 29,2, 29,6, 31,7, 33,5 (12 × CH<sub>2</sub>, C-2' und C-3'), 61,7 (C-5'), 69,9, 70,3 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 83,5, 88,4 (C-1' und C-4'), 100,1 (C-5), 106,2 (C-4a), 137,4 (C-4), 154,2 (C-2), 158,4 (C-6), 171,5 (C-7a). Massenspektrum (ES-MS(+ve)); m/z 457 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>). FAB m/e 457,2673 (MNa<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na erfordert 457,2678).

## Beispiel 9

3-[2',3'-Dideoxy-β-D-ribofuranosyl]-6-[9-(4-chlorbutoxy)nonyl]-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on



Mol. Gew.: 469,01

[0080] Zu einer gerührten Lösung von 5-Iod-2',3'-Dideoxyuridin (95 mg, 0,282 mmol) in trockenem Dimethylformamid (1 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (73 mg, 0,10 ml, 0,564 mmol), 11-(4-Chlorbutoxy)-1-undecin (281,18 mg, 0,846 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (32,62 mg, 0,028 mmol) und Kupfer(1)iodid (10,75 mg, 0,056 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur während 19 h gerührt, danach wurden Kupfer(1)iodid (10 mg), Triethylamin (2 ml) und Methanol (3 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 75°C erhitzt und während 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol (1 : 1) (6 ml) gelöst und Amberlit IRA-400 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Form) wurde im Überschuß zugegeben und die Mischung wurde während 30 Minuten gerührt. Das Harz wurde filtriert, mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wurde bis zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Silicasäulenchromatographie unter Verwendung des anfänglichen Elutionsmittels Ethylacetat, gefolgt von dem Elutionsmittel Ethylacetat/Methanol (9 : 1) gereinigt. Die passenden Fraktionen wurden kombiniert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, woraus sich das reine Produkt als weißer Feststoff (53 mg, 40% Ausbeute) ergab.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO; 300 MHz): 8,86 (1H, s, H-4), 6,43 (1H, s, H-5), 6,00 (1H, dd, H-1'), 5,22 (1H, t, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz, 5'-OH), 4,15 (1H, m, H-4'), 3,83 (1H, m, H-5'a), 3,64 (3H, m, H-5'b und CH<sub>2</sub>Cl), 3,35 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,64 (2H, t, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, α-CH<sub>2</sub>), 2,43 und 1,98 (2H, m, H-2'a und H-2'b), 1,85–1,27 (18H, m, 12 × CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO; 75 MHz): 23,9, 26,0, 26,7, 26,9, 28,7, 28,9, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 33,5 (10 × CH<sub>2</sub>, C-2' und C-3'), 45,7 (CH<sub>2</sub>Cl), 61,6 (C-5'), 69,4, 70,3 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 83,4, 88,4 (C-1' und C-4'), 100,1 (C-5), 106,2 (C-4a), 137,3 (C-4), 154,2 (C-2), 158,4 (C-6), 171,5 (C-7a). Massenspektrum (ES-MS (+ve)); m/z 491 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>). FAB m/e 491,2180 (MNa<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>ClNa erfordert 491,2289).

## Biologische Aktivität

[0081] Jedes der Produkte der Beispiele 1 bis 9 wurde in Gewebekulturen auf Toxizität und auf starke antivirale Wirkungen bezüglich des Zytomegalievirus (CMV) in vitro untersucht. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 1 angegeben.

[0082] Die Spaltenüberschriften in Tabelle 1 sind folgende:

R stellt R wie in Formel 1 dar.

[0083] EC<sub>50</sub>/μM CMV-AD169 ist die Arzneimittelkonzentration in μMm die erforderlich ist, um die durch den CMV-Stamm AD169 induzierte Zytopathie in menschlichen Embryonenlungenfibroblast- (HEL) Zellen, gemessen 7 Tage nach Infektion, im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle um 50% zu verringern.

[0084] EC<sub>50</sub>/μM CMV Davis ist die Arzneimittelkonzentration in μM, die erforderlich ist, um die durch den CMV-Stamm Davis induzierte Zytopathie in menschlichen Embryonenlungenfibroblast- (HEL) Zellen, gemessen 7 Tage nach Infektion, im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle um 50% zu verringern.

[0085] MCC/μM ist die minimale zytotoxische Konzentration für menschliche Embryonenlungenzellen.

[0086] CC<sub>50</sub>/μM ist die Konzentration der Verbindung, die erforderlich ist, um die Zellzahl um 50% zu verringern.

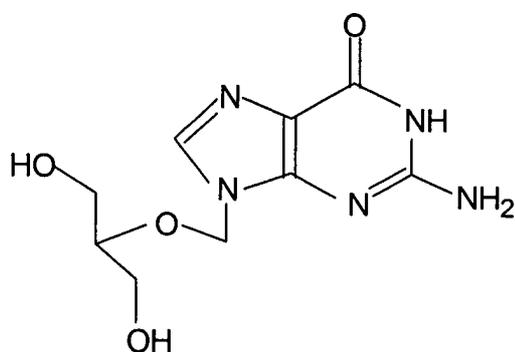
[0087] Weitere Einzelheiten der angewandten Methodologie können in Mc Guigan et al. J. Med. Chem., 1999,

42, 4479–4484 gefunden werden.

Tabelle 1

Beispiel. -R	EC50/ $\mu$ M CMV-AD169	EC50/ $\mu$ M CMV-Davis	MCC/ $\mu$ M	CC50/ $\mu$ M
1. $-n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	32	>50	200	143
2. $-n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	1,5	2,4	20	112
6. $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$	1,2	1,3	200	> 200
8. $-n\text{-C}_9\text{H}_{18}\text{OC}_4\text{H}_9$	1,2	1,0	5	200
8. $-n\text{-C}_9\text{H}_{18}\text{OC}_4\text{H}_8\text{Cl}$	2,6	1,0	20	> 200
3. $-n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	2,6	3,2	> 200	> 200
7. $-n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$	1,4	1,2	50	> 200
4. $-n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	3,7	5,0	200	> 200
5. $-n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	25	40	200	> 200
Ganciclovir	2,6	3,4	> 150	Nd

[0088] Ganciclovir ist ein kommerziell erhältliches Arzneimittel, das derzeit als das Arzneimittel der Wahl zur Behandlung eines Patienten mit Zytomegalie-Virusinfektion betrachtet wird. Ganciclovir weist die Struktur auf:



[0089] Die für Ganciclovir äquivalenten Daten sind über den Vergleich in Tabelle 1 enthalten.

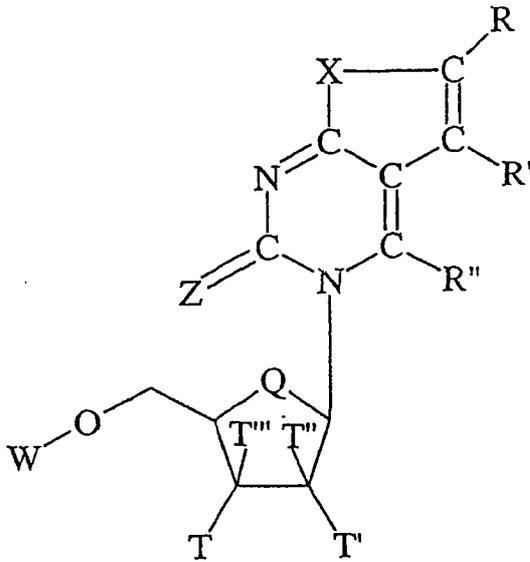
[0090] Wie aus den in Tabelle 1 angegebenen Daten ersichtlich ist, zeigten die Verbindungen der Beispiele 2, 6, 7, 8 und 9 eine wirkungsvolle anti-CMV Aktivität und die Verbindungen der Beispiele 3 und 4 zeigten eine anti-CMV Aktivität, die zumindest zu derjenigen des bekannten Arzneimittels Ganciclovir vergleichbar ist. Die Verbindungen der Beispiele 2, 7, 8 und 9 zeigten jedoch eine höhere Toxizität als irgendeine der Verbindungen der Beispiele 1, 3, 4, 5 und 6.

[0091] Die Verbindungen der Beispiele 3, 4 und 6, worin R  $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$ ,  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$  beziehungsweise  $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$  ist, zeigten in den vorliegenden Assays eine anti-CMV Wirksamkeit, die zumindest zu derjenigen, des bekannten Arzneimittels Ganciclovir vergleichbar ist, in Kombination mit einem annehmbaren Toxizitätsniveau.

[0092] Die Verbindung von Beispiel 3, worin R  $-n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$  ist, wurde zur Bewertung ihrer Wirksamkeit gegen VZV untersucht. Bei Anwendung des wie vorstehend ausgeführten äquivalenten EC50 Assays, nämlich eine Messung der Arzneimittelkonzentration, die erforderlich ist, um die durch VZV induzierte Zytopathie in menschlichen Embryonenfibroblasten (HEL) um 50% zu verringern, gemessen 7 Tage nach Infektion, wurde eine Konzentration von 40  $\mu$ M bezüglich des VZV OKA-Stamms festgestellt und eine Konzentration von 20  $\mu$ M wurde bezüglich des VZV YS-Stamms gemessen. Es ist daher ersichtlich, dass die Verbindung von Beispiel 3 gegen CMV wesentlich aktiver ist als gegen VZV.

## Patentansprüche

## 1. Verbindung mit der Formel



worin

R aus der Gruppe, umfassend, gegebenenfalls substituiert, C<sub>5</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkyl und, gegebenenfalls substituiert, C<sub>5</sub>- bis C<sub>20</sub>-Cycloalkyl, ausgewählt ist,

R' aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Halogene, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro, Cyano, Alkyloxy, Aryloxy, Thiol, Alkylthiol, Arylthiol, Alkyl, ausgewählt ist,

R'' aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Halogene, Alkyloxy, Aryloxy und Aryl, ausgewählt ist,

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

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

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

T aus der Gruppe, umfassend H, Halogene, Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

T' aus der Gruppe, umfassend H, Halogene, O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>), N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

oder T und T' zusammen eine Brücke bilden, welche aus der Gruppe, umfassend -O-, -NH- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, ausgewählt ist,

T'' aus der Gruppe, umfassend H, OH, Halogene, N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

T''' aus der Gruppe, umfassend H, OH, Halogene, N<sub>3</sub> und CN, ausgewählt ist,

oder T'' und T''' zusammen eine Brücke bilden, welche aus der Gruppe, umfassend -O-, -NH- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, ausgewählt ist,

oder T und T''' zusammen =CH<sub>2</sub> bilden, und

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

und ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Derivat oder Prodrug davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R eine unsubstituierte Alkylgruppe ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R mit einem Mitglied substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, COOH, CO<sub>2</sub>Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), CONHAlkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), SH, S-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>), NO<sub>2</sub> und Aryl (5 bis 12 Ringatome), wobei die Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>)- und Arylteile jeweils gegebenenfalls substituiert sind.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei ein Substituent des Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>)-Teils, welcher bevorzugt geradkettig ist, aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, SH und NO<sub>2</sub>, ausgewählt ist und bevorzugt ein Halogen ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei der Alkylteil C<sub>2</sub> bis C<sub>5</sub> ist und der Substituent an einer endständigen

Position angeordnet ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, wobei R mit O-Alkyl (C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>) substituiert ist, worin der Alkylteil bevorzugt C<sub>4</sub> ist und gegebenenfalls mit einem Halogen substituiert ist, welches bevorzugt Chlor ist.

8. Verbindung nach Anspruch 4, wobei ein Substituent an dem Arylteil aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, SH, NO<sub>2</sub> und C<sub>1</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkyl, ausgewählt ist, wobei der C<sub>1</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkylteil gegebenenfalls mit einem Mitglied, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, Halogene, Amino, CN, SH und NO<sub>2</sub>, substituiert ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 8, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe ist und an der endständigen Position substituiert ist.

10. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R eine C<sub>7</sub>-bis C<sub>13</sub>-Alkylgruppe ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R eine C<sub>8</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylgruppe ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei R eine C<sub>9</sub>-Alkylgruppe ist.

13. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R' und R'' jeweils H sind.

14. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Q O ist.

15. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X O ist.

16. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Z O ist.

17. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei T H ist.

18. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei T, T', T'' und T''' jeweils H sind.

19. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-hexyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-octyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-nonyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-[9-butyloxynonyl]-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-[9-(4-chlorobutoxy)nonyl]-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-decyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-undecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-dodecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on,  
 3-[2',3'-Dideoxy-ribo-β-D-furanosyl]-6-n-tetradecyl-2,3-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-2-on  
 und Gemische davon.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 19, worin ein 5-Halogen-nucleosidanalogen mit einem terminalen Alkin in der Gegenwart eines Katalysators in Kontakt gebracht wird oder ein 5-Alkinylnucleosid in der Gegenwart eines Katalysators cyclisiert wird.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Medikaments für die vorbeugende Behandlung oder Behandlung einer Virusinfektion.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Virusinfektion eine Zytomegalie-Virusinfektion ist.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Verwendung in der vorbeugenden Behandlung oder Behandlung einer Virusinfektion.

25. Verbindung nach Anspruch 24, wobei die Virusinfektion eine Zytomegalie-Virusinfektion ist.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19

in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger.

27. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend den Schritt des Kombinierens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 mit einem pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen