ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 11.02.93

(32) 20.08.90, 14.08.91

(31) 90/4026265, 91EP/9101541

(33) DE, WO

(40) 16.06.93

(21) 180-93

(13) A3

(51) Int. Cl.[5]:

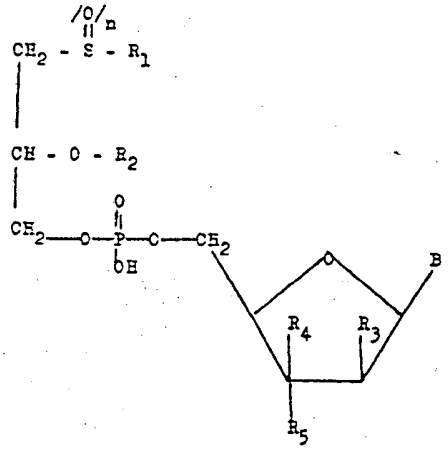
C 07 H 19/10
C 07 H 19/20
A 61 K 31/70
C 12 P 19/28

(71) Boehringer Mannheim GmbH,Mannheim, DE;

(72) Zilch Harald, Mannheim, DE;
Leinert Herbert, Heppenheim, DE;
Mertens Alfred, Schriesheim, DE;
Hermann Dieter, Heidelberg, DE;

(54) Nové deriváty fosfolipidů nukleosidů, způsob je jich výroby, jakož i jejich použití jako antiviro vá léčiva

(57) Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 představuje popřípadě substiutovaný C_8-C_{15}-alkylový řetězec, n č. 0,1 nebo 2 a A zbytek nukleotidu, způsobu jejich výroby jakož i antivirových léčiv, které obsahují tyto sloučeniny.



I

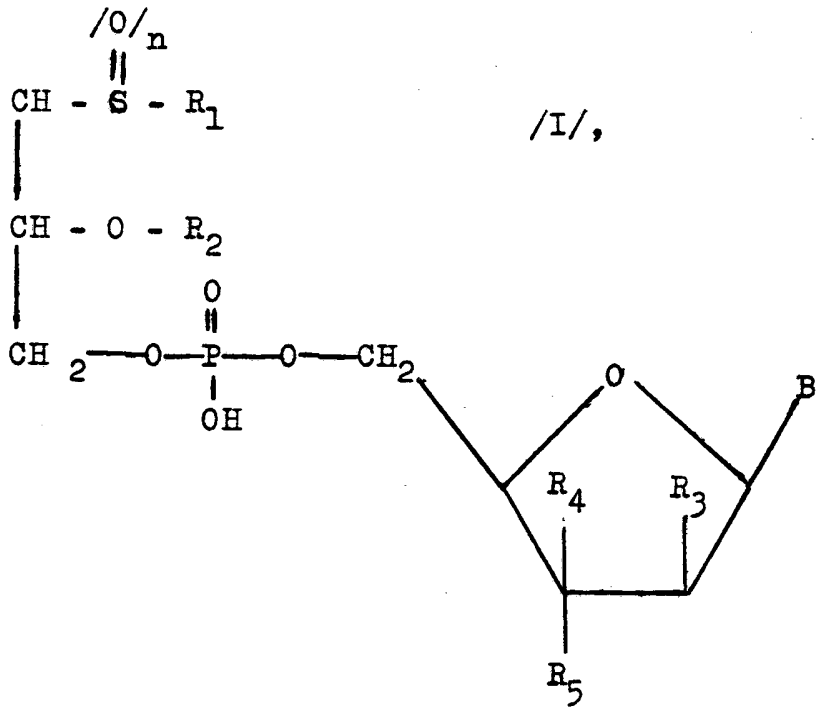
180-93

ČJ. 005759
DOŠLO 11. 11. 93
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

Nové deriváty fosfolipidů nukleosidů, způsob jejich výroby jakož i jejich použití jako antivirová léčiva

Oblast techniky

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové deriváty fosfolipidů nukleosidů obecného vzorce I



/I/,

ve kterém znamená

R_1 lineární nebo rozvětvený , nasycený nebo nenasycený alkylový řetězec s 8 až 15 atomy uhlíku , který může být popřípadě substituován jednou nebo vícekrát skupinami fenylu, halogenem, C_1-C_6-alkoxyskupinami, C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinami , C_1-C_6-alkoxykarbonylovými skupinami, C_1-C_6-alkylsulfinylovými skupinami nebo C_1-C_6-alkylsulfonylovými skupinami,

R_2 lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylový řetězec s 8 až 15 atomy uhlíku, který může být popřípadě jednou nebo vícekrát substituován fenylovými skupinami, halogenem, C_1-C_6-alkoxyskupinami, C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinami, C_1-C_6-alkoxykarbonylovými skupinami nebo C_1-C_6-alkylsulfonylovými skupinami,

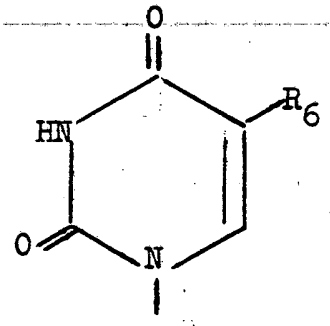
R_3 vodík nebo hydroxyskupinu,

R_4, R_5 vodík nebo jeden ze zbytků R_4 a R_5, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu nebo azidoskupinu a kromě toho R_3 a R_4 mohou představovat další vazbu mezi C-2' a C-3',

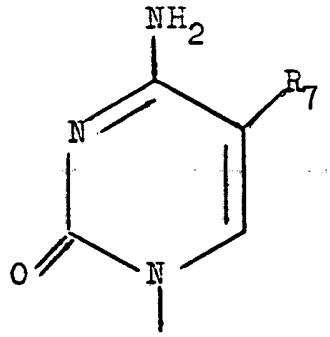
n 0,1 nebo 2 a

B znamená jednu z následujících sloučenin

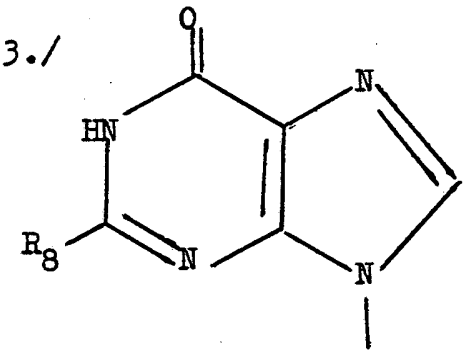
1./-



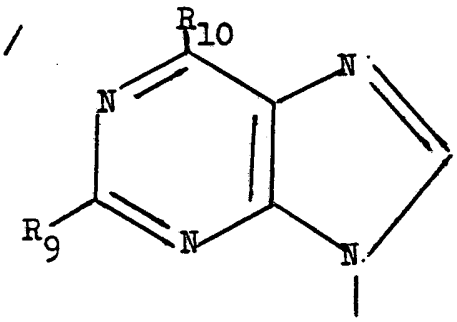
přičemž R_6 může být alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen,

2./ 

přičemž R_7 může být vodík , alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen,

3./ 

přičemž R_8 může být alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen nebo hydroxyskupina nebo aminoskupina,

4./ 

přičemž R_9 může být vodík nebo aminoskupina a R_{10} vodík, halogen, C_1-C_6-alkoxyskupina, C_1-C_6-alkylmetkaptoskupina nebo aminoskupina, která může být monosubstituovaná nebo disubstituovaná C_1-C_6-alkylovými skupinami ,

C_1-C_6-alkoxyskupinami, hydroxy-C_2-C_6-alkylovými skupinami a/nebo C_3-C_6-cykloalkylovými skupinami, arylovými skupinami, hetarylovými skupinami, aralkylovými skupinami nebo hetarylalkylovými skupinami, které mohou být popřípadě v arylovém nebo hetarylovém zbytku substituovány ještě jednou nebo více hydroxyskupinami, methoxyskupinami nebo alkylskupinami nebo halogenem, nebo alyl , který může být popřípadě substituován monoalkylovými skupinami nebo dialkylovými skupinami nebo alkoxyskupinami,

jejich tautomery nebo jejich fyziologicky snesitelné sole anorganických nebo organických kyselin popřípadě bází, jakož i způsob jejich výroby a léčiva obsahující tyto sloučeniny.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrické atomy uhlíku, jsou předmětem předloženého vynálezu i všechny opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin.

Dosavádní stav techniky

V J. Biol. Chem. 265 , 6112 /1990/ je popsána výroba a použití liponukleotidů jako antivirových léčiv. Zkoumány a syntetizovány zde byly ale pouze známé nukleosidy , jako například AZT a ddC, kopulované dimyristoylfosfatidylovými zbytky a dipalmitoylfosfatidylovými zbytky s jejich strukturou esterů mastných kyselin.

V J.Med. Chem. 33, 1380 /1990/ jsou popsány nukleosidové konjugáty thioetherlipidů s cytidindifosfátem, které vykazují antitumorální / protinádorový / účinek a mohou se používat v onkologii.

V Chem. Pharm. Bull. 36 , 209 /1988/ jsou popsány 5'-/3-SN-fosfatidyl/nukleosidy s antileukemickou účinností, jakož i jejich enzymatická syntéza z odpovídají-

cích nukleosidů a fosfocholinů v přítomnosti fosfolipázy D s aktivitou transferázy.

Enzymatická syntéza liponukleotidů je m.j. popsána rovněž v Tetrahedron Lett. 28 ,199 /1987/ a Chem. Pharm. Bull. 36,5020 /1988/.

Sloučeniny předloženého vynálezu vykazují rovněž cenné farmakologické vlastnosti. Zejména se hodí pro léčení a profylaxi infekcí vyvolaných viry DNA jako například virem herpes simplex / prostým oparem/, virem zytomegalie, virem Papova, virem varicella zoster /planých neštovic/ nebo virem Epstein-Barrové nebo RNA viry jako toga viry nebo zejména retroviry jako onko viry HTLV-I a II, jakož i lentiviry visna a virem lidského oslabení imunity HIV-1 a 2.

Zejména se zdají být sloučeniny obecného vzorce I vhodné pro léčení klinických manifestací retrovirální infekce HIV u lidí, jako dlouhotrvající generalizované lymfadenopathie /PGL/ /blíže neurčeného onemocnění mízních uzlin/, pokročilého stádia komplexu onemocnění příbuzných AIDS /ARC/ a klinického plně rozvinutého obrazu AIDS.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I inhibují rozmnožování virů DNA popřípadě RNA na stupni virově specifické DNA popřípadě RNA transkripce. Látky mohou ovlivňovat pomocí inhibice enzymu reverzní transkriptázy rozmnožování retrovirů / srovn. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 , 1911 , 1986- popřípadě Nature 325 ,773 1987/. Zejména je terapeuticky zajímavý inhibiční účinek na vir HIV,původce onemocnění imunitního oslabení AIDS. Pro léčení AIDS se dnes připouští u pacientů s AIDS pouze 3´- azido-3´- desoxythymidin /DE-A-3608606/. Vedlejší

toxické účinky 3´-azido-3´- desoxythymidinu na kostní dřeň vyžadují , aby asi u 50 % léčených pacientů se prováděla transfúze krve. Sloučeniny obecného vzorce I tyto nedostatky nemají . Působí antivirově aniž by byly ve farmakologicky relevantních dávkách cytotoxické.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové deriváty fosfolipidů nukleosidů výše uvedeného vzorce I.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich farmaceutické přípravky se mohou používat v kombinaci s jinými léčivy pro léčení a profylaxi výše uvedených infekcí. Příklady těchto dalších léčiv obsahují pro - středky,které lze používat pro léčení a profylaxi HIV onemocnění infekcí nebo onemocnění,která tuto nemoc provázejí jako například 3´-azido-3´-desoxythymidin, 2´,3´-didesoxynukleosidy jako například 2´,3´-didesoxycytidin, 2´,3´-didesoxyadenosin a 2´,3´- didesoxyinosin, acyklické nukleosidy / například acyclovir /, interferony jako například A-interferon, inhibitory renálního vyměšování jako například probenicid, transportní inhibitory na bázi nukleosidů , jako například dipyridamol. ale i imunitní modulátory jako například interleukin II nebo stimulační faktory jako například faktor kolonie makrofágů granulocytů . Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou podávat samotné , spučasně popřípadě v jedné nebo ve dvou oddělených formulacích nebo v různých dobách, takže se dosáhne synergický účinek.

Jako možné sole sloučenin podle vynálezu, obecného vzorce I , které přichází v úvahu, lze především používat sole alkalických kovů, sole alkalických zemin a amonné sole. Jako sole alkalických kovů jsou výhodné sole lithné, sodné nebo draselné. Jako sole alkalických

zemin přichází v úvahu zejména hořečnaté a vápenaté sole. Pod pojmem amonné sole se podla vynálezu rozumí sole,které obsahují amoniový iont, který může být až čtyřikrát substituován zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo aralkylové zbytky, s výhodou benzylové zbytky. Substituenty mohou při tom být stejné nebo rozdílné.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat bazické skupiny, zejména aminoskupiny,které se mohou převést vhodnými kyselinami v adiční sole těchto kyselin. Jako sole přichází pro tento účel v úvahu kyselina sírová, kyselina fosforečná,kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina maleinová nebo kyselina methansulfonová.

V obecném vzorci I znamená R_1 s výhodou lineární C_{10}-C_{14}-alkylovou skupinu, která může být ještě substituována C_1-C_6-alkoxyskupinou nebo C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinou.R_1 představuje zejména decylovou, undecylovou, dodecylovou ,tridecylovou nebotetradecylovou skupinu. Jako C_1-C_6-alkoxy- substituenty R_1 přichází v úvahu methoxyskupiny,ethoxyskupiny,butoxyskupiny a hexyloxyskupiny. Jestliže je R_1 substituován C_1-C_6-alkylmerkaptozbytkem,rozumí se pod tímto pojmem zejména methylmerkaptozbytek,ethylmerkaptozbytek,propylmerkaptozbytek,butylmerkaptozbytek a hexylmerkaptozbytek a n čísla 0,1 nebo 2.

R_2 znamená s výhodou lineární C_{10}-C_{14}-alkylovou skupinu,která může být ještě substituována C_1-C_6-alkoxyskupinou nebo C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinou. R_2 představuje zejména decylovou,undecylovou, dodecylovou , tridecylovou nebo tetradecylovou skupinu. Jako C_1-C_6-alkoxysubstituenty R_2 přichází v úvahu s výhodou methoxyskupina,ethoxyskupina,propoxyskupina,butoxy -

skupina a hexyloxyskupina.

Jestliže je R_2 substituován C_1-C_6-alkylmerkaptozbytkem, rozumí se pod tím zejména methylmerkaptozbytek, ethylmerkaptozbytek, butylmerkaptozbytek a hexylmerkaptozbytek.

R_4 a R_5 znamenají s výhodou vodík nebo přednost před jedním z obou zbytků má kyanoskupina nebo azidoskupina nebo atom halogenu , jako fluor,chlor,brom nebo jod.

Obvzláště výhodné jsou sloučeniny ve kterých R_3 a R_4 znamená atom vodíku a R_5 je kyanoskupina, azidoskupina nebo fluor, popřípadě R_5 je vodík a R_3/R_4 další vazba mezi C-2´a C-3´.

V bázích B obecného vzorce I znamenají zbytky R_6 popřípadě R_7 s výhodou atom vodíku , methylový, ethylový, propylový nebo butylový zbytek, nebo atom halogenu , jako fluor,chlor,brom nebo jod. Obvzláště výhodný je pro R_6 popřípadě R_7 atom vodíku , methylový nebo ethylový zbytek a atom chloru nebo bromu.

Zbytek R_8 je s výhodou atom vodíku,methylový,ethylový,propylový nebo butylový zbytek, aminoskupina nebo atom halogenu jako fluor,chlor,brom nebo jod, s výhodou chlor nebo brom.

R_{10} znamená s výhodou atom vodíku, fluoru,chloru nebo bromu, C_1-C_6-alkoxyskupina,zejména methoxyskupina, ethoxyskupina,propoxyskupina,butoxyskupina nebo hexyloxyskupina,C_1-C_6-alkylmerkaptoskupina, zejména methylmerkaptoskupina,ethylmerkaptoskupina,butylmerkaptoskupina nebo hexylmerkaptoskupina nebo aminoskupina,která může být monosubstituovaná nebo disubstituovaná C_1-C_6-alkylskupinou jako například methylovou, ethylovou,butylovou nebo hexylovou skupinou, hydroxy-C_2-C_6-alkylovou skupi-

nou, jako například hydroxyethylovou skupinou,hydroxypropylovou skupinou,hydroxybutylovou skupinou nebo hydroxyhexylovou skupinou, C_3-C_6-cykloalkylovým zbytkem, jako například cyklopropylovým,cyklopentylovým nebo cyklohexylovým zbytkem, arylem , s výhodou fenylem, aralkylovým zbytkem , jako zejména benzylem, který může být popřípadě ještě substituován jednou nebo více hydroxyskupinami nebo methoxyskupinami,C_1-C_6-alkylovými skupinami , jako například methylovou, ethylovou , propylovou, butylovou nebo hexylovou skupinou nebo atomy halogenů, jako fluorem,chlorem nebo bromem.Aminoskupina může být také substituována heterarylalkylovou skupinou nebo hetarylovým zbytkem, jako zejména například thienylovým zbytkem, furylovým zbytkem nebo pyridylovým zbytkem. Pod pojmem heterarylalkylový zbytek se s výhodou rozumí thienylmethylový zbytek,furylmethylový zbytek nebo pyridylmethylový zbytek.

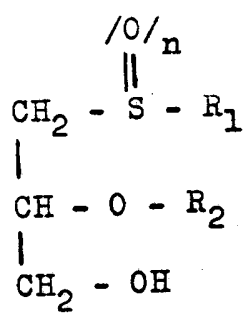
Výhodné kopulované nukleosidy v nárokovaných liponukleotidech obecného vzorce I jsou :

- 2',3'-didesoxy-3'- azidouridin
- 2',3'-didesoxyinosin
- 2',3'- didesoxyguanosin
- 2',3'- didesoxycytidin
- 2',3'-didesoxyadenosin
- 3'-desoxythymidin
- 2',3'-didesoxy-2',3'- didehydro-N^6-/o-methylbenzyl/adenosin
- 2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/2-methylpropyl/adenosin
- 2',3'- didesoxy-3'-azidoguanosin-3'-desoxy-3'-azidothymidin
- 2',3'- didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin
- 3'-desoxy-3'-fluorthymidin
- 2',3'- didesoxy-3'-fluoradenosin-2',3'-didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid

- 2 ,3´-dodesoxy-2,3´-didehydrocytidin
- 3´-desoxy-2 ,3´-didehydrothymidin
- 3´-desoxy-3´-azidothymidin

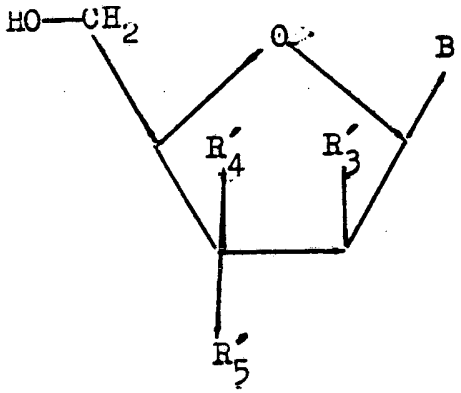
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrobit tím, že se sloučenina obecného vzorce II

1.



/II/,

ve které R_1, R_2 a n mají výše uvedené významy, nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III



/III/

ve které

R'_3 znamená vodík nebo hydroxyskupinou chráněnou odborníkovi běžnou chránící skupinou kyslíku a

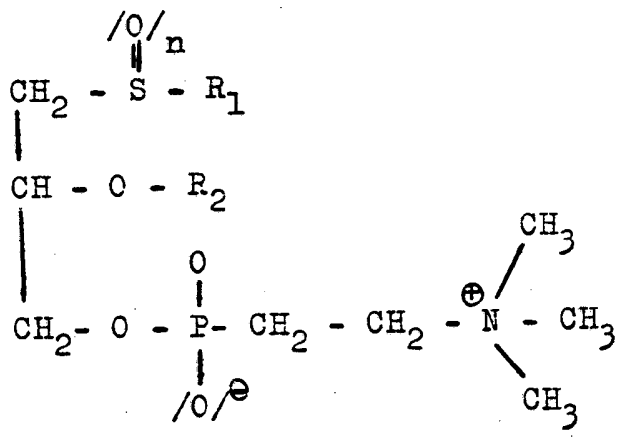
R'_4 nebo R'_5 znamenají vodík, halogen, azidozbytek, kyano-

zbytek nebo jeden ze zbytků R'_4 a R'_5 znamená hydroxyskupinu chráněnou odborníkovi běžnou chránící skupinou kyslíku., nebo R'_3 a R'_4 znamenají další vazbu
a

B má výše uvedené významy,

v přítomnosti fosforoxitrichloridu a esteru kyseliny fosforečné a terc. dusíkaté báze, například pyridinu nebo triethylaminu , v inertním rozpouštědle, jako například toluenu a po provedené hydrolýze se popřípadě odštěpí chránící skupina kyslíku pomocí způsobů obvyklých v chemii nukleosidů , nebo se

2. sloučenina obecného vzorce IV



/IV/,

ve kterém R_1,R_2 a n mají výše uvedené významy,nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém R'_3 , R'_4 , R'_5 a B mají výše uvedené významy, v přítomnosti fosfolipázy D v inertním rozpouštědle, jako například chloroformu , v přítomnosti vhodného pufru a po provedené reakci se popřípadě odštěpí chránící skupina kyslíku pomocí způsobů obvyklých v chemii nukleosidů.

Výroba sloučenin obecného vzorce II je popsána

v Lipids 22, 947 /1987/ a v DE-A-3039629.

Výroba sloučenin obecného vzorce III je popsána například v EP-A 0 286 028 a WO 90/08147.

Sloučeniny podobné obecnému vzorci I jsou popsány v EP-A-0 350 287. Avšak tam jsou popsány pouze 1,2-diestery glycerinu.

Léčiva obsahující sloučeniny obecného vzorce I pro léčení virových infekcí se mohou aplikovat v kapalné nebo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Při tom přichází v úvahu obvyklé formy léčiv, jako například tablety,kapsle, dražé, sirupy, roztoky nebo suspenze.Jako injekční médium pčichází v úvahu s výhodou voda,která obsahuje přísady obvyklé pro injekční roztoky , jako stabilizační prostředky,prostředky napomáhající rozpouštění a pufry. Takovýmito přísadami jsou například vínanový pufr a citrátový pufr, ethanol, komplexotvorná činidla jako kyselina ethylendiamintetraoctová a její netoxické sole,vysokomolekulární polymery jako kapalný polyethylenoxid pro regulaci viskozity. Kapalné nosiče pro injekční roztoky musí být sterilní a plní se s výhodou do ampulek. Pevné nosiče jsou například škroby,laktóza,manit, methylcelulóza, talek, vysokodisperzní kyseliny křemičité, výše molekulární mastné kyseliny, jako kyselina stearová, želatina,agar-agar, kalciumfosfát, magneziumstearát, zvířecí a rostlinné oleje,pevné vysokomolekulární polymery, jako polyethylenglykoly, atd. Pro orální aplikaci vhodné přípravky mohou popřípadě obsahovat korigencia chuti a sladidla.

Dávkování může záviset na různých faktorech,jako způsobu aplikace, druhu,věku nebo individuálního stavu .Sloučeniny podle vynálezu se obvykle aplikují v množství 0,1 až 100 mg, s výhodou 0,2 až 80 mg

pro den a na 1 kg tělesné hmotnosti. Výhodné je když se denní dávka rozdělí na 2 až 5 aplikací, přičemž při každé aplikaci se podají 1 až 2 tablety obsahující 0,5 až 500 mg účinné látky . Tablety mohou být také retardované , čímž se sníží počet aplikací pro den na 1 až 3 . Obsah účinné látky v retardovaných tabletách může činit 2 až 1000 mg. Účinná látka se může také podávat pomocí trvalé infúze , přičemž obvykle vystačí pro den množství 5 až 1000 mg.

Ve smyslu předloženého vynálezu přichází kromě sloučenin uvedených v příkladech a kombinací všech významů substituentů uvedených v nárocích v úvahu následující sloučeniny obecného vzorce I:

1. / 3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin/-5'-fosforečné kyseliny
2. /3-dodecylsulfinyl-2-decyloxy/propylester /3'-desoxy-3'-azidothymidin/-5'-fosforečné kyseliny
3. /3-dodecylsulfonyl-2-decyloxy/propylester /3'- desoxy-3'-azidothymidin/-5'-fosforečné kyseliny
4. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxycytidin/-5'-fosforečné kyseliny
5. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'- didesoxyinosin/-5'-fosforečné kyseliny
6. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'- didesoxyguanosin/-5'- fosforečné kyseliny
7. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxyadenosin/-5'-fosforečné kyseliny
8. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3'-desoxythymidin/-5'-fosforečné kyseliny
9. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3'- desoxy-2',3'-didehydrothymidin/-5'-fosforečné kyseliny
10. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3'-desoxy-3'- fluorthymidin/-5'-fosforečné kyseliny

11. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-3'-azidoguanosin/-5'- fosforečné kyseliny
12. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid/-5'-fosforečné kyseliny
13. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/2-methylpropyl/-adenosin/-5'-fosforečné kyseliny
14. /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/o-methylbenzyl/-adenosin/-5'- fosforečné kyseliny
15. /3-decylmerkapto-2-dodecyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-2',3'-didehydrocytidin/-5'-fosforečné kyseliny
16. /3-undecylmerkapto-2-dodecyloxy/propylester /2',3'- didesoxy-3'-fluoradenosin/-5'-fosforečné kyseliny
17. /3-decylsulfonyl-2-dodecyloxy/propylester /2',3'-didesoxy-3'- azidouridin/-5'- fosforečné kyseliny
18. /3-decylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxycitidin/-5'- fosforečné kyseliny
19. /3-dodecylmerkapto-2-dodecyloxy/propylester /2'-3'- didesoxyinosin/-5'- fosforečné kyseliny
20. /3-tetradecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3'-desoxy-3'-azidothymidin/-5'- fosforečné kyseliny
21. /3-pentadecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3'-desoxy-3'- azidothymidin/-5'- fosforečné kyseliny
22. /3-tridecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2',3'-didesoxyinosin/-5'- fosforečné kyseliny
23. /3-dodecylmerkapto-2-oktyloxy/propylester /2',3'-didesoxyinosin/-5'- fosforečné kyseliny

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1a

/3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3´-desoxy-3´- azidothymidin/-5´- fosforečné kyseliny

K roztoku, který sestává z 1,25 g / 3 mmolů/ 3-dodecylmerkapto-2-decyloxy-1-propanolu a 1,2 ml / 8,6 mmolů / triethylaminu ve 40 ml absolutního etheru se přikapalo pod dusíkem při 0 °C 0,42 ml /4,5 mmolů / $POCl_3$ a míchalo se dále 45 minut.Pak se roztok nechal zahřát na teplotu místnosti, přikapal se roztok sestávající z 800 mg / 3 mmolů / 3´-desoxy-3´-azidothymidinu /AZT/ ve směsi sestávající z 15 ml absolutního etheru a 20 ml absolutního toluenu a míchalo se 6 hodin pod zpětným tokem / kontrola DC / chromatografií na tenké vrstvě //.

Po ochlazení se přidalo 50 ml vody, směs se míchala vadatně 2 h/ pak se oddělila organická fáze, usušilo se nad Na_2SO_4 a zahustilo na rotační odpařovačce. Zbytek se čistil preparativní sloupcovou chromatografií na silikagelu 60 dichlormethan/methanolem 9: 1 jako eluentem. Výtěžek 540 mg / 24 % theor./.

T.t. 187 °C slinování, 220až 223 °C rozklad za zbarvení do hněda, ^{31}P-NMR: 0,59 ppm.

Příklad 1b

/3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3´-desoxy-3´-azidothymidin/-5´- fosforečné kyseliny

Analogicky s předpisem v Chem. Pharm. Bull. 36, 5020 /1988 /,byly suspendovány 2 mmoly AZT a 5000 U fosfolipázy D ve 4 ml natriumacetátového pufru/$CaCl_2$, doplněny roztokem sestávajícím ze 6 mmolů monocholinesteru 3-dodecylmerkapto-2-decyloxypropyl-1-fosforeč-

né kyseliny ve 160 ml chloroformu a zahřívalo se 8 h na 45 °C. Potom se ušušilo nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Zbytek se čistil jako v příkladu 1a sloupcovou chromatografií. Výtěžek 51 % . Produkt se projevoval jako identický s produktem z příkladu 1 a / t.t. ,DC, ^1H- a ^{31}P-NMR/.

Příklad 2

/3-undecylmerkapto-2-undecyloxy/propylester /3´-desoxy-3´-azidothymidin/-5´- fosforečné kyseliny

Vyrobeno podle příkladu 1 a. Výtěžek 27 %, t.t. 218 až 222 °C / rozklad/

Příklad 3

/3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2´,3´-didesoxy-2´, 3´-didehydro-N^6-/o-methylbenzyl/adenosin-5´- fosforečné kyseliny

680 mg /1,37 mmolů / /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester kyseliny fosforečné ve 20 ml absolutního pyridinu se doplnily337 mg / 1 mmolem/ 2´,3´-didesoxy-2´,3´-didehydro-N^6-/o-methylbenzyl/adenosinu a po přídavku 1,37 g / 6,7 mmolů / DCC se míchalo 24 hodin při teplotě místnosti / kontrola DC/.Potom se pyridin odstranil ve vakuu,zbytek se suspendoval v etheru a odfiltroval se od nerozpuštěné močoviny.Filtrát byl po odpaření rozpouštědla čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu 60 dichlormethan/methanolem 95/5 jako eluentem. Výtěžek 220 mg /26 % theorie/, R_f = 0,68 /CH_2Cl_2/CH_3OH/H_2O 13/5/0,8.

Příklad 4

/3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3´-desoxy-3´-azidothymidin/-5´- fosforečné kyseliny

Analogicky jako v příkladu 3 byl z 13,5 g /3-do-

decylmerkapto-2-decyloxy/propylesteru kyseliny fosforečné , 5,4 g AZT a 27 g DCC ve 350 ml absolutního pyridinu vyroben 30ti hodinovým mícháním při teplotě místnosti a čištění jak je výše popsáno odpovídající liponukleotid v 62 % výtěžku /analytické údaje jsou identické s údaji příkladu 1/.

Příklad 5

3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /3´-desoxythymidin/-5´- fosforečné kyseliny

Analogicky jako v příkladu 3 byl z /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylesteru kyseliny fosforečné, 500 mg 3´- desoxythymidinu a 2,6 g DCC ve 40 ml absolutního pyridinu vyroben 24hodinovým mícháním při teplotě místnosti a chromatogafickém čištění odpovádající liponukleotid v 51 % výtěžku. R_f= 0,45 /CH_2Cl_2/CH_3OH/H_2O 12/5/0,8/.

Příklad 6

/3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylester /2´,3´-didesoxyinosin/-5´- fosforečné kyseliny

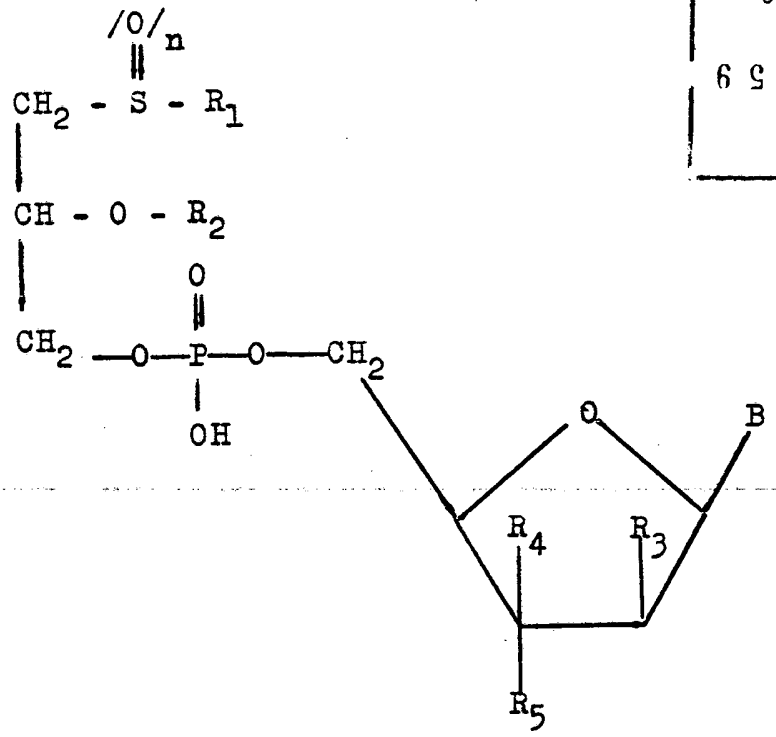
Analogicky jako v příkladu 3 byl z 1,3 g /3-dodecylmerkapto-2-decyloxy/propylesteru fosforečné kyseliny, 500 mg 2´,3´- didesoxyinosinu a 2,6 g DCC ve 40 ml absolutního pyridinu 40ti hodinovým mícháním při teplotě místnosti a chromatografickým čištěním uvedený liponukleotid v 61 % výtěžku. R_f= 0,38 /CH_2Cl_2/CH_3OH/H_2O 13/5/0,8/.

180-93

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘIJ.
11. II. 93
DOŠLO
č.j. 0 5 7 5 9

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém znamená

R_1 lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylový řetězec s 8 až 15 atomy uhlíku, který může být popřípadě substituován jednou nebo vícekrát fenylovými skupinami, halogeny, C_1-C_6-alkoxyskupinami, C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinami. C_1-C_6-alkoxykarbonylovými skupinami, C_1-C_6-alkylsulfinylovými skupinami nebo C_1-C_6-alkylsulfonylovými skupi-

nami,

R_2 lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylový řetězec s 8 až 15 atomy uhlíku, který může být popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný fenylovými skupinami, halogeny, C_1-C_6-alkoxyskupinami, C_1-C_6-alkylmerkaptoskupinami, C_1-C_6-alkylkarbonylovými skupinami nebo C_1-C_6-alkylsulfonylovými skupinami,

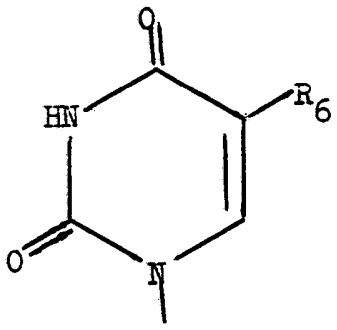
R_3 vodík nebo hydroxyskupina,

R_4, R_5 vodík nebo jeden ze zbytků R_4 a R_5 znamenají halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu nebo azidoskupinu a kromě toho R_3 a R_4 mohou představovat další vazbu mezi C-2' a C-3',

n 0 , 1 nebo 2 a

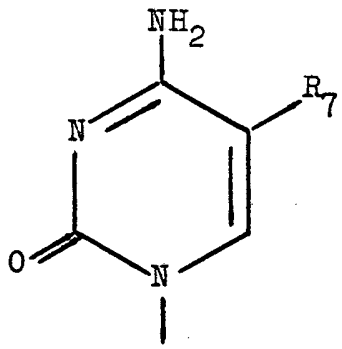
B jednu z následujících sloučenin :

1.

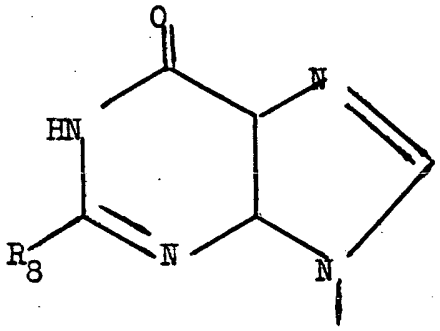


přičemž R_6 může být vodík, alkylový řetězec s 1 až 4 atomy vodíku nebo halogen,

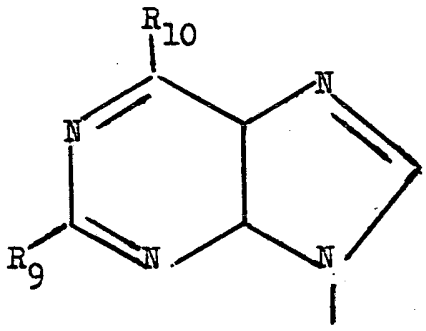
2.



přičemž R_7 může být vodík, alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen,



přičemž R_8 může být vodík, alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku ,halogen nebo hydroxyskupina nebo aminoskupina,



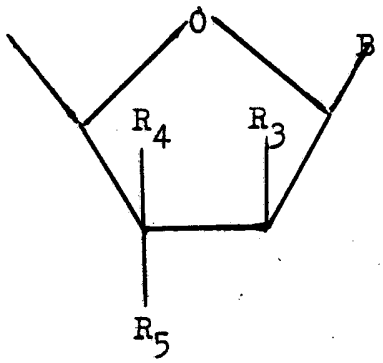
přičemž R_9 může být vodík nebo aminoskupina, a R_{10} vodík, halogen, C_1-C_6-alkoxyskupina,C_1-C_6-alkylmerkaptoskupina nebo aminoskupina,která může být mono nebo disubstituována C_1-C_6alkylskupinami, C_1-C_6-alkoxyskupiami,

hydroxy-C_2-C_6-alkylskupinami a/nebo C_3-C_6-cykloalkylskupinami, arylovými skupinami,hetarylovými skupinami, aralkylovými skupianmi nebo hetarylalkylovými skupinami, které mohou být popřípadě substituovány v arylovém nebo hetarylovém zbytku ještě jednou nebo více hydroskupinami,methoxyskupinami nebo alkylskupinami nebo halogeny, nebo allyl,který může být popřípadě substituován monoalkylskupinami nebo dialkylskupinami nebo alkoxyskupinami,
jejich tautomery a jejich fyziologicky snesitelné sole anorganických nebo organických kyselin popřípadě bází.

2. Sloučeniny podle nároku 1 ve kterých R_1 znamená C_{10}-C_{14}-alkyl.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, ve kterých R_2 znamená C_8-C_{12}-alkyl.

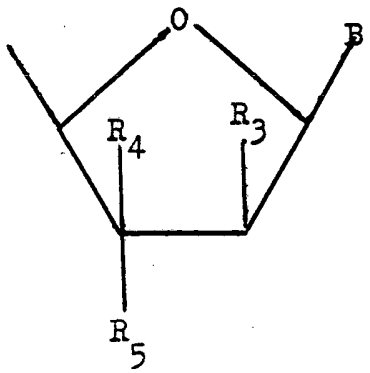
4, Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 3 ,ve kterých skupina



představuje zbytek vybraný z :

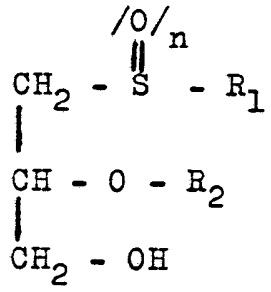
- 2',3'- didesoxy-3'-azidouridin
- 2',3'-didesoxyinosin
- 2',3'-didesoxyguanosin
- 2', 3'- didesoxycytidin
- 2', 3'- dedesoxyadenosin
- 3'-desoxythymidin
- 2',3'- didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/o-methylbenzyl/-adenosin
- 2', 3'- didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/2-methylpropyl/adenosin
- 2',3'- didesoxy-3'-azidoguanosin-3'-desoxy-3'azidothymidin
- 2',3'-didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin
- 3'-desoxy-3'-fluorthymidin
- 2',3'-didesoxy-3'-fluoradenosin-2',3'-didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid
- 2',3'-didesoxy-2,3'-didehydrocytidin
-3'-desoxy-2',3'-didehydrothymidin
- 3'-desoxy-3'-azidothymidin

2. sloučeniny podle nároku 1 , ve kterých R_1 představuje dodecyl, R_2 decyl a skupinu



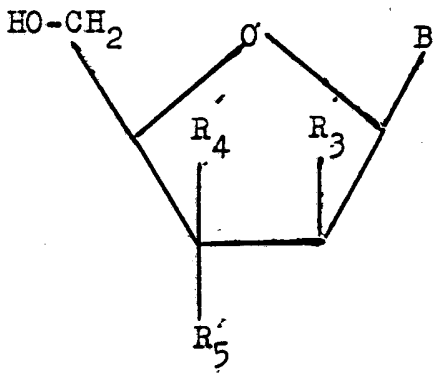
2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-/O-methylbenzyl/adenosinový zbytek, 3'-desoxy-3'-azidothymidinový zbytek, 3'-desoxythymidinový zbytek nebo 2',3'-didesoxyinosinový zbytek.

6. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se o sobě známým způsobem nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce II



/II/,

ve kterém R_1, R_2 a n mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



/III/,

ve kterém představuje

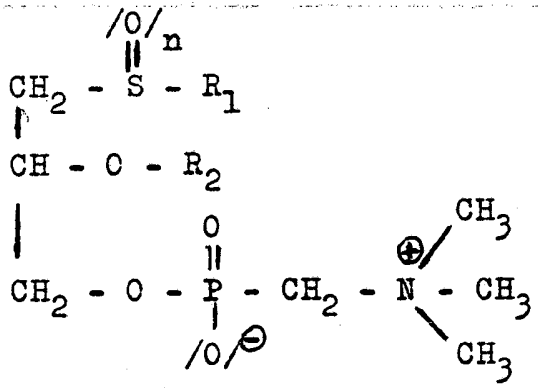
R_3' vodík nebohydroxyskupinu chráněnou odborníkovi běžnou chránící skupinu kyslíku a

R_4' a R_5' vodík, halogen, azidozbytek ,kyanozbytek nebo jeden ze zbytků R_4' a R_5' hydroxyskupinu chráněnou odborníkovi běžnou chránící skupinou kyslíku, nebo R_3' a R_4' znamenají další vazbu a

B výše uvedený význam,

v přítomnosti fosforoxitrichloridu a esteru kyseliny fosforečné a terc. dusíkaté báze,například pyridinu nebo triethylaminu, v inertním rozpouštědle, jako například toluenu a po provedené hydrolýze se popřípadě odštěpí způsoby běžnými v chemii nukleosidů chránící skupina kyslíku nebo

2. se sloučenina obecného vzorce IV



/IV/,

ve kterém R_1,R_2 a n mají výše uvedené významy,nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém R_3' , R_4' , R_5' a B mají výše uvedené významy, v přítomnosti fosfolipázy D v inertním rozpouštědle, jako například chloroformu, v přítomnosti vhodného pufru a po provedené reakcí se popřípadě odštěpí způsoby

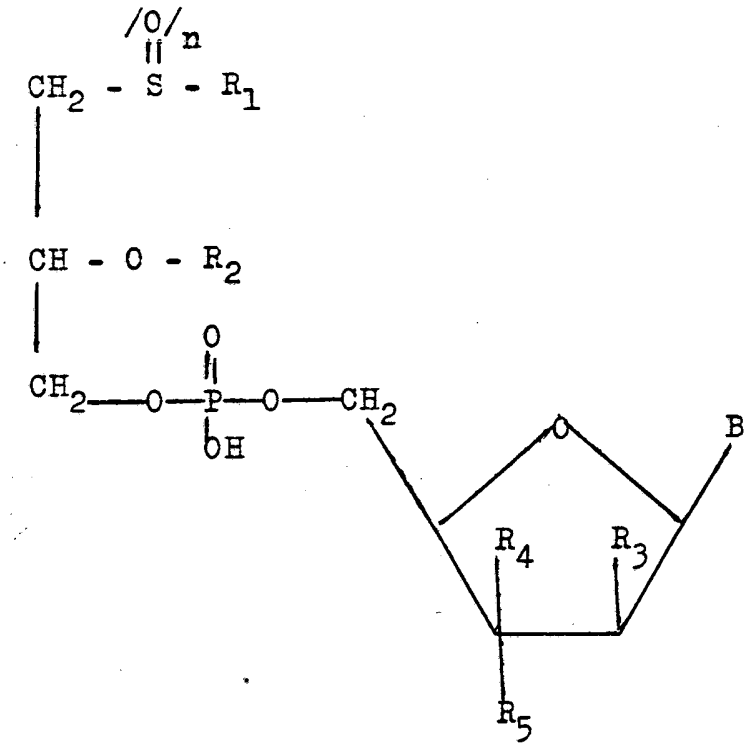
známými v chemii nukleosidů chráníeí skupina kyslíku, a potom se popřípadě získané sloučeniny převedou ve fyziologicky snesitelné sole.

7. Léčivo ,obsahující alespoň jednu sloučeninu podle jednoho z nároků 1 až 5 a obvyklé nosiče a pomocné látky.

8. Použití sloučenin podle jednoho z nároků 1 až 5 pro výrobu léčiv pro léčení virových infekcí.

180-93

Vzorec pro anotaci /I/



č.j.
0 0 5 7 5 9
DOŠLO
11. II. 93
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.