



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 111370 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.07.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07H 19/04, C07D 405/04, 421/04, 473/00

(21) Patentihakemus - Patentansökning

954727

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

04.10.1995

(24) Alkupäivä - Löpdag

05.04.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.10.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/NO94/00071

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

05.04.1993 GB 9307043 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •ConPharma AS, Parkveien 55, 0256 Oslo, NORJA, (NO)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Boerretzen, Bernt, Granlia 3, 3940 Heistad, NORJA, (NO)

2 •Dalen, Are, Nordahl Brunsvei 7, 7015 Trondheim, NORJA, (NO)

3 •Myhren, Finn, Leirkuppgt. 7, 3915 Porsgrunn, NORJA, (NO)

4 •Stokke, Kjell Torgeir, Kampheimveien 6B, 0685 Oslo, NORJA, (NO)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä virusvastaisten monoesteryhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av virusmotverkande monoesterföreningar

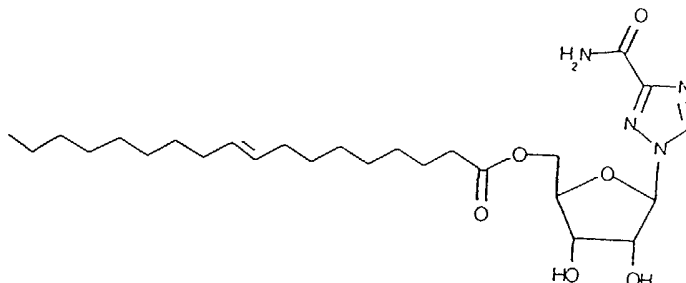
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI B 105035 (C07H 19/06, PL 2 §, 2 mom.), JP A 02078696

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön avulla saadaan uusia yhdisteitä, joilla on virusvastaisia ominaisuuksia ja joiden kaava on: B-SOFa, jossa O on happi, B-S on nukleosidianalogi, jossa B on valinnaisesti substituoitu heterosyklinen rengasjärjestelmä, S on monosakkaridijohdos ja Fa on monotyydyttymättömän C₁₈- tai C₂₀-rasvahapon asyyliryhmä, joka rasvahappo on esteröity nukleosidianalogin sokeriosan hydroksyyliiryhmällä tai nukleosidianalogin ei-syklisessä ryhmässä olevalla hydroksyyliiryhmällä.

Uppfinningen avser nya föreningar, vilka har antivirala egenskaper och formeln: B-SOFa, vari O är syre, B-S är en nukleosidianalog, varvid B är ett valbart substituerat heterocykliskt ringsystem, S är ett monosackaridderivat och Fa är en mono-omättad C₁₈- eller C₂₀-fettsyras acylgrupp, vilken fettsyra är förestrad med nukleosidianalogens sockerdels hydroxylgrupp eller med en hydroxylgrupp som finns i nukleosidianalogens icke-cykliska grupp.



Menetelmä virusvastaisten monoesteriyhdisteiden valmistamiseksi

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien viruksen-vastaisten mono-esteriyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



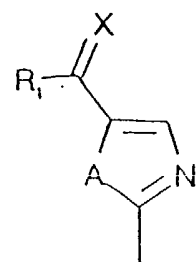
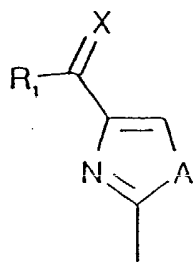
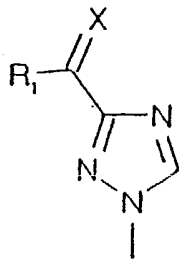
10 jossa O on happi, Nu on nukleosidianalogi, Fa on monotydyttymättömän C₁₈- tai C_{20-@-9}-rasvahapon asyyliryhmä, joka rasvahappo on esteröity hydroksyyli-ryhmällä, joka on nukleosidianalogin sokeriosan 5'-asemassa, tai terminaalihydroksyyli-ryhmällä, joka on nukleosidianalogin ei-syklisessä
15 ryhmässä ja jossa Nu on kaavan II mukainen:



20 jossa S on joko monosakkaridijohdos, joka on valittu seuraavista: 1-β-D-ribofuranoosi, 1-β-D-arabinofuranoosi, 2-deoksi-1-β-D-ribofuranoosi, 2,3-dideoksi-1-β-D-ribofuranoosi, 2,3-didehydro-2,3-dideoksi-1-β-D-ribofuranoosi, 2-deoksi-2-fluori-1-β-D-arabinofuranoosi, 2,3-dideoksi-3-atsido-1-β-D-ribofuranoosi tai 4-hydroksimetyyli-2-syklopenten-1-yyli, tai se on valittu ryhmästä, joka koostuu
25 seuraavista: 2-hydroksietoksimetyyli, 4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)butyyli, 2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)etoksimetyyli, 2,3-dihydroksipropoksi tai 2,3-dihydroksipropyli; ja B on heterosyklinen rengasjärjestelmä, joka on
30 valittu seuraavista kaavoista:

(i)

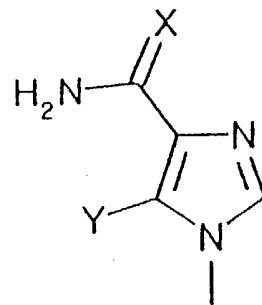
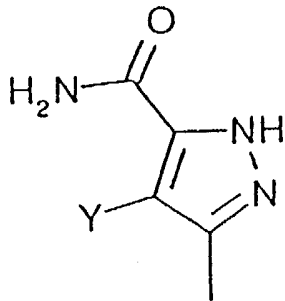
5



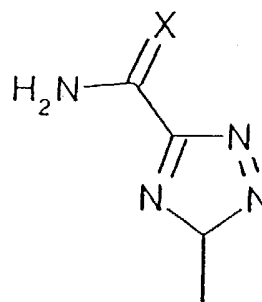
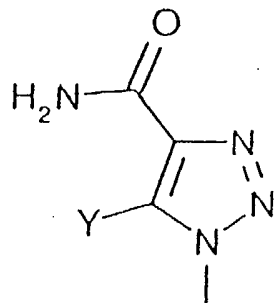
10 jossa X = O, S, NH ja R₁ = NH₂, CH₃, CH₃O ja A = NH, S, Se,
CH₂, O, tai

(ii)

15



20

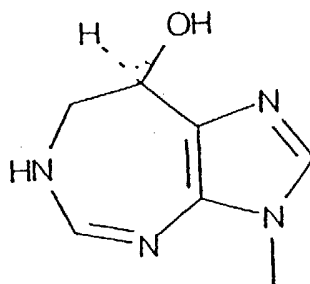


25

30 jossa X = NH, S, O ja Y = H, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, CH₂CN,
C≡CH, tai

(iii)

30

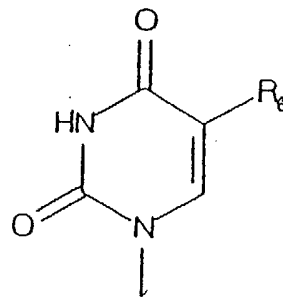
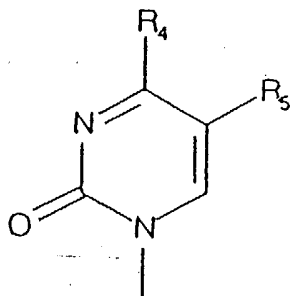


35

tai

(iv)

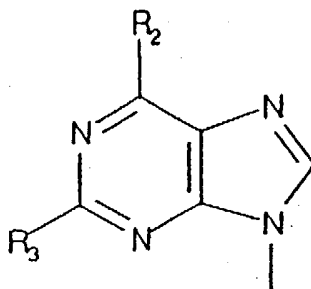
5



10 jossa $R_4 = \text{H}, \text{NH}_2, \text{NHOH}, \text{NHCOCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NHNH}_2$ ja $R_5 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CH}_3, \text{CF}_3$ ja $R_6 = \text{CH}_3, \text{F}, \text{I}, \text{C}=\text{CHBr}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{C}\equiv\text{CCH}_3$, tai

(v)

15



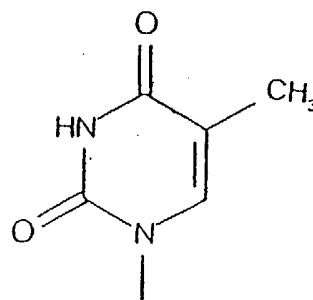
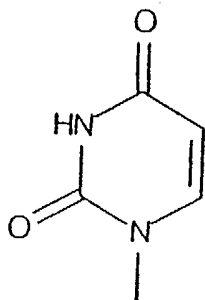
20

jossa $R_2 = \text{OH}, \text{SH}, \text{H}, \text{Cl}$ ja $R_3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{SH}, \text{NH}_2$; edellyttäen, että kun S on 1- β -D-arabinofuranoosi, 2,3-dideoksi-3-atsido-1- β -D-ribofuranoosi, 2-hydroksietoksimetyyli, 4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)butyyli, 2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)etoksimetyyli tai 2,3-dihydroksipropoksi, niin
25 B ei voi olla:

(a)

(b)

30



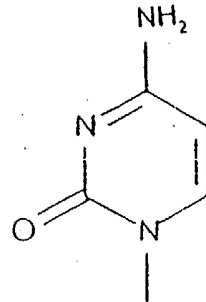
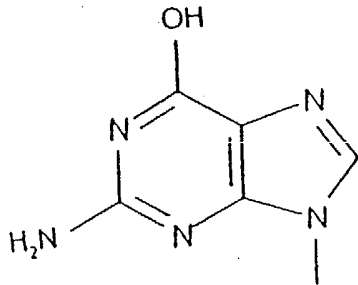
35

(c)

tai

(d)

5



10 ja edellyttäen, että kaavan (I) mukainen yhdiste ei ole 5'-
oktadekenoyyli-5-fluoriuridiini.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä
käytetään viruslääke- ja eläinlääkekoostumuksissa, jotka
käsittävät kaavan I mukaisen yhdisteen yksistään tai yhdis-
15 telmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen
kanssa. Tässä kuvataan edelleen menetelmä ihmis- tai eläin-
potilaan hoitamiseksi, joka kärsii virusinfektiosta, sekä
infektiokuormituksen vähentämiseksi antamalla kaavan I mu-
kaista yhdistettä.

20 Vastaavalla tavalla joitakin kaavan I mukaisia yh-
disteitä voidaan käyttää antibioottina tai hoidettaessa
syöpäsairautta.

Tekninen tausta

25 Suuri määrä vakavia sairauksia, kuten AIDS, hepa-
tiitti B, herpes ja gynekologinen syöpä, joka on lopputulos
papilloomasyylistä, ovat virusinfektioiden aiheuttamia.

Virukset ovat pieniä infektoivia aineita, jotka
eivät pysty itsenäisesti lisääntymään ja ovat siten riip-
puvaisia isäntäsolusta lisääntymisen suhteen. Viruksen
30 geneettinen materiaali on joko RNA:ta tai DNA:ta.

Infektoidessaan organismia virus kiinnittyy erityi-
seen isäntäsoluun. Virus tunkeutuu solulimakalvon läpi
kiinnittymisen jälkeen, ja viruksen genomi vapautuu virus-
partikkelista. Virusgenomi kulkeutuu yleensä solun tumaan,
35 jossa uusia virusgenomeja replikoituu. Uutta virusproteiini-

nia syntetisoituu solulimassa, ja uusia partikkeleita muodostuu joko lähellä solulima- tai tumakalvoa.

Joillakin viruksilla on genomimateriaalia, joka on suoraan (DNA-virus) tai epäsuorasti (RNA:n käänteistranskriptio, retrovirus) liittynyt isäntäsolun genomeihin.

Kiertävät vasta-aineet neutraloivat solun ulkopuolella olevat virukset, ja solun puolustusjärjestelmä voi hyökätä ja poistaa infektoituneita soluja. Infektoituneissa soluissa olevat virukset pakenevat puolustusvalvontaa, mikäli virusantigeenejä ei ole tarjolla solujen pinnalla.

Puolustusjärjestelmän hyökkäys infektoituihin elimiin on apuna sairaukselle mekanismilla, jota yleisesti kutsutaan viruksen aiheuttamaksi immuno-patologiaksi.

Mekanismit, jotka ovat joidenkin tärkeimpien virus-sairauksien taustalla, ovat erilaisia.

HIV-infektiosta kärsivän potilaan T-auttajasolut ovat hyökkäyksen kohteena ja ne tuhoutuvat. Tämä johtaa immuunipuutostilaan, josta syystä potilas on erittäin altis jopa sellaisille infektiolle, joista puolustusjärjestelmä normaalisti selviää ilman, että potilaalle koituu lainkaan haitallisia vaikutuksia.

Hepatiitti B -virus hyökkää maksasoluihin, ja potilaasta voi tulla hyvin sairas, kun puolustusjärjestelmä yrittää vapauttaa elimistön näistä infektoiduista soluista. Mikäli puolustusjärjestelmä ei pysty voittamaan infektiota varhaisessa vaiheessa, tuloksena voi olla krooninen maksatulehdus. Potilas kärsii tällöin infektiosta koko elämänsä ajan. Ryhmälle ihmisiä krooninen maksatulehdus voi kehittyä maksakirroosiksi tai -syöväksi.

Herpes simplex -infektioissa virus menee aluksi sisään epidermisoluihin. Herpes simplex -virus vaeltaa aina hermokeskukseen asti, jossa se on piilevänä tullakseen esiin aika ajoin. Vaikkei herpesinfektio olekaan henkeä uhkaava useimmissakaan tapauksissa, se on kivulias, ja potilaalla on infektio aina, kun virus puhkeaa esiin.

Papilloomaviruksessa, jota on varsinkin naisen genitaalikanavassa, virusgenomi sijaitsee epiteelisolujen tumassa, eikä sitä ole yhdentyneenä solun kromosomeissa. Tämä on pysyvä tila, ja joidenkin kasvainta edistävien kantojen kohdalla ilmenee lopulta yhdentymistä, mikä johtaa pahanlaatuisen kasvaimen kehittymiseen. Virusgenomilla on tässä tapauksessa ratkaiseva aloitusvaikutus syöpään johtavassa prosessissa.

Mikäli puolustusjärjestelmä pystyy poistamaan viruksen elimistöstä varhaisessa vaiheessa, tämä johtaa elinikäiseen immunitettiin. Toisaalta, mikäli virus on liian aggressiivinen ja välttyy puolustusjärjestelmästä, immunitettia ei saavuteta ja tuloksena on jatkuva infektiotila.

Erilaisten mekanismien tuloksena hoidollinen strategia olisi erilainen näille tiloille.

HIV/AIDS:n hoidossa lopullisena päämääränä voisi olla potilaan vapauttaminen infektoivasta viruksesta. Tämä päämäärä tuntuu olevan vielä kaukana tässä vaiheessa. Voidaan kuitenkin saavuttaa paljon parantamalla potilaan yleistilaa. Viruskuormituksen vähentäminen lisäisi oireetoman ajanjakson pituutta ja vähentäisi infektion määrää, mikä on erittäin tärkeää epidemiologisen tilanteen suhteen. Kaikilla tällä hetkellä käytettävillä virusvastaisilla aineilla on toksisia sivuvaikutuksia, joiden vuoksi tällä hetkellä riittävän aggressiiviset hoidot ovat mahdottomia.

Oletetaan, että maailmassa on 250 - 300 miljoonaa hepatiitti B:n kantajaa. Tiedetään, että monet näistä tulevat kehittymään hepatoomiksi tai maksan vajaatoiminnoiksi infektioiden vuoksi. Kantajatilan hoidossa on saatu lupaavia tuloksia viime vuosina, indusoitaessa immuunivaste interferonilla. Hoidot, joilla vähennetään viruskuormistusta, ovat tärkeitä tässä hoidossa, sillä akuutin hepatiitti B:n tehokas hoito vähentää kantajatilaan kehittyvien tapausten määrää. Viime aikoina identifioitu hepa-

tiitti C -virus aiheuttaa hyvin suuren määrän hepatiitti-tapauksista, joista hyvin moni kehittyy kantajiksi. Alustavat tutkimukset tuntuvat osoittavan, että kantajatila voidaan rikkoa samoin hoito-ohjein kuin hepatiitti B:kin.

5 Herpes simplex 1 ja 2 infektoivat ihmisiä toistuvasti aiheuttaen kantajatilan, johon liittyy paikallisten infektioiden uusiutuminen.

Yleistyneet infektiot, mukaan lukien aivokalvontulehdus, ovat harvinaisia mutta potilaalle katastrofaalisia. Paikallisten infektioiden toistuvuudessa on suurta yksilöllistä vaihtelua. Potilaille, jotka ovat saaneet tartunnan joko genitaaliteitse tai kasvojen kautta, tämä on vakava terveysongelma fyysisesti, henkisesti ja sosiaalisesti. Yksikään hoito-ohjelmista, jotka on kehitetty tähän mennessä, ei hoida keskushermostossa olevien solujen pii-
15 leviä infektioita. Hoidon päämääränä on siten minimoida uusiutumisten kliiniset ilmentymät, jotka liittyvät sekä oireisiin että keston.

Genitaalipapilloomavirusinfektioiden yleisyys on
20 lisääntynyt dramaattisesti 1980-luvulla. On osoitettu, että jotkut genotyypit ovat onkogeenisia, ts. ne pistävät alulle muutoksia solussa, joista viiveajan jälkeen kehittyy syöpä. Genitaalikanavan papilloomavirus aiheuttaa pitkäkestoisia infektioita. Tekijät, jotka aiheuttavat vaurioiden
25 pahanlaatuisia muutoksia, eivät vielä ole tiedossa, mutta puolustusjärjestelmällä uskotaan olevan tärkeä merkitys. Uskotaan, että vaurioissa, joissa ilmenee etenemistä kuukausien ja vuosien aikana, ovat vaurioita, joista syöpä saa alkunsa. Genitaalipapilloomia, joita kutsutaan
30 kondyloomiksi, hoidetaan tällä hetkellä fyysisin keinoin, kuten kirurgisesti poistamalla, kuolettamalla, nestetypellä tai vastaavin keinoin. Genitaalisyyllät ovat alussa hyvänlaatuisia kasvaimia, joissa mm. muuttuneet entsyymimallit vaikuttavat nukleosidianalogien metaboliaan. Nukle-

osidi-esilääkkeet vaikuttavat papilloomaviruksen episo-
maaliseen lisääntymiseen, saaden näin aikaan syylien
taantumaa.

5 Ennaltaehkäisevä rokottaminen on ollut erittäin
onnistunutta akuuteissa infektioissa, kuten poliiossa, tuh-
karokossa, sikotaudissa jne., mutta yhtään tehokasta roko-
tetta ei ole kehitetty moniin muihin vakaviin virusinfek-
tioihin.

10 Vaikka tehokkaiden kemoterapeuttisten aineiden ke-
hittämiseksi on ollut intensiivisiä yrityksiä viimeisten
vuosikymmenten aikana, yhtään tyydyttävää lääkehoitoa ei
voida tarjota useimpaan virussairauteen tänä päivänä. Yri-
tykset ovat olleet erityisen suuria HIV- ja siihen lähei-
sesti liittyvistä virusinfektioista lähtien, jotka infek-
15 tiot leviävät kaikkialla maailmassa hälyttävällä nopeudel-
la, mutta toistaiseksi vaikutuksia, jotka on saatu aineil-
la, kuten atsidotymidiini (AZT) ja asikloviiri (ACV),
AIDS:ssa ja herpesksessä, voidaan luonnehtia ainoastaan
osittain menestyksellisiksi. Nämä lupaavimmat virusvastai-
20 set aineet ovat siten luonnossa esiintyvien nukleosidien
johdoksia, joita luonnon nukleosideja on muunneltu joko
emäs- tai sokeriosasta. Niillä ei kuitenkaan ole ollut
toivottua terapeuttista tehokkuutta, sillä niillä on eri-
laisia sivuvaikutuksia joissakin potilaissa, ja toisissa
25 potilaissa niillä ilmenee hyvin vähäistä tai ei lainkaan
vaikutusta. Edelleen hoito näillä aineilla on äärettömän
kallista. Näistä syistä johtuen ainoastaan potilaat, jotka
kärsivät hyvin vakavista virusinfektioista, kuten AIDS:sta,
saavat tällaista hoitoa. Potilaat, jotka kärsivät vähemmän
30 vakavista mutta myös hyvin kivuliaista virusinfektioista,
jätetään usein ilman hoitoa, jolloin infektio saa edetä
omaan tahtiinsa.

Hoitamaton potilas kantaa suurta infektiokuormaa ja
muodostaa riskin kanssaihmisilleen. Mikäli häntä hoidetaan
35 virusvastaisella aineella, tarkoituksena on vähentää in-
fektiokuormistusta siten, että elimistön puolustusjärjes-

telmä pystyy selviytymään infektiosta. Lisäpäämääränä on vähentää tarttuvuutta ja siten uusien potilaiden ja kantajien määrää.

5 Tarve on erityisen suuri kroonisissa ja uusiutuviissa virusinfektioissa, joihin liittyy vaarallinen akuutti vaihe tai pitkäaikaisia sairausvaikutuksia terveyteen tai hyvinvointiin, kuten AIDS, hepatiitti B ja C, herpesryhmän herpesinfektiot ja papillomavirusinfektiot. Vastaavasti tarvitaan myös virusvastaisia aineita, joita voidaan käyt-
10 tää hoidettaessa eläimiä, jotka kärsivät virussairauksista.

Tekniikan taso

Vaikutuksen parantamiseksi on kehitetty erilaisia nukleosidien johdoksia, joita on muunneltu joko typpiämäksen tai sokeriosan suhteen. Erityisesti on kehitetty nukleosidianalogien rasvahappoestereitä rasvaliukoisuuden
15 parantamiseksi sekä paremman kalvoläpäisevyyden saavuttamiseksi.

Siten US-patentin 3 984 396 (Witkowski et al) perusteella tunnetaan ribaviriinin estereitä, jotka on muodostettu aromaattisten ja tyydyttyneiden rasvahappojen
20 kanssa, joissa on 1 - 18 C-atomia.

Keksinnön määritelmä

Nyt on yllättäen havaittu, että valikoidulla ryhmällä virusvastaisten nukleosidianalogien rasvahappoestereitä, jossa rasvahappo on monosubstituoitu C₁₈- tai C₂₀-
25 happo, saadaan paljon parempi vaikutus.

Vaikka tiedetäänkin, että sekä nukleosideilla että nukleosidianalogeilla itsessään kuin myös joillakin tyydyttymättömillä rasvahapoilla itsessään ilmenee virusvastaisia
30 vaikutuksia, tämän keksinnön mukaisesti valmistettävien yhdisteiden avulla saatavien vaikutusten voimakkuus osoittaa, että kyseessä ei ole additiivinen vaan synergistinen vaikutus, joka on spesifistä kaavan I mukaisille yhdisteille. Näiden vaikutusten taustalla oleva
35 mekanismi on tällä hetkellä tuntematon. Niiden ei uskota

johtuvan ainoastaan kalvovaikutuksesta tai kohdentamis-
vaikutuksesta.

Edelleen on selvää, kuten mukana olevista biologi-
sista esimerkeistä käy ilmi, että vaikutukset saadaan ai-
5 kaan näillä yhdisteillä systeemeissä, joissa kantanukle-
osidiyhdisteellä voitaisiin saada aikaan vähäisempiä vai-
kutuksia.

Keksinnön kohteena on menetelmä monoesteriyh-
disteiden valmistamiseksi, jotka yhdisteet voidaan
10 luonnehtia seuraavalla yleisellä kaavalla I:

Nu-O-Fa

jossa O on happi, Nu on nukleosidianalogi B-S, jossa B on
15 valinnaisesti substituoitu heterosyklinen rengasjärjestelmä
ja S on monosakkaridijohdos, ja Fa on monotyydyttymättömän
C₁₈- tai C₂₀-rasvahapon asyyliryhmä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista
se, mitä patenttivaatimuksessa 1 esitetään.

20 Luonnon nukleosidit, jotka on nimetty siksi näin,
että niitä esiintyy RNA:ssa ja DNA:ssa, ovat molekyylejä,
joissa on heterosyklinen emäs, kuten sytosiini, urasiili,
tymiini, adeniini tai guaniini, joka on kiinnittynyt si-
doksella riboosi- tai 2-deoksiriboosiyksikköön. Nukle-
25 osidianalogeissa joko emästä tai riboosiyksikköä on muun-
neltu. Esimerkiksi riboosiyksikkö voidaan korvata toisella
sokeriyksiköllä tai ei-syklisellä ketjulla.

Muunnellulla emäksellä voidaan viitata joko yhdis-
teeseen, joka on valittu pyrimidiinien tai puriinien ryh-
30 mistä, jotka pyrimidiinit ja puriinit on substituoitu eri
tavalla kuin tässä mainitut luonnon emäkset, tai valinnai-
sesti substituoituihin hetero- (mono- tai poly-)syklisiin
rengasjärjestelmiin, joka ei ole pyrimidiini tai puriini.

Rasvahappo on esteröity nukleosidianalogin soke-
35 riosan hydroksyyli-ryhmällä tai nukleosidianalogin ei-syk-
lisen ryhmän hydroksyyli-ryhmällä. Nukleosidianalogit, jotka

voidaan valita B-S:ksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä, voidaan esittää kaavalla II

B-S

(II)

5

jossa

S on joko monosakkaridijohdos, joka on valittu seuraavista: 1-β-D-ribofuranooosi, 1-β-D-arabinofuranooosi, 2-deoksi-1-β-D-ribofuranooosi, 2,3-dideoksi-1-β-D-ribofuranooosi, 2,3-didehydro-2,3-dideoksi-1-β-D-ribofuranooosi, 2-deoksi-2-fluori-1-β-D-arabinofuranooosi, 2,3-dideoksi-3-atsido-1-β-D-ribofuranooosi tai 4-hydroksimetyyli-2-syklopenten-1-yyli, tai se on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: 2-hydroksietoksimetyyli, 4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)butyyli, 2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)etoksimetyyli, 2,3-dihydroksipropoksi tai 2,3-dihydroksipropyli; ja

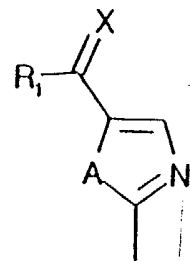
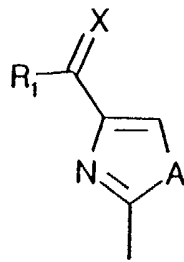
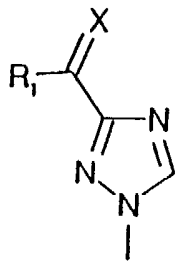
10

15

B on heterosyklinen rengasjärjestelmä, joka on valittu seuraavista:

20

(i)

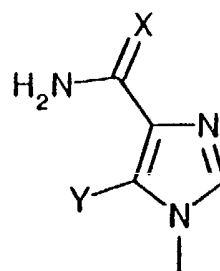
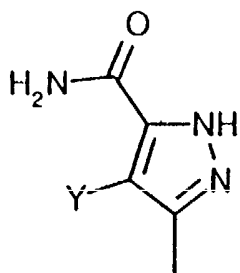


25

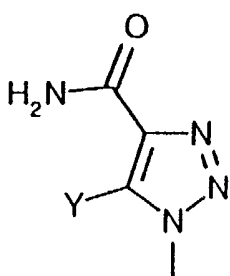
jossa X = O, S, NH ja R₁ = NH₂, CH₃, CH₃O ja A on NH, S, Se, CH₂, O, tai

(ii)

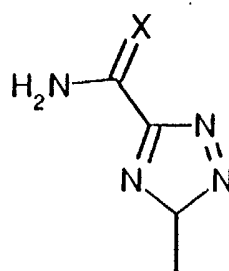
5



10



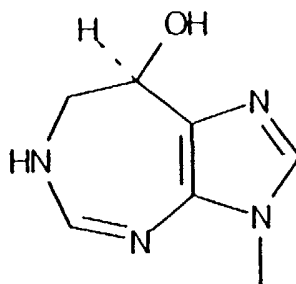
15



jossa X = NH, S, O ja Y = H, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, CH₂CN, C≡CH, tai

(iii)

20

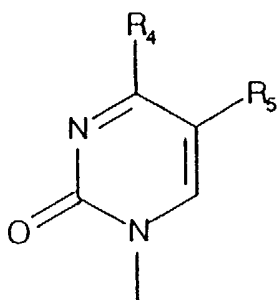


25

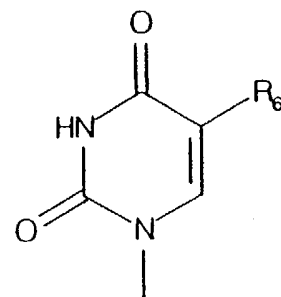
tai

(iv)

30



35

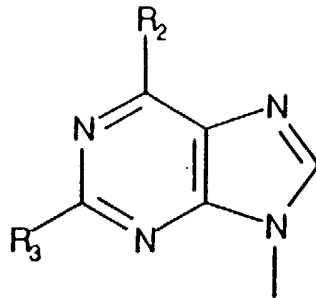


jossa $R_4 = H, NH_2, NHOH, NHCOCH_3, NHCH_3, NHNH_2$ ja $R_5 = H, F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3$ ja $R_6 = CH_3, F, I, C=CHBr, CH_2OH, CH_2NH_2, C\equiv CCH_3$, tai

(v)

5

10

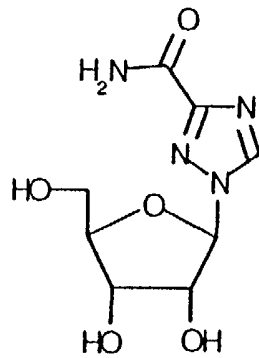


jossa $R_2 = OH, SH, H, Cl$ ja $R_3 = H, OH, Cl, SH, NH_2$.

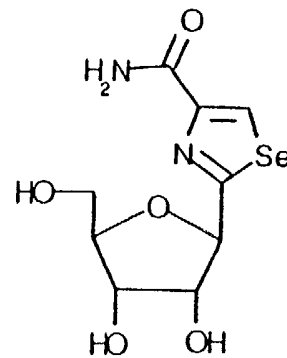
Esimerkkeinä näistä nukleosidianalogeista ovat:

15

20



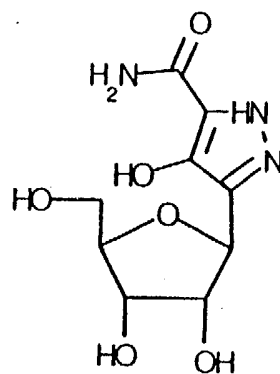
III



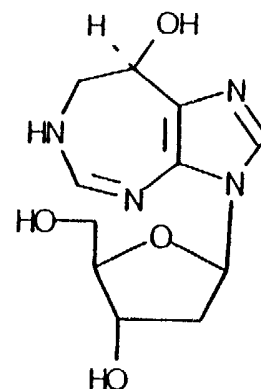
IV

25

30



V



VI

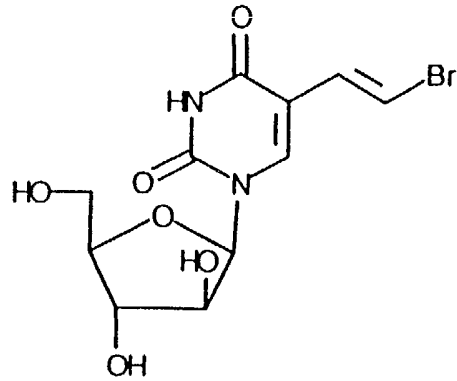
35

III = 1-β-D-ribofuranosyyli-1,2,4-triatsoli-3-karboksamidi (ribaviriini), IV = 2-β-D-ribofuranosyyliselenatsoli-4-

karboksamidi (selenatsoli), V = 4-hydroksi-3-β-D-ribofuranosyyli-pyratsoli-5-karboksamidi (pyratsofuriini, pyratsomysiini), VI = 2'-deoksikoformysiini.

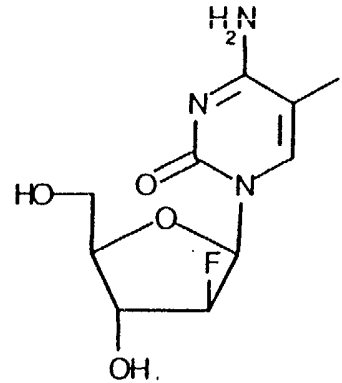
Esimerkkeinä muista nukleosidianalogeista ovat:

5



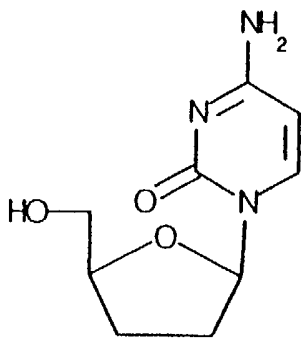
VII

10



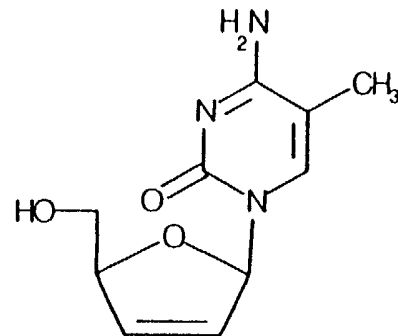
VIII

15



IX

20



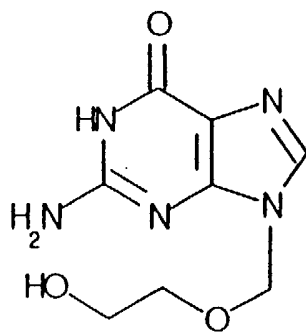
X

25

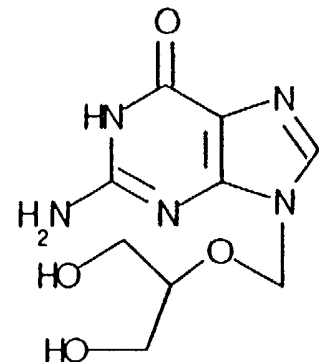
VII = BVAU, VIII = FIAC, IX = ddC, X = D4T

ja

30



XI

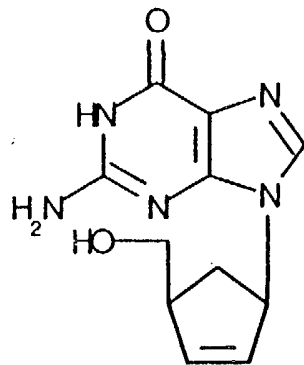


XII

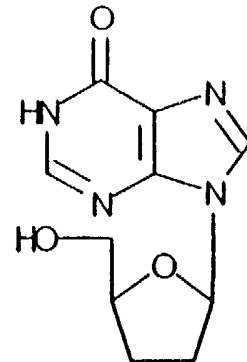
35

XI = asikloviiri, XII = gansikloviiri

5



XIII

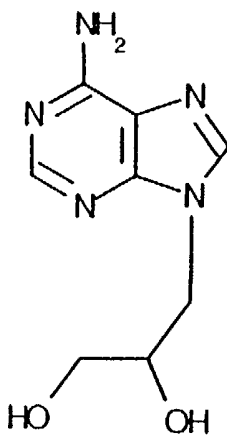


XIV

10

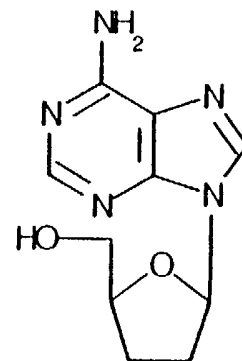
XIII = karboviiri, XIV = ddi
ja

15



XV

20



XVI

25

XV = (S)-DHPA, XVI = dda

Luetelluista yhdisteistä yhdisteen VI (2'-deoksikoformysiini) rasvahappoesterit ovat erityisesti kiinnostavia syövän hoidossa, kun taas yhdisteen V (pyratsomysiini) rasvahappoestereitä voidaan käyttää antibiootteina.

Rasvahapoissa olevien kaksoissidosten nimeämiseksi on olemassa useita järjestelmiä. Esillä olevassa hakemuksessa käytetään ω -järjestelmää, jossa tyydyttymättömissä rasvahapoissa olevan kaksoissidoksen asema lasketaan päätemetyyliryhmästä. Eikoseenihapon (C20:1 ω -9) ketjussa

35

rasvahapoissa olevan kaksoissidoksen asema lasketaan päätemetyyliryhmästä. Eikoseenihapon (C20:1 ω -9) ketjussa esimerkiksi on 20 hiiliatomia ja kaksoissidos on hiiliatomin 9 ja 10 välissä ketjun päästä laskettaessa.

5 Rasvahappojen valitun ryhmän, joka voidaan saattaa reagoimaan nukleosidianalogien kanssa, jolloin muodostuu tämän keksinnön mukaisesti valmistettavia estereitä, joilla on mainittu vaikutus, on havaittu käsittävän ainoastaan C₁₈- tai C₂₀-monotyydyttymättömiä rasvahappoja.

10 Edelleen, vaikka havaittu vaikutus eroaa jonkin verran samanpituisen ketjun omaavien happojen välillä, kun kaksoissidos on cis- tai trans-konfiguraatiossa, kummankin konfiguraation tapauksessa ilmenee voimakas vaikutus.

 C₁₈- tai C₂₀- ω -9-rasvahapot, jotka sitoutuessaan
15 nukleosidianalogeihin saavat aikaan yllättävän tehostuneen vaikutuksen, ovat seuraavia:

 oleiinihappo (C₁₈:1, ω -9, cis), elaidiinihappo (C₁₈:1, ω -9, trans), eikoseenihappo (20:1, ω -9, cis) ja (C₂₀:1, ω -9, trans)

20 Edullisia esimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä luetellaan alla: ribaviriini-oleiinihappoesteri, ribaviriini-elaidiinihappoesteri, ribaviriini-cis-eikoseenihappoesteri, ribaviriini-trans-eikoseenihappoesteri, selenatsoli-oleiinihappoesteri, selenatsoli-elaidiinihappoesteri, selenatsoli-cis-eikoseenihappoesteri, selenatsoli-trans-eikoseenihappoesteri, pyratsomysiini-oleiinihappoesteri, pyratsomysiini-elaidiinihappoesteri, pyratsomysiini-cis-eikoseenihappoesteri, pyratsomysiini-trans-eikoseenihappoesteri, 2'-deoksikoformysiini-oleiinihappoesteri, 2'-deoksikoformysiini-elaidiinihappoesteri, 2'-deoksikoformysiini-cis-eikoseenihappoesteri, 2'-deoksikoformysiini-trans-eikoseenihappoesteri, d4T-oleiinihappoesteri, d4T-elaidiinihappoesteri, d4T-cis-eikoseenihappoesteri, d4T-trans-eikoseenihappoesteri, ddC-oleiinihappoesteri, ddC-elaidiinihappoesteri,

35

ddC-cis-eikoseenihappoesteri, ddC-trans-eikoseenihappo-
 esteri, ddI-oleiinihappoesteri, ddI-elaidiinihappoesteri,
 ddI-cis-eikoseenihappoesteri, ddI-trans-eikoseenihappo-
 esteri, karboviiri-oleiinihappoesteri, karboviiri-elaidiini-
 5 happoesteri, karboviiri-cis-eikoseenihappoesteri, karbo-
 viiri-trans-eikoseenihappoesteri, (S)-DHPA-oleiinihappo-
 esteri, (S)-DHPA-elaiinihappoesteri, (S)-DHPA-cis-eikosee-
 nihappoesteri, (S)-DHPA-trans-eikoseenihappoeste-
 ri, BVARAU-oleiinihappoesteri, BVARAU-elaidiinihappo-
 10 esteri, BVARAU-cis-eikoseenihappoesteri, BVARAU-trans-
 eikoseenihappoesteri, BVDU-oleiinihappoesteri, BVDU-
 elaidiinihappoesteri, BVDU-cis-eikoseenihappoesteri, BVDU-
 trans-eikoseenihappoesteri, FIAC-oleiinihappoesteri, FIAC-
 elaidiinihappoesteri, FIAC-cis-eikoseenihappoesteri, FIAC-
 15 trans-eikoseenihappoesteri, EICAR-oleiinihappoeste-
 ri, EICAR-elaidiinihappoesteri, EICAR-cis-eikoseenihappo-
 esteri, EICAR-trans-eikoseenihappoesteri, 2'-F'ARA-ribavi-
 riini-oleiinihappoesteri, 2'-F'ARA-ribaviriini-elaidiinihap-
 poesteri, 2'-F'ARA-ribaviriini-ciseikoseenihappoeste-
 20 ri, 2'-F'ARA-ribaviriini-trans-eikoseenihappoesteri.

Niiden kaavat käyvät ilmi kuviosta 4.

Tässä kuvatuilla yhdisteillä ilmenee virusvas-
 taisia vaikutuksia ja siten ne soveltuvat lääke- tai
 eläinlääkekoostumuksiin, jotka käsittävät ainakin yhden
 25 kaavan I mukaisen yhdisteen yksistään tai yhdistelmänä
 farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai
 apuaineen kanssa. Tekstin loppuosassa lääkekoostumuksella
 tarkoitetaan koostumuksia, joita voidaan käyttää
 hoidettaessa sekä ihmis- että eläinpotilaita.

Edelleen on havaittavissa, että tietyt monotydyt-
 tymättömistä rasvahapponukleosidianalogeista ovat erityi-
 sesti sopivia tiettyjen virusinfektioiden hoitoon. Siten
 on havaittavissa, että tämän keksinnön mukaisesti
 valmistettavat ribaviriinin rasvahappoesterit ovat
 35 erityisesti sopivia herpes-infektioiden hoitoon.

Vastaavasti on havaittavissa, että tässä esitetyt yhdisteet tai koostumukset, jotka sisältävät näitä, ovat myös käyttökelpoisia hoidettaessa ihmisten sairauksia, jotka ovat adenovirusten, influenssa A ja B -virusten, 5 hengitysteiden synsytiaaliviruksen (RSV), sytomegaloviruksen (CMV), papilloomavirusten, bunyavirusten, arenavirusten ja HIV:n aiheuttamia.

Kuten mainittiin, välttämättömän immuunivasteen tuottaminen virusinfektion, kuten hepatiitin, voittamiseksi, voidaan saada aikaan tietyissä tapauksissa antamalla samanaikaisesti interferonia. 10

Edelleen on havaittavissa, että tässä esitetyt rasvahappoesterit tai näitä sisältävät koostumukset ovat myös käyttökelpoisia hoidettaessa ei-ihmisnisäkkäitä, lintuja, esim. kanoja ja kalkkunoita, sekä ei-lämminverisiä eläimiä, esim. kaloja, jotka kärsivät infektiosta, joiden aiheuttajia ovat: naudan herpesvirus 1, 2, 3, 4, hevosen herpesvirus 1, 2, 3, sian herpesvirus 1, 2, Phasianine-herpesvirus 1, 2 (Marekin tauti) ja IPN-virus (infektoituneen haiman kuolio). 15 20

Riippuen siitä, mitä virusinfektiota hoidetaan ja missä vaiheessa infektio on, tai siitä, onko potilas ihminen vai eläin, yhdisteiden annostelu voi tapahtua systeemisesti tai paikallisesti. Annettaessa paikallisesti yhdisteet voidaan formuloida tunnetulla tavalla annosteltaviksi iholle tai limakalvolle missä tahansa sopivassa muodossa. 25

Kun kaavan I mukaiset yhdisteet annostellaan paikallisesti, ne voidaan formuloida voiteena, emulsiovoiteena, geelinä, tinktuurana, suihkeena, liuoksena tai vastaavana lääkekuotona, joka sisältää kaavan I mukaiset yhdisteet seoksena reagoimattomien, kiinteiden tai nestemäisten kantaja-aineiden kanssa, jotka ovat tavanomaisia paikallisesti annosteltavissa valmisteissa. On erityisen edullista 30 35

käyttää formulaatiota, joka suojaa vaikuttavan aineosan hapettumiselta tai hajoamiselta.

Farmaseuttiset valmisteet, jotka käsittävät kaavan I mukaisia yhdisteitä, voidaan annostella myös systeemi-
5 sesti joko ruuansulatuselimistön kautta tai sen ulkopuo-
lulle.

Kun kaavan I mukaiset yhdisteet annostellaan sisäisesti, ne voidaan formuloida esim. pehmeinä tai kovina gelatiinikapseleina, tabletteina, rakeina, pieninä
10 rakeina tai jauheina, pastillirakeina, siirappeina, suspensioina tai liuoksina.

Kun annostelu tapahtuu ruuansulatuskanavan ulkopuolelle, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmisteet, jotka ovat injektio- tai imfuusioliuoksia, -suspensioita
15 tai -emulsioita, ovat sopivia.

Valmisteet voivat sisältää reagoimattomia tai farmakodynaamisesti vaikuttavia lisäaineita. Tabletit tai rakeet esimerkiksi voivat sisältää erilaisia sideaineita, täyteaineita, kantaja-aineita tai laimentimia. Nestemäiset
20 valmisteet voivat olla esimerkiksi steriilin liuoksen muodossa. Kapselit voivat sisältää täyttömateriaalia tai täyteainetta vaikuttavan aineosan lisäksi. Edelleen mukana voi olla makua parantavia aineita kuin myös aineita, joita tavallisesti käytetään säilytys-, stabilointi-, kosteu-
25 densäätöaineina ja emulgaattoreina, suoloja osmoottisen paineen vaihtelemiseksi, puskureita ja muita apuaineita.

Annostus, jolla tässä esitetyt valmisteet annostellaan, vaihtelee käyttötavan ja antotavan kuin myös potilaan asettamien vaatimusten mukaan. Yleensä päivittäinen
30 annostus systeemisessä hoidossa keskivertoaikuispotilaalle tai eläimelle on noin 0,1 - 100 mg/kg ruumiinpainoa kohden päivässä, edullisesti 1 - 20 mg/kg/päivä. Annettaessa paikallisesti, sopiva voide voi sisältää 0,1 - 10 paino-%
farmaseuttista formulaatiota, erityisesti 0,5 - 5 paino-%.

Haluttaessa kaavan I mukainen farmaseuttinen valmiste voi sisältää antioksidanttia, esim. tokoferolia, N-metyyli-tokoferamiinia, butyloitua hydroksianisolia, askorbiinihappoa tai butyloitua hydroksitolueenia.

5 Tässä yhteydessä kuvataan edelleen menetelmä virusinfektioiden hoitamiseksi, jossa annetaan vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä ihmis- tai eläinpotilaalle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa.

10 Edelleen tässä esitetään menetelmä tällaisen hoidon tarpeessa olevan potilaan hoitamiseksi kaavan I mukaisen yhdisteen ja interferonin yhdistelmällä.

Biologiset vaikutukset

IPN-viruksen kudosviljelmä

15 IPN-viruspreparaattia (1 000 pfu) siirrostetaan ja inkuboidaan ravistellen yksi tunti 20 °C:ssa CHSE-214-solujen yksisolukerroksen päällä. Soluihin lisätään pieni tilavuus kasvatusväliainetta, joka sisältää virusvastaista ainetta. Soluja viljellään sitten (48 h), kunnes CPE:stä tehdään positiivinen havainto käsittelemättömässä kontrol-
20 lissa. Tämän jälkeen solut laitetaan pakastimeen yöksi. Sulattamisen ja sentrifugoinnin jälkeen sakan yläpuolella oleva neste lisätään viitenä laimennustasona solukerrok-
25 selle, jossa on juuri valmistettua soluviljelmää 96-koloi-
sella levyllä. CPE rekisteröidään 48 tunnin kuluttua ja
virustitteri lasketaan TCID₅₀:nä.

Kuviossa 1 esitetään ribaviriinin elaidiinihappo-
esterin estovaikutus kolmella konsentraatiotasolla. Virus
on hävinnyt täydellisesti kahdessa korkeassa annostasossa,
ja virustitterin väheneminen on suuruusluokkaa 10⁴ myös
30 alhaisella konsentraatiolla.

A. In vitro -kokeet

Täplämenetelmä: HSV 1/2 -viruksen kudosviljelmä

HSV 1:n ja HSV 2:n viruspreparaatit (kolmannen
eristyskerran kliininen eristetty virus) laimennetaan kum-
35 pikin 250 ja 100 pfu:ksi/kolo, ja ne siirrostetaan tämän

jälkeen soluille ja niitä inkuboidaan yksi tunti kudosviljelmässä, jossa on erilaisia solulinjoja. Infektoituja soluja viljellään sitten 48 tuntia virusvastaisen aineen kanssa. Viljelmät pakastetaan ja sulatetaan vapaan viruksen vapauttamiseksi. Laimennokset, joko 1/100 tai 1/1000, valmistetaan ja lisätään tuoreisiin kudosviljelmiin. Kun on inkuboitu yksi tunti, lisätään karboksimeetyylisululoosaa (CMC) estämään viruksen vaeltaminen solujen välissä väliaineen kautta. Viruksen leviäminen solukontaktin kautta on edelleen tehokasta, mikä saa aikaan täplien muodostumisen.

Yksi täplä kuvaa yhtä infektoivaa virusta. Siten täplät laskemalla saadaan määritetyksi infektoivien virusten tarkka lukumäärä.

Kuviossa 2 esitetään ribaviriinin ja ribaviriini-5'-oleyyliesterin estovaikutus HSV 2 -kantaan (68495) HL1-solulinjassa. Tämä viruskanta on suhteellisen resistentti ribaviriinille itselleen, kuten on nähtävissä virustitteen vaatimattomasta vähenemisestä. Tämä resistenssi oli jopa selvempi muiden tutkittujen solulinjojen tapauksissa. Kuviossa 2 esitetystä solulinjasta on kuitenkin nähtävissä jopa se, että monotydyttymättömän rasvahappoesterin lisääminen vahvistaa edelleen vaikutusta kertoimella 3.

B. in vivo -kokeet

25 FLC-virusinfektio hiirissä

Nuoria (20 - 25 g) NMRI-naarashiiriä infektoitiin antamalla vatsaonteloon valmistetta, jossa oli Friend-leukemiakompleksi (FLC) -retrovirusta. Hoito aloitettiin päivänä 2 viruksen istuttamisesta, ja eläimet saivat päivittäisen annoksen, joka oli 200 µl 20 µM koeaineiden liposomivalmistetta, vatsaonteloon kahdeksan päivän ajan. Ryhmät eläimiä lopetettiin 13 ja 20 päivää infektion jälkeen. Eläinten ruumiin ja pernan painot tallennettiin. FLC-virusinfektio johtaa 7 - 10 päivän kuluessa merkittä-

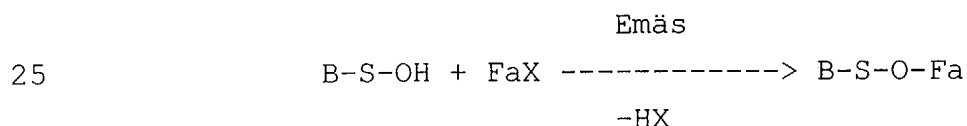
vään pernan painon nousuun, joka oletettavasti johtuu korkeasta leukemiasolujen konsentraatiosta.

Kuviossa 3 esitetään AZT:n, retrovirusten aiheuttamien infektioiden hoidossa käytettävän johtavan lääkkeen, ddC-elaidaatin ja vastaavan tyydyttyneen analogin, esim. ddC-stearaatin, vaikutusten vertailu. Tiedot esitetään suhteena: ruumiinpaino/pernan paino, jossa suuri lukuarvo viittaa suureen retrovirusvastaiseen vaikutukseen. 13 päivän kohdalla AZT:n vaikutus on sama kuin ddC-elaidaatin suuri arvo. 20 päivän kuluttua AZT:llä käsiteltyjen eläinten suhteet putoavat kontrollitasolle, kun taas ddC-elaidaatilla käsitellyt hiiret säilyttävän korkean suhteen. Riippuvuus rasvahapon luonteesta ilmeinen, kuten voidaan nähdä steariinihappojohdoksen alhaisista (~ kontrolli) arvoista.

Tässä esitetyt virusvastaiset aineet valmistettiin 1 mg/ml:n misellikantaliuoksena veteen sekoittamalla le-sitiiniä ja vaikuttavaa aineosaa suhteessa 1:1 (w/w) steriiliin tislattuun veteen.

20 Valmistus

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yleisesti seuraavan reaktiokaavan mukaan:



jossa B, S, O ja Fa ovat kuten edellä määriteltiin ja X voi olla Cl, Br, O-CO-R', jossa R' on Fa, CH₃, CH₂CH₃ tai CF₃. X voi olla myös rasvahappobentsotriatsolin bentsotriatsoliosa.

Siten reaktio etenee nukleosidianalogin asyloinnilla. Tämä suoritetaan käyttäen sopivia reaktiivisia rasvahappojen johdoksia, erityisesti happohalogenideja tai

happoanhydridejä. Rasvahappojen reaktiivisia johdoksia voidaan valmistaa etukäteen tai ne voidaan johtaa *in situ* käyttäen reagensseja, kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) tai O-(1H-bentsotriatsol-1-yyli)-N,N,N',N'-tetrametyyliuroniumtetrafluoriboraattia (TBTU). Kun käytetään happohalogenidia, kuten happokloridia, tertiaarista amiinikatalyyttiä, kuten trietyyliamiinia, N,N-dimetyylianiiniä, pyridiiniä tai N,N-dimetyyliaminopyridiiniä lisätään reaktioseokseen vapautuneen hydrohalogeenihapon sitomiseksi. Reaktiot suoritetaan edullisesti ei-reaktiivisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa tai halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa. Haluttaessa kaikkia edellä mainittuja tertiaarisia amiinikatalyyttejä voidaan käyttää liuottimena, huolehtien siitä, että sellaista on mukana sopiva ylimäärä. Reaktiolämpötila voi vaihdella 0 - 40 °C:n välillä, mutta edullisesti se pidetään 5 - 25 °C:ssa. 24 - 60 tunnin kuluttua reaktio on oleellisesti päättynyt. Reaktion kehittymistä voidaan seurata ohutkerroskromatografiaa (TLC) ja sopivia liuotinsysteemejä käyttäen. Kun on reaktio on todettu päättyneeksi TLC:n mukaan, tuote uutetaan orgaanisella liuottimella ja puhdistetaan kromatografoimalla ja/tai uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuotinsysteemistä. Mikäli nukleosidijohdoksessa on enemmän kuin yksi hydroksyyli-ryhmä tai lisäksi aminoryhmiä, voi muodostua asyloitujen yhdisteiden seos. Yksittäiset mono- tai polyasyloidut yhdisteet voidaan erottaa esimerkiksi kromatografoimalla.

Keksintöä valaistaan seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

30

Esimerkki 1

1-(5'-O-[*cis*-9"-oktadekenoyyli]-β-D-ribofuranosyyli)-1,2,4-triatsoli-3-karboksamidi

Liuokseen, jossa oli 1-β-D-ribofuranosyyli-1,2,4-triatsoli-3-karboksamidia (ribaviriini) (0,95 g, 3,9 x 10⁻³ mol) 10 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia ja

35

15 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 2 ml *cis*-9-oktadekenoyyli-
 kloridin kantaliuosta (1,34 g, $4,7 \times 10^{-3}$ mol) 6 ml:ssa
 dikloorimetaania, ja reaktioseosta sekoitettiin typpi-
 atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt
 5 kantaliuos lisättiin 2 ml:n erissä noin 8 tunnin välein.
 Kun reaktio oli edennyt yhteensä 60 tuntia, liuottimet
 poistettiin korkeatyhjössä ja tuote puhdistettiin
 silikageelipylväässä käyttäen eluointiin 15 % metanolia
 kloroformissa. Homogeeniset fraktiot haihdutettiin,
 10 jolloin saatiin 1,25 g (63 %) otsikon yhdistettä
 valkoisena kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9,8 (1H, s, H-5), 7,85 ja
 7,65 (1+1H, s, NH₂), 5,88 (1H, d, H-1'), 5,65 (1H, d,
 OH-2'), 5,35 (1H, d, OH-3'), 5,32 (2H, m, CH=CH), 4,35 -
 15 4,25 (3H, m, H-2', H-3', H-5'₁) 4,15 - 4,0 (2H, m, H-4',
 H-5'₂), 2,25 (2H, t, CH₂-COO), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,45
 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃-
 CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 172,59 (COO), 160,15 (CONH₂),
 20 157,40 (C-3), 145,27 (C-5), 129,46 (CH=CH), 91,28 (C-1'),
 81,51 (C-4'), 73,99 (C-2'), 70,26 (C-3'), 63,55 (C-5'),
 33,07, 31,13, 28,94, 28,68, 28,54, 28,43, 28,33, 28,24,
 26,42, 24,17, 21,94 (CH₂), 13,78 (CH₃-CH₂).

Esimerkki 2

25 **1-(5'-O-[*trans*-9"-oktadekenoyyli]-2,3-dideoksi- β -
 D-glyseropent-2-enofuranosyyli)tyymiini**

Liuokseen, jossa oli 1-(2,3-dideoksi- β -D-glysero-
 pent-2-enofuranosyyli)tyymiiniä (d4T) (0,83 g, $3,7 \times 10^{-3}$
 mol) 10 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia ja 10
 30 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 2 ml *trans*-9-oktadekenoyyli-
 kloridin kantaliuosta (1,39 g, $4,9 \times 10^{-3}$ mol) 4 ml:ssa
 dikloorimetaania, ja reaktiota sekoitettiin typpi-atmosfää-
 rissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt kantaliuos li-
 sätettiin 1 ml:n erissä noin 8 tunnin välein. Kun reaktio
 35 oli edennyt yhteensä 60 tuntia, liuottimet poistettiin

korkeatyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja pestiin vedellä. Kuivattu (MgSO_4) orgaaninen faasi väkevöitiin, ja käsittelemätön tuote puhdistettiin silikageelipylväässä eluoiden 7 % metanolilla, joka oli kloroformissa. Homogeeniset fraktiot haihdutettiin, jolloin saatiin 1,26 g (70 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 11,35 (1H, s, NH), 7,25 (1H, s, H-6), 6,81 (1H, m, H-1'), 6,38 (1H, m, H-3'), 6,0 (1H, m, H-2'), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,95 (1H, m, H-4'), 4,2 (2H, m, H-5'), 2,25 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,75 (3H, s, CH_3), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

Esimerkki 3

5-O-(9'-*trans*-oktadekenoyyli)-2,3-dideoksisytidiini

Suspensioon, jossa oli 2,3-dideoksisytidiiniä (ddC) (1,2 g, $5,7 \times 10^{-3}$ mol) 40 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, joka sisälsi HCl:a (g) ($6,3 \times 10^{-3}$ mol), lisättiin 1 ml *trans*-9-oktadekenoylikloridin kantaliuosta (1,7 g, $6,0 \times 10^{-3}$ mol) 6 ml:ssa dikloorimetaania, ja reaktioseosta sekoitettiin typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt kantaliuos lisättiin 1 ml:n erissä noin 3 tunnin välein. Kun reaktio oli edennyt yhteensä 60 tuntia, liuottimet poistettiin korkeatyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja pestiin vedellä. Kuivattu (MgSO_4) orgaaninen faasi väkevöitiin ja jäännös liuotettiin heptaaniin. Lisättäessä petroolieetteriä (40 - 60) saatiin valkoista kiinteää ainetta (0,7 g), joka otettiin talteen kylmässä. Suodos puhdistettiin silikageelipylväässä eluoiden metanolilla (0 - 25 %), joka oli etyyliasetaatissa. Homogeeniset fraktiot haihdutettiin, jolloin saatiin 0,8 g otsikon yhdistettä (1,5 g, 55 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,63 (1H, d, H-6), 7,1 (2H, d, NH₂), 5,95 (1H, m, H-1'), 5,7 (1H, d, H-5), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,25 - 4,10 (3H, m, H-4' ja H-5'), 2,3 (3H, m, H-2' ja CH₂-COO), 2,0 - 1,6 (7H, m, H-2', H-3' ja CH₂-C=),
5 1,45 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,67 (COO), 165,60 (CNH₂ 4), 155,04 (CO 2), 140,45 (CH 6), 130,00 (CH=CH), 93,62 (CH 5), 85,84 (C 1'), 77,84 (C 4'), 64,87 (C 5'), 33,38,
10 31,96, 31,30, 29,02, 28,96, 28,86, 28,74, 28,52, 28,46, 28,36, 24,40, 22,11 (CH₂), 31,76, 25,47 (CH 2' ja 3'), 13,90 (CH₃).

Esimerkki 4

**5'-O-(9'-*trans*-oktadekenoyyli)-5-jodi-2'-deoksi-
15 uridiini**

Liuokseen, jossa oli 5-jodi-2'-deoksiuridiinia (1,0 g, $2,8 \times 10^{-3}$ mol) 10 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyli-formamidia ja 15 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 1 ml *trans*-9-oktadekenoyylikloridin kantaliuosta (1,12 g, $3,95 \times 10^{-3}$
20 mol) 4 ml:ssa dikloorimetaania, ja reaktioseosta sekoitettiin typpiattmofäärissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt kantaliuos lisättiin 1 ml:n erissä noin 4 tunnin välein. Kun reaktio oli edennyt yhteensä 50 tuntia, liuotteet haihdutettiin korkeatyhjössä ja tuote puhdistettiin
25 silikageelipylväässä eluoiden 10 % metanolilla, joka oli kloroformissa. Tuotetta sisältävät fraktiot väkevöitiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 1,43 g (82 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 11,71 (1H, s, NH), 7,95 (1H, s, H-6), 6,08 (1H, t, H-1'), 5,4 (1H, d, OH-3'), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,2 (3H, m, H-3' ja 5'), 3,95 (1H, m, H-4'), 2,35 (2H, t, CH₂-COO), 2,15 (2H, m, H-2'), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,50 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85
35 (3H, t, CH₃-C).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,16 (COO), 159,90 (C=O 4), 149,50 (C=O 2), 143,89 (C-6), 129,51 (CH=CH, 84,43 (C-4'), 83,65 (C-1'), 69,66 (C-3'), 69,21 (C-5), 63,06 (C-5'), 38,85 (C-2'), 33,01, 31,45, 30,79, 28,51, 28,34, 28,22, 5 28,01, 27,92, 27,85, 27,46, 23,93, 21,60 (CH₂), 13,43 (CH₃-C).

Esimerkki 5

5-O-(9'-*trans*-oktadekenoyyli)-2,3-dideoksi-inosiini

10 Liuosta, jossa oli *trans*-9-oktadekeenihiappoa (0,33 g, 1,17 x 10⁻³ mol), O-(1H-bentsotriatsol-1-yyli)-N,N,N',N'-tetrametyyliuroniumtetrafluoriboraattia (TBTU) (0,52 g, 1,6 x 10⁻³ mol) ja di-isopropylietyyliamiinia (0,5 ml) 6 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia, se-
15 koitettiin typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Lisättiin 2,3-dideoksi-inosiinia (0,19 g, 0,8 x 10⁻³ mol) ja reaktioseosta sekoitettiin 60 tuntia. Liuotin poistettiin korkeatyhjössä ja jäännös liuotettiin kloroformiin ja pestiin vedellä. Kuivattu (MgSO₄) orgaaninen faasi väkevöi-
20 tiin, ja käsittelemätön tuote puhdistettiin silikageeli-pylväässä eluoiden 15 % metanolilla, joka oli kloroformissa. Homogeeniset fraktiot haihdutettiin, jolloin saatiin 0,25 g (62 %) otsikon yhdistettä heikosti ruskehtavana, vahamaisena kiinteänä aineena.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 12,35 (1H, s, NH), 8,22 (1H, s, H-2), 8,05 (1H, s, H-8), 6,25 (1H, dd, H-1'), 5,32 (2H, m, CH=CH), 4,35 - 4,10 (3H, m, H-4' ja H-5'), 2,45 (2H, m, H-2'), 2,25 (2H, m, CH₂-COO), 2,10 (2H, m, H-3'), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,45 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃-C).
30

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,65 (COO), 156,57 (C-6), 147,68 (C-3), 145,62 (C-2), 138,07 (C-8), 129,98 (C=C), 124,38 (C-5), 84,33 (C-1'), 78,54 (C-4'), 64,91 (C-5'), 33,25, 31,94, 31,36, 28,99, 28,93, 28,84, 28,71, 28,50,

28,39, 28,32, 24,34, 22,09 (CH₂), 31,27, 26,00 (CH 2' ja 3'), 13,88 (CH₃).

Esimerkki 6

(S)-9-(2-hydroksi-3-O-[9'-transoktadekenoyyli]-propyyli)adeniini

5 Liuokseen, jossa oli (S)-9-(2,3-dihydroksipropyyli)adeniinia (0,8 g, $3,8 \times 10^{-3}$ mol), trans-9-oktadekeeni-happoa (1,2 g, $4,25 \times 10^{-3}$ mol) ja N,N-dimetyyliaminopyriidiiniä (50 mg) 20 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformami-
10 dia, lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,83 g, $4,0 \times 10^{-3}$ mol) ja reaktioseosta sekoitettiin tyypiatmofäärissä huoneenlämpötilassa 40 tuntia. Liuotin haihdutettiin korkeatyhjössä ja jäännös puhdistettiin kromatografoiden toistaen silikageelipylväässä eluoiden
15 5 - 15 %:lla metanolilla, joka oli kloroformissa. Yksi homogeenisten fraktioiden sarja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,7 g (38 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,12 (1H, s, H-8), 8,05 (1H, s, H-2), 7,20 (2H, br, s, NH₂), 5,48 (1H, d, OH 2'), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,3 (1H, m, H-1'), 4,15 (3H, m, H-3' ja H'-1), 3,95 (1H, m, H-2'), 2,25 (3H, t, CH₂-COO), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,45 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃-C).

25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,69 (COO), 155,94 (C-6), 152,30 (C-2), 149,65 (C-4), 141,48 (C-8), 130,02 (CH=CH), 118,57 (C-5), 66,52 (C-2'), 65,44 (C-3'), 46,10 (C-1'), 33,48, 31,98, 31,31, 29,02, 28,87, 28,75, 28,60, 28,52, 28,40, 24,37, 22,13 (CH₂), 13,93 (CH₃).

30 Toisesta fraktiosarjasta saatiin 0,35 g (20 %) isomeerituotetta, (S)-9-(3-hydroksi-2-O-[9'-trans-oktadekenoyyli]propyyli)adeniinia.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,12 (1H, s, H-8), 8,05 (1H, s, H-2), 7,20 (2H, br s, NH₂), 5,35 (2H, m, CH=CH), 5,12
35 (1H, t, OH 3'), 4,35 (1H, m, H-2'), 4,3 (1H, m, H-1'),

4,05 (1H, m, H-1'), 3,5 (2H, m, H-3'), 2,15 (2H, t, CH₂-COO), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,45 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃-C).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,17 (COO), 155,96 (C-6),
 5 152,41 (C-2), 149,78 (C-4), 141,11 (C-8), 130,02 (CH=CH),
 118,52 (C-5), 72,26 (C-2'), 60,16 (C-3'), 43,21 (C-1'),
 33,49, 31,99, 31,32, 29,02, 28,88, 28,75, 28,53, 28,35,
 24,21, 22,13 (CH₂), 13,93 (CH₃).

Esimerkki 7

10 **5'-O-(trans-9"-oktadekenoyyli)-5-etyynyli-1-β-D-ribofuranosyyli-imidatsoli-4-karboksamidi**

Liuokseen, jossa oli 5-etyynyli-1-β-D-ribofuranosyyli-imidatsoli-4-karboksamidia (EICAR) (0,10 g, 0,37 x 10⁻³ mol) 5 ml:ssa vedetöntä N,N-dimetyyliformamidia ja
 15 5 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 1 ml *trans*-9-oktadekenoylikloridin kantaliuosta (0,13 g, 0,45 x 10⁻³ mol) 3 ml:ssa dikloorimetaania, ja reaktioseosta sekoitettiin typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäänyt kantaliuos lisättiin 1 ml:n erissä noin kolmen tunnin välein.
 20 Kun reaktio oli edennyt yhteensä 50 tuntia, liuottimet haihdutettiin korkeatyhjössä ja tuote puhdistettiin sili-kageelipylväässä eluoiden 15 % metanolilla, joka oli kloroformissa. Homogeeniset fraktiot haihdutettiin, jolloin saatiin 30 mg (15 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.
 25

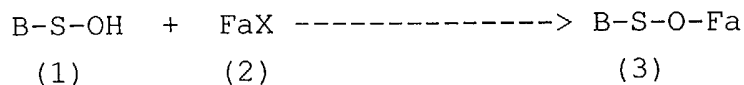
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,05 (1H, s, H-2), 7,35 ja
 7,25 (2H, s + s, NH₂), 5,65 (1H, d, H-1'), 5,6 (1H, br d, OH-2'),
 5,35 (3H, m, CH=CH ja OH-3'), 4,91 (1H, s, C≡CH),
 4,3 (1H, m, H-2'), 4,2 (2H, m, H-5'), 4,05 (2H, m, H-3' ja
 30 H-4'), 2,30 (2H, t, CH₂-COO), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,45 (2H, m, CHC₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 172,76 (COO), 162,57 (CONH₂),
 139,80 (C-5), 135,82 (C-2), 130,08 (CH=CH), 115,51 (C-4),
 91,39 (C≡), 88,75 (C-1'), 81,78 (C-4'), 73,91 (C-2'),
 35 71,46 (≡CH), 70,09 (C-3'), 63,57 (C-5'), 33,66, 31,95,

31,29, 29,00, 28,84, 28,72, 28,55, 28,50, 28,42, 28,36,
24,49, 22,12 (CH₂), 13,97 (CH₃).

Seuraamalla esimerkkien 1 - 7 menetelmää kaavan I mukaisia lisäyhdisteitä voidaan valmistaa annetuista lähtöaineista seuraavasti:

Taulukko 1



Esim. nro	Reagoiva aine (1)	Reagoiva aine (2)	Tuote (3)
8	2-β-D-ribofuranosyyliselenatsoli-4-karboksamidi	Oleiinihappo	2-(5'-O-oleyyli-β-D-ribofuranosyyli)selenatsoli-4-karboksamidi
9	4-hydroksi-3-β-D-ribofuranosyyli-pyratsoli-5-karboksamidi	Oleiinihappo	4-hydroksi-3-(5'-O-oleyyli-β-D-ribofuranosyyli)pyratsoli-5-karboksamidi
10	2'-deoksikoformysiini	Elaidiinihappo	5'-O-elaidyyli-2'-deoksikoformysiini
11	2'-deoksi-2'-fluori-5-jodi-1-β-D-arabinofuranosyyli-sytosiini	Elaidiinihappo	5'-O-elaidyyli-2'-deoksi-2'-fluori-5-jodi-1-β-D-arabinofuranosyyli-sytosiini
12	(E)-5-(2-bromivinyyli)-2'-deoksiuridiini	cis-11-eikoseeni-happo	5'-O-(cis-11-eikosenoyyli)-(E)-5-(2-bromivinyyli)-2'-deoksiuridiini
13	1-β-D-arabinofuranosyyli-(E)-5-(2-bromivinyyli)urasiili	Oleiinihappo	5'O-(oleoyyli)-1-β-D-arabinofuranosyyli-(E)-5-(2-bromivinyyli)urasiili
14	9-(4-hydroksimetyyli-2-syklo-pentenyli)guaniini	Oleiinihappo	9-(4-oleoyylimetyyli-2-syklo-pentenyli)guaniini
15	2'-deoksi-2'-fluori-1-β-D-arabinofuranosyyli-1,2,4-triatsoli-3-karboksamidi	trans-11-eikoseeni-happo	2'-deoksi-2'-fluori-5'-O-(trans-11"-eikosenoyyli)-1-β-D-arabinofuranosyyli-1,2,4-triatsoli-3-karboksamidi

Tulee huomata, että tuotteet (3) voidaan saada kaikkien mahdollisten yhdistelyjen kautta reaktiolla, jossa yhdisteet, joihin viitataan reagoivina aineina (1), saatetaan reagoimaan reagoivan aineen (2) kanssa, esim.

5 5'-O-oleyyli-2'-deoksikoformysiini, 5'-O-(*cis*-11'-eikosenoyyli)-2'-deoksikoformysiini ja 5'-O-(*trans*-11'-eikosenoyyli)-2'-deoksikoformysiini.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien viruksenvastaisten mono-
esteriyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on

5



jossa O on happi, Nu on nukleosidianalogi, Fa on monotyyp-
dyttymättömän C₁₈- tai C_{20- ω -9}-rasvahapon asyyliiryhmä, joka
10 rasvahappo on esteröity hydroksyyliiryhmällä, joka on nuk-
leosidianalogin sokeriosan 5'-asemassa, tai terminaalihyd-
roksyyliiryhmällä, joka on nukleosidianalogin ei-syklisessä
ryhmässä ja jossa Nu on kaavan II mukainen:

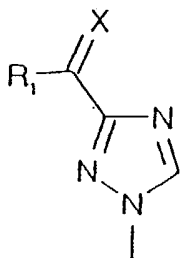
15



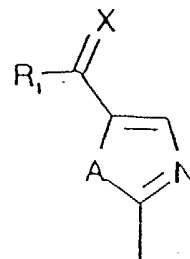
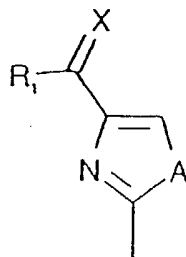
jossa S on joko monosakkaridijohdos, joka on valittu seu-
raavista: 1- β -D-ribofuranooosi, 1- β -D-arabinofuranooosi,
2-deoksi-1- β -D-ribofuranooosi, 2,3-dideoksi-1- β -D-ribofura-
20 noosi, 2,3-didehydro-2,3-dideoksi-1- β -D-ribofuranooosi, 2-
deoksi-2-fluori-1- β -D-arabinofuranooosi, 2,3-dideoksi-3-at-
sido-1- β -D-ribofuranooosi tai 4-hydroksimetyyli-2-syklo-
penten-1-yyli, tai se on valittu ryhmästä, joka koostuu
seuraavista: 2-hydroksietoksimetyyli, 4-hydroksi-3-(hyd-
25 roksimetyyli)butyyli, 2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)etok-
simetyyli, 2,3-dihydroksipropoksi tai 2,3-dihydroksipro-
pyyli; ja B on heterosyklinen rengasjärjestelmä, joka on
valittu seuraavista kaavoista:

(i)

30



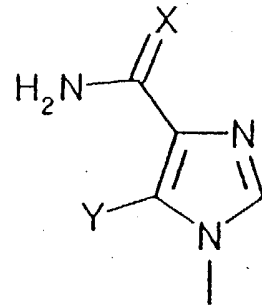
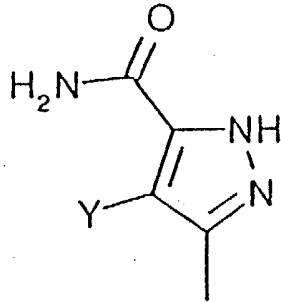
35



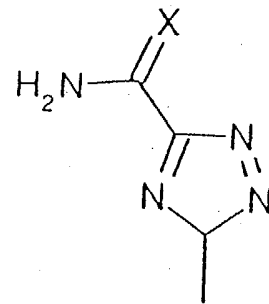
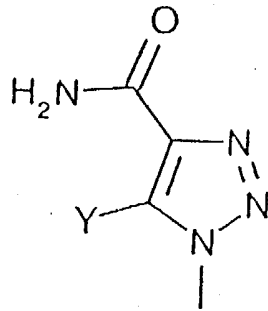
jossa X = O, S, NH ja R₁ = NH₂, CH₃, CH₃O ja A = NH, S, Se, CH₂, O, tai

(ii)

5



10

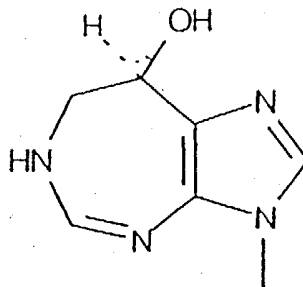


15

jossa X = NH, S, O ja Y = H, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, CH₂CN, C≡CH, tai

(iii)

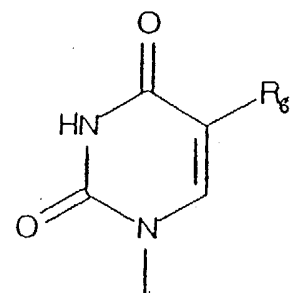
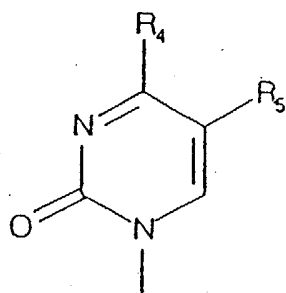
25



tai

(iv)

30

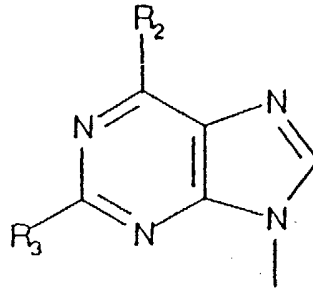


35

jossa $R_4 = H, NH_2, NHOH, NHCOCH_3, NHCH_3, NHH_2$ ja $R_5 = H, F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3$ ja $R_6 = CH_3, F, I, C=CHBr, CH_2OH, CH_2NH_2, C\equiv CCH_3$, tai

(v)

5

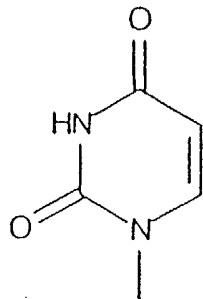


10

jossa $R_2 = OH, SH, H, Cl$ ja $R_3 = H, OH, Cl, SH, NH_2$; edellyttäen, että kun S on 1-β-D-arabinofuranoosi, 2,3-dideoksi-3-atsido-1-β-D-ribofuranooosi, 2-hydroksietoksimetyyli, 15 4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)butyyli, 2-hydroksi-1-(hydroksimetyyli)etoksimetyyli tai 2,3-dihydroksipropoksi, niin B ei voi olla:

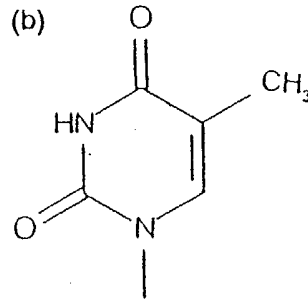
(a)

20



25

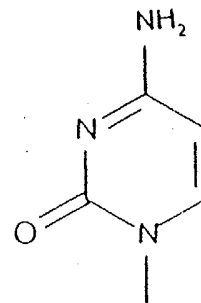
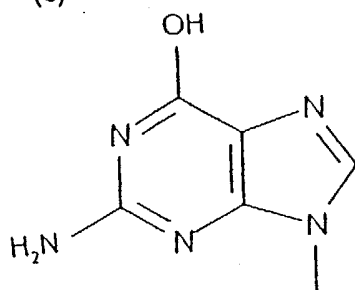
(b)



(c)

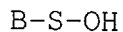
tai (d)

30



35 ja edellyttäen, että kaavan (I) mukainen yhdiste ei ole 5'-oktadekenoyyli-5-fluoriuridiini,

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



- 5 jossa B ja S tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



- 10 jossa Fa on monotydyttymättömän C₁₈- tai C_{20- ω -9}-rasvahapon asyyliiryhmä, ja X on

Cl, Br, O-CO-R', jolloin R' on Fa, CH₃, CH₂CH₃ tai CF₃; tai rasvahappobentsotriatsolin bentsotriatsoliosa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B-S on ribaviriini, selenatsoli, pyrat-somysiini, 2'-deoksikoformysiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Fa on oleiinihappo, elaidiinihappo tai eikoseeni-happo, cis tai trans.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B-S on ribaviriini ja Fa on oleiinihappo.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B-S on ribaviriini ja Fa on elaidiinihappo.

- 30 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa B-S on ribaviriini ja Fa on eikoseeni-happo, cis tai trans.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya virusmotverkande monoesterföreningar med formeln

5



där O är syre, Nu är en nukleosidanalog, Fa är en acylgrupp i en mono-omättad C₁₈- eller C_{20- ω -9}-fettsyra, som är esterifierad med en hydroxylgrupp, som föreligger i 5'-ställning i nukleosidanalogens sockerdelen, eller med en terminal hydroxylgrupp på den icke-cykliska gruppen i nukleosidanalogen, och där Nu har formeln II:

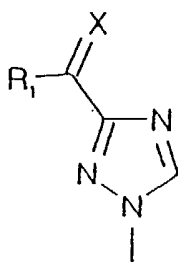
15



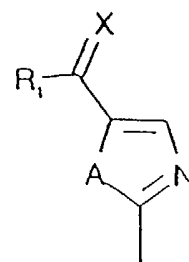
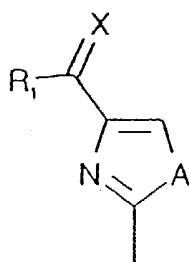
där S antingen är ett monosackaridderivat, som valts bland följande: 1- β -D-ribofuranos, 1- β -D-arabinofuranos, 2-deoxi-1- β -D-ribofuranos, 2,3-dideoxi-1- β -D-ribofuranos, 2,3-dideoxy-2,3-dideoxi-1- β -D-ribofuranos, 2-deoxi-2-fluor-1- β -D-arabinofuranos, 2,3-dideoxi-3-azido-1- β -D-ribofuranos eller 4-hydroximetyl-2-cyklopenten-1-yl, eller som valts ur gruppen bestående av följande: 2-hydroxi-etoximetyl, 4-hydroxi-3-(hydroximetyl)butyl, 2-hydroxi-1-(hydroximetyl)etoximetyl, 2,3-dihydroxi-propoxi eller 2,3-dihydroxi-propyl; och B är ett heterocykliskt ringsystem som valts bland följande formler:

(i)

30

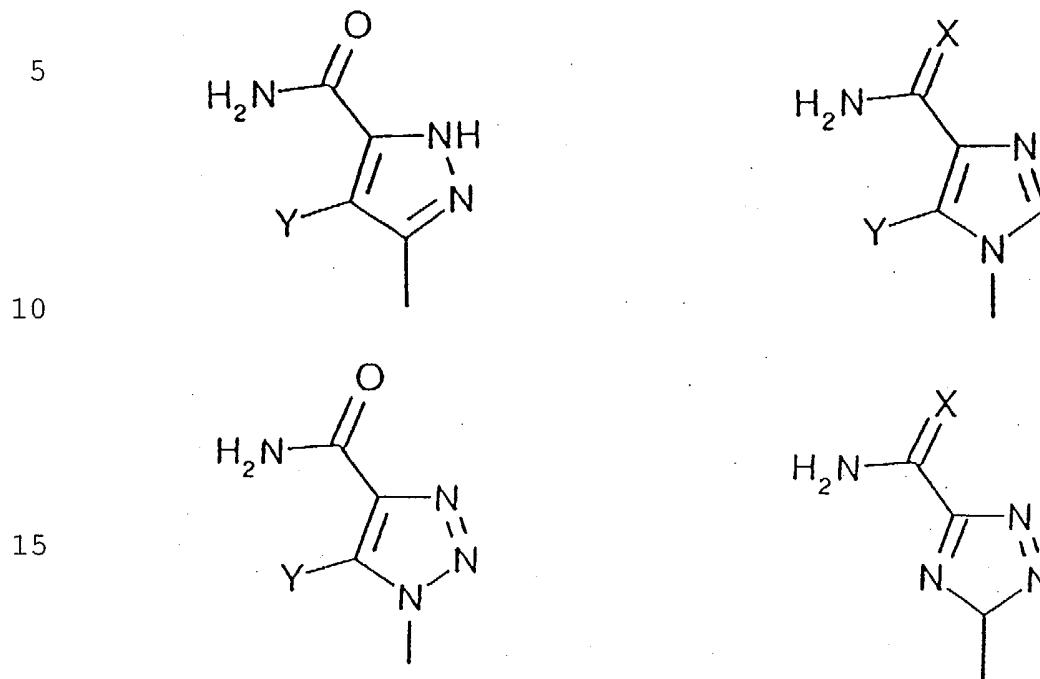


35



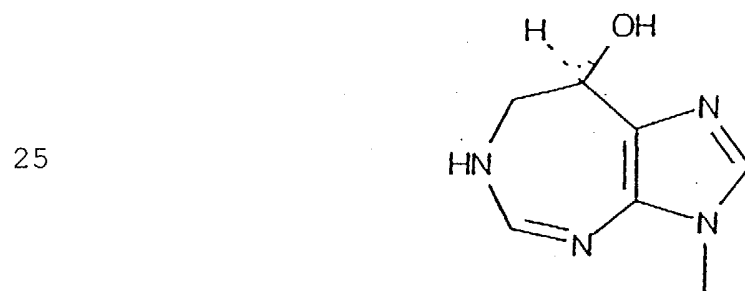
där X = O, S, NH och R₁ = NH₂, CH₃, CH₃O och A = NH, S, Se, CH₂, O, eller

(ii)

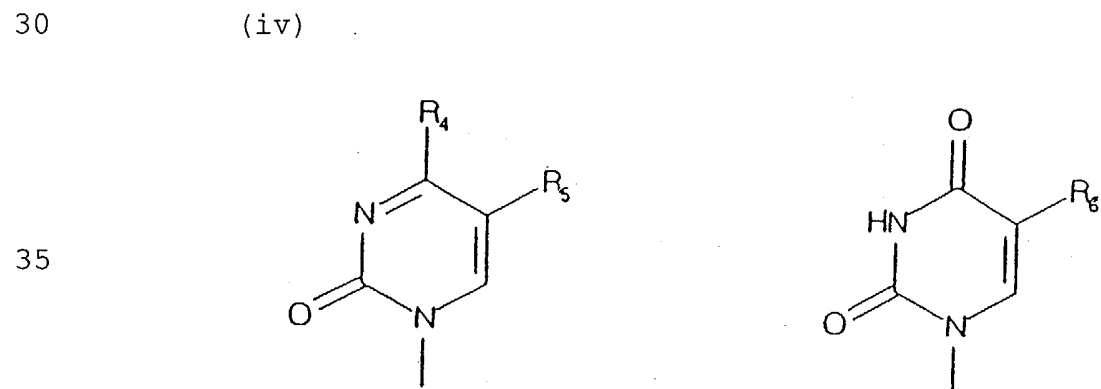


där X = NH, S, O och Y = H, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, CH₂CN, C≡CH, eller

(iii)



eller

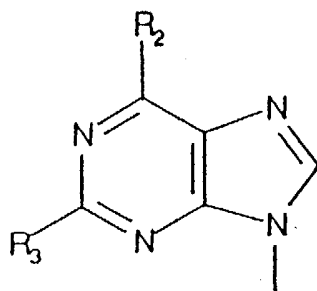


där $R_4 = H, NH_2, NHOH, NHCOCH_3, NHCH_3, NHNH_2$ och $R_5 = H, F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3$ och $R_6 = CH_3, F, I, C=CHBr, CH_2OH, CH_2NH_2, C\equiv CCH_3$, eller

(v)

5

10

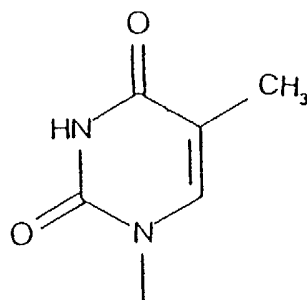
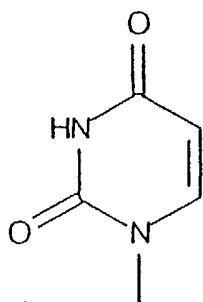


där $R_2 = OH, SH, H, Cl$ och $R_3 = H, OH, Cl, SH, NH_2$; föruts-
 15 tatt att när S är 1- β -D-arabinofuranos, 2,3-dideoxi-3-
 azido-1- β -D-ribofuranos, 2-hydroxi-etoximetyl, 4-hydroxi-3-
 (hydroximetyl)butyl, 2-hydroxi-1-(hydroximetyl)etoximetyl
 eller 2,3-dihydroxi-propoxi, så kan B inte vara:

(a)

(b)

20

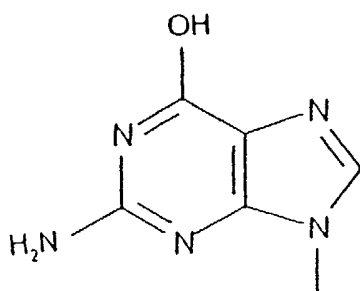


25

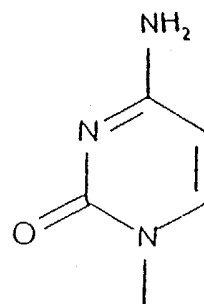
(c)

eller (d)

30



35



och förutsatt att föreningen enligt formel (I) inte är 5'-
 oktadekenoyl-5-fluoruridin,
 k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln

5

B-S-OH

där B och S har ovannämnda betydelse, bringas att reagera
 med en förening med formeln

10

Fa X

där Fa är en acylgrupp i en mono-omättad C₁₈- eller C_{20- ω -9}-
 fettsyra, och X är

15 Cl, Br, O-CO-R', varvid R' är Fa, CH₃, CH₂CH₃ eller
 CF₃; eller bensotriazoldelen i fettsyrabensotriazol.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t av att man framställer en förening med for-
 meln (I) där B-S är ribavirin, selenazol, pyrazomycin, 2'-
 deoxicoformycin.

20

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
 n e t e c k n a t av att man framställer en förening med
 formeln (I) där Fa är oleinsyra, elaidinsyra eller eicosen-
 syra, cis eller trans.

25

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t av att man framställer en förening med for-
 meln (I) där B-S är ribavirin och Fa är oleinsyra.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t av att man framställer en förening med for-
 meln (I) där B-S är ribavirin och Fa är elaidinsyra.

30

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t av att man framställer en förening med for-
 meln (I) där B-S är ribavirin och Fa är eicosensyra, cis
 eller trans.

Fig. 1

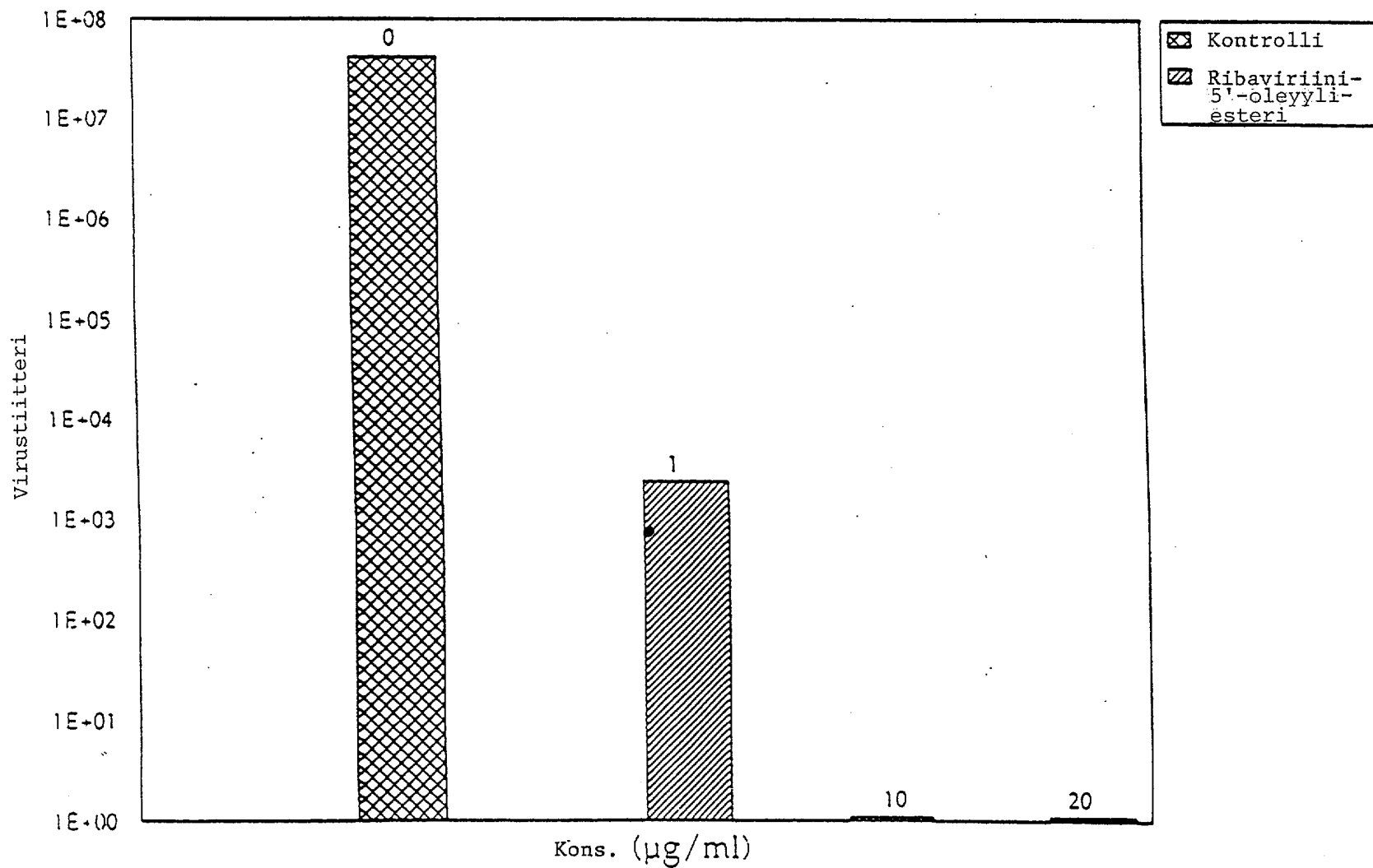
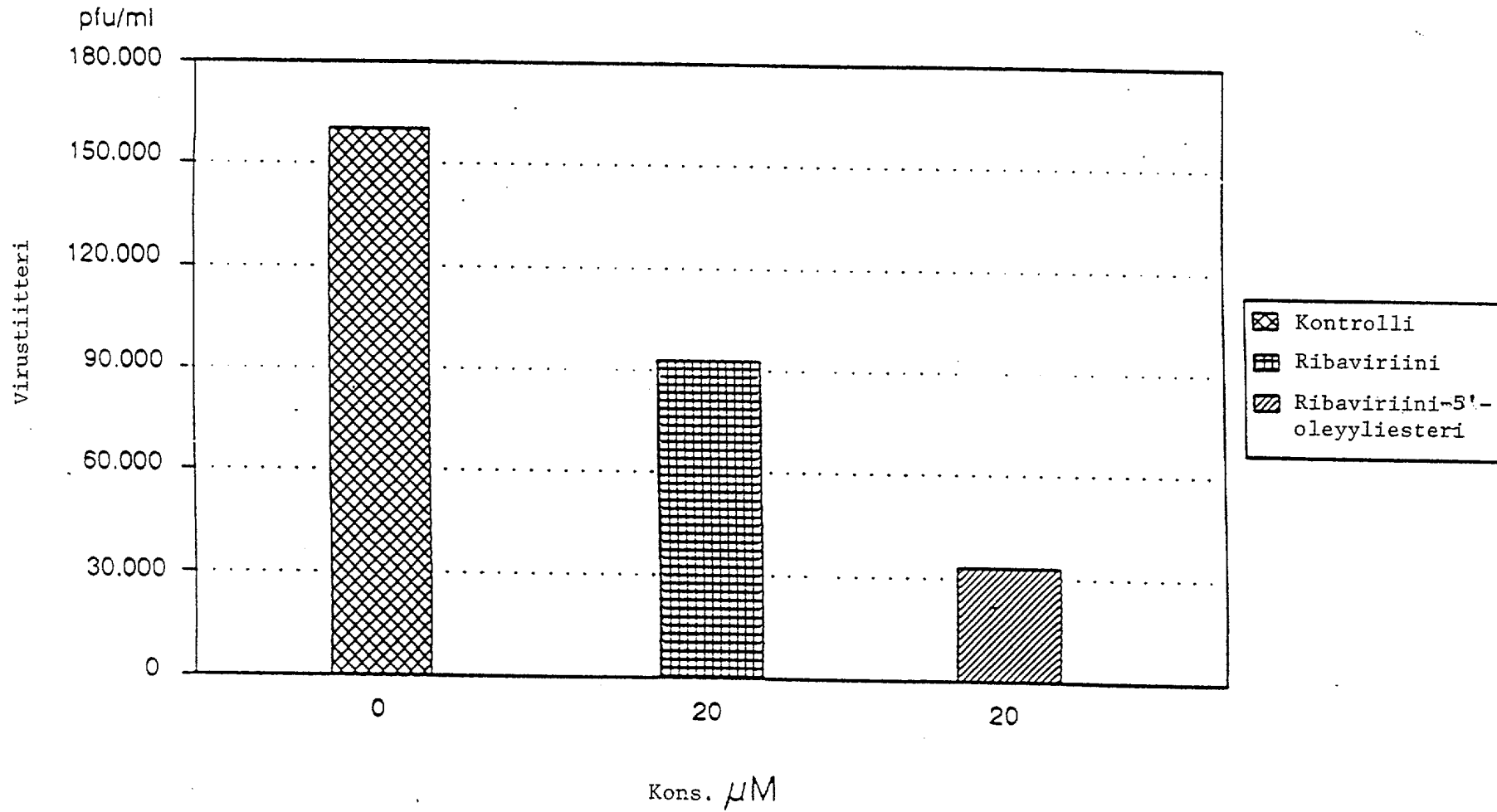


Fig. 2

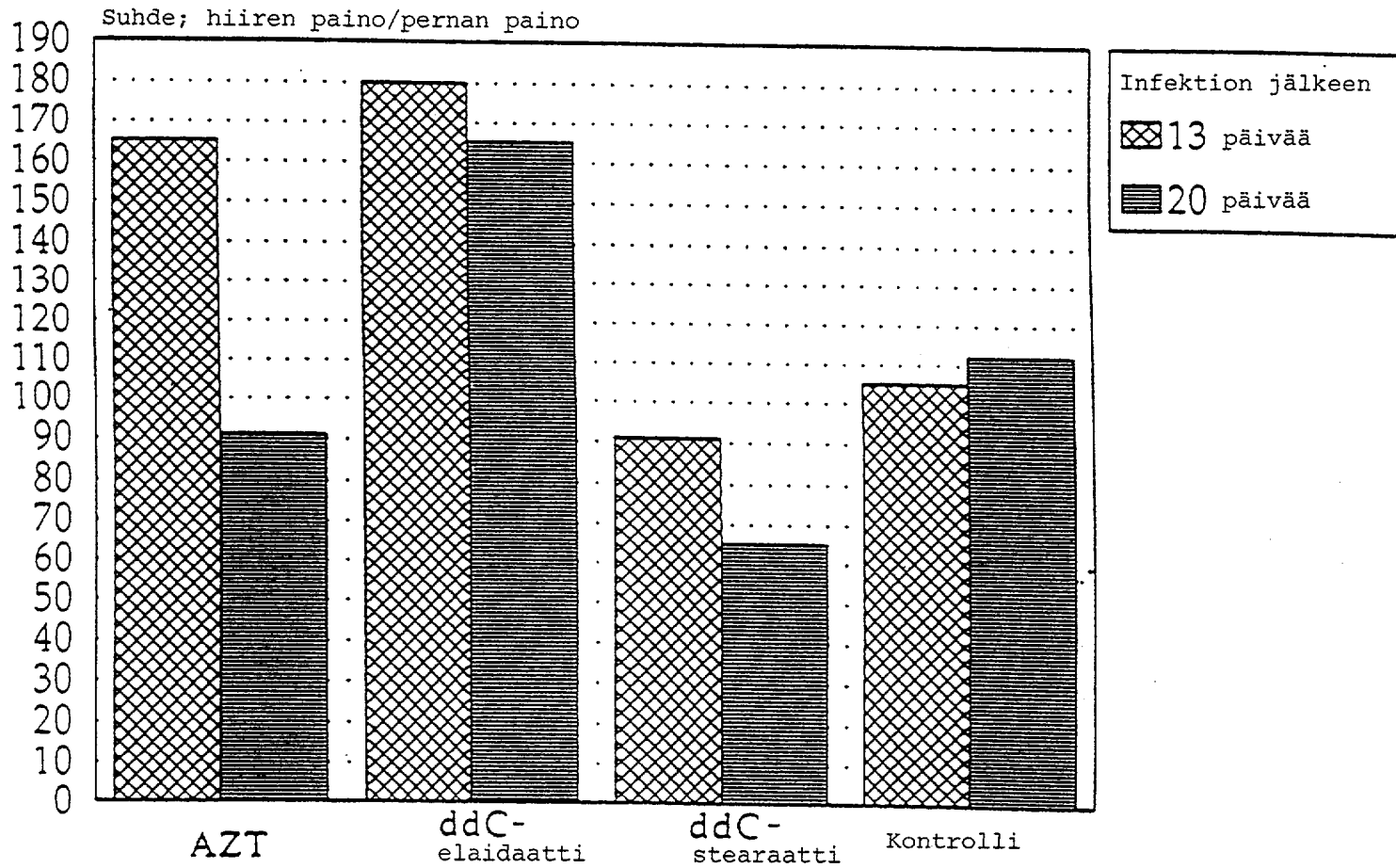


2/17

111370

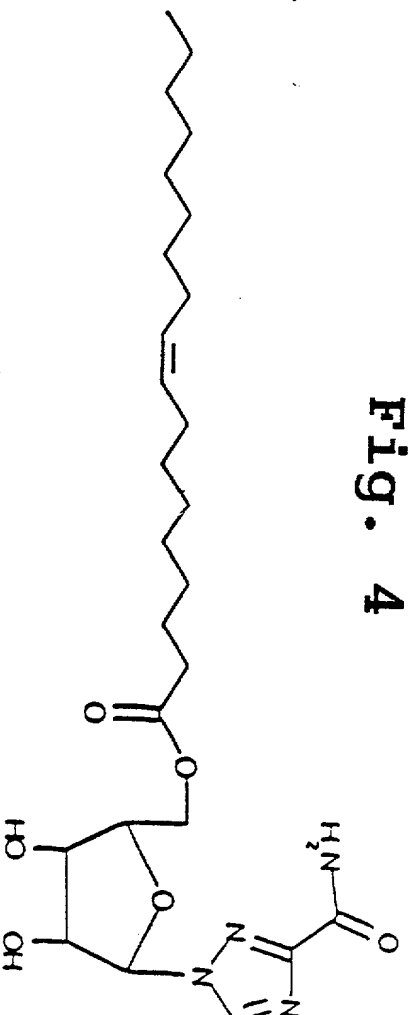
Fig. 3

Käsittelyaika 8 päivää

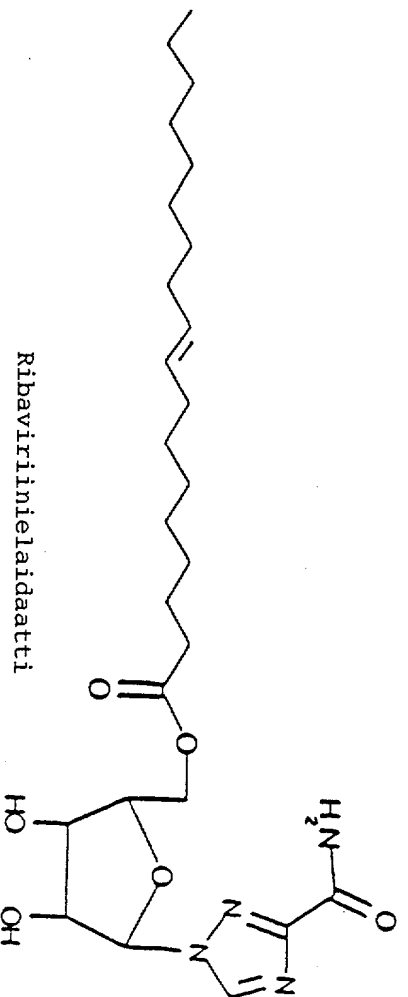


4/17

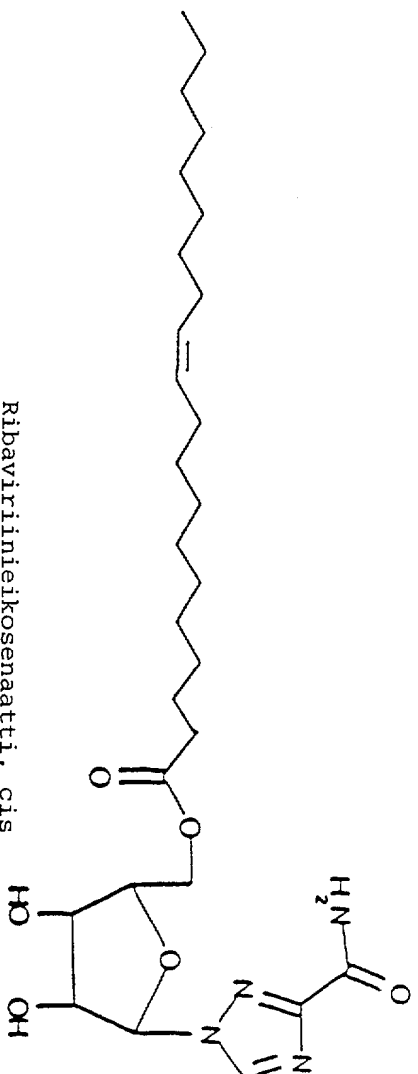
Fig. 4



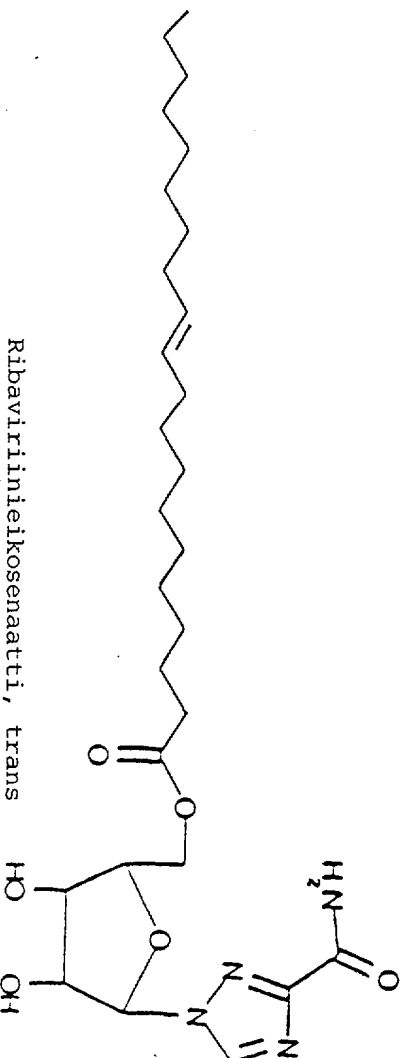
Ribavirinioleatti



Ribavirinlaidatti



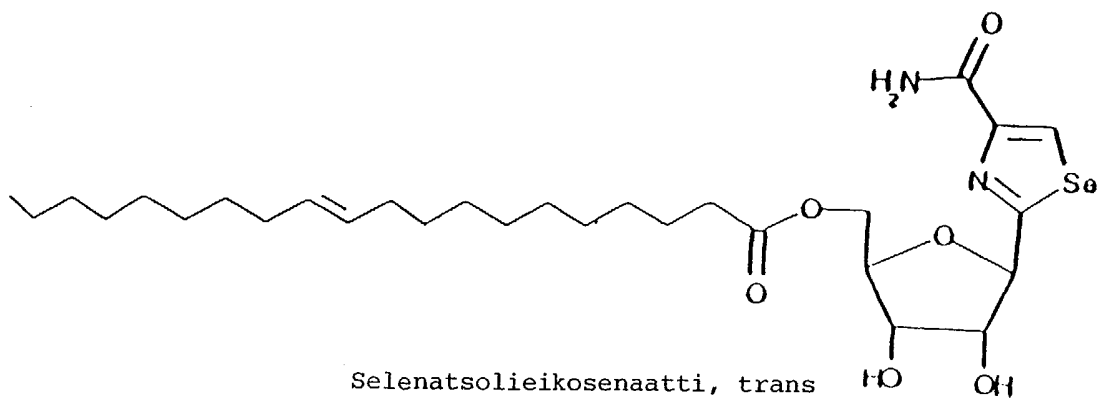
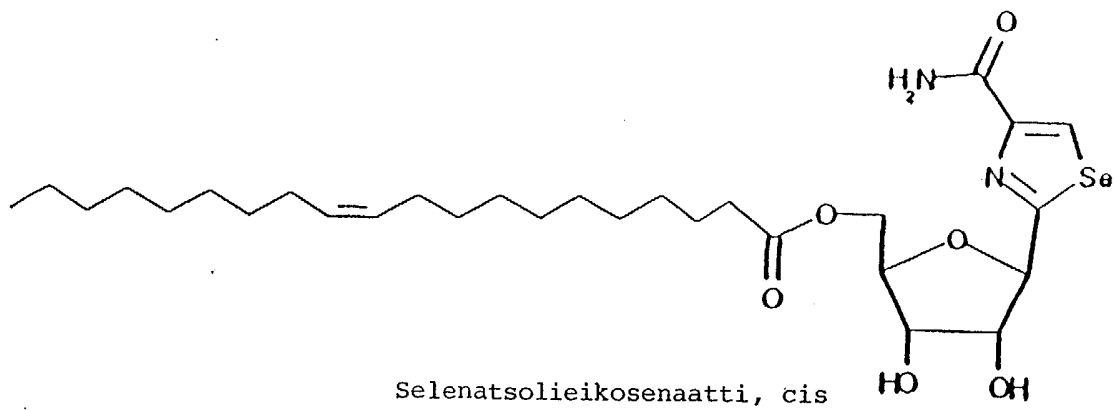
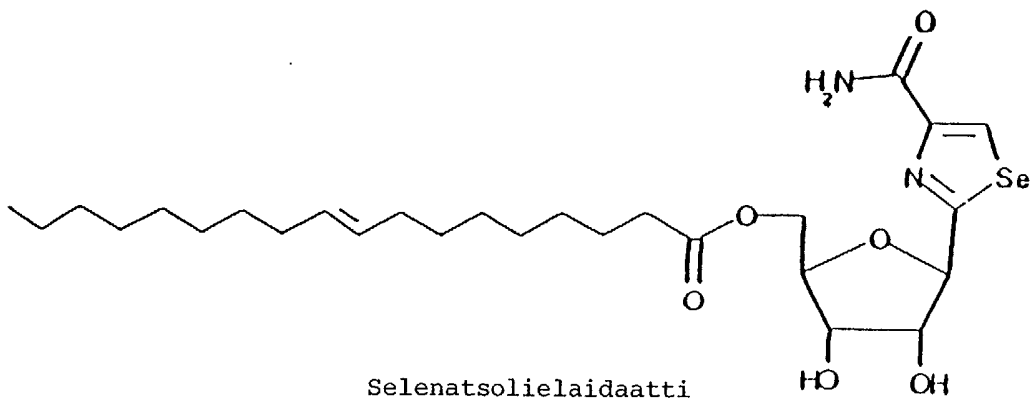
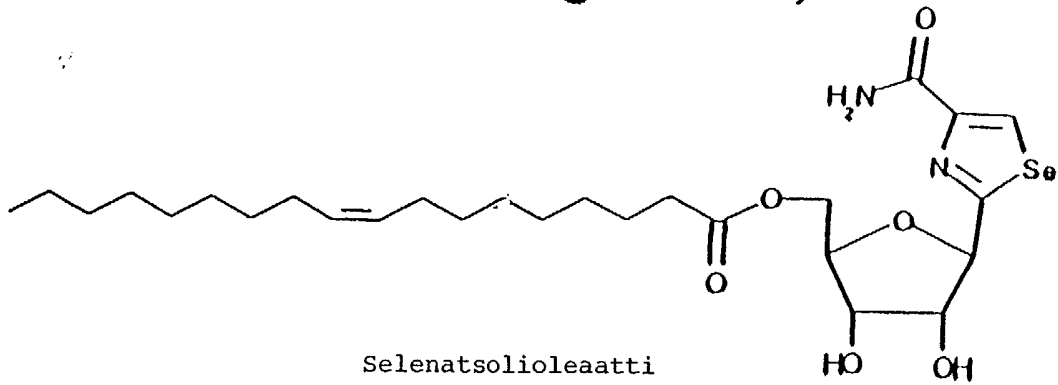
Ribaviriinkeikosenatti, cis



Ribaviriinkeikosenatti, trans

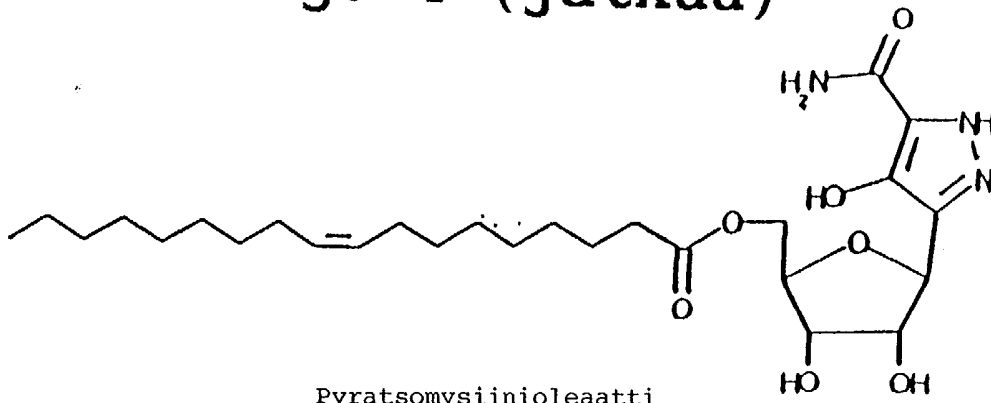
5/17

Fig. 4 (jatkuu)

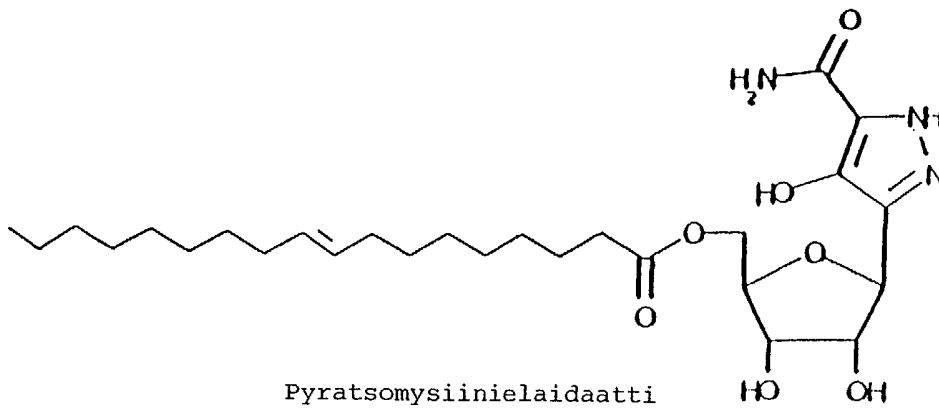


6/17

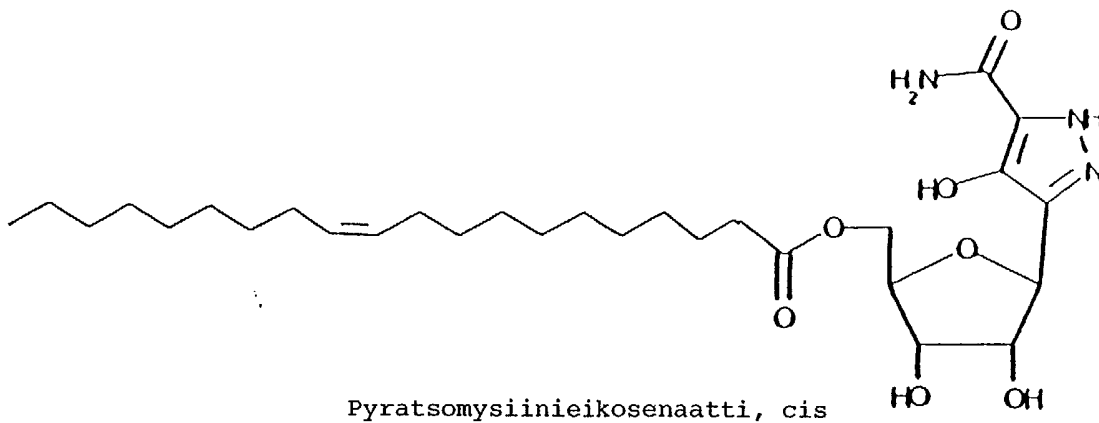
Fig. 4 (jatkuu)



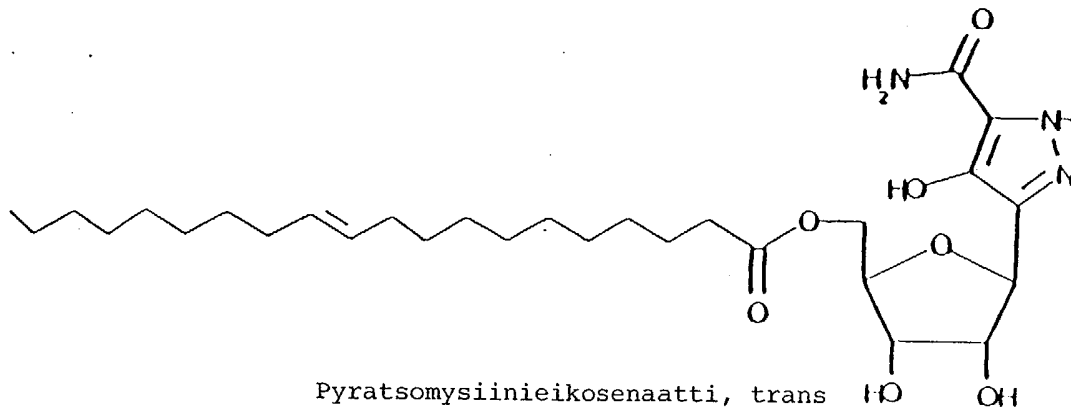
Pyratsomysiiniioleaatti



Pyratsomysiinielaidaatti

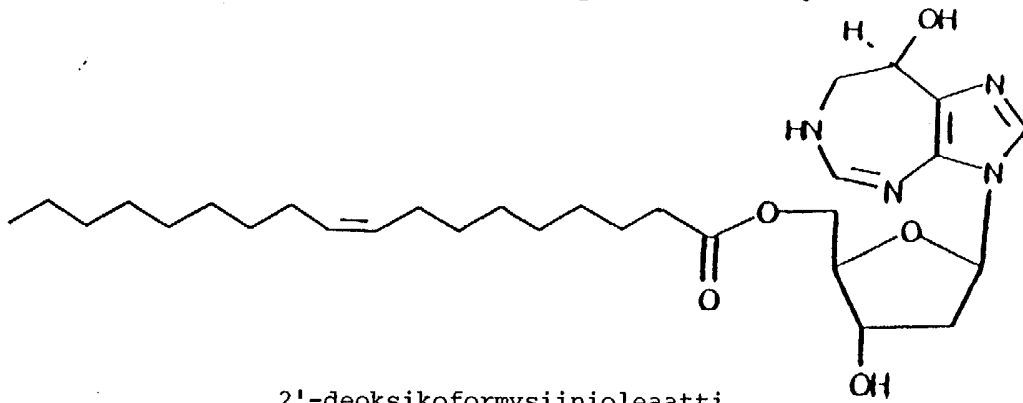


Pyratsomysiinieikosenaatti, cis

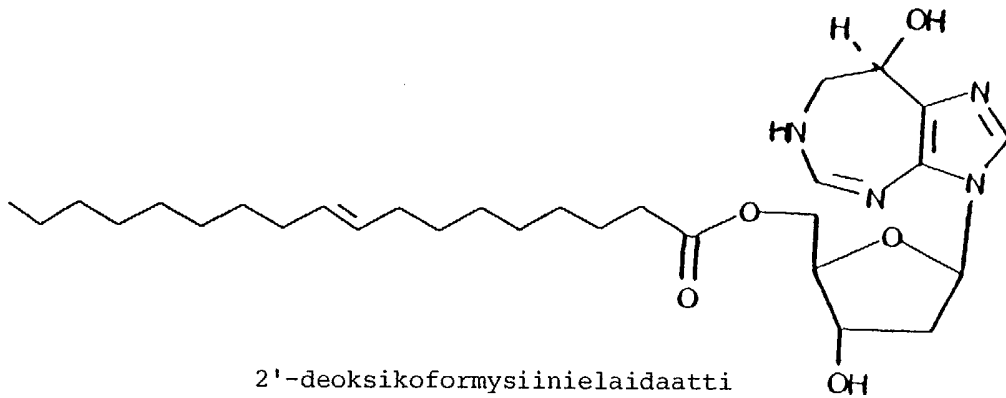


Pyratsomysiinieikosenaatti, trans

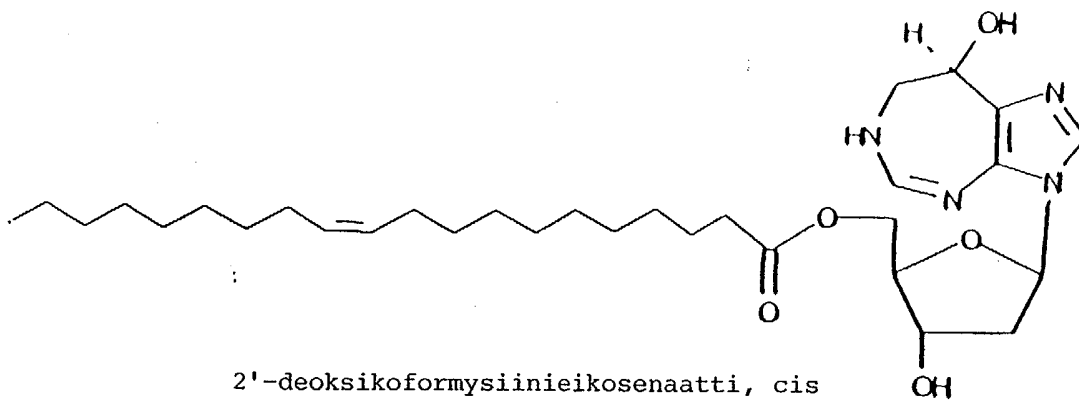
7/17

Fig. 4 (jatkuu)

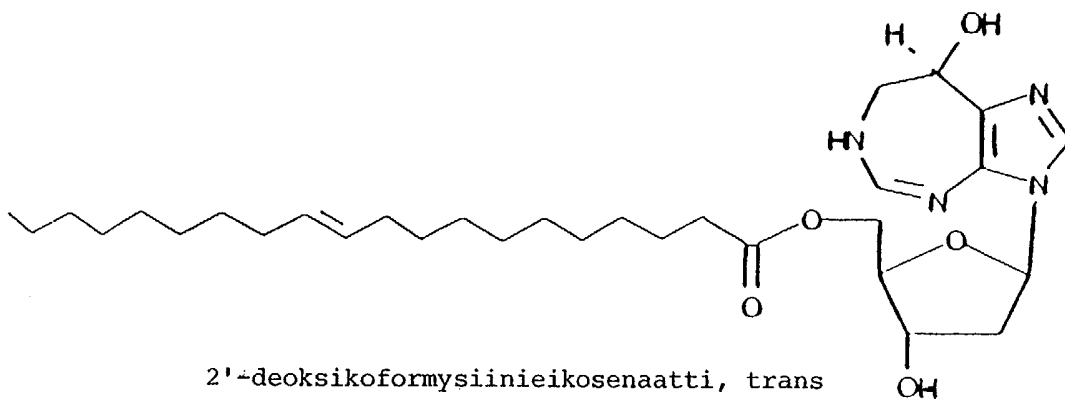
2'-deoksikoformysiiniioleaatti



2'-deoksikoformysiinielaidaatti



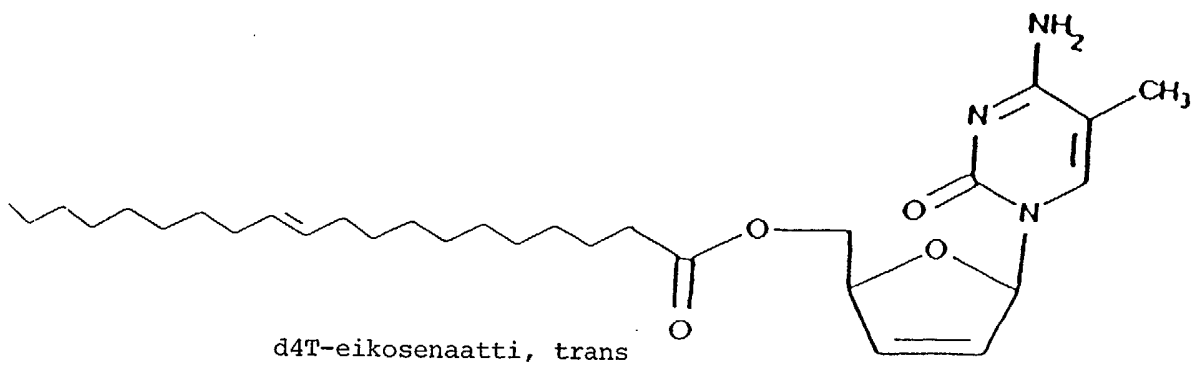
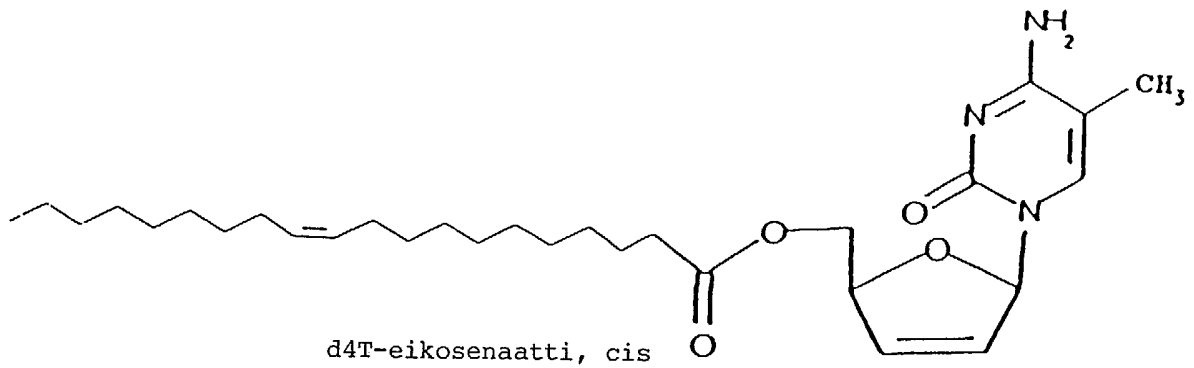
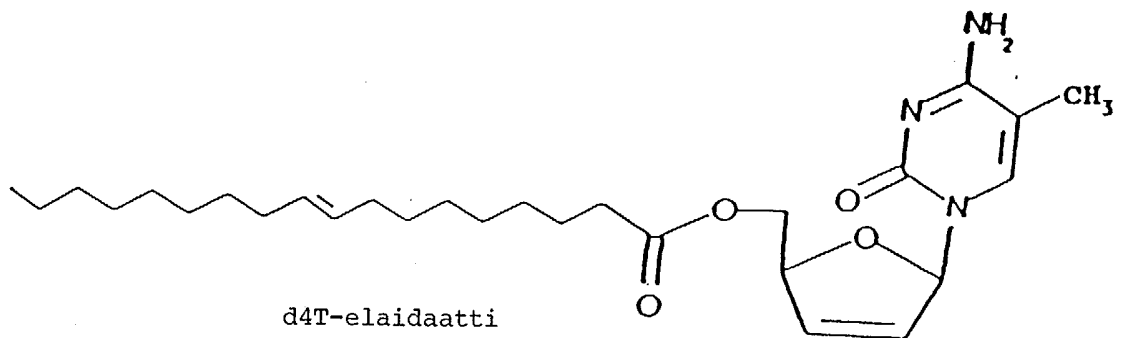
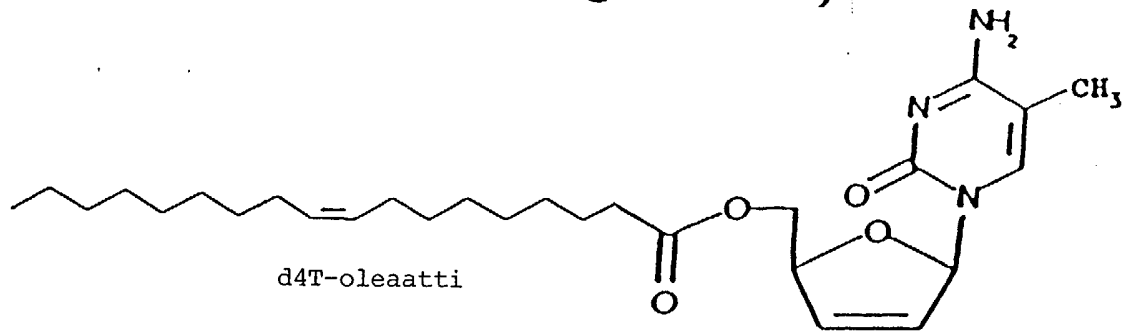
2'-deoksikoformysiinieikosenaaatti, cis



2'-deoksikoformysiinieikosenaaatti, trans

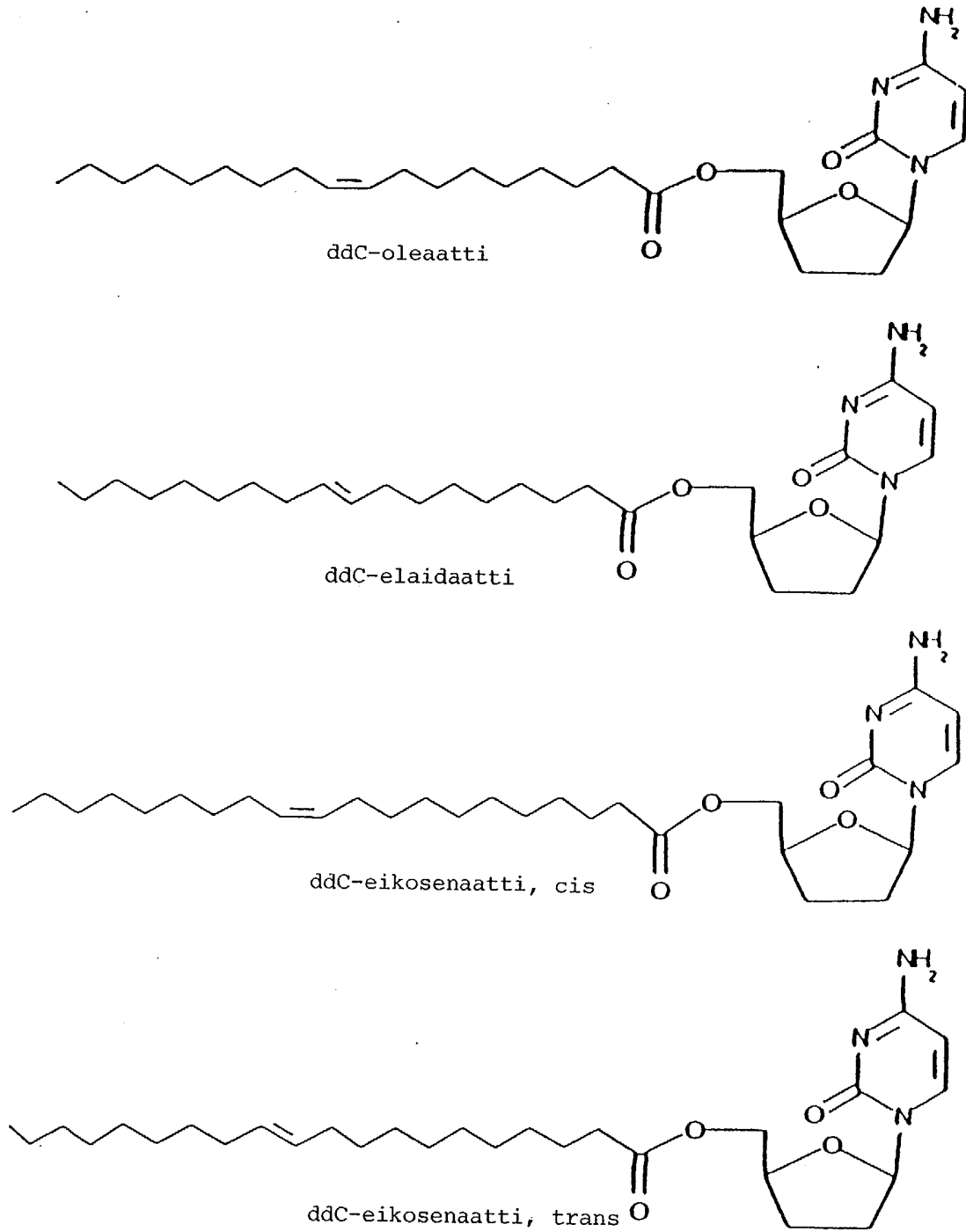
8/17

Fig. 4 (jatkuu)



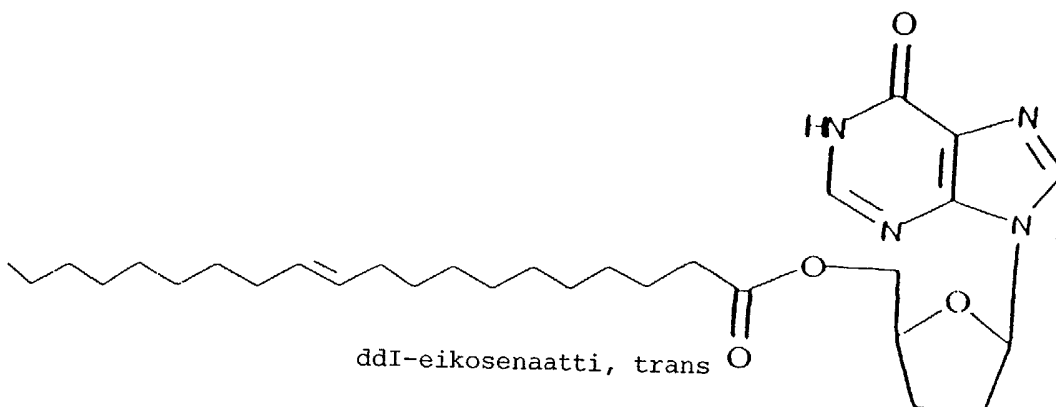
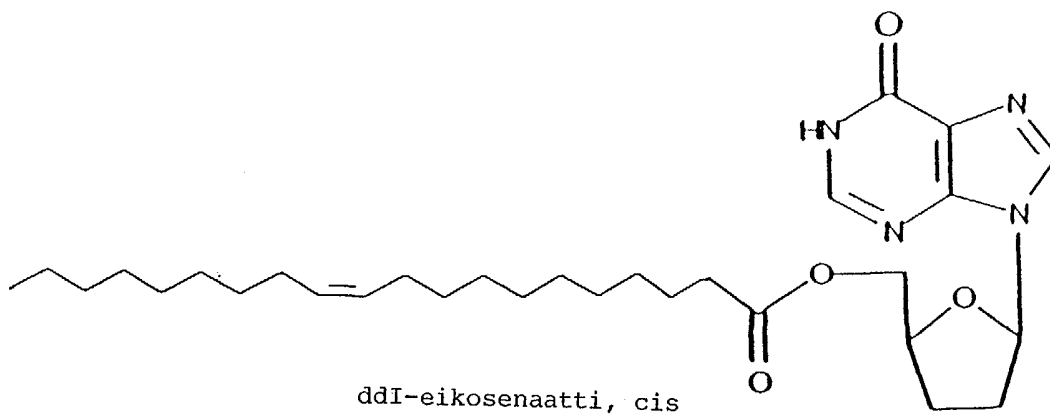
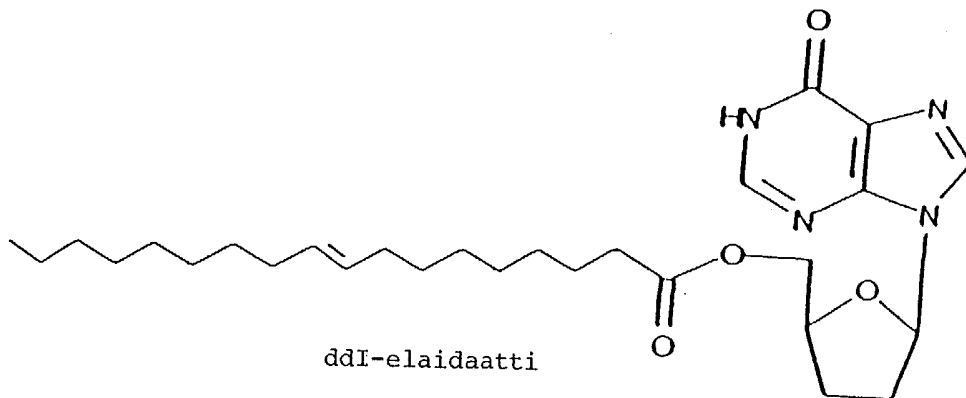
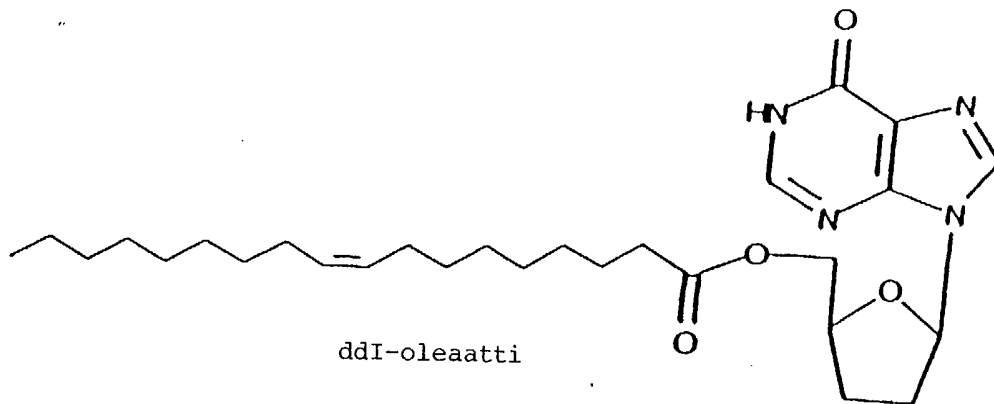
9/17

Fig. 4 (jatkuu)



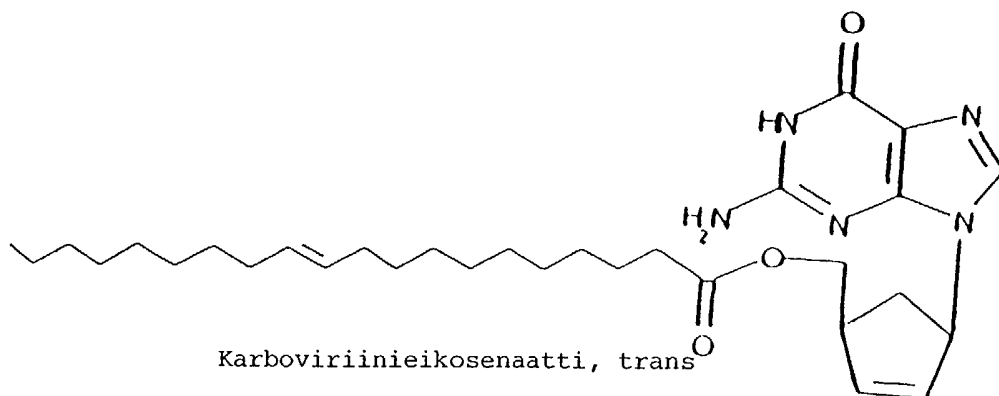
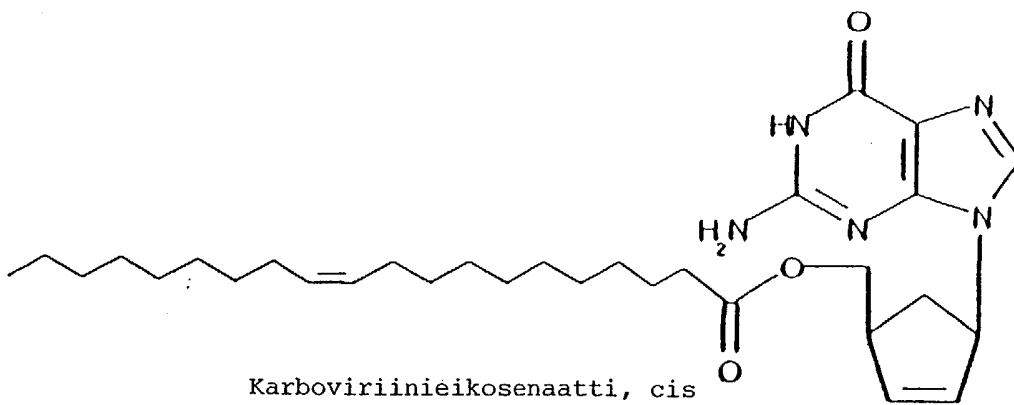
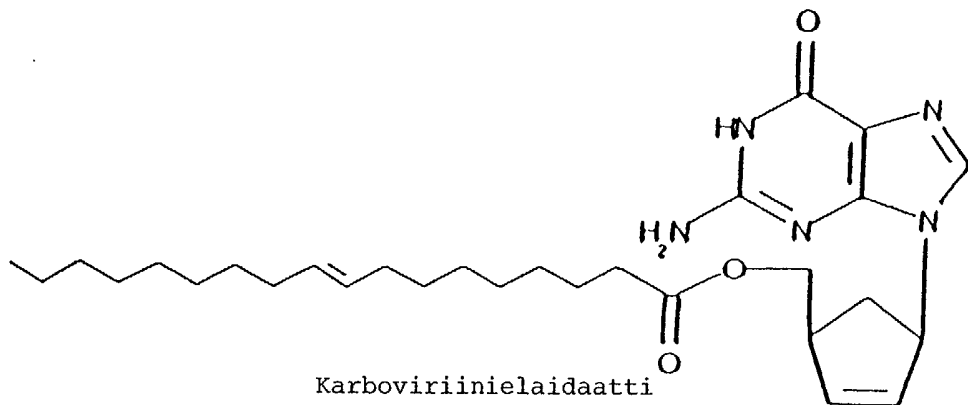
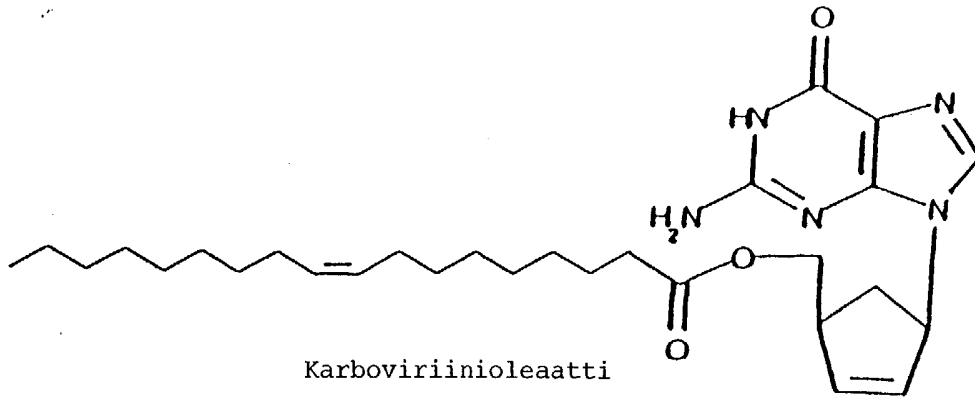
10/17

Fig. 4 (jatkuu)



11/17

Fig. 4 (jatkuu)



12/17

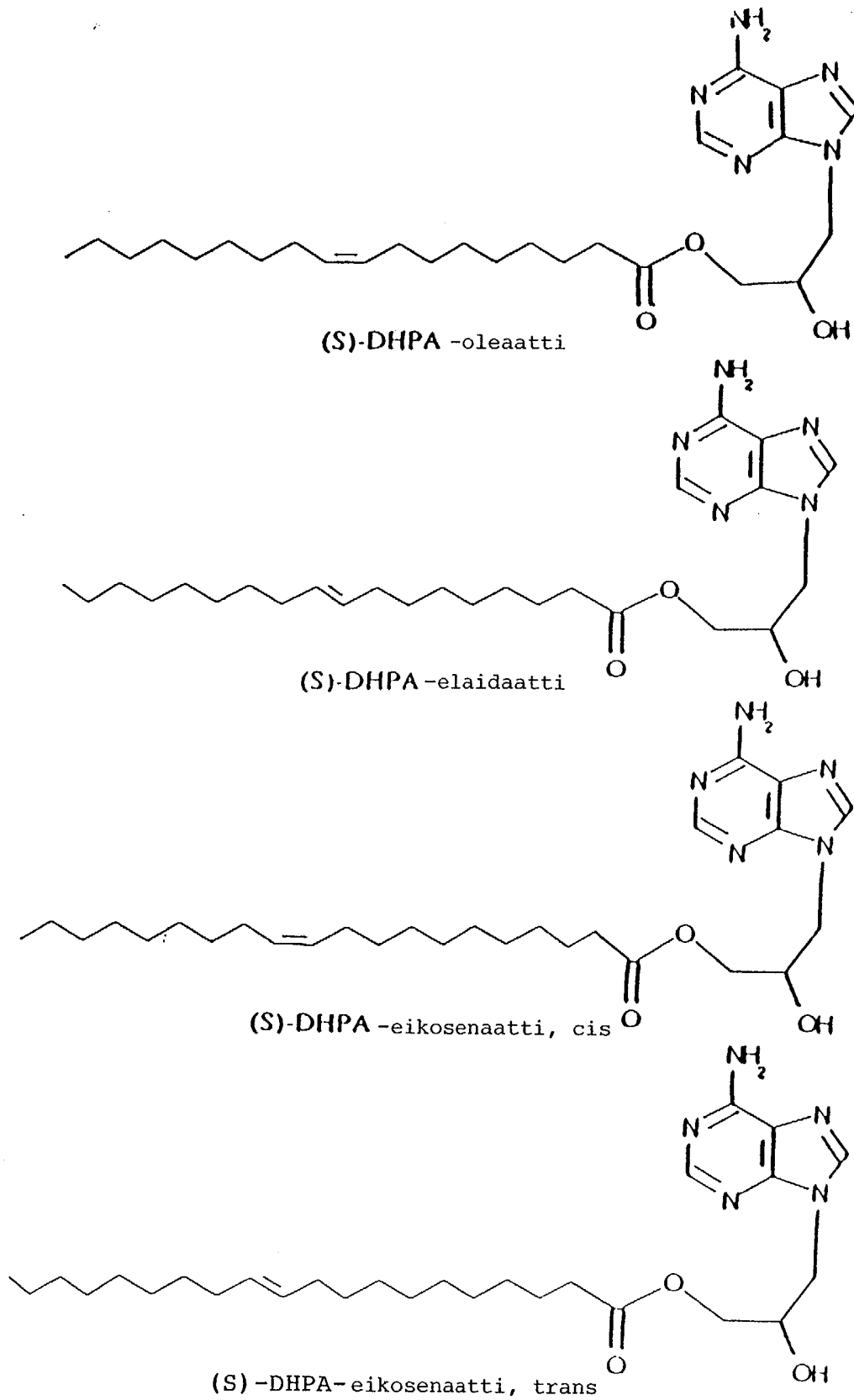
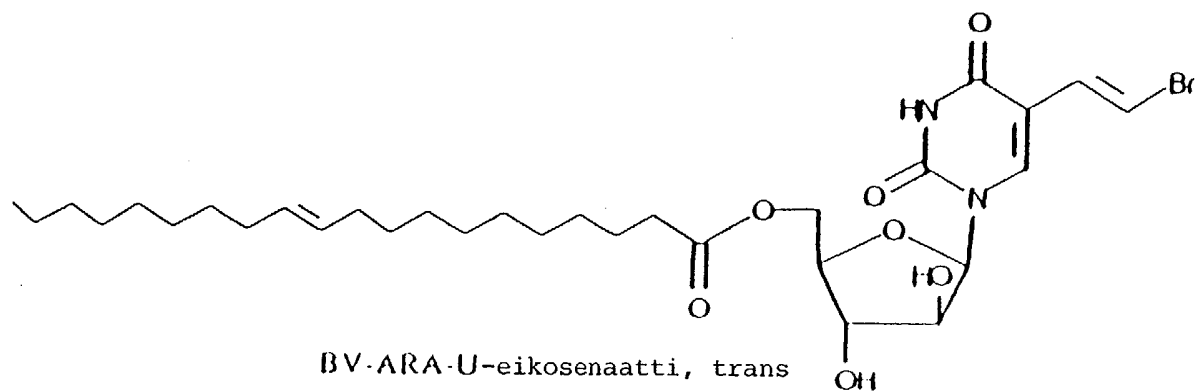
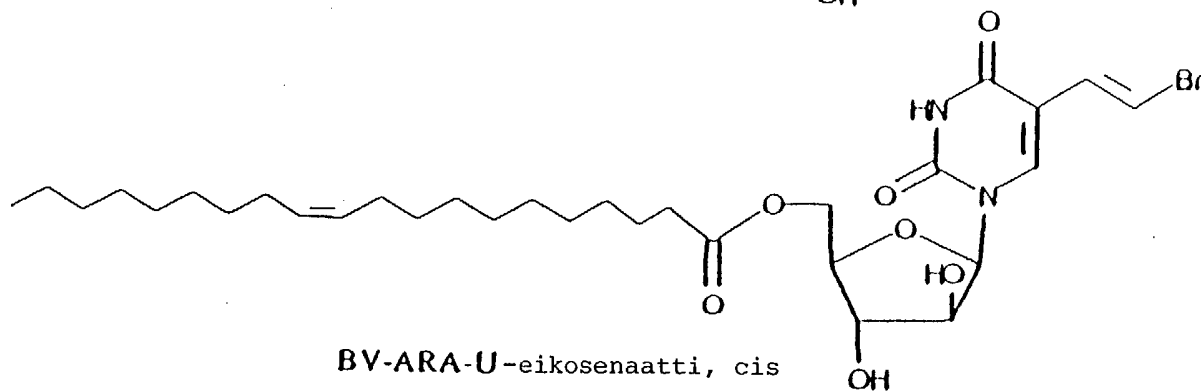
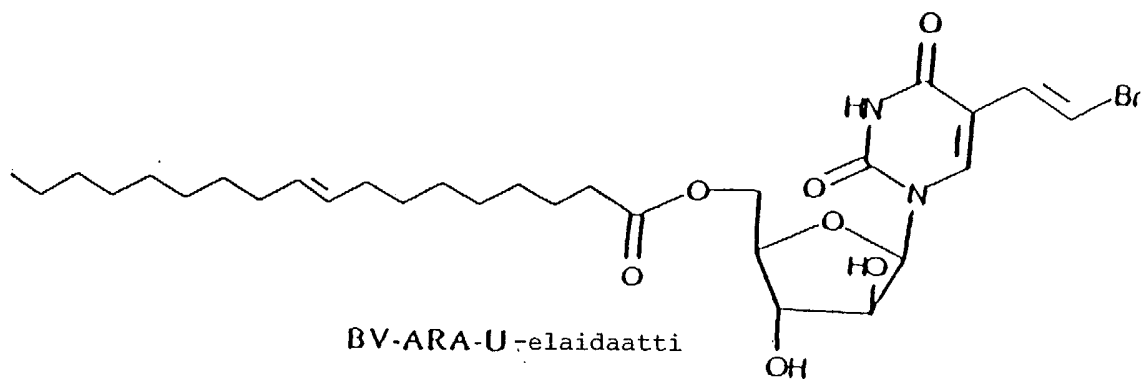
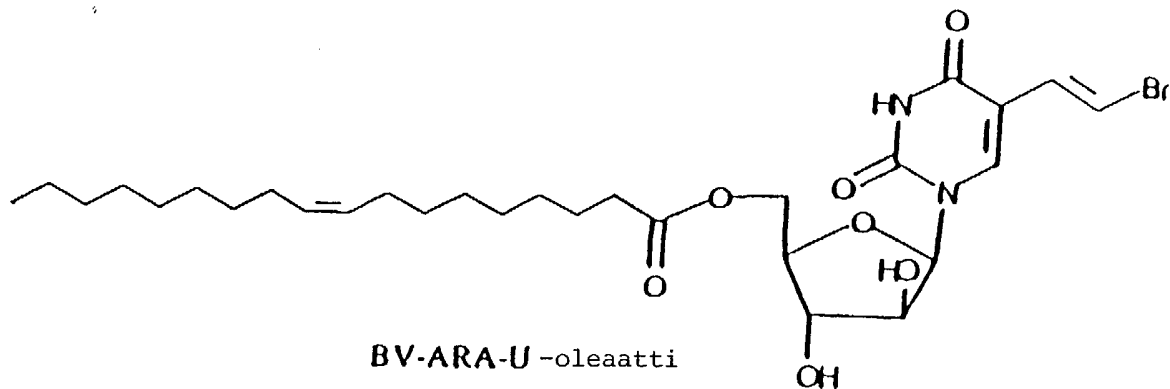
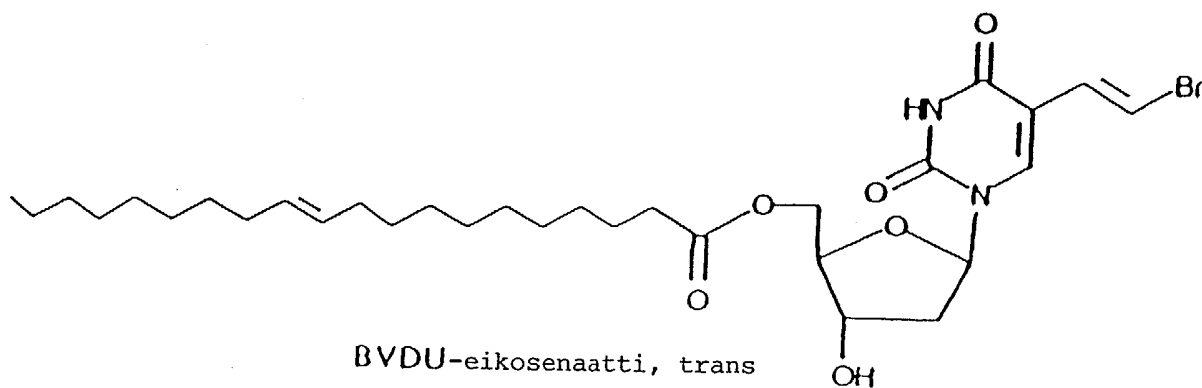
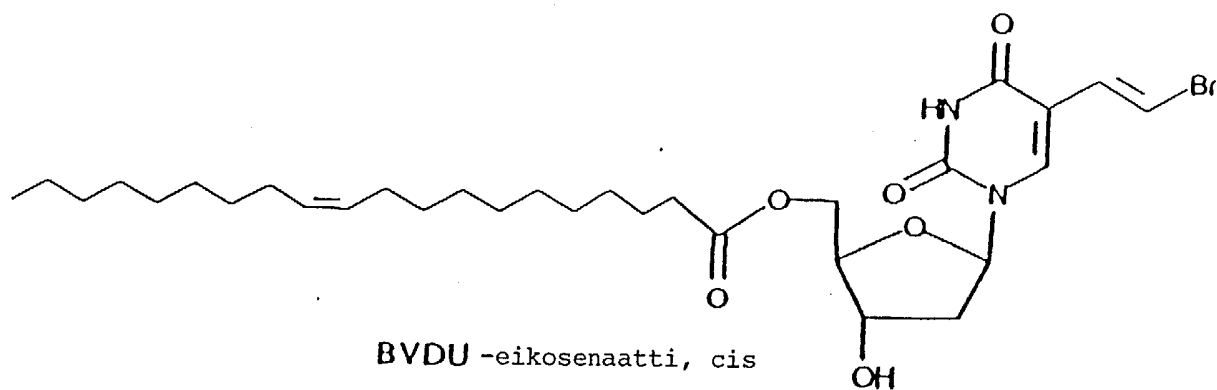
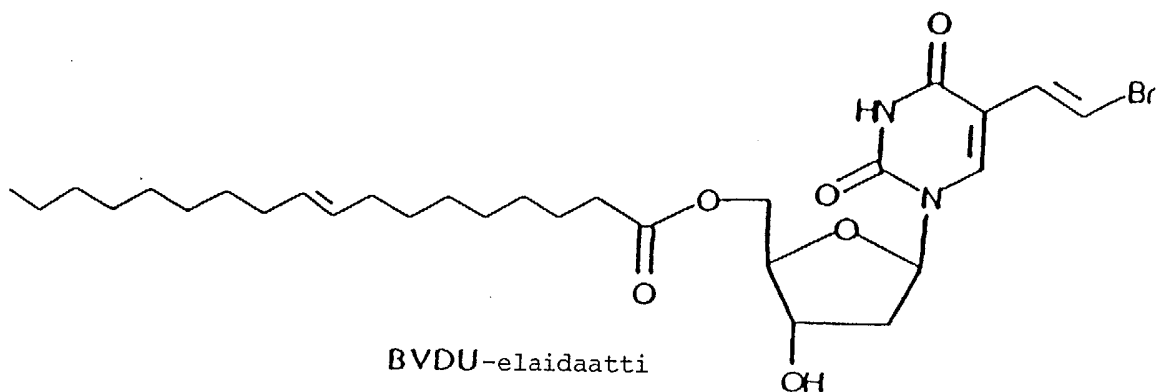
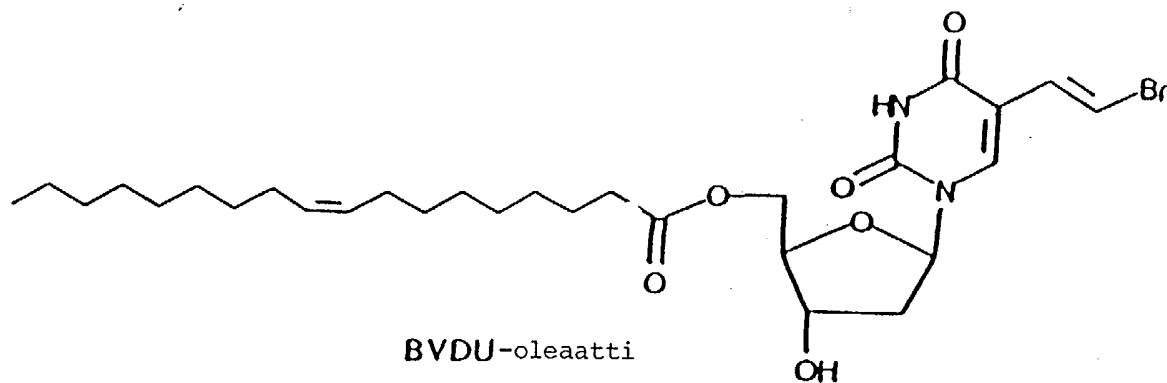
Fig. 4 (jatkuu)

Fig. 4 (jatkuu)



14/17

Fig. 4 (jatkuu)



15/17

Fig. 4 (jatkuu)

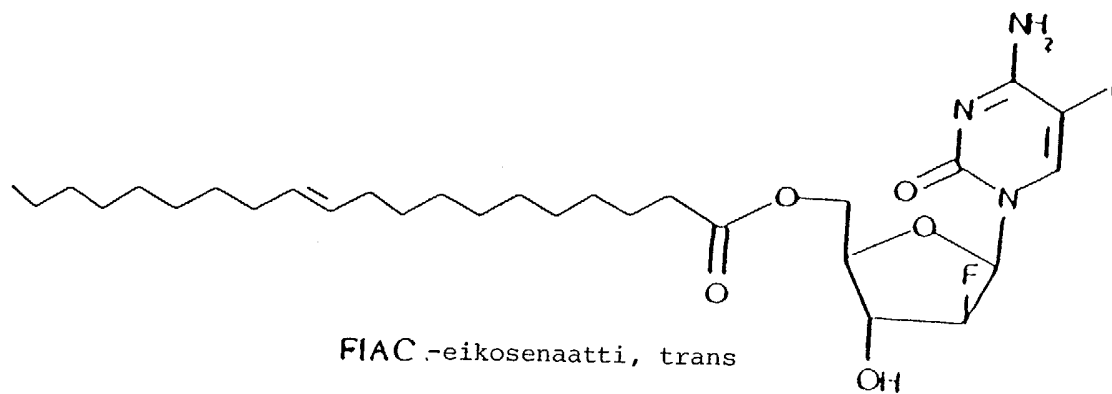
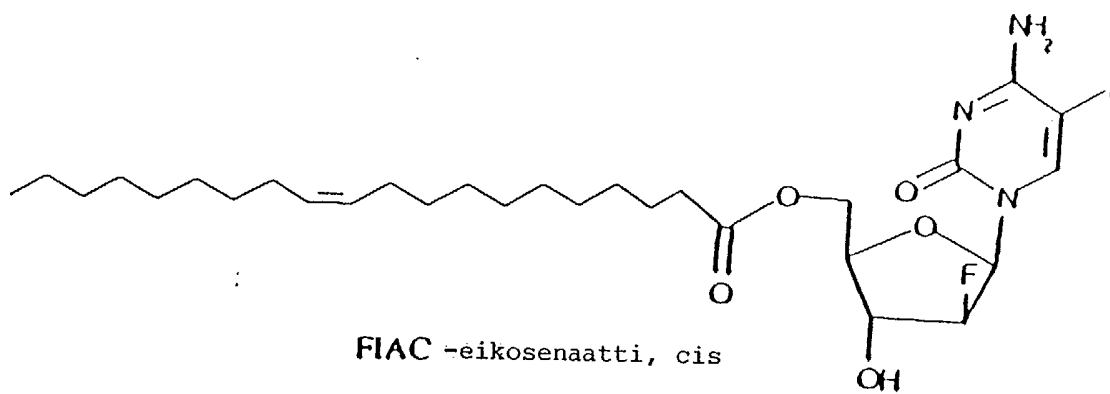
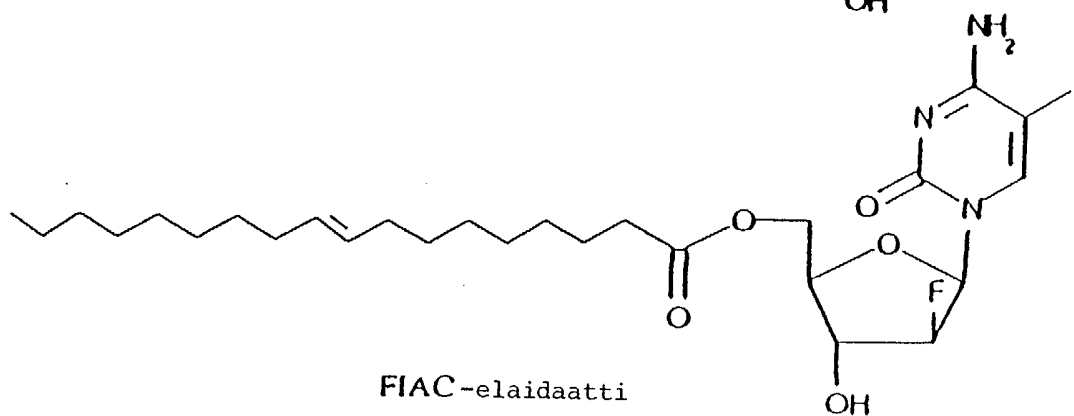
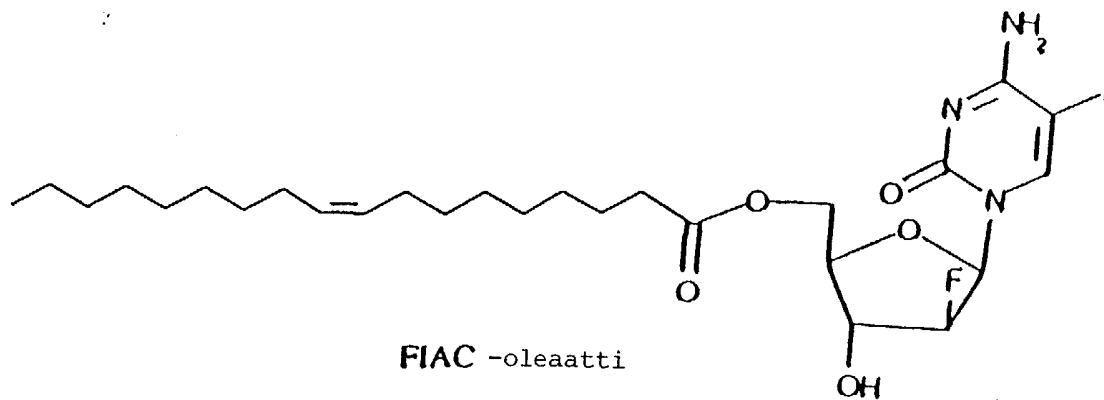


Fig. 4 (jatkuu)

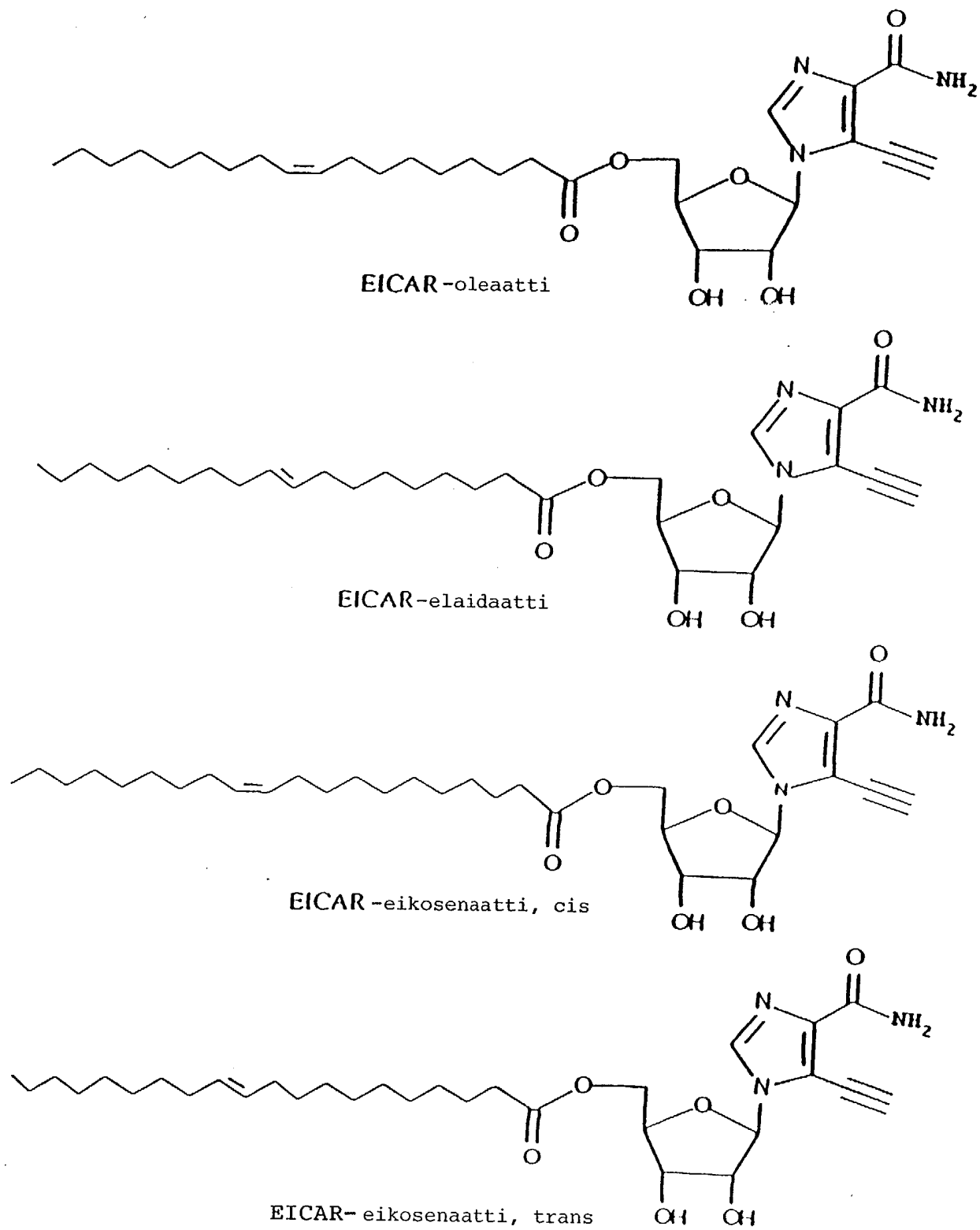


Fig. 4 (jatkuu)

