



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 676712 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 D 239/46
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

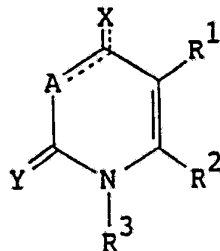
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 4102/89	⑦ Inhaber: Mitsubishi Kasei Corporation, Chiyoda-ku/Tokyo 100 (JP)
⑳ Anmeldungsdatum: 31.03.1989	⑧ Erfinder: Miyasaka, Tadashi, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP) Tanaka, Hiromichi, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP) De Clercq, Erik Desire Alice, Leuven (BE) Baba, Masanori, Fukushima-shi/Fukushima-ken (JP) Walker, Richard Thomas, Birmingham (GB) Ubasawa, Masaru, Machida-shi/Tokyo (JP)
㉑ Priorität(en): 31.03.1988 JP 63-76677	⑨ Vertreter: Rottmann, Zimmermann + Partner AG, Zürich
㉒ Patent erteilt: 28.02.1991	⑩ Internationale Anmeldung: PCT/JP 89/00347 (Ja)
㉓ Patentschrift veröffentlicht: 28.02.1991	⑪ Internationale Veröffentlichung: WO 89/09213 (Ja) 05.10.1989

⑤ In 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivate, diese enthaltendes gegen Viren wirksames Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑥ In 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivate der Formel I



(I) ,

- Alkylsulfoxid-, Cycloalkylsulfoxid-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aralkyl-, Arylcarbonyl-, Arylcarbonylalkyl- oder Aryloxygruppe;
- R³ eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Hydroxyalkylgruppe, deren Alkylteil ein Sauerstoffatom enthalten kann;
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Aminogruppe;
- Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und
- A = N- oder -NH-;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind wirksam gegen Viren, insbesondere Retroviren. Sie finden als Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln gegen solche Viren Verwendung.

worin bedeuten:

- R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom; eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Arylcarbonylalkyl-, Arylthio- oder Aralkylgruppe;
- R² eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Arylthio-, Alkylthio-, Cycloalkylthio-, Arylsulfoxid-,

Beschreibung

Die Erfindung betrifft:

- die in den Ansprüchen 1 bis 15 umschriebenen neuen, in 6-Stellung substituierten Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivate;
- das in Anspruch 16 umschriebene, die neuen Derivate als Wirkstoff enthaltende, gegen Viren wirksame Mittel; und
- die in den Ansprüchen 17 und 18 umschriebenen Verfahren zur Herstellung der neuen Derivate.

Infektionskrankheiten, welche durch das HIV (Human Acquired Immunodeficiency Virus), welches ein Typus der Retroviren ist, sind in der letzten Zeit ein ernsthaftes soziales Problem geworden. 3'-Desoxy-3'-azidothymidin ist als Nucleosid bekannt, das in der klinischen Behandlung von HIV-infizierten Krankheiten eingesetzt wird. Es weist jedoch Nebenwirkungen auf, da es gegenüber den Wirtszellen eine beträchtliche Toxizität zeigt.

Obschon gewisse 2',3'-Dideoxyribonucleoside als Nucleoside bekannt sind, die gegen Retroviren wirksam ist, blieb es dennoch notwendig, eine Verbindung zu schaffen, welche eine stärkere Wirksamkeit und gegenüber den Wirtszellen eine geringere Toxizität aufweist (Hiroaki Mitsuya, *Bodily Defense*, Band 4, Seiten 213 bis 223 (1987)).

Andererseits wurden verschiedene Acyclonucleoside synthetisiert, seit «Acyclovir» (Acycloguanosin) als eine gegen Herpes-Viren wirksame Substanz entwickelt worden war (C.K. Chu und S.J. Culter, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, Seite 289 (1986)). Jedoch wies kein Acyclonucleosid eine ausreichende Wirkung, insbesondere gegen Retroviren, auf.

Die Aufmerksamkeit der Erfinder konzentrierte sich nun auf in 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Verbindungen gerichtet. Es wurden zahlreiche neue in 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Verbindungen synthetisiert und auf ihre Wirkung als wirkungsvolles Mittel gegen Viren, insbesondere gegen Retroviren, geprüft. Einige in 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Verbindungen, wie 6-Fluor-substituierte Derivate, 6-Alkylamino-substituierte Derivate (DD-232 492-A) und 6-Methyl-substituierte Derivate (C.A. 107, 129 717w (1987)) waren zwar bereits bekannt; eine Wirkung gegen Viren war für diese Verbindungen nicht beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass die in 6-Stellung substituierten Acyclopyrimidin-nucleosid-Verbindungen, welche in Anspruch 1 umschrieben sind, das oben erwähnte Bedürfnis nach einem wirkungsvollen Mittel gegen Retroviren in hervorragender Weise befriedigen.

Die in der Formel I aufgeführten Reste R¹, R² und R³ können mit einem oder mehreren geeigneten Substituenten substituiert sein.

Der Rest R¹ kann sein:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Halogenatom, wie Chlor, Iod, Brom oder Fluor;
- eine Alkylgruppe, wie die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl- oder n-Butyl-Gruppe;
- eine Alkenylgruppe, wie die Vinyl-, Propenyl-, Butenyl-, Phenylvinyl-, Bromvinyl-, Cyanovinyl-, Alkoxy-carbonylvinyl- oder Carbamoylvinyl-Gruppe;
- eine Alkylgruppe, wie die Ethinyl-, Propinyl- oder Phenyl-ethinyl-Gruppe;
- eine Alkylcarbonylgruppe, wie eine Acetyl-, Propionyl- oder i-Butyryl-Gruppe;
- eine Arylcarbonylgruppe, wie die Benzoyl- oder Naphthoyl-Gruppe;
- eine Arylcarbonylalkylgruppe, wie die Phenacylgruppe;
- eine Arylthio-Gruppe, wie die Phenylthio-, Tolythio oder Naphthylthio-Gruppe; oder
- eine Aralkylgruppe, wie die Benzylgruppe.

Der Rest R² kann sein:

- eine Arylthio-Gruppe, wie die Phenylthio- oder Naphthylthio-Gruppe, welche ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch ein Halogenatom, wie Chlor, Iod, Brom oder Fluor; durch eine Alkylgruppe, wie die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Pentyl-Gruppe; durch eine halogenierte Alkylgruppe, wie die Trifluormethylgruppe; durch eine Alkoxygruppe, wie die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- oder Butoxy-Gruppe; durch eine Hydroxylgruppe; durch eine Nitrogruppe; durch eine Aminogruppe; oder durch eine Acyl-Gruppe, wie die Acetylgruppe;
- eine Alkylthio-Gruppe, wie die Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Butylthio- oder Pentylthio-Gruppe;
- eine Cycloalkylthio-Gruppe, wie die Cyclopentylthio-, Cyclohexylthio- oder Cycloheptylthio-Gruppe, welche durch eine oder mehrere der oben als Substituenten der Arylthio-Gruppe erwähnten Gruppen substituiert sein kann;
- eine Arylsulfoxidgruppe, wie die Phenylsulfoxidgruppe;
- eine Alkylsulfoxidgruppe, wie die Methylsulfoxid-, Ethylsulfoxid- oder Butylsulfoxid-Gruppe;
- eine Cycloalkylsulfoxidgruppe, wie die Cyclopentyl- oder Cyclohexylsulfoxid-Gruppe;
- eine Alkenylgruppe, wie die Vinyl-, Propenyl- oder Phenylvinyl-Gruppe;
- eine Alkylgruppe, wie die Ethinyl-, Propinyl- oder Phenylethinyl-Gruppe;
- eine Aralkylgruppe, wie die Benzylgruppe;
- eine Arylcarbonylgruppe, wie die Benzoylgruppe;
- eine Arylcarbonylalkylgruppe, wie die Phenacylgruppe; oder
- eine Aryloxygruppe, wie die Phenoxygruppe.

CH 676 712 A5

Der Rest R³ ist eine Hydroxyalkylgruppe, vorzugsweise eine omega-Hydroxyalkoxyalkylgruppe, wie die (2-Hydroxyethoxy)-methyl-, (3-Hydroxyethoxy)methyl-, (2,3-Dihydroxypropoxy)-methyl-, 1-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-, (2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl- oder (2-Hydroxy-1-methyl-ethoxy)methyl-Gruppe.

5 Die Reste X, Y und A haben die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind solche, bei denen bedeuten:

– R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom; eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, insbesondere die erwähnte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;

10 – R² eine Alkylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkylthiogruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche, die ein- oder mehrfach mit einem Halogenatom, einer Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einer Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einer Nitrogruppe substituiert sind;

15 – R³ eine Hydroxyalkoxyalkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere die 2-Hydroxyethoxy-methylgruppe;

– X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und

– Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom.

Beispiele von bevorzugten Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengestellt.

20

25

30

35

40

45

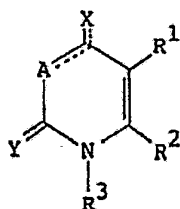
50

55

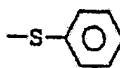
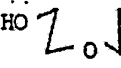
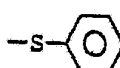
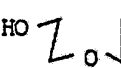
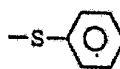
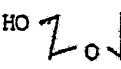
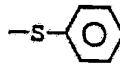
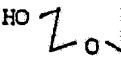
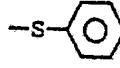
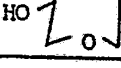
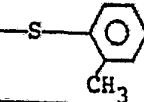
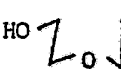
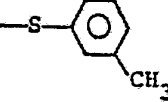
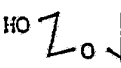
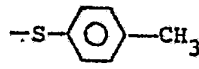
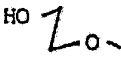
60

65

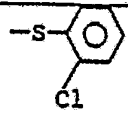
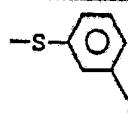
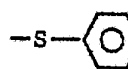
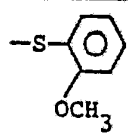
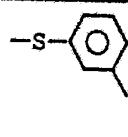
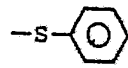
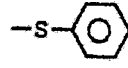
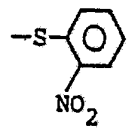
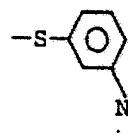
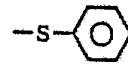
Tabelle 1



(I)

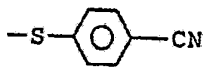



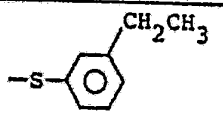




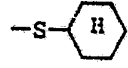

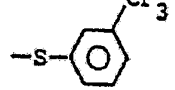

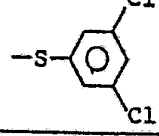

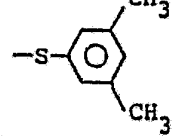

Verbindung Nr.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	A	Schmelzpunkt °C
1	-CH ₃	-S- 	HO 	o	o	-NH-	123-124
2	-H	-S- 	HO 	o	o	-NH-	138-140
3	-F	-S- 	HO 	o	o	-NH-	116-117
4	-Cl	-S- 	HO 	o	o	-NH-	121-122
5	-Br	-S- 	HO 	o	o	-NH-	80-82
6	-CH ₃	-S- 	HO 	o	o	-NH-	138-139
7	-CH ₃	-S- 	HO 	o	o	-NH-	104-105
8	-CH ₃	-S- 	HO 	o	o	-NH-	127-128

CH 676 712 A5

5	9	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	163-165
10	10	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	72
15	11	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	144-145
20	12	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	151-153
25	13	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	118-119
30	14	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	95-97
35	15	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	103
40	16	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	185-187
45	17	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	118-120
50	18	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-	201-203
55								
60								









65

CH 676 712 A5

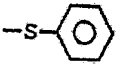
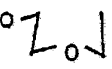
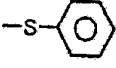
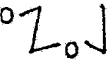

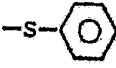
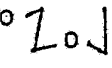
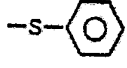
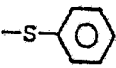
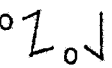

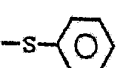
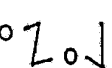
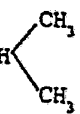
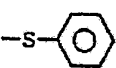
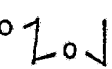

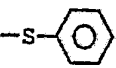
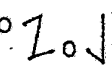
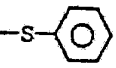
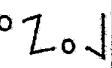
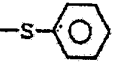
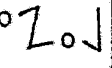
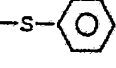
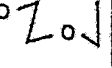
5	19	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	218-219
10	20	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	107-108
15	21	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
20	22	-CH ₃	-S-CH ₃	HO 	o	o	-NH-	138-141
25	23	-CH ₃	-S-CH ₂ CH ₃	HO 	o	o	-NH-	108-109
30	24	-CH ₃	-S-(CH ₂) ₃ -CH ₃	HO 	o	o	-NH-	98-99
35	25	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	123-124
40	26	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	99-107
45	27	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	0e1
50	28	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	127
55								
60								
65								

CH 676 712 A5

5	29	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	188
10	30	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	92-93
15	31	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	138-140
20	32	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	161-162
25	33	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	83-84
30	34	-H		HO	o	o	-NH-	131-133
35	35	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	140
40	36	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	235-238
45	37	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	130
50	38	-CH ₃		HO	o	o	-NH-	214
55								
60								
65								

5	39	-CH ₃	-C≡C-CH ₃	HO Z o ↓	o	o	-NH-	169
10	40	-CH ₃	-C≡CH	HO Z o ↓	o	o	-NH-	154
15	41	-CH ₃	- $\begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ \text{C} & \text{C} \end{matrix}$ - 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	144
20	42	-CH ₃	-CH=CH-CH ₃	HO Z o ↓	o	o	-NH-	97
25	43	-CH ₃	-CH=CH ₂	HO Z o ↓	o	o	-NH-	114
30	44	-I	-S- 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	180 - 182
35	45	-C≡C- 	-S- 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	146 - 148
40	46	-C≡C-CH ₃	-S- 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	165 - 166,5
45	47	-C≡CH	-S- 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	163 - 165
50	48	-CH=CH- 	-S- 	HO Z o ↓	o	o	-NH-	141 - 145
55								
60								
65								

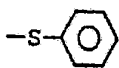
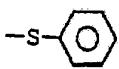
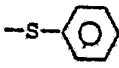
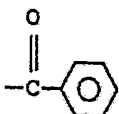
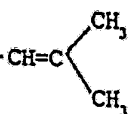
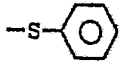
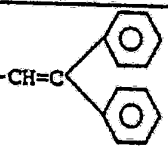
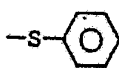
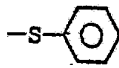
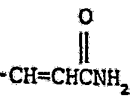
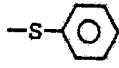
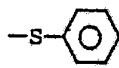
CH 676 712 A5

5	49	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$		HO 	o o	-NH-	76 - 77
10	50	$-\text{CH}=\text{CH}_2$		HO 	o o	-NH-	100 - 103
15	51	$-\text{CH}_2-$ 		HO 	o o	-NH-	126 - 128
20	52			HO 	o o	-NH-	146 - 148
25	53	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ -\text{C}- \end{matrix}$ 		HO 	o o	-NH-	150 - 151
30	54	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH} \end{matrix}$ 		HO 	o o	-NH-	144 - 145
35	55	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 		HO 	o o	-NH-	151,5 - 153,5
40	56	-H		HO 	-NH ₂ o	-N=	202
45	57	$-\text{CH}_3$		HO 	-NH ₂ o	-N=	220
50	58	-H		HO 	o s	-NH-	146

60

65

CH 676 712 A5

5	59	-CH ₃	-S- 	HO Z o J	O	S	-NH-	107
10	60	-H	-S- 	HO Z o J	S	O	-NH-	156
15	61	-CH ₃	-S- 	HO Z o J	S	O	-NH-	114
20	62	-CH ₃		HO Z o J	S	O	-NH-	127 - 128
25	63	-H	-CH ₂ - 	HO Z o J	S	O	-NH-	127 - 130
30	64	-CH=C 	-S- 	HO Z o J	O	O	-NH-	
35	65	-CH=C 	-S- 	HO Z o J	O	O	-NH-	101 - 104
40	66	-CH=CH-COOC ₂ H ₅	-S- 	HO Z o J	O	O	-NH-	
45	67		-S- 	HO Z o J	O	O	-NH-	
50	68	-CH=CHBr	-S- 	HO Z o J	O	O	-NH-	
55								
60								

65

CH 676 712 A5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

69	$-\text{CH}=\text{CHCN}$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
70	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
71	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
72	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
73	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
74	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
75	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
76	$-\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{CH}(-\text{CH}_3)_2$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
77	$-\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{C}(-\text{CH}_3)_3$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	
78	$-\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(-\text{CH}_3)_3$	HO $\text{Z}_{0\downarrow}$	o	o	$-\text{NH}-$	

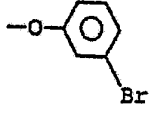
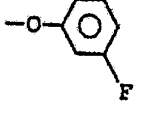
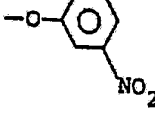
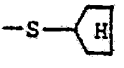
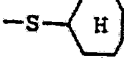
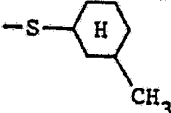
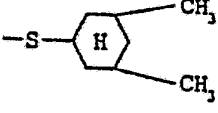
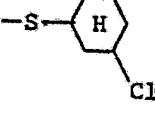
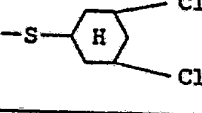
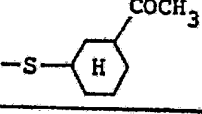
5	79	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S-CH_3 \\ \downarrow \\ O \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
10	80	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S-CH_3 \begin{array}{l} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{array} \\ \downarrow \\ O \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
15	81	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Hexagon} \\ \downarrow \\ O \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
20	82	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Naphthalene} \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
25	83	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{Benzene} \\ -S- \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
30	84	-CH ₃	$\begin{array}{c} -CH_2- \text{Benzene} \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
35	85	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Benzene} \\ \\ \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{array} \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
40	86	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Benzene} \\ \\ X \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
45	87	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Benzene} \\ \\ OC_2H_5 \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
50	88	-CH ₃	$\begin{array}{c} -S- \text{Benzene} \\ \\ \text{CH}_2 \begin{array}{l} \swarrow \\ \searrow \end{array} \text{CHO} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	HO Z o ↓	o	o	-NH-	
55								
60								

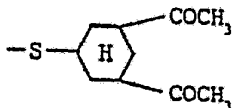

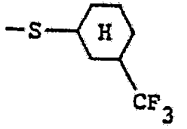
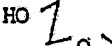
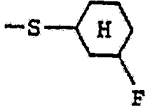
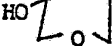
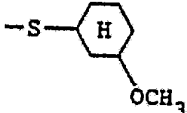
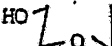
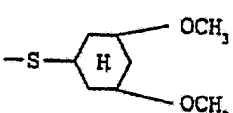

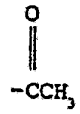
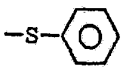
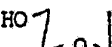
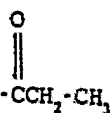
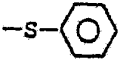
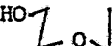
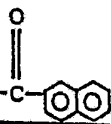
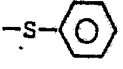


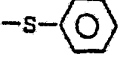

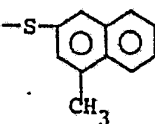

65

CH 676 712 A5

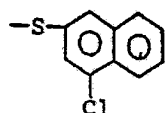
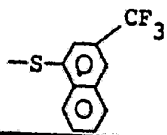
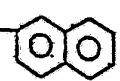





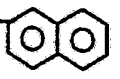


5	89	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
10	90	-CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
15	91	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
20	92	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
25	93	-CH ₃	-O-	HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
30	94	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
35	95	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
40	96	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
45	97	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
50	98	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
55							
60							
65							

CH 676 712 A5

5	99	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
10	100	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
15	101	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
20	102	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
25	103	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
30	104	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
35	105	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
40	106	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
45	107	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
50	108	-CH ₃		HO Z ₀ ↓	○	○	-NH-
55							
60							
65							

5	109	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
10	110	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
15	111	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
20	112	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
25	113	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
30	114	 -CCH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
35	115	 -CCH ₂ -CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
40	116			HO  O O	O	O	-NH-
45	117			HO  O O	O	O	-NH-
50	118	-CH ₃		HO  O O	O	O	-NH-
55							
60							

65

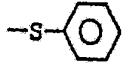
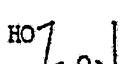

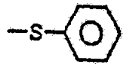
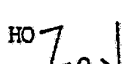

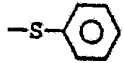
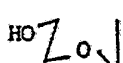

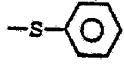
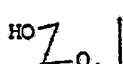

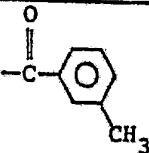
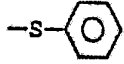
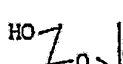

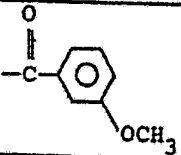
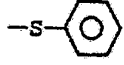
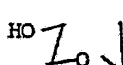

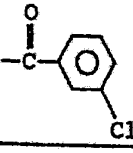
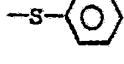
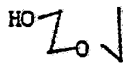

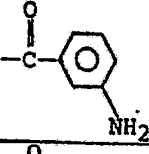
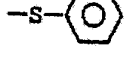
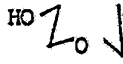

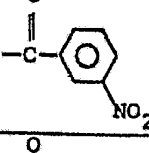
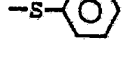
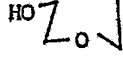

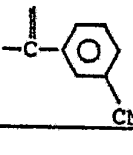
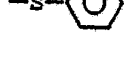
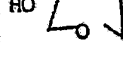

5	119	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-
10	120	-CH ₃		HO Z o J	o	o	-NH-
15	121	-CH=CH- 	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
20	123	-CH=CH(OCH ₃)	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
25	124	-CH=CH(OC ₂ H ₅)	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
30	125	-CH=CH(NH ₂)	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
35	126	-CH=CH(NO ₂)	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
40	127	-C≡C- 	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-
45	128	-C≡CCl	-S- 	HO Z o J	o	o	-NH-

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

129	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$				$-\text{NH}-$
130	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{OCH}_3$				$-\text{NH}-$
131	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}_2$				$-\text{NH}-$
132	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CONH}_2$				$-\text{NH}-$
133					$-\text{NH}-$
134					$-\text{NH}-$
135					$-\text{NH}-$
136					$-\text{NH}-$
137					$-\text{NH}-$
138					$-\text{NH}-$

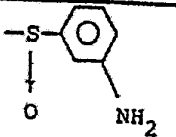
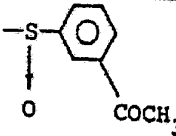
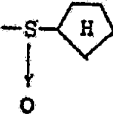
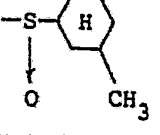
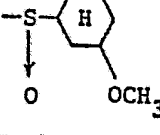
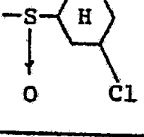
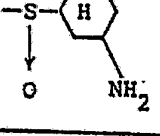
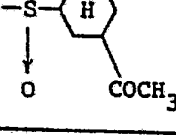
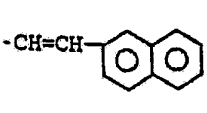
5	139			HO	Z	o	o	-NH-
10	140			HO	Z	o	o	-NH-
15	141			HO	Z	o	o	-NH-
20	142			HO	Z	o	o	-NH-
25	143			HO	Z	o	o	-NH-
30	144			HO	Z	o	o	-NH-
35	145			HO	Z	o	o	-NH-
40	146			HO	Z	o	o	-NH-
45	147			HO	Z	o	o	-NH-
50	148			HO	Z	o	o	-NH-
55								
60								

65

CH 676 712 A5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

149			HO Z o \	o	o	-NH-
150			HO Z o \	o	o	-NH-
151			HO Z o \	o	o	-NH-
152			HO Z o \	o	o	-NH-
153	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-
154	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-
155	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-
156	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-
157	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-
158	-CH ₃		HO Z o \	o	o	-NH-

5	159	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
10	160	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
15	161	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
20	162	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
25	163	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
30	164	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
35	165	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
40	166	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
45	167	-CH ₃		HO	Z	O		O	O	-NH-	
50	168	-CH ₃	-CH=CHCl	HO	Z	O		O	O	-NH-	
55											
60											
65											

CH 676 712 A5

5

10

15

20

25

30

35

40

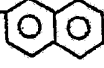

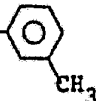
45

50

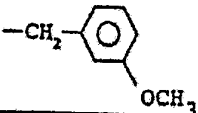
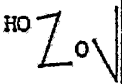
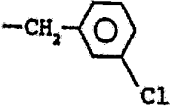
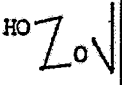
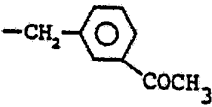
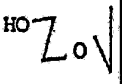
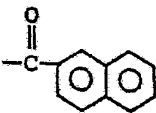
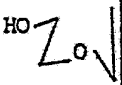
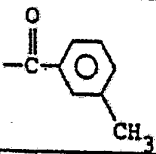
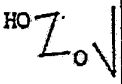
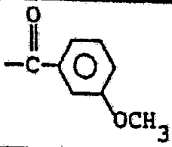
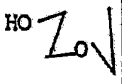
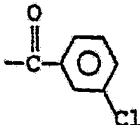
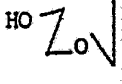
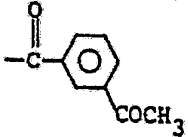
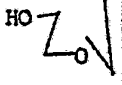
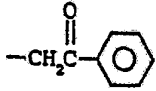
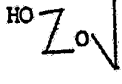
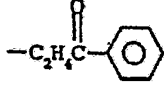
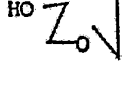
55

60

65

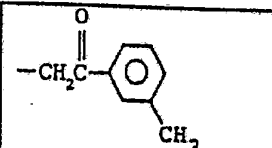
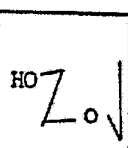
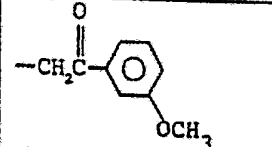
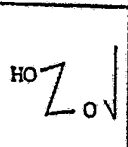
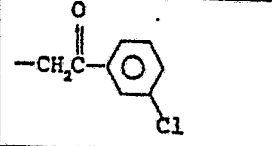
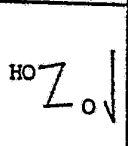
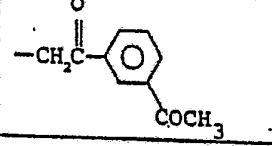
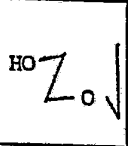
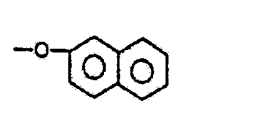
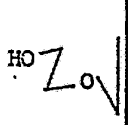
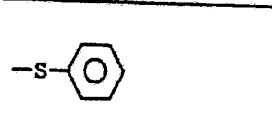
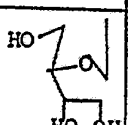
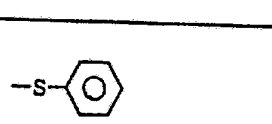
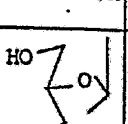
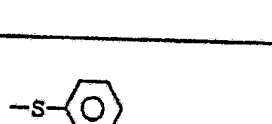
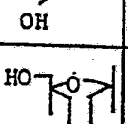
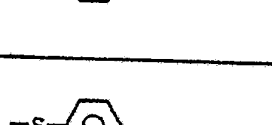
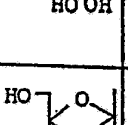
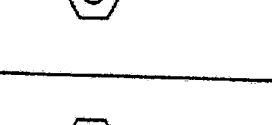
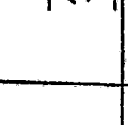
169	-CH ₃	-CH=CH(OCH ₃)	HO Z _o V	o	o	-NH-	
170	-CH ₃	-CH=CH(COCH ₃)	HO Z _o V	o	o	-NH-	
171	-CH ₃	-CH=CH(NH ₂)	HO Z _o V	o	o	-NH-	
172	-CH ₃	-C≡C- 	HO Z _o V	o	o	-NH-	
173	-CH ₃	-C≡C-OCH ₃	HO Z _o V	o	o	-NH-	
174	-CH ₃	-C≡C(COCH ₃)	HO Z _o V	o	o	-NH-	
175	-CH ₃	-C≡CCl	HO Z _o V	o	o	-NH-	
176	-CH ₃	-C≡C-NH ₂	HO Z _o V	o	o	-NH-	
177	-CH ₃	-CH ₂ - 	HO Z _o V	o	o	-NH-	
178	-CH ₃	-CH ₂ - 	HO Z _o V	o	o	-NH-	

CH 676 712 A5

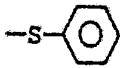
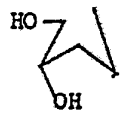
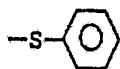
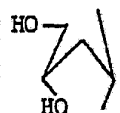
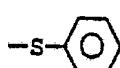
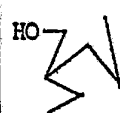
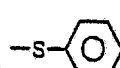
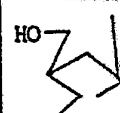
5	179	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
10	180	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
15	181	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
20	182	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
25	183	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
30	184	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
35	185	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
40	186	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
45	187	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
50	188	-CH ₃		HO 	o	o	-NH-	
55								
60								
65								

CH 676 712 A5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

189	-CH ₃			o	o	-NH-
190	-CH ₃			o	o	-NH-
191	-CH ₃			o	o	-NH-
192	-CH ₃			o	o	-NH-
193	-CH ₃			o	o	-NH-
194	-CH ₃			o	o	-NH-
195	-CH ₃			o	o	-NH-
196	-CH ₃			o	o	-NH-
197	-CH ₃			o	o	-NH-
198	-CH ₃			o	o	-NH-

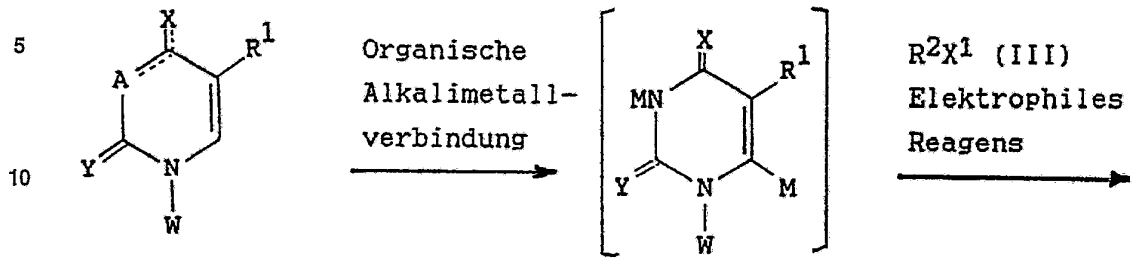
CH 676 712 A5

5	199	-CH ₃			O	O	-NH-	
10	200	-CH ₃			O	O	-NH-	
15	201	-CH ₃			O	O	-NH-	
20	202	-CH ₃			O	O	-NH-	
25								

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden vorzugsweise nach den folgenden Reaktionssche-
mas 1 und 2 hergestellt.

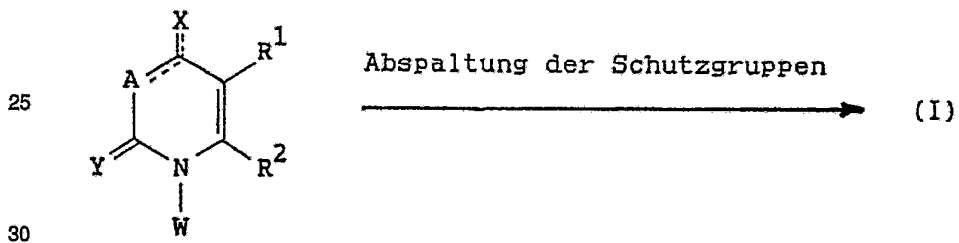
30
35
40
45
50
55
60
65

(1)



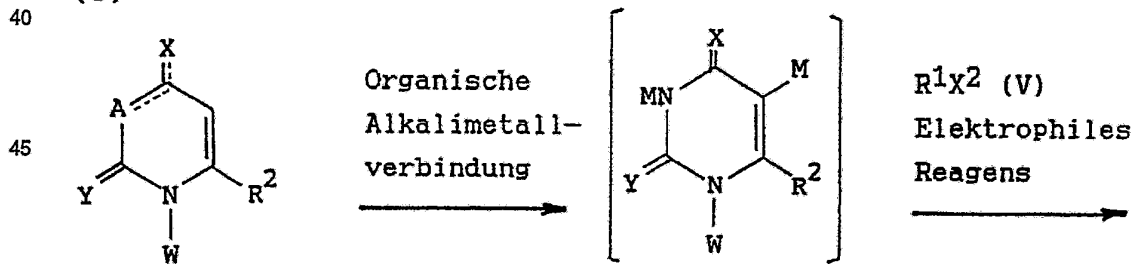
(II)

20

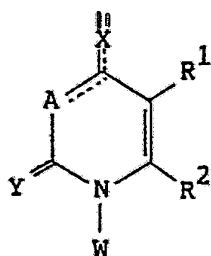


(VI)

(2)



(IV)



Abspaltung der Schutzgruppen

(I)

(VI)

In den obigen Reaktionsschemas haben die Reste R^1 , R^2 , X, Y und A die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen. W bedeutet den Rest R^3 mit geschützter Hydroxylgruppe bzw. geschützten Hydroxylgruppen. X^1 und X^2 bedeuten, unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Arylthiogruppe, eine Alkoxygruppe oder dgl. M bedeutet ein Alkalimetall.

Für die Gruppe W d.h. für den Schutz der Gruppe R^3 , kann irgendeine herkömmliche Schutzgruppe eingesetzt werden, welche unter alkalischen Bedingungen nicht dissoziiert.

Beispiele solcher Schutzgruppen sind:

– Aralkylgruppen, wie die Benzyl-, Trityl-, Monomethoxytrityl-, Dimethoxytrityl- oder Trimethoxytrityl-Gruppe;

– Silylgruppen, wie die Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, t-Butyldimethylsilyl-, Butyldiphenylsilyl- oder Dimethylphenylsilyl-Gruppe;

– substituierte Alkylgruppen, wie die Tetrahydropyranyl- oder Methoxymethyl-Gruppe.

Von diesen Gruppen werden jedoch in der Praxis die Silylgruppen besonders bevorzugt.

Bei der Durchführung der dargestellten Verfahren geht man zweckmässig wie folgt vor:

Die Verbindungen der Formeln II oder IV werden zunächst mit einer organischen Alkalimetallverbindung in einem Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether-Lösungsmittel, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von -80 bis -10°C während 0,2 bis 10 Stunden reagieren gelassen.

Beispiele von organischen Alkalimetallverbindungen sind Kalium-bis(trimethylsilyl)amid, Natrium-bis(trimethylsilyl)amid und Lithium-alkylamid. Lithium-diisopropylamid (LDA) und Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) sind besonders bevorzugte Verbindungen. Derartige Lithium-alkylamide werden vorzugsweise unmittelbar vor der Umsetzung hergestellt. So kann beispielsweise Lithium-dialkylamid hergestellt werden durch Umsetzung eines sekundärenamins, wie Diisopropylamin, mit einem Alkylolithium, wie n-Butyllithium, in einem Lösungsmittel, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, unter Rühren in Gegenwart eines inerten Gases, wie Argon, bei -80 bis -10°C während 0,2 bis 5 Stunden.

Im allgemeinen wird die organische Alkalimetallverbindung in einer Menge von 2 bis 5 mol pro mol der Verbindung der Formel II oder IV eingesetzt.

Dann wird das elektrophile Reagens der Formel III (R^2X^1) oder V (R^1X^2) in einer Menge von etwa 1 bis 5 mol pro mol der Verbindung der Formel II oder IV zugegeben, um die Umsetzung unter denselben Bedingungen wie die Umsetzung mit der organischen Alkalimetallverbindung zu ermöglichen.

Die elektrophilen Reagentien sollten die oben definierten Gruppen R^1 oder R^2 aufweisen. Mögliche Beispiele der elektrophilen Reagentien sind: Diaryldisulfid, Arylsulfonylchlorid, Dialkyldisulfid, Dicycloalkyldisulfid; Alkylhalogenide, wie Benzylbromid; organische Säurehalogenide, wie Benzoylhalogenid oder Isobutyloylhalogenid; Säureanhydride und deren Ester; Arylcarbonylalkylhalogenide, wie Phenacylchlorid, und dgl.

Das Ausgangsmaterial der Verbindungen der Formel II oder V kann auf herkömmliche Weise hergestellt werden. Beispielsweise kann die Verbindung der Formel II erhalten werden durch Kondensation eines trimethylsilylierten Uracil-Derivates mit (2-Acetoxyethoxy)methylbromid, Hydrolyse des erhaltenen Kondensates und Schutz mit einer der oben erwähnten Schutzgruppen. Für Details vgl.: Can. J. Chem. 60, 547 (1982).

Der Schutz der Hydroxylgruppe durch die Schutzgruppe kann ebenfalls nach einer herkömmlichen Methode durchgeführt werden. Beispielsweise kann die Hydroxylgruppe mit einer Silylgruppe geschützt werden, durch Umsetzung der die Hydroxylgruppe aufweisenden Verbindung mit 1- bis 10mal der molaren Menge eines Silylierungsmittels, wie Trimethylsilylchlorid oder t-Butyldimethylsilylchlorid, bei einer Temperatur von 0 bis 50°C in einem Lösungsmittel, wie Piperidin, Picolin, Diethylanilin, Dimethylanilin, Triethylamin, Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran oder einem Gemisch beliebiger dieser Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel IV können nach dem Reaktionsschema 1 aus Verbindungen der Formel II, bei welchen R^1 Wasserstoff ist, hergestellt werden.

Dann kann die Schutzgruppe aus den erhaltenen Verbindungen der Formel IV abgespalten werden.

Diese Abspaltung der Schutzgruppe kann nach Abtrennung der Nucleoside erfolgen, oder gewünschtenfalls nach deren Reinigung mittels herkömmlicher Verfahren, wie Umkristallisieren, Adsorption oder Ionenaustausch-Chromatographie.

Die Abspaltung der Schutzgruppe nach herkömmlichen Methoden erfolgen, und zwar je nach deren Art beispielsweise durch Hydrolyse, Behandlung mit Ammoniumfluorid oder katalytische Reduktion.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können abgetrennt und nach irgendeiner geeigneten herkömmlichen Methode, wie Umkristallisieren, Adsorption oder Ionenaustausch-Chromatographie, gereinigt werden.

Nach den Reaktionsschemas 1 oder 2 erhaltene Verbindungen, welche eine Nitrogruppe aufweisen, können durch Hydrierung gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema 3 in Verbindungen mit einer Aminogruppe übergeführt werden. Die Hydrierung kann in einem Lösungsmittel und Essigsäure in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium, bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und 80°C durchgeführt werden.

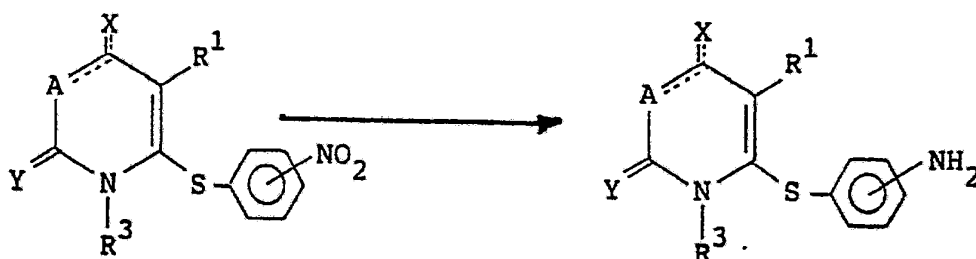
15

(3)

20

25

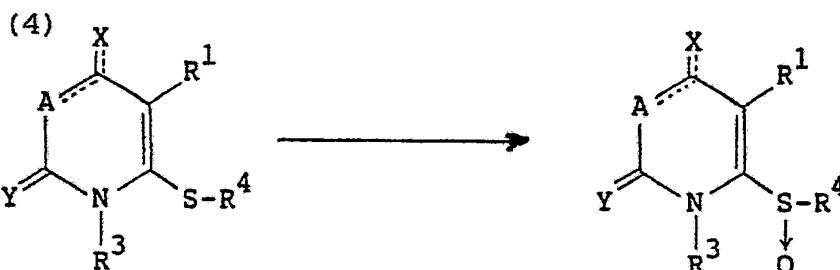
30



35

Verbindungen, welche eine Arylthio-, Alkylthio- oder Cycloalkylthio-Gruppe aufweisen, können gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema 4 mittels eines Oxidationsmittels, wie Wasserstoffperoxid oder m-Chlorperbenzoesäure, in die entsprechenden Verbindungen mit einer Arylsulfoxid-, Alkylsulfoxid- bzw. Cycloalkylsulfoxid-Gruppe umgewandelt werden.

40



45

50

Dabei bedeutet R⁴ eine Aryl-, Alkyl- oder Cycloalkylgruppe.

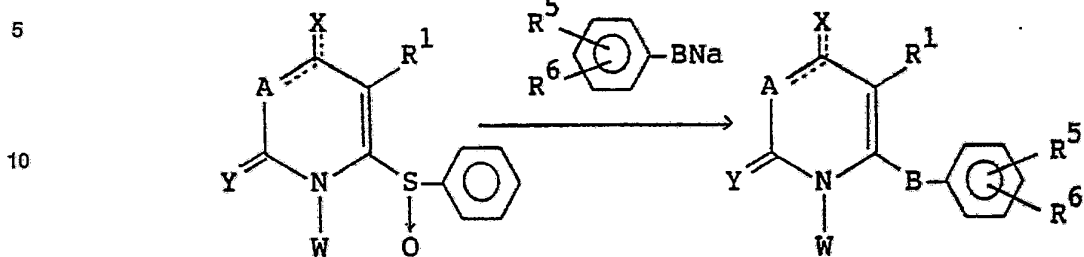
55

Verbindungen, welche eine Phenylsulfoxidgruppe aufweisen, können gemäss dem Reaktionsschema 5 in die entsprechenden Verbindungen mit einer Arylthiogruppe umgewandelt werden durch Umsetzung mit einem Natriumaryloxid oder Natriumarylthiolat in einem organischen Medium, wie Tetrahydrofuran, Alkohol, Dimethylformamid oder Acetonitril, bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C.

60

65

(5)



20

Abspaltung der Schutzgruppen

(I)

25

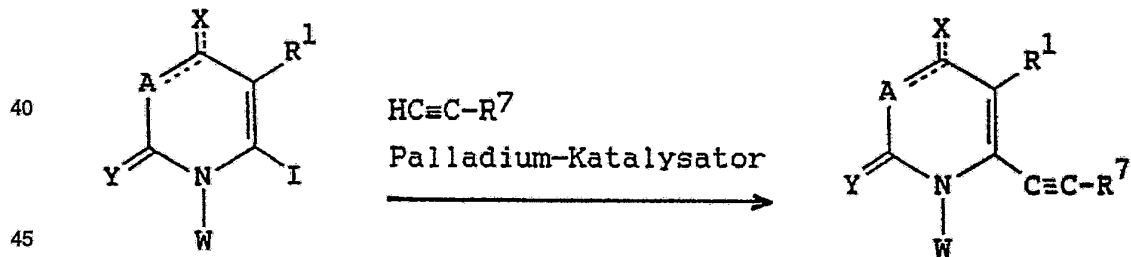
Dabei bedeutet B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom. R⁵ und R⁶ bedeuten unabhängig voneinander ein Halogenatom, wie Chlor, Brom, Fluor oder Iod; eine Alkylgruppe, wie die Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe; eine halogenierte Alkylgruppe, wie die Trifluormethylgruppe; eine Alkoxygruppe, wie die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- oder Butoxy-Gruppe; eine Hydroxygruppe; eine Nitrogruppe; eine Aminogruppe; eine Cyanogruppe; oder eine Acylgruppe, wie die Acetylgruppe.

30

Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch gemäss den folgenden Reaktionsschemas 6 oder 7 hergestellt werden.

(6)

35



50

Abspaltung der Schutzgruppen

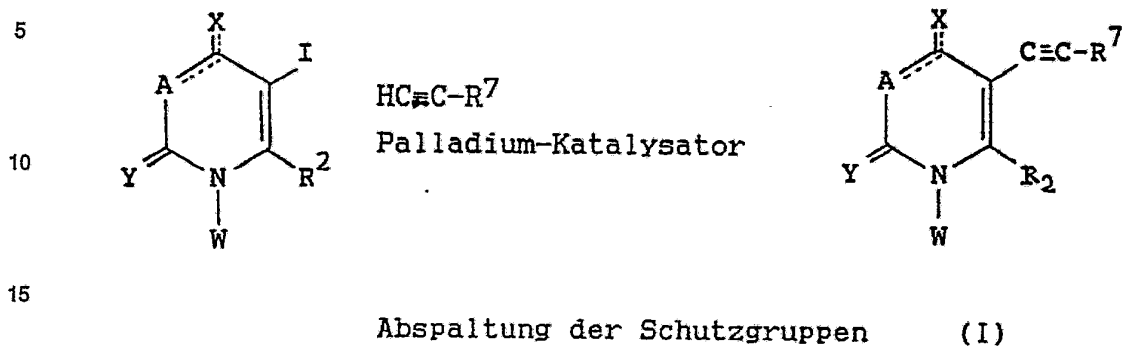
(I)

55

60

65

(7)



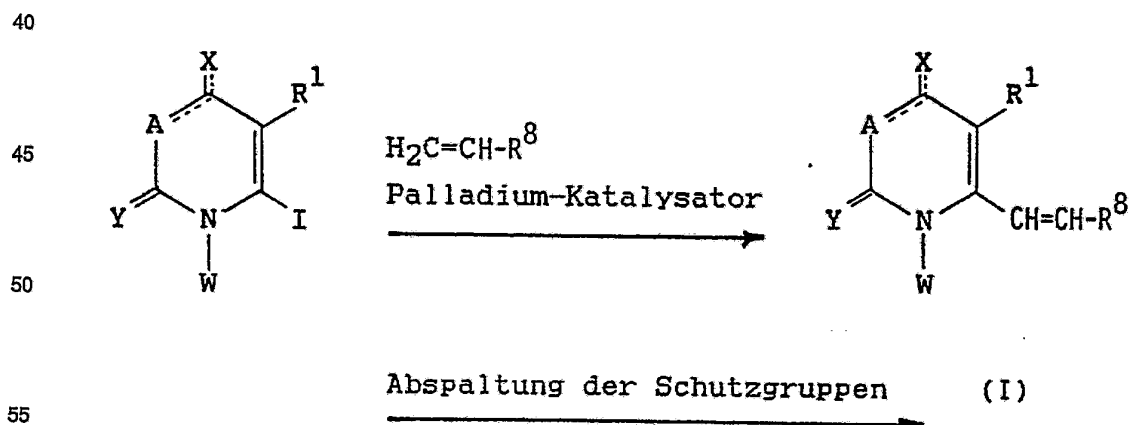
Darin bedeutet R⁷ eine Alkylgruppe, wie die Methyl- oder Ethyl-Gruppe; eine Arylgruppe, wie die Phenyl- oder Toly-Gruppe; oder eine Silyl-Schutzgruppe.

Die Umsetzung der Reaktionsschemas 6 und 7 können in einem Amin-Lösungsmittel, wie Diethylamin oder Triethylamin, in Gegenwart eines Palladium-Katalysators bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und 70°C durchgeführt werden. Die Umsetzung verläuft homogener, wenn man zum Reaktionsgemisch ein anderes Lösungsmittel, wie Acetonitril, zugibt.

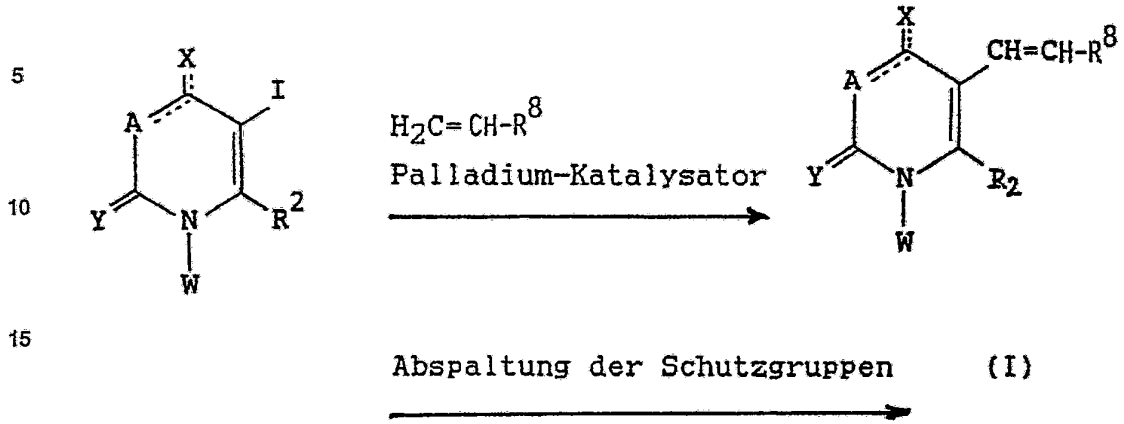
Als Katalysator kann ein Palladium-Katalysator von Bis(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid, Tetraakis(triphenylphosphin)-palladium(0) oder Bis(triphenylphosphino)ethan-palladiumdichlorid in Kombination Kupfer(I)-iodid eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch gemäss den folgenden Reaktionsschemas 8 oder 9 hergestellt werden. Diese Umsetzungen können in ähnlicher Weise durchgeführt werden wie die Umsetzungen gemäss den Reaktionsschemas 6 und 7, mit dem Unterschied, dass statt des Acetylen-Derivates gemäss den Reaktionsschemas 6 und 7 ein Olefin-Derivat der Formel H₂C=CH-R⁸, worin R⁸ eine Alkylcarbonyl-, Nitrilo-, Carbamoyl-Gruppe, oder ähnliches, bedeutet, einsetzt.

(8)



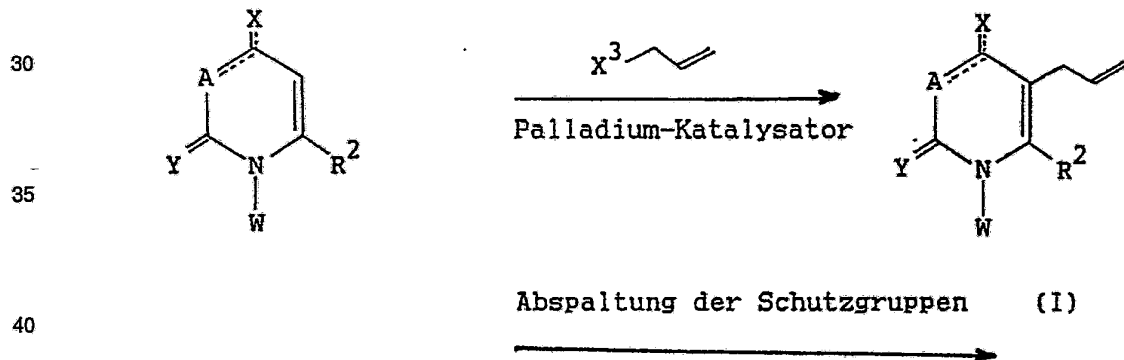
(9)



20 Die Umetzungen gemäss den Reaktionsschemas 8 und 9 können unter Verwendung desselben Palladium-Katalysators, der gemäss den Reaktionsschemas 6 und 7 verwendet wird, durchgeführt werden.
 Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch gemäss dem folgenden Reaktionsschema 10 hergestellt werden.

25

(10)



45 Darin bedeutet X^3 ein Halogenatom; wie Chlor, Brom oder Iod.
 Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch gemäss den folgenden Reaktionsschemas 11 und 12 hergestellt werden.

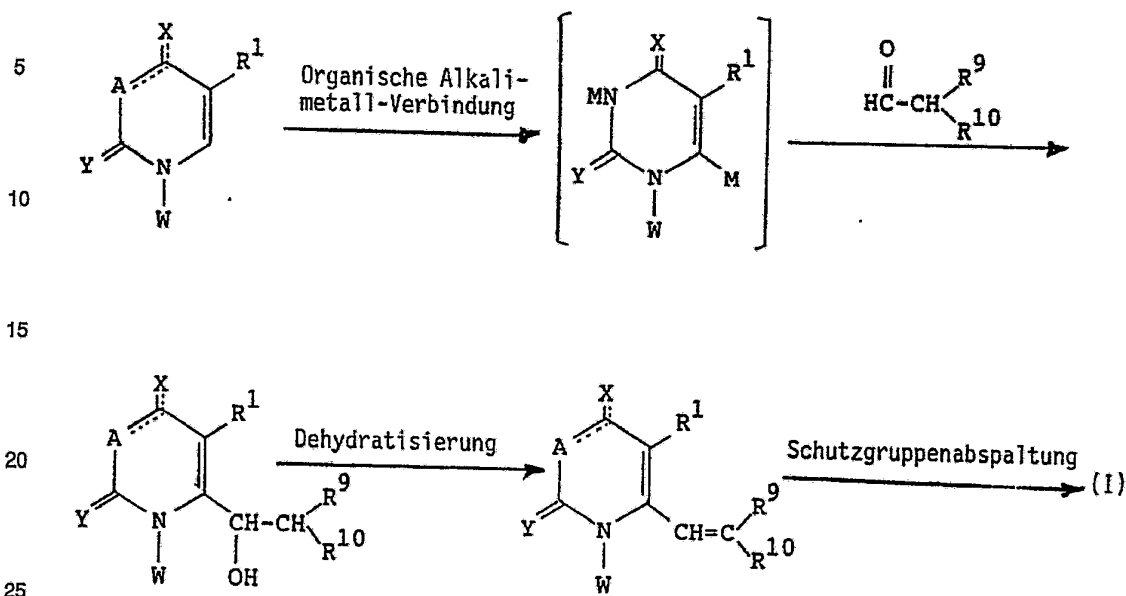
50

55

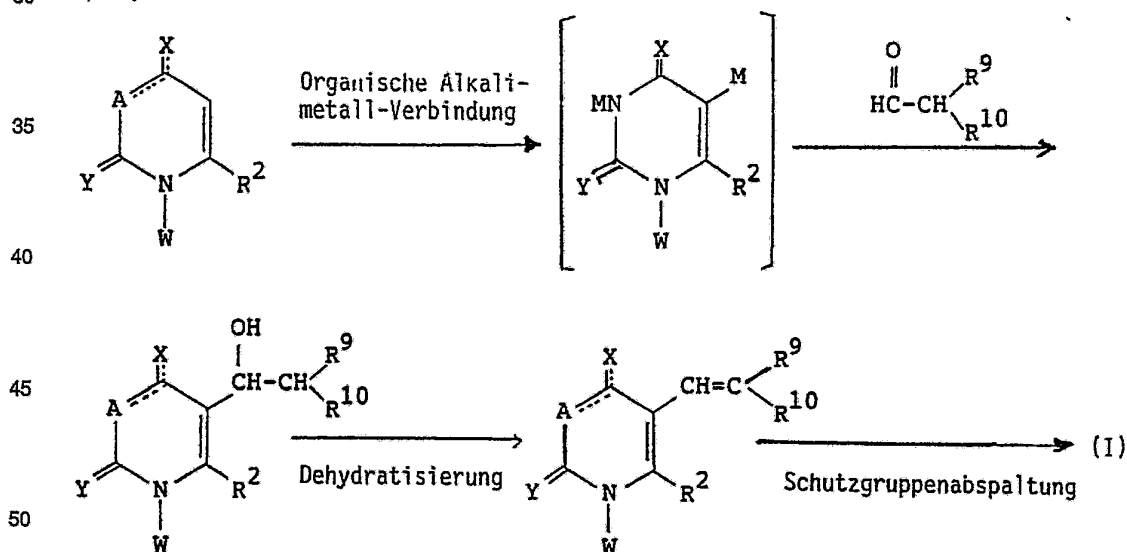
60

65

(11)



(12)



55 Bei den Umsetzungen gemäss den Reaktionsschemas 11 und 12 werden die erfindungsgemässen Verbindungen, welche eine Alkenylgruppe aufweisen, hergestellt durch Dehydratisierung von Zwischenverbindungen mittels eines Dehydratisierungsmittels, wie Mesylchlorid, Tosylchlorid oder Thionylchlorid, unter Bildung der Alkenylgruppe. Die Zwischenverbindungen werden nach den Reaktionsschemas 1 oder 2 wie oben beschrieben hergestellt, mit dem Unterschied, dass an Stelle der Verbindungen der Formeln V (R^1X^2) und III (R^2X^1) eine Verbindung der Formel $OHC-CH(R^9)(R^{10})$, worin R^9 und R^{10} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom; eine Alkylgruppe, wie die Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Gruppe; oder eine Arylgruppe, wie die Phenylgruppe, eingesetzt wird.

60 Durch Hydrierung kann die Alkynylgruppe von Verbindungen, welche gemäss den Reaktionsschemas 6 und 7 hergestellt worden sind, in die entsprechenden Alkenyl- oder Alkylgruppen oder die Alkenylgruppe von Verbindungen, welche gemäss den Reaktionsschemas 8 bis 12 hergestellt worden sind, in die entsprechenden Alkylgruppen übergeführt werden.

65

Für die Reduktion in eine Alkenylgruppe kann die Hydrierung bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und 80°C unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium/Calciumsulfat, Palladium/Calciumcarbonat, Palladium/Calciumcarbonat/Bleiacetat oder Palladium/Bariumsulfat/Chinolin, in einem Lösungsmittel, wie Alkohol und Essigsäure, durchgeführt werden.

5 Für die Reduktion in eine Alkylgruppe kann die Hydrierung unter Verwendung eines Katalysators, wie Palladium/Kohle oder Palladiumhydroxyd, unter denselben Bedingungen wie bei der Herstellung der Alkenylgruppe durchgeführt werden.

Die in 6-Stellung substituierten Acyclouridin- und Acyclothyminid-Derivate, welche nach den oben beschriebenen Reaktionsschemas erhalten worden sind, können gemäss dem folgenden Reaktionsschema 13 durch Erhitzen mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid in einem Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylen, in 4-Thio-Derivate übergeführt werden.

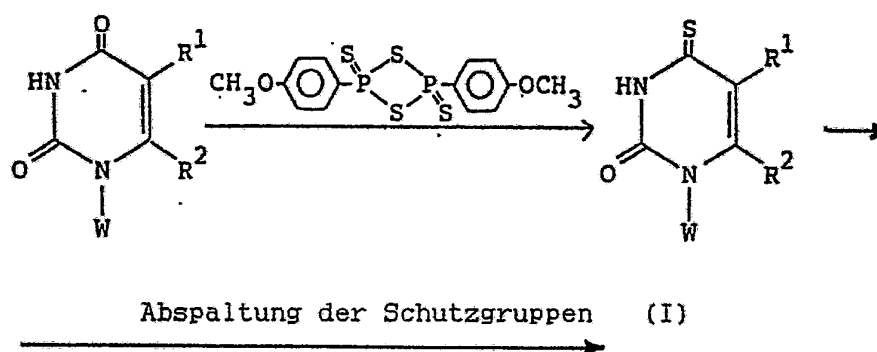
(13)

15

20

25

30



Die 4-Thio-Derivate können auch durch Umsetzung der 4-Chlor-Derivate mit Natriumbisulfit erhalten werden. Diese können ihrerseits durch Chlorierung von Uridin- oder Thyminid-Derivaten mittels Chlorierungsmitteln, wie Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid, erhalten werden.

35 Weiter können 4-Amino-Derivate hergestellt werden durch Umsetzung des Acyclouridin- oder Thyminid-Derivates mit 1-(2-Mesitylsulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol in Gegenwart von Diphenylphosphorsäure in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, wobei das entsprechende 4-(3-Nitro-1,2,4-triazol)-Derivat gebildet wird. Dieses wird dann mit Ammoniak unter Addition von wässrigem Ammoniak bei einer geeigneten Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C gemäss dem folgenden Reaktionsschema 14 umgesetzt.

40

45

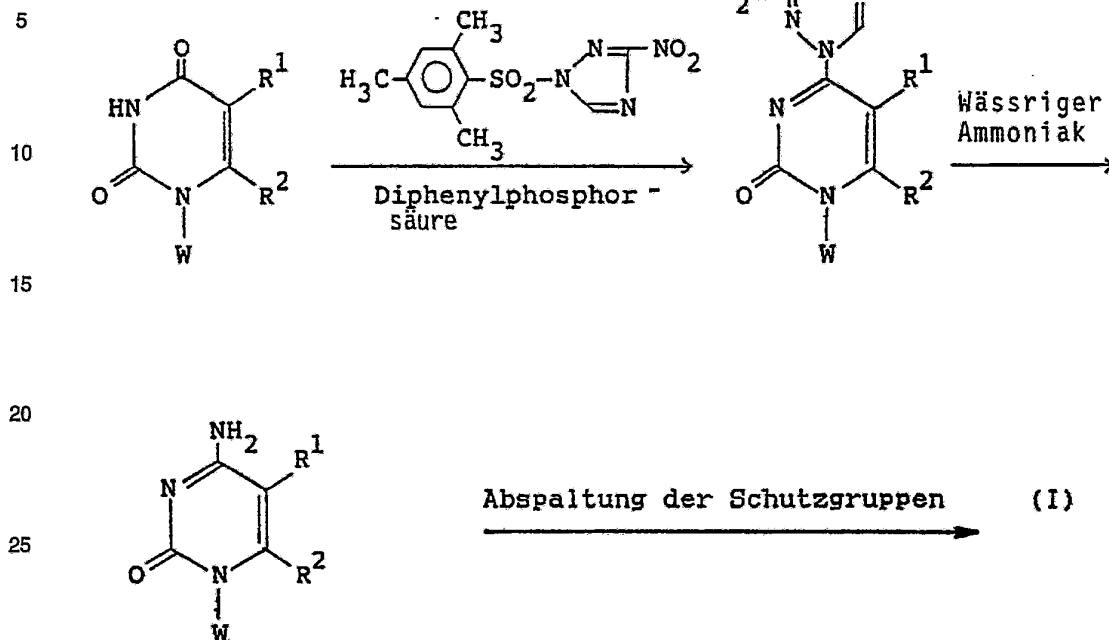
50

55

60

65

(14)



Die erfindungsgemässen Acyclopyrimidin-Derivate können in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze, welche nach herkömmlichen Methoden herstellbar sind, zum Einsatz kommen. Beispiele derartiger Salze sind: Alkalimetallsalze, wie das Natrium- und Kaliumsalz; Erdalkalimetallsalze, wie das Magnesiumsalz; Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Methylammonium-, Dimethylammonium-, Trimethylammonium- und Tetramethylammonium-Salz.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können dem Menschen auf irgendeinem Wege, d.h. oral, rektal, parenteral oder lokal, verabreicht werden. Die zu verabreichende Dosis richtet sich nach dem Alter, dem physischen Zustand, dem Körpergewicht und dgl. des zu behandelnden Patienten. Eine geeignete tägliche Dosis ist jedoch 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Sie kann auf einmal oder zu verschiedenen Malen verabreicht werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden für pharmazeutische Zubereitungen im allgemeinen mit einem geeigneten Trägerstoff, Exciplens und anderen Additiven konfektioniert. Für die Herstellung des erfindungsgemässen Mittels gegen Viren eignen sich sowohl flüssige als auch feste Trägerstoffe.

Beispiele fester Trägerstoffe sind: Lactose, Kaolin, Saccharose, kristalline Cellulose, Maisstärke, Talk, Agar, Pektin, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Lecithin, Natriumchlorid und dgl.

Beispiele flüssiger Trägerstoffe sind: Glycerin, Erdnussöl, Polyvinylpyrrolidon, Olivenöl, Ethanol, Benzylalkohol, Propylenglykol, Wasser und dgl.

Das erfindungsgemässe Mittel gegen Viren kann in verschiedenen Formen konfektioniert werden. So kann es beispielsweise bei Verwendung eines festen Trägerstoffes als Tablette, Pulver, Granulat, Kapsel, Suppositorien, Pastille oder dgl. konfektioniert werden, bei Verwendung eines flüssigen Trägerstoffes als Sirup, Emulsion, weiche Gelatine kapsel, Creme, Gel, Paste, Spray, Injektionslösung oder dgl.

Die erfindungsgemässen neuen in 6-Stellung substituierten Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivate zeigen eine wirkungsvolle Aktivität gegen Viren, insbesondere Retroviren, und weisen eine relativ geringe Toxizität gegen die Wirtszelle auf. Sie sind daher ein äusserst wertvoller Wirkstoff bei der Herstellung von gegen Viren wirksamen Mitteln.

Beispiele

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert. Dies schränken jedoch die Erfindung nicht ein. Es können Abänderungen gemacht werden, ohne dass dadurch vom Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung abgewichen würde.

Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymin (Verbindung der Formel I mit $R^1 = \text{CH}_3$, $W = \text{t-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, $A = \text{-NH-}$, $X = Y = \text{O}$)

5 Zu 476 mg (2,38 mmol) 5-Methylacyclouridin, 580 mg (4,18 mmol) t-Butyldimethylsilylchlorid und 556 mg (8,17 mmol) Imidazol wurden zusammengegeben. Das Gemisch wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst, und die Lösung wurde zur Durchführung der Umsetzung über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde zwischen 200 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat verteilt. Die Ethylacetat-Schicht wurde aufgenommen und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde an 30 g Silicagel adsorbiert, mit Benzen gewaschen und mit 10% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und dann aus Wasser/Ethanol kristallisiert. Dabei wurden 672 mg der Zielsubstanz erhalten (Ausbeute: 90%)

Schmelzpunkt: 137 bis 138°C

15

Beispiel 1

(1) Herstellung von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthymin (Verbindung der Formel VI worin $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{-S-Phenyl}$, $W = \text{TBDMS-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, $A = \text{-NH-}$, $X = Y = \text{O}$)

20

Nach dem Kühlen von 10 ml Tetrahydrofuran auf -70°C wurden 0,263 ml (1,86 mmol) Diisopropylamin und 1,86 mmol n-Butyllithium in Gegenwart eines Argonstromes nach und nach zugegeben, um eine Lithium-diisopropylamid-Lösung zu erhalten. Getrennt davon wurden 229 ml (0,73 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-thymin in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise zu der Lithium-diisopropylamid-Lösung zugegeben und die Umsetzung bei -70°C während 1 Stunde durchgeführt. Dann wurde eine Lösung von 332 mg (1,52 mmol) Diphenyldisulfid in 5 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zur Reaktionslösung zugegeben, während letztere auf -70°C gehalten wurde, und die Umsetzung wurde während 1 Stunde durchgeführt. Nach Beendigung der Umsetzung wurden 0,2 ml Essigsäure zugegeben und die Temperatur der Lösung wieder auf Raumtemperatur eingestellt. Die erhaltene Lösung wurde zwischen Chloroform und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die Chloroform-Schicht wurde konzentriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge Chloroform aufgenommen, an einer Silicagel-Säule adsorbiert und mit Chloroform eluiert. Es wurden 226 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 73%).

Schmelzpunkt: 89 bis 90°C

35

(2) Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin (Verbindung Nr. 1)

98 mg des im Verfahren (1) erhaltenen 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)-methyl)-6-phenylthymins wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, zu 2 ml Essigsäure und 1 ml Wasser zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde konzentriert, unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, an eine Silicagel-Säule (20 g) adsorbiert und mit 1% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und aus Ethylacetat/Methanol kristallisiert. Es wurden 65 mg der Zielsubstanz erhalten (Ausbeute: 91%).

Schmelzpunkt: 123 bis 124°C

45

Beispiele 2 bis 5

Ein Acyclouridin-Derivat, welches eine Schutzgruppe aufwies und durch die Formel II, worin $R^1 = \text{F}$, Cl , Br oder H ; $W = \text{TBDNS-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, $A = \text{-NH-}$, $X = Y = \text{O}$ bedeutet, wurde auf die im Vergleichsbeispiel 1 beschriebene Weise erhalten und auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise behandelt. Es wurden die Verbindungen Nrn. 2 bis 5 in Tabelle 1 erhalten.

50

Beispiele 6 bis 27

Unter Verwendung verschiedener Disulfid-Derivate an Stelle des Diphenyldisulfids von Beispiel 11 wurden die Verbindungen Nr. 6 bis 20 und 22 bis 28 in Tabelle 1 in gleicher Weise hergestellt wie in Beispiel 1 (1) und (2).

55

Beispiel 28

60

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(4-acetylphenyl-1-thio)thymin (Verbindung Nr. 20)

(1) 576 mg (1,37 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)-methyl)-6-phenylthiothymin wurden in 10 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wurden 235 mg (1,37 mmol) m-Chlorperbenzoesäure zugegeben, und das Gemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Nach der Umsetzung wur-

65

de das Reaktionsgemisch zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge Chloroform aufgelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 10% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und verfestigt. Es wurden 177 mg 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymine-6-ylphenylsulfoxid erhalten (Ausbeute: 40%).

5 (2) 39 mg (0,25 mmol) 4-Acetylthiophenol wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,25 mmol Natriumhydrid zugegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Zur Reaktionslösung wurden 87,5 mg (0,2 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymine-6-ylphenylsulfoxid zugegeben und am Rückfluss 2 Tage lang reagieren gelassen. Die erhaltene Reaktionslösung wurde dann mit 5 ml Essigsäure, 3 ml Tetrahydrofuran und 1,5 ml Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Die erhaltene Lösung wurde zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 3% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und getrocknet. Es wurden 42 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 61%)

Schmelzpunkt: 107 bis 108°C

15

Beispiel 29

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(6-hydroxynaphthyl-2-thio)thymine (Verbindung Nr. 29)

20 314 mg (1 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymine wurde mit 1,16 mg (2 mmol) 2,2'-t-Butyldimethylsilyloxy-6,6'-dinaphthyldisulfid wie in Beispiel 1(1) umgesetzt. Die erhaltene Lösung wurde wie in Beispiel 1(2) behandelt. Das erhaltene 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(6-t-butylidimethylsilyloxyethoxynaphthyl-2-thio)thymine wurde dann in 37 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 1 ml Wasser und 2 ml 1M Tetrabutylammoniumfluorid/Tetrahydrofuran-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur während 30 Minuten reagieren gelassen. Nach der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch konzentriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 5% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und aus Ethylacetat kristallisiert. Es wurden 315 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 42,8%)

Schmelzpunkt: 188°C

30

Beispiele 30 bis 34

Unter Verwendung der folgenden Verbindungen an Stelle von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymine von Beispiel 1 wurden die Verbindungen Nrn. 30 bis 34 in Tabelle 1 in gleicher Weise hergestellt wie in Beispiel 1(1) und (2):

35

1-((3-t-Butyldimethylsilyloxypropoxy)methyl)thymine;
1-((2-t-Butyldimethylsilyloxy-1-methylethoxy)methyl)thymine;
1-((2-t-Butyldimethylsilyloxy-1-t-butylidimethylsilyloxy)methylethoxy)methyl)thymine;
1-((2,3-Di-t-butylidimethylsilyloxypropoxy)methyl)thymine; und
40 1-(1-(2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)ethyl)uracil.

Beispiel 35

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-aminophenyl-1-thio)thymine (Verbindung Nr. 35)

45

200 mg (0,57 mmol) 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-nitrophenyl-1-thio)thymine (Verbindung Nr. 16) wurden in 12 ml Essigsäure und 5 ml Ethanol gelöst, mit 50 mg 5%igem Palladium/Kohle-Katalysator versetzt und bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 1 atm reagieren gelassen. Nach Entfernung des Palladium/Kohle-Katalysators durch Filtration wurde die Reaktionslösung zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde aus Toluol/Ethanol kristallisiert, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

50

Schmelzpunkt: 140°C

Beispiel 36

55

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-aminophenyl-1-thio)thymine (Verbindung Nr. 36)

An Stelle von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-nitrophenyl-1-thio)thymine in Beispiel 35 wurde 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-nitrophenyl-1-thio)thymine in gleicher Weise umgesetzt und behandelt, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

60

Schmelzpunkt: 235 bis 238°C

65

Beispiel 37

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)thymidin-6-yl-phenylsulfoxid (Verbindung Nr. 37)

- 5 100 mg (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthioamin wurden in 2 ml Essigsäure und 3 ml Ethanol gelöst, mit 0,7 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und eine Woche bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch zwischen einer Ethylacetat- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde aus Ethanol/Toluol kristallisiert. Es wurden 28,3 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 26,5%).
- 10 Schmelzpunkt: 130°C

Beispiel 38

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylethynyl)thymidin (Verbindung Nr. 38)

- 15 (1) 3,14 g (10 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymidin wurden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1(1) behandelt, mit dem Unterschied, dass 20 mmol Iod an Stelle von Diphenyldisulfid verwendet wurde. Es wurden 3,11 g 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-iodthymidin erhalten (Ausbeute: 70,6%)
- 20 (2) 440 mg (1 mmol) des nach dem Verfahren (1) erhaltenen 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-iodthymidins wurden in 10 ml Triethylamin und 3 ml Acetonitril gelöst, mit 70,2 mg Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 19 mg Kupfer(I)-iodid und 0,33 ml Phenylacetylen versetzt und bei 60°C während 1,5 Stunden reagieren gelassen. Nachdem die Temperatur der Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht worden war, wurde die Lösung zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde dann zwischen einer Chloroform- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Chloroformschicht wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silica-gel-Säule adsorbiert und mit 30% n-Hexan/Chloroform eluiert. Nach Konzentrieren des Eluates wurde der Rückstand in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ml Essigsäure und 2,5 ml Wasser versetzt und eine Nacht lang bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde konzentriert und aus Toluol/Ethanol kristallisiert. Es wurden 250 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 84%)
- 30 Schmelzpunkt: 214°C

Beispiel 39

- 35 Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(1-propinyl)thymidin (Verbindung Nr. 39)

Unter Verwendung von Methylacetylen an Stelle von Phenylacetylen in Beispiel 38(2) wurde auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise die Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 53%)

Schmelzpunkt: 169°C

Beispiel 40

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-ethinylthymidin (Verbindung Nr. 40)

- 45 An Stelle von Phenylacetylen in Beispiel 38(2) wurden 0,82 ml (6 mmol) Trimethylsilylacetylen mit 880 mg (2 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-iodthymidin verwendet, um auf dieselbe Weise wie in Beispiel 38(2) (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-trimethylsilylethynyl)thymidin herzustellen. Die erhaltene Verbindung wurde in 100 ml Methanol gelöst, mit 1 ml 1N wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt und während 2 Minuten bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Dann wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure neutralisiert und konzentriert. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen einer Ethylacetat- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde darauf zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde aus Toluol/Ethanol kristallisiert. Es wurden 170 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 38%).
- 50 Schmelzpunkt: 154°C

Beispiel 41

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylvinyl)thymidin (Verbindung Nr. 41)

- 60 120 mg (0,4 mmol) (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylethynyl)thymidin (Verbindung Nr. 38) wurden in 15 ml Ethanol und 3 ml Essigsäure gelöst, zu 17 mg 10% Palladium/Bariumsulfat zugegeben und unter einem Wasserstoffdruck von 1 atm während 2 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Palladium/Bariumsulfat aus der Reaktionslösung abfiltriert. Das Filtrat wurde dann konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde aus Toluol kristallisiert. Es wurden 106 mg der Zielverbindung erhalten (Ausbeute: 88,5%).
- 65 Schmelzpunkt: 144°C

Beispiel 42

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(1-propenyl)thymin (Verbindung Nr. 42)

- 5 An Stelle der Verbindung Nr. 38 in Beispiel 41 wurde 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-propinylthymin (Verbindung Nr. 39) für dieselbe Umsetzung wie in Beispiel 41 verwendet, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 97°C

10 Beispiel 43

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-vinylthymin (Verbindung Nr. 43)

- 15 An Stelle der Verbindung Nr. 38 in Beispiel 41 wurde 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-ethinylthymin (Verbindung Nr. 40) für dieselbe Umsetzung wie in Beispiel 41 verwendet, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 114°C

20 Beispiel 44

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-iod-6-phenyl-thiothymin (Verbindung Nr. 44)

- 25 (1) Nachdem 35 ml Tetrahydrofuran auf -70°C gekühlt worden waren, wurden nach und nach 1,1 g (15 mmol) 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin und 15 mmol n-Butyllithium zugegeben, wobei eine Lithium-tetramethylpiperidid-Lösung erhalten wurde. Getrennt davon wurden 2,04 g (15 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenyluracil in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise zur Lithium-tetramethylpiperidid-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde bei -70°C während einer Stunde reagieren gelassen. Dann wurde eine Lösung von 3,81 g (15 mmol) Iod in 20 ml Tetrahydrofuran zur Reaktionslösung zugegeben und das Gemisch bei -70°C während einer Stunde reagieren gelassen. Nach Beendigung der
30 Umsetzung wurde die Reaktionslösung mit 0,8 ml Essigsäure versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf bei Raumtemperatur ansteigen gelassen und zwischen einer Chloroformschicht und einer Schicht einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die Chloroformschicht wurde zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde aus Petrolether kristallisiert. Es wurden 1,835 g
35 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-5-iod-6-phenylthiouracil erhalten (Ausbeute: 62,8%)
Schmelzpunkt: 84 bis 85°C

- (2) Das im obigen Verfahren (1) erhaltene 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-5-iod-6-phenylthiouracil wurde in derselben Weise wie in Beispiel 1(2) umgesetzt und behandelt, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 180 bis 182°C

40 Beispiel 45

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(2-phenyl-ethinyl)-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 45)

- 45 An Stelle von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-iodthymin in Beispiel 38(2) wurde 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-5-iod-6-phenylthiouracil verwendet für dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 38, mit dem Unterschied, dass die Kristallisation aus Ethylacetat durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
50 Schmelzpunkt: 146 bis 148°C

Beispiel 46

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(1-propinyl)-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 46)

- 55 An Stelle von Phenylacetylen in Beispiel 45 wurde Methylacetylen unter denselben Reaktions- und Behandlungsbedingungen umgesetzt, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 165 bis 166,5°C

60 Beispiel 47

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-ethinyl-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 47)

- 65 Das Vorgehen des Beispiels 40 wurde wiederholt, mit dem Unterschied dass 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-5-iod-6-phenylthiouracil an Stelle von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-

CH 676 712 A5

iodthymin verwendet wurde. Es wurde 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-5-(2-trimethylsilyl-ethinyl)-6-phenylthiouracil erhalten. Die erhaltene Verbindung wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid desilyliert, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 163 bis 165°C

5

Beispiel 48

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(2-phenylvinyl)-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 48)

10 An Stelle von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylethinyl)-thymin in Beispiel 41 wurde (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(2-phenylethinyl)-6-phenylthiouracil während zweier Tage derselben Umsetzung wie in Beispiel 41 unterworfen, mit dem Unterschied, dass die Kristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 141 bis 145°C

15

Beispiel 49

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(1-propenyl)-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 49)

20 An Stelle von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylethinyl)-thymin in Beispiel 41 wurde (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-(1-propenyl)-6-phenylthiouracil derselben Umsetzung wie in Beispiel 41 unterworfen, mit dem Unterschied, dass die Kristallisation aus Isopropylether durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 76 bis 77°C

25

Beispiel 50

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-vinyl-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 50)

30 An Stelle von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-phenylethinyl)-thymin in Beispiel 41 wurde (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-ethinyl-6-phenylthiouracil derselben Umsetzung wie in Beispiel 41 unterworfen, mit dem Unterschied, dass die Kristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 100 bis 103°C

35

Beispiel 51

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-benzyl-6-phenyl-thiouracil (Verbindung Nr. 51)

40 Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 44 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Iod Benzylbromid verwendet wurde und dass die Kristallisation aus Isopropylether durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 126 bis 128°C

45

Beispiel 52

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5,6-diphenylthiouracil (Verbindung Nr. 52)

50 Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 44 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Iod Diphenyldisulfid verwendet wurde und dass die Kristallisation aus Toluol durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 146 bis 148°C

55

Beispiel 53

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-benzoyl-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 53)

60 Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 44 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Iod Benzoylchlorid verwendet wurde und dass die Kristallisation aus Ethylacetat durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 150 bis 151°C

65

Beispiel 54

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-iso-butyryl-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 54)

- 5 Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 44 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Iod Isobutyrylchlorid verwendet wurde und dass die Kristallisation aus Ethylacetat durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 144 bis 145°C

10 Beispiel 55

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-phenacyl-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 55)

- 15 Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 44 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von Iod Phenacylbromid verwendet wurde und dass die Kristallisation aus Ethylacetat durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
Schmelzpunkt: 151,5 bis 153,5°C

20 Beispiel 56

Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiocytosin (Verbindung Nr. 56)

- 25 200 mg (0,49 mmol) 1-((2-*t*-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiouracil wurde in 1,3 ml Pyridin gelöst, mit 727 mg (2,45 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzen-1-sulfonyl-(3-nitro-1,2,4-triazol) und 61,3 mg (0,245 mmol) 1,1-Diphenylphosphorsäure versetzt und über Nacht reagieren gelassen. Dann wurde die erhaltene Lösung mit 1 ml Wasser und 1 ml Ethanol versetzt, konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde dann in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 30% Hexan/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde dann in 5 ml Dioxan gelöst, mit 3 ml konzentriertem wässrigem Ammoniak versetzt und bei Raumtemperatur 30 Minuten reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 4% Methanol/ Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert, und der erhaltene Rückstand wurde dann in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 1 ml Essigsäure und 0,5 ml Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockene wurde der erhaltene Feststoff aus Ethanol kristallisiert, wobei die Zielverbindung erhalten wurde (Ausbeute: 49%).
35 Schmelzpunkt: 202°C

Beispiel 57

- 40 Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-5-methyl-6-phenylthiocytosin (Verbindung Nr. 57)

- Es wurde dieselbe Umsetzung und Behandlung wie in Beispiel 56 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass an Stelle von 1-((2-*t*-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiouracil 1-((2-*t*-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin verwendet wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.
45 Schmelzpunkt: 220°C

Beispiel 58

- 50 Herstellung von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiouracil (Verbindung Nr. 58)

- (1) 3,84 g (30 mmol) 2-Thiouracil wurden in 75 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 17,8 ml (72 mmol) Bis(trimethylsilyl)acetamid und 7,2 g (45 mmol) (2-Acetoxyethoxy)methylacetat versetzt und bei Raumtemperatur 20 Minuten lang reagieren gelassen. Dann wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 4,5 ml (45 mmol) Zinn(IV)-chlorid versetzt. Nachdem die Temperatur der Lösung wieder Raumtemperatur erreicht hatte, wurde die Lösung über Nacht reagieren gelassen und dann mit Eis und Natriumbicarbonat versetzt. Nach Abfiltrieren der abgesetzten Feststoffe, wurde die Reaktionslösung zwischen einer Methylenchlorid- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Methylenchloridschicht wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 2,5% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert. Der so erhaltene Rückstand wurde in 5 ml Ethanol gelöst, mit 5 ml einer 1N wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur 10 Minuten lang reagieren gelassen. Nach der Umsetzung wurde mittels eines Kationen-Austauschharzes vom H⁺-Typ (Dowex-50) neutralisiert. Dann wurde die Reaktionslösung nach Entfernung des Harzes durch Filtration zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in 15 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 600 mg (4 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid und 270 ml (4 mmol) Imidazol zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur eine
65

Stunde lang reagieren gelassen. Dann wurde die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser versetzt. Der abgesetzte Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Der gewonnene Stoff wurde aus Toluol/Hexan umkristallisiert, und es wurde 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thiouracil erhalten (Ausbeute: 7,5%)

5 Schmelzpunkt: 121°C

(2) Herstellung von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiouracil (Verbindung der Formel VI worin R1 = H, W = TBDMS-O-CH₂CH₂O-CH₂-, R2 = -S-Phenyl, A = -NH-, X = S, Y = O)

10 An Stelle von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)thymin in Beispiel 1(1) wurde das im Verfahren (1) erhaltene 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thiouracil in gleicher Weise wie in Beispiel 1 umgesetzt und behandelt, wobei 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiouracil erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 105°C

15 (3) An Stelle von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin in Beispiel 1(2) wurden 123 mg des im Verfahren (2) erhaltenen 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiouracils in gleicher Weise wie in Beispiel 1(2) umgesetzt und behandelt, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 146°C

20 Beispiel 59

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiothymin (Verbindung Nr. 59)

25 2 ml Tetrahydrofuran wurden mit 0,09 ml (= ,52 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin versetzt. Nach Abkühlung auf -70°C wurde in Gegenwart eines Argonstroms n-Butyllithium (0,52 mmol) zugegeben, wobei eine Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-Lösung erhalten wurde. Gesondert davon wurden 100 mg (0,24 mmol) 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenyluracil in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die erhaltene Lösung wurde tropfenweise zur obenerwähnten Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-Lösung zugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei -70°C reagieren gelassen. Zu dieser Reaktionslösung wurden 0,07 ml (1,2 mmol) Methyljodid zugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang reagieren gelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch, nachdem es derselben Behandlung wie in Beispiel 1(1) unterworfen, worden war, in derselben Weise wie bei Beispiel 1(2) umgesetzt und behandelt. Der Rückstand wurde aus Toluol kristallisiert, wobei 39 mg der Zielverbindung erhalten wurden (Ausbeute: 60%).

35 Schmelzpunkt: 107°C

Beispiel 60

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-4-thio-6-phenyl-thiouracil (Verbindung Nr. 60)

40 294 mg (1 mmol) 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiouracil wurden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 0,17 ml (1,5 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Nach der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch zwischen einer Ethylacetat- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde aus Toluol kristallisiert. Es wurden 340 mg 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiouracil erhalten (Ausbeute: 85%). Dieses wurde dann in 5 ml Toluol suspendiert, mit 449 mg (1,11 mmol) 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid versetzt und 3 Stunden lang bei 100°C reagieren gelassen. Nach der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch zwischen einer Ethylacetat- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Ethanol gelöst, mit 2,25 ml einer 1N wässrigen Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Salzsäure neutralisiert, konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde zwischen einer Ethylacetat- und einer wässrigen Schicht verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in einer kleinen Menge Chloroform gelöst, an eine Silicagel-Säule adsorbiert und mit 2,5% Methanol/Chloroform eluiert. Das Eluat wurde konzentriert und zur Trockene verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde aus Toluol kristallisiert, wobei 141 g der Zielverbindung erhalten wurden (Ausbeute: 53%)

Schmelzpunkt: 156°C

60 Beispiel 61

Herstellung von 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-4-thio-6-phenyl-thiothymin (Verbindung Nr. 61)

65 An Stelle von von 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiouracil in Beispiel 56 wurde 1-((2-t-Butyldimethylsilyloxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin in gleicher Weise wie in Beispiel 56 behandelt

CH 676 712 A5

und umgesetzt, mit dem Unterschied, dass die Kristallisation aus Toluol durchgeführt wurde, wobei die Zielverbindung erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 114°C

Die Verbindungen Nrn. 21 und 62 bis 202 können ebenfalls analog zu den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Beispiel 62

Herstellung von Tabletten

1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin	10 g
Maisstärke	65 g
Carboxycellulose	20 g
Polyvinylpyrrolidon	3 g
Calciumstearat	2 g
Gesamtmenge	100 g

Die obenerwähnten Komponenten wurden gut vermischt, und es wurden daraus Tabletten nach einem direkten Tablettierungsverfahren hergestellt. Jede Tablette hatte ein Gewicht von 100 mg und enthielt 10 mg 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin.

Beispiel 63

Herstellung von Pulvern und eingekapselten Arzneimitteln

1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin	20 g
Kristalline Cellulose	80 g
Gesamtmenge	100 g

Die beiden Komponenten werden gut zu einem Pulver vermischt. Zur Herstellung eines eingekapselten Arzneimittels wurden 100 mg des so erhaltenen Pulvers in Hartkapseln Nr. 5 abgefüllt.

Beispiel 64

Hemmwirkung gegen HIV-Infektion

In einem RPMI-1640-DM-Kulturmedium, welches 20 mM Hepes-Pufferlösung, 10% fötales Rinder Serum und 20 g/ml Gentamycin enthielt, wurden 3×10^4 MT-4-Zellen (menschlicher T-Zellklon, welcher durch HIV-Infektion zerstört wird) durch HIV in einer Menge, welche 100mal so gross ist, wie nach der Erwartung für eine Infektion von 50% der Zellen notwendig ist, infiziert. Unmittelbar danach wurde bestimmten Mengen von Proben zum Kulturmedium zugegeben, wobei Lösungen von 50 mg Wirkstoff/ml Dimethylsulfoxid eingesetzt wurden. Die Zellen wurden dann bei 37°C kultiviert.

Nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen wurde die Zahl der existierenden, Zellen ausgezählt, um die Wirkstoffkonzentration zu bestimmen, welche Schutz gegen den Tod von 50% der MT-4-Zellen bietet. Davon getrennt wurden in gleicher Weise nichtinfizierte MT-4-Zellen kultiviert, um die Wirkstoffkonzentration zu bestimmen, welche 50% der MT-4-Zellen zerstört.

Beide Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Konzentration für 50%-Hemmung der HIV-Infektion (μM)	Konzentration für 50%-Cytotoxizität gegen MT-4-Zellen (μM)	
5	1	7,0	> 250
	7	5,1	> 250
	10	13,0	> 250
	12	19,0	> 250
10	13	22,0	> 250
	17	34,0	> 250
	25	18,0	> 250

15

Beispiel 65

Hemmwirkung gegen HIV-Weiterverbreitung

20

In derselben Kultur wie für die MT-4-Zellen wurden HUT-78-Zellen (menschlicher T-Zellklon, welcher durch HIV nicht zerstört wird, aber HIV freisetzt) mit HIV in einem Ausmass von 0,4 HIV pro HUT-78-Zelle infiziert. Unmittelbar danach wurde eine bestimmte Konzentration von (1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymidin zum Kulturmedium zugegeben. Die Zellen wurden dann bei 37°C kultiviert.

25

Alle 4 Tage wurden $\frac{3}{4}$ der Kulturlösung ausgetauscht. Nach einer Inkubationszeit von 12 Tagen wurden die Zellen, die gegen ein HIV-Antigen positiv waren, ausgezählt mittels indirekter Immunfluoreszenzbestimmung unter Verwendung von HIV-Antiserum (positiv gegenüber dem Hüllprotein und dem Kernprotein von HIV), welches von einem HIV-infizierten Patienten gewonnen worden war. Als Resultat ergab sich, dass die vorliegende Verbindung in einer Konzentration von 20 μM das Auspressen der Antigene völlig verhindert. Die Konzentration für eine 50%-Hemmung der HIV-Infektion betrug 5,2 μM . In einer Konzentration von 100 μM wurde keine Toxizität gegenüber HUT-78-Zellen beobachtet.

30

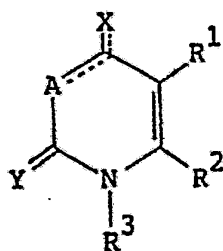
Zu Vergleichszwecken wurde ein ähnlicher Versuch unter Verwendung von 2',3'-Dideoxyadenosin durchgeführt. Diese Verbindung verhindert zwar bei ähnlicher Konzentration wie die vorliegende Verbindung das Auspressen der Antigene ebenfalls völlig, weisen jedoch in einer Konzentration von 100 μM eine ausgeprägte Toxizität gegenüber HUT-78-Zellen auf.

35

Patentansprüche

1. In 6-Stellung substituierte Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivate der Formel I

40



45

(I),

50

worin bedeuten:

– R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom; eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Arylthio- oder Aralkylgruppe;

55

– R² eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Arylthio-, Alkylthio-, Cycloalkylthio-, Arylsulfoxid-, Alkylsulfoxid-, Cycloalkylsulfoxid-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aralkyl-, Arylcarbonyl-, Arylcarbonylalkyl- oder Aryloxygruppe;

– R³ eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Hydroxyalkylgruppe, deren Alkylteil ein Sauerstoffatom enthalten kann;

– X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Aminogruppe;

60

– Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und

– A =N- oder -NH-;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:

– R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom;

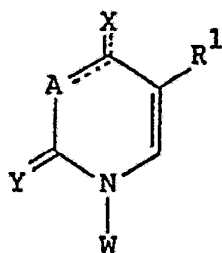
65

eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;

- eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkynylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen;
 5 eine Arylcarbonylalkylgruppe mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen; oder
 eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 wobei diese Gruppen ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Naphthyl-, Carbamoyl-, Amino-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können;
 10 – R² eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Cycloalkylthiogruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 15 eine Arylsulfoxidgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkylsulfoxidgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Cycloalkylsulfoxidgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Alkynylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 20 eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;
 eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen oder eine Aryloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 wobei diese Gruppen ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine halogenierte Methylgruppe, eine Amino-, Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe substituiert sein können;
 25 – R³ eine Hydroxyalkylgruppe, deren Alkylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und ein Sauerstoffatom enthalten kann;
 – X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Aminogruppe;
 30 – Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und
 – A =N- oder –NH- eine Hydroxyalkylgruppe.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:
 R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom;
 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 35 eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Naphthyl-, Carbamoyl-, Amino-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann;
 eine Alkynylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Naphthyl-, Carbamoyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann;
 40 eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Amino-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann;
 45 eine Arylcarbonylalkylgruppe mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe substituiert sein kann;
 eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann; oder
 50 eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
 – R² eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe substituiert sein kann;
 55 eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 eine Cycloalkylthiogruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann;
 60 eine Arylsulfoxidgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe substituiert sein kann;
 65 eine Arylsulfoxidgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe substituiert sein kann;

- eine Alkylsulfoxidgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
eine Cycloalkylsulfoxidgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe substituiert sein kann;
5 eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Naphthyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann;
eine Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Naphthyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann;
10 eine Arylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
15 oder eine Aryloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann;
20 – R³ eine Hydroxyalkoxyalkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
– X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Aminogruppe;
– Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und
– A =N– oder –NH– eine Hydroxyalkylgruppe.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:
25 – R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom;
eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Carbamoyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann;
30 eine Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder mehrere Phenylgruppen substituiert sein kann;
eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen;
35 eine Phenylcarbonylalkylgruppe mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen;
eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder mehrere Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;
oder eine Arylgruppe mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen;
– R² eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom,
40 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Cyano- oder Hydroxylgruppe substituiert sein kann;
eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
eine Cycloalkylthiogruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom,
45 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann;
eine Arylsulfoxidgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen;
eine Alkylsulfoxidgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;
- 50 eine Cycloalkylsulfoxidgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder mehrere Phenylgruppen substituiert sein kann;
eine Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder mehrere Phenylgruppen substituiert sein kann;
55 eine Arylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen;
eine Arylcarbonylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen; oder
eine Aryloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann;
60 – R³ eine Hydroxyalkoxyalkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
– X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Aminogruppe;
– Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; und
– A =N– oder –NH– eine Hydroxyalkylgruppe.
- 65 5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:

- R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom;
eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen; oder
eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 - R² eine Arylthiogruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen;
 - 5 eine Cycloalkylthiogruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;
wobei diese Gruppen ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituiert sein können;
 - R³ eine Hydroxyalkoxyalkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen;
 - X und Y Sauerstoffatome; und
 - 10 – A =N– oder –NH– eine Hydroxyalkylgruppe.
6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:
- R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
 - R² eine Phenylthiogruppe, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
 - 15 – R³ eine omega-Hydroxyalkoxyalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;
 - X und Y Sauerstoffatome; und
 - A –H–.
7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:
- 20 – R¹ eine Methylgruppe;
 - R² eine Phenylthiogruppe, die ein- oder mehrfach durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert ist;
 - R³ eine (2-Hydroxyethoxy)methylgruppe;
 - X und Y Sauerstoffatome; und
 - 25 – A –NH–.
8. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-phenylthiothymin als Verbindung nach Anspruch 5.
9. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-methylphenyl-1-thio)thymin als Verbindung nach Anspruch 7.
10. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-chlorphenyl-1-thio)thymin als Verbindung nach Anspruch 7.
11. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(2-methoxyphenyl-1-thio)thymin als Verbindung nach Anspruch 7.
- 30 12. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-methoxyphenyl-1-thio)thymin als Verbindung nach Anspruch 7.
13. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-(3-nitrophenyl-1-thio)thymin als Verbindung nach Anspruch 7.
14. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-6-cyclohexylthiothymin als Verbindung nach Anspruch 7.
15. 1-((2-Hydroxyethoxy)methyl)-2-thio-6-phenylthiothymin als Verbindung nach Anspruch 4.
16. Gegen Viren wirksames Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines solchen nach Anspruch 1 enthält.
- 35 17. Verfahren zur Herstellung von in 6-Stellung substituierten Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivat der Formel II



(II),

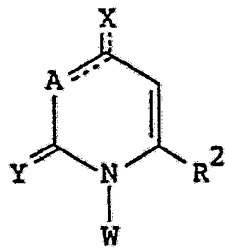
worin W den Rest R³ mit geschützter Hydroxylgruppe bzw. geschützten Hydroxylgruppen bedeutet und die Reste R¹, R³, X, Y und A die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einer organischen Alkalimetallverbindung und einer Verbindung der Formel III

R²X¹ (III),

worin X¹ ein Halogenatom oder eine Arylthio- oder Alkoxygruppe bedeutet und R² die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, umsetzt und danach die Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen abspaltet.

18. Verfahren zur Herstellung von in 6-Stellung substituierten Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Acyclopyrimidin-nucleosid-Derivat der Formel IV

5



(IV),

10

worin W den Rest R³ mit geschützter Hydroxylgruppe bzw. geschützten Hydroxylgruppen bedeutet und die Reste R², R³, X, Y und A die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einer organischen Alkalimetallverbindung und einer Verbindung der Formel V

15

R¹X² (V),

worin X² ein Halogenatom oder eine Arylthio- oder Alkoxygruppe bedeutet und R¹ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, umgesetzt und danach die Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen abspaltet.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65