

(19) **KG** (11) **219** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)
(51)⁶ **C07D 411/04, 327/04;**
A61K 31/35

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940208.1

(22) 31.10.1994

(31) 308101

(32) 08.02.1989

(33) US

(46) 01.10.1997, Бюл. №1, 1998

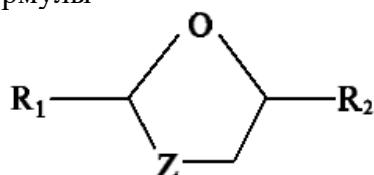
(71)(73) Биокем Фарма Инк. (CA)

(72) Бернар Белло, Пьеретт Белло, Нге Нгуен-Ба (CA)

(56) 1. B. Townsend "Chemistry of Heterocyclic Moiety of Purine Nucleosides and Some Closeley Relatea analoques". Plenum Press, с. 193-209, 1979 2. "Синтез и свойства Пуриновых Нуклеозидов и Нуклеотидов". Химия Нуклеозидов и Нуклеотидов (L.B. Townsend Plenum Press, с. 214-225, 1988

(54) 1,3-оксатиолан, его геометрические и оптические изомеры, смеси этих изомеров, способ их получения и фармацевтическая композиция, проявляющая антивирусную активность

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к нуклеозидам, используемым против цитопатогенного действия вирусов. Описаны соединения 1,3 - оксатиолан формулы



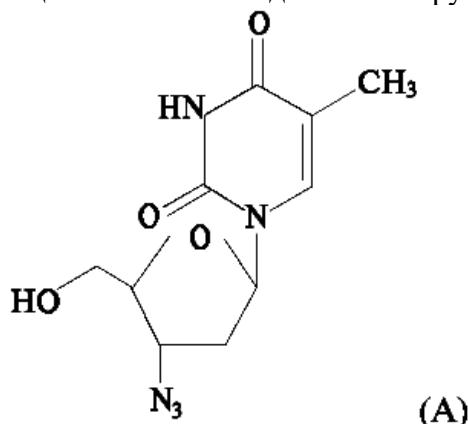
где R₁ является водородом; R₂ является пуриновым или пиримидиновым основанием или их аналогом или производным; Z является S, SO или SO₂. Кроме этого, описаны фармацевтическая композиция, а также способы их получения. 6 с. и 19 з.п. ф-лы, 21 пр., 2 табл.

Настоящее изобретение относится к новым замещенным циклическим производным 1,3-оксатиолана, обладающим фармакологической активностью, к способам их получения и промежуточным соединениям, используемым при их получении, к содержащим эти производные фармацевтическим композициям и к использованию этих

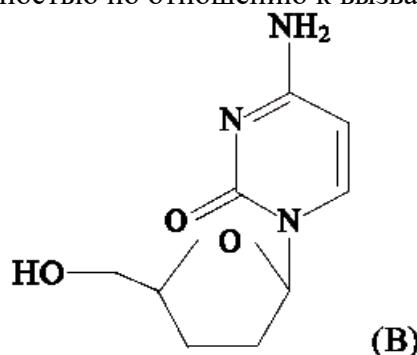
производных для лечения вирусных заболеваний млекопитающих.

Ретровирусные инфекции являются серьезной причиной заболеваний, и что примечательно, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) признан этиологическим агентом СПИДа, и в связи с этим ведется активный поиск соединений, оказывающих ингибирующее действие на мультипликацию ВИЧ.

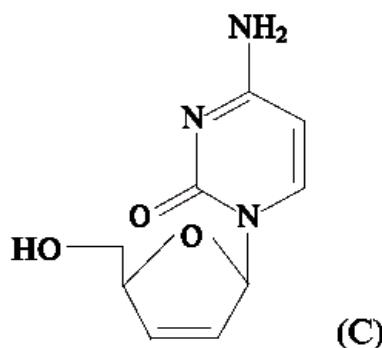
Mitsuya с сотр. сообщает о "3'-азидо-3'-дезокситимидине (BW A509U) как о противовирусном средстве, ингибирующем инфекционность и цитопатическое действие лимфотропного вируса типа III Т-лимфоцитов человека, связанного с лимфоденопатией вируса "in vitro", Proc. Natl. Acad. Sci. США, 82, с. 7096-7100 (1985), и ссылается на соединение формулы (A) (3'-азидо-2', 3' дидезокситимидин, обычно называемый сокращенно АЗТ. Это соединение, как указано, может быть использовано для некоторой защиты носителей СПИДа от цитопатогенного действия вируса иммунодефицита.



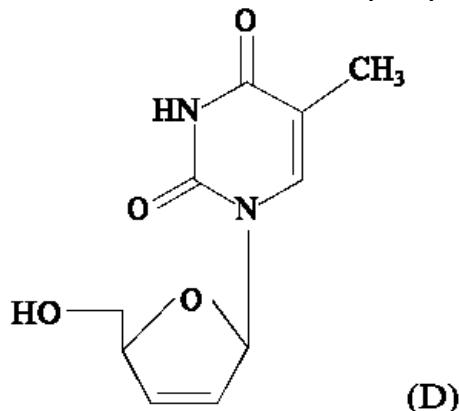
В работе Mitsuya с сотр. "Ингибиование *in vitro* инфекционности и цитопатического действия лимфотропного вируса типа III Т-лимфоцитов человека, связанного с лимфоденопатией вируса (HTLV -III/L AV) с помощью 2', 3'-дидезоксинуклеозидов", Proc. Natl. Acad. Sci. США, 86, с. 1811-15 (1986) также ссылается на группу 2', 3'-дидезоксинуклеозидов, отраженных формулой (B), которые, как указано, обладают защитной активностью по отношению к вызванной ВИЧ цитопатогенности.



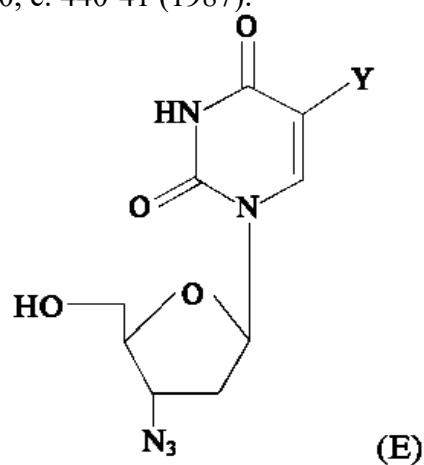
В работе Balzarini с сотр. "Сильное и селективное анти- HTLV III/LAV действие 2', 3'-дидезоксицитидинена-2',3'-незамещенного производного 2', 3'-дидезоксицитидина", Biochem Biophys. Res. Comm, 140, с. 735-742 (1986) ссылается на ненасыщенный аналог таких нуклеозидов (2', 3'-дидезоксицитидин, отраженный формулой (C), как характеризующихся противоретровирусной активностью.



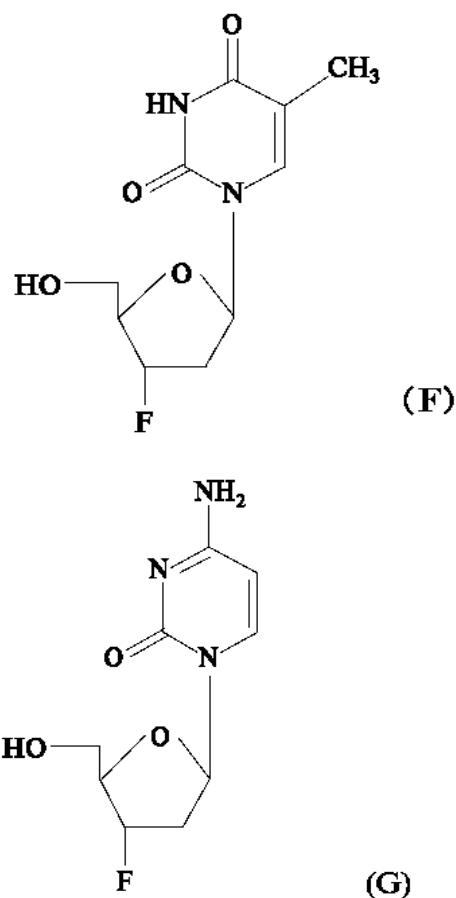
В работе Вава с сотр. "2', 3'-дидезокситимидин и его 2', 3'-ненасыщенное производное - сильные и селективные ингибиторы репликации вируса иммунодефицита человека *in vitro*", Biochem. Biophys. Res. Comm. 142, с. 128-34 (1987) ссылаются на 2', 3'-незамещенный аналог, представленный формулой (D), 2', 3'-дидезокситимидина. Этот аналог, как указано, является селективным ингибитором репликации ВИЧ.



Аналоги АЗТ, известные как 3'-азидо-2', 3'-дидезоксиуридины, представленные формулой (E), в которой У представляет бром или йод, как указано, обладают ингибирующим действием по отношению к лейкемии Молони мышей (см. T.S. Lin с сотр. "Синтез и противовирусная активность различных 3'-азидо, 3'-амино, 2', 3'-ненасыщенных и 2', 3'-дидезокси аналогов пириимида, дезоксирибонуклеозидов по отношению к ретровирусам" J.Med.Chem. 30, с. 440-41 (1987)).



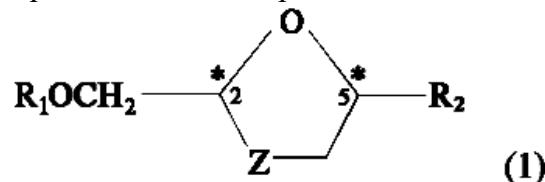
И, наконец, 3'-фтораналоги 2', 3'-дидезоксицитидина (формула (F) и 2', 3'-дидезокситимидина (формула (G)) указаны в работе Herdewijn с сотр. "3'-замещенные аналоги 2', 3' - дидезоксинуклеозидов в качестве потенциальных анти-ВИЧ(HTLV-III/LAV) агентов" J. Med. Chem. 30, с. 1270-1278 (1987), как обладающие сильной противоретровирусной активностью.



Таким образом, наиболее сильными из вышеперечисленных анти-ВИЧ соединений являются 2', 3'-дидезоксинуклеозиды, более конкретно 2', 3'-дидезоксицитидин (dd Cyd) и 3'-азидо-2', 3'-дидезокситимидин (AzddThd или АЗТ). Эти же соединения активны и по отношению к другим видам ретровирусов, таким как вирус лейкемии Молони мышей. Вследствие роста случаев заболеваний СПИДом с угрозой для жизни расширяются усилия, направленные на открытие и создание новых нетоксичных и мощных ингибиторов ВИЧ и веществ, блокирующих инфекционность ВИЧ. Таким образом, целью настоящего изобретения является создание эффективных анти-ВИЧ соединений с низкой токсичностью, а также создание легкодоступного способа синтеза таких соединений.

Нами открыт структурно определенный класс соединений, а именно 2-замещенных-5-замещенных-1,3-оксатиоланов, для которых обнаружена противоретровирусная активность. В частности, было найдено, что эти соединения действуют как нетоксичные ингибиторы репликации ВИЧ-1 в Т-лимфоцитах продолжительные периоды времени.

Таким образом, в первом аспекте изобретения дается соединение формулы (1):

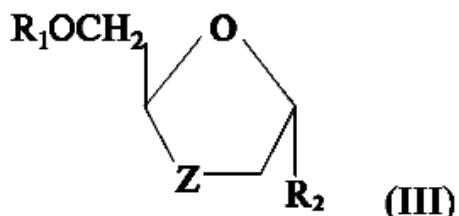
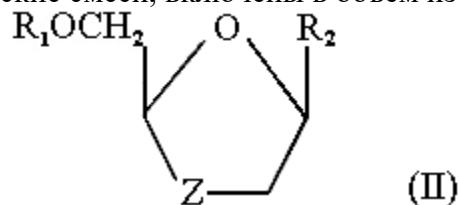


где R_1 представляет водород; R_2 представляет пуриновое или пиримидиновое основание или аналог, или производное основания;

Z представляет S , $S = O$ или SO_2 , и их фармацевтически приемлемые производные.

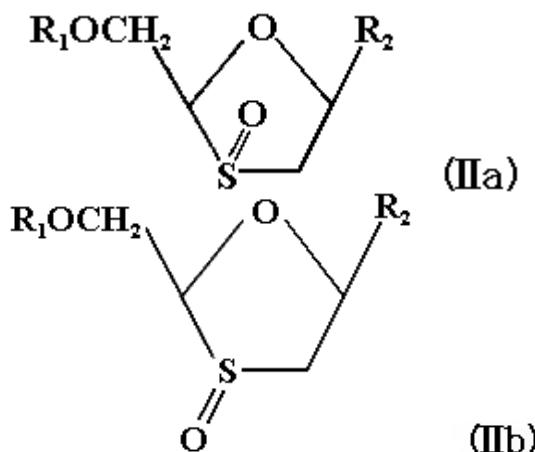
Специалисту понятно, что соединения формулы (1) имеют, по меньшей мере, два хиральных центра (обозначены в формуле (1) знаком *), вследствие чего существуют в виде двух пар оптических изомеров (т.е. энантиомеров) и их смесей, в том числе и рацемических смесей. Кроме того, соединения формулы (1) могут являться либо цис-изомерами (формула II), либо трансизомерами (формула III) или смесью этих изомеров.

Каждый из цис- и трансизомеров может существовать как один из двух энантиомеров или в виде смеси энантиомеров, в том числе и в виде рацемической смеси. Все эти изомеры и их смеси, включая рацемические смеси, включены в объем изобретения.



Соединения формулы (1) предпочтительно существуют в виде цис-изомеров.

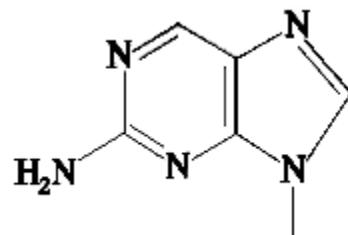
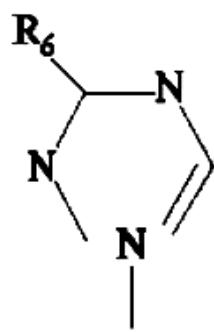
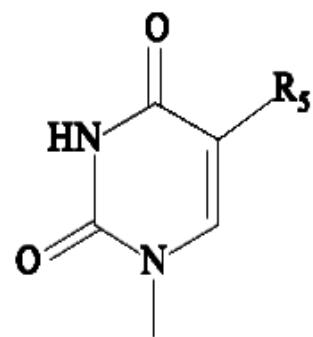
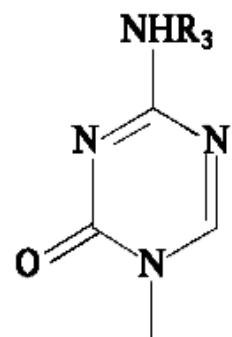
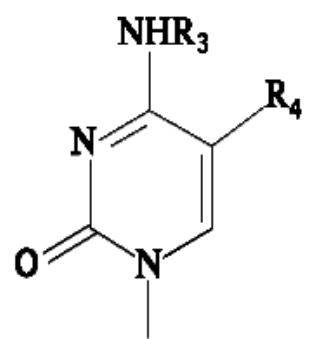
Также понятно, что если Z представляет S = O, то соединения существуют в двух дополнительных изомерных формах, представленных формулами (IIa) и (IIb), отличающихся друг от друга конфигурацией оксидного атома кислорода относительно 2,5-заместителей. Соединения изобретения дополнительно охватывают такие изомеры и их смеси.

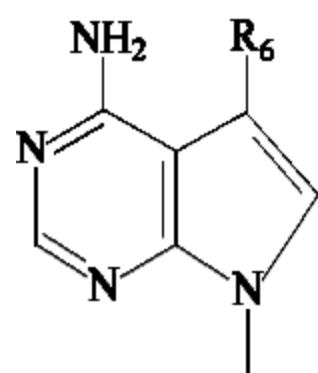
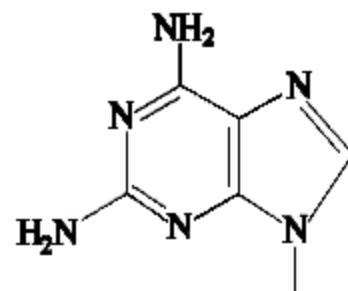
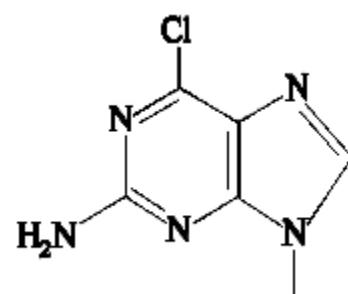
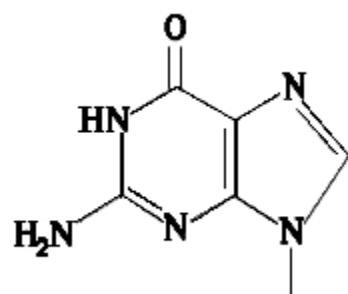
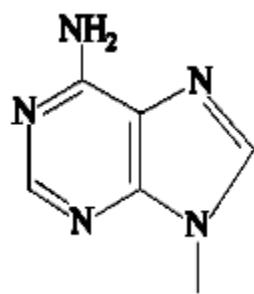


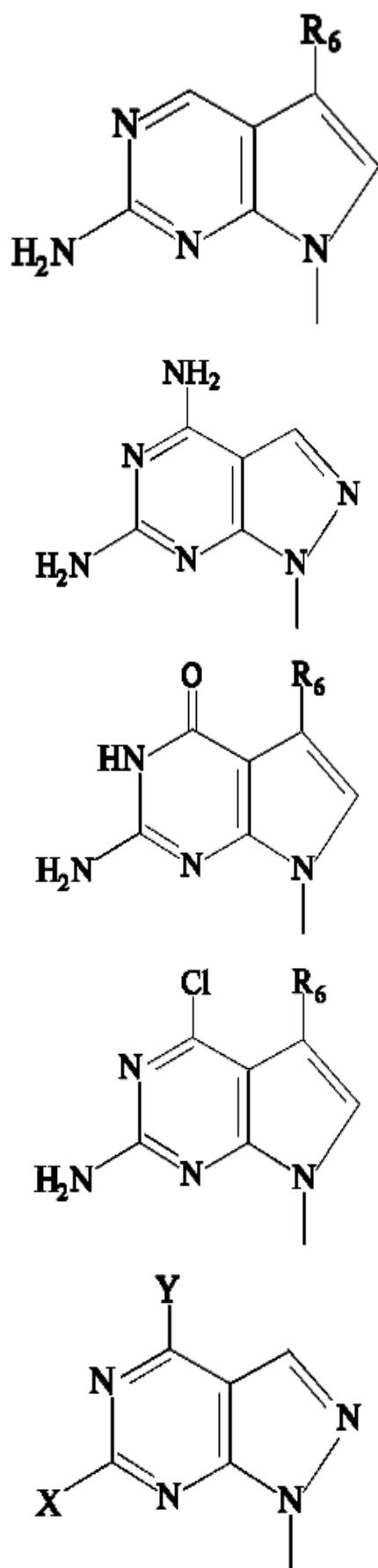
Пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное (R₂) присоединены соответственно в 9- или 1-положении.

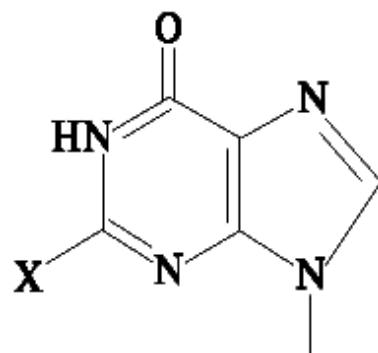
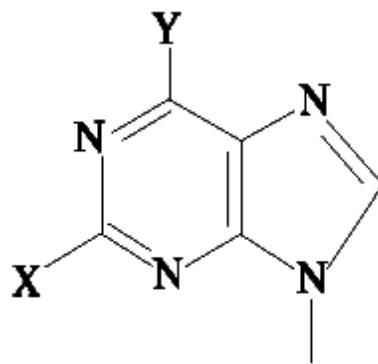
Под пуриновым или пиримидиновым основанием, или его аналогом, или производным имеется в виду пуриновое или пиримидиновое основание, встречающееся в природных нуклеозидах или их аналогах, которые имитируют такие основания в том смысле, что их строение (виды атомов и их расположение) аналогично природным основаниям, но которые могут обладать дополнительными или не иметь определенных функциональных свойств природных оснований. Такие аналоги включают основания, образованные заменой CH₂ фрагмента атомом азота (например, 5-аза-пиримидина, такие как 5-азацитозин) или наоборот (например, 7-дезазаденозин или 7-дезазагуанозин), или оба варианта (например, 7-дезаза, 8-азапурины). Под производными таких оснований или аналогов имеются в виду соединения, в которых заместители кольца либо введены, удалены, либо модифицированы обычными для данной области заместителями, например: галогеном, гидроксилом, аминогруппой, C₁-C₆-алкилом. Такие пуриновые или пиримидиновые основания, аналоги и производные хорошо известны специалистам.

Как правило, группу R₂ выбирают из радикалов формул:









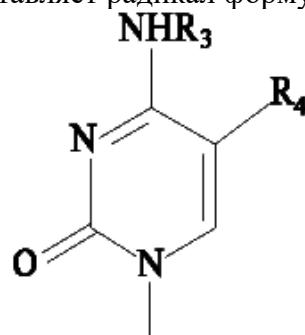
где R_3 выбирают из группы, включающей: водород, гидроксиметил, насыщенный или ненасыщенный C_1 - C_6 -алкил;

R_4 и R_5 независимо выбирают из группы, включающей: водород, гидроксиметил, трифторметил, замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный C_1 - C_6 -алкил, бром, хлор, фтор или йод;

R_6 выбирают из группы, включающей: водород, циан, карбоксил, этоксикарбонил, карбамоил или тиокарбамоил; и

X и Y независимо выбирают из группы, включающей: водород, бром, хлор, фтор, йод, аминогруппу или гидроксил.

Предпочтительно R_2 представляет радикал формулы:



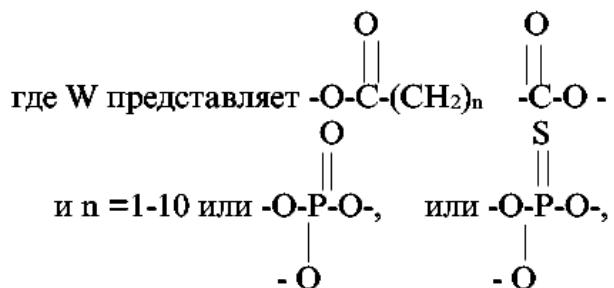
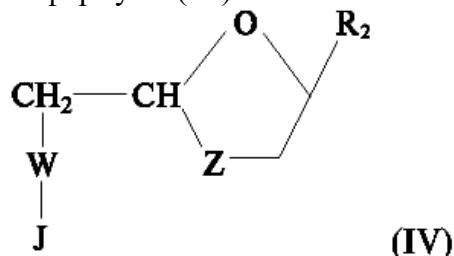
где R_3 и R_4 принимают вышеуказанные значения, Z предпочтительно - S -.

Под "фармацевтически приемлемым производным" имеется в виду любая фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или соль такого сложного эфира соединения формулы (1) или иного соединения, способного при введении реципиенту образовывать прямо или косвенно соединение формулы (1) или его противовирусно активный метаболит или остаток.

Для специалиста очевидно, что соединения формулы (1) могут быть модифицированы с образованием его фармацевтически приемлемых производных по функциональным группам как во фрагменте основания R_2 , так и в гидроксиметильной группе оксатиоланового цикла. Модификации по этим функциональным группам включены в объем изобретения. Однако особый интерес представляют фармацевтически приемлемые производные (напр., сложные эфиры), полученные модификацией 2-гидроксиметильной группы оксатиоланового цикла.

Рекомендуемые сложные эфиры соединений формулы (1) включают соединения, в которых R₁ заменена карбоксильной функцией R-C=O, где некарбонильную часть R сложноэфирной группы выбирают из: водорода, алкила нормального или изо-строения (например: метила, этила, н-пропила, трет-бутила, н-бутила), алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (напр., феноксиметила), арила (напр., фенила, возможно замещенного галогеном, C₁-C₄-алкилом или C₁-C₄-алкоксигруппой), замещенного дигидропиридинила (напр., N-метилдигидропиридинила), сульфонатных эфиров, таких как аралкилсульфонил (напр., метансульфонил), сульфатных эфиров, аминокислотных эфиров (напр. : L -валила или L-изолейцила) и моно-, ди- и трифосфатных эфиров.

В число таких эфиров также включены эфиры, образованные из полифункциональных кислот, таких как карбоновые кислоты, содержащие более одного карбоксила, например, дикарбоновые кислоты формулы HO₂C(CH₂)_nCO₂OH, где n=1-10 (например, янтарная кислота) или фосфорные кислоты. Способы получения таких эфиров хорошо известны, См., например, Hahn с сотр., "Димеры нуклеотидов в качестве средств, направленных на вирус иммунодефицита человека", Nucleotide Analogues с. 156-159 (1989) и Busso с сотр., "Димеры нуклеотидов, подавляющих экспрессию ВИЧ *in vitro*", AIDS Research and Human Retroviruses 4(6), с. 449-455 (1988). При образовании эфиров из таких кислот каждая кислотная группа предпочтительно этирифицирована соединением формулы (1) или другими нуклеозидами, или их аналогами и производными с образованием сложных эфиров формулы (IV):



J представляет любой нуклеозид или аналог нуклеозида или его производное, Z и R₂ принимают вышеуказанные значения. Среди рекомендуемых нуклеозидов и аналогов нуклеозидов: 3'-азидо-2', 3'-дидезокситимидин, 2', 3'-дидезоксициtidин, 2', 3'-дидезоксиаденозин, 2', 3'-дидезоксинозин, 2', 3'-дидезокси-тимидин, 2', 3'-дидезокси-2', 3'-дидегидроти-мидин и 2', 3'-дидезокси-2', 3'-дидегидроцитидин, и рибавирин, а также те нуклеозиды, чьи основания приведены выше. Мы наиболее рекомендуем гомодимер, состоящий из двух нуклеозидов формулы (1).

Что касается вышеописанных сложных эфиров, если нет особых указаний, то любой алкильный фрагмент преимущественно содержит 1-16 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода и может содержать одну или несколько двойных связей. Любой арильный фрагмент, присутствующий в таких эфирах, преимущественно представляет собой фенил.

В частности, это может быть C₁-C₁₆-алкиловый эфир, незамещенный бензоиловый эфир или бензоиловый эфир, замещенный, по меньшей мере, одним галогеном (бромом, хлором, фтором или йодом), насыщенным или ненасыщенным C₁-C₁₆-алкилом,

насыщенной или ненасыщенной C_1 - C_{16} -алкоксигруппой, нитрогруппой или трифторметилом.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (1) включают соли, образованные с фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими кислотами и основаниями. Примеры приемлемых кислот включают: хлористоводородную, бромисто-водородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликоловую, молочную, салициловую, янтарную, *p*-толуолсульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя и не являясь фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, применимых в качестве промежуточных продуктов для получения соединений изобретения и их фармацевтически приемлемых солей с кислотами.

Соли, образованные с соответствующими основаниями включают: щелочнометаллические соли (напр., натриевые), соли щелочноземельного металла (напр., магниевые), аммониевые соли и соли иона NR_4^+ (где R_4 – C_1 - C_4 -алкил).

В последующем ссылки на соединение изобретения включают как соединения формулы (1), так и их фармацевтически приемлемые производные.

Конкретные примеры соединений формулы (1) включают: цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан, транс-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-бензоилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан, трансбензоилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-2-гидроксиметил-5-(N^4 -ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан, транс-2-гидроксиметил-5-(N^4 -ацетилтиозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-2-бензоилоксиметил-5-(N^4 -ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан, транс-2-бензоилоксиметил-5-(N^4 -ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-3-оксо-1,3-оксатиолан;

цис-2-гидроксиметил-5-(N -диметиламинометиленцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

бис-цис-2-сукцинилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолан, транс-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-11-9'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-2-гидроксиметил-5-(6'-гидроксипурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

транс-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан к их смеси;

цис-2-гидроксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

транс-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан и их смеси;

цис-2-гидроксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолан в виде рацемической смеси или отдельного энантиомера.

Соединения изобретения или сами обладают противовирусной активностью и/или способны к метаболизму в такие соединения. В частности, эти соединения эффективны в ингибировании репликации ретровирусов, включая ретровирусы человека, такие как вирусы иммунодефицита человека, являющихся причиной возникновения СПИДа.

Таким образом, в качестве еще одного аспекта изобретения дается соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемое производное, предназначенное для применения в качестве активного терапевтического средства, в частности, противовирусного средства, например, для лечения ретровирусных инфекций.

В еще одном или альтернативном аспекте изобретения дается способ лечения вирусных заболеваний, в частности, вызванных ретровирусом инфекций, таким как ВИЧ у млекопитающих, в том числе и человека, способ заключается в введении эффективного количества противовирусного соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемого производного.

Кроме того, еще в одном или альтернативном аспекте изобретения дается применение соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемого производного для приготовления лекарства предназначенного для борьбы с вирусными инфекциями.

Соединения изобретения также применимы для лечения, связанных со СПИДом состояний, таких как: родственный СПИДу комплекс (ARC), стойкая генерализованная лимфоденопатия (PGL), связанные со СПИДом неврологические состояния (такие как слабоумие), состояния с анти-ВИЧ положительными антителами и состояния с ВИЧ-положительной реакцией, саркома Капоси, тробоцитопения пурпур и условно-патогенные инфекции.

Соединения изобретения также применимы для профилактики или развития доклинического заболевания отдельных лиц, имеющих анти-ВИЧ антитела или ВИЧ-положительный антиген, а также для профилактики состояний после заражения ВИЧ.

Соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые производные могут быть также использованы для предотвращения заражения вирусом биологических жидкостей, таких как: кровь или семенная жидкость *in vitro*.

Отдельные соединения формулы (1) также применимы в качестве промежуточных соединений при получении других соединений изобретения.

Для специалиста очевидно, что ссылки здесь на лечение распространяются и на профилактику, также как на лечение выявленных инфекций и симптомов.

Также понятно, что количество соединения изобретения, необходимое для лечения, будет меняться не только в зависимости от выбранного соединения, но также от пути введения, природы подвергаемого лечению состояния, возраста и состояния больного, и полностью находится в компетенции лечащего врача или ветеринара. Как правило, однако, приемлемая дозировка будет составлять интервал 1-750 мг/кг массы тела в день, например, 3-120 мг/кг массы тела реципиента в день, предпочтительно 6-90 мг/кг/день, наиболее предпочтительно 15-60 мг/кг/день.

Целевая дозировка может быть дана в виде разовой дозы или в виде раздельных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех и более субдоз ежедневно.

Соединение обычно вводят в единичной дозировочной форме, содержащей, например, 10-1500 мг, обычно 20-1000 мг, более обычно 50-700 мг активного компонента в единичной дозировочной форме.

В идеальном случае активный компонент необходимо ввести таким образом, чтобы пиковая концентрация активного компонента в плазме была 1-75 мкМ, предпочтительно 2-50 мкМ, наиболее препредпочтительно 3-30 мкМ. Этого можно достигнуть, например, внутривенной инъекцией 0.1-5 %-го солевого раствора активного ре или введением в виде болюса, содержащего 0.1-110 мг/кг активного компонента. Целевые концентрации в крови могут быть достигнуты непрерывным вливанием с обеспечением 0.01-5 мг/кг/час или прерываемыми вливаниями, содержащими 0.4-15 мг/кг активного компонента.

Хотя в лечебных целях и возможно введение соединения изобретения в виде сырого химиката, тем не менее, рекомендуется давать активный компонент в виде фармацевтического состава.

Таким образом, изобретением кроме того, дается фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемое производное в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, возможно, другими лечебными и/или профилактическими компонентами. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими компонентами состава и не оказывать вреда реципиенту.

Фармацевтические составы включают составы, пригодные для перорального, ректального, назального, местного (в том числе трансбуккального и подъязычного), вагинального или парентерального (в том числе внутримышечного, подкожного и

внутривенного) введения или в форме, приемлемой для введения ингаляцией или инсулфляцией. Составы могут там, где это необходимо, быть введены в отдельных дозировочных формах и могут быть приготовлены любым хорошо известным в фармации способом. Все способы включают стадию смешивания активного соединения с жидкими носителями или мелко измельченными твердыми носителями, или с тем и другим с последующим, если необходимо формированием продукта в целевой состав.

Фармацевтические составы, пригодные для перорального введения, могут представлять собой дискретные единичные формы, такие как: капсулы, облатки, таблетки, в каждой из которых содержится заданное количество активного компонента, порошков или гранул, в виде растворов, суспензий или эмульсий. Активный компонент может также присутствовать в болясах, электуарии или пасте. Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные добавки, такие как: связующие средства, наполнители, смазки, размельчители или смачивающие средства. На таблетки может быть нанесено хорошо известными способами покрытие. Пероральные жидкые препараты могут иметь вид, например: водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут представлять собой сухой продукт, предназначенный для разбавления водой или другим приемлемым носителем перед употреблением. Такие жидкые препараты могут включать обычные добавки, такие как: суспендирующие средства, эмульгаторы, неводные носители (в том числе и пищевые масла) или консерванты.

Соединения изобретения могут быть также введены в парентеральные составы (например, для инъекции, такой как болясная инъекция или непрерывное вливание), могут присутствовать в единичной дозировочной форме в ампулах, предварительно заполненных шприцах, вливаний небольшого объема или комплекте с несколькими дозами с добавленным консервантом. Композиции могут представлять собой суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе и могут включать вспомогательные средства, такие как: суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Или же активный компонент может представлять собой порошок, приготовленный асептическим выделением стерильного твердого компонента путем лиофилизации раствора с последующим разбавлением перед употреблением приемлемым носителем, например, стерильной не содержащей пирогена водой.

Для местного нанесения на эпидермис соединения изобретения могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, лосьонов или пластырей. Мази и кремы могут быть приготовлены, например, на водной или масляной основе с добавлением приемлемого загустителя и/или гельобразующего средства. Лосьоны могут быть приготовлены на масляной или водной основе и кроме того, как правило, включают один или несколько эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих средств, суспендирующих средств, загустителей или красителей.

Составы, пригодные для местного употребления в ротовой полости включают: ложинджис, содержащий активный компонент во вкусовой основе, обычно сахарозе, камеди акации или тригаканте; пастилки, содержащие активный компонент в инертной основе, такой как: желатин и глицерин или сахароза и камедь акации; и средство для полоскания рта, содержащее активный компонент в приемлемом жидким носителе.

Фармацевтические составы, пригодные для ректального введения и содержащие твердый носитель, наиболее предпочтительно имеют вид свеч с единичной дозой. Приемлемые носители включают: масло какао и другие материалы, обычно применяемые для этой цели, и свечи обычно готовят смешиванием активного соединения с размягченным или расплавленным носителем(ями) с последующим охлаждением и формированием в форме.

Составы для вагинального введения могут иметь вид: пессария, тамpons, крема, геля, пасты, пены или состава для опрыскивания, содержащих, кроме активного компонента такие носители, которые подходят для данной конкретной цели.

Для внутриназального введения соединения изобретения могут быть использованы в виде состава для впрыскивания или диспергируемого порошка, или в капельной форме.

Капельная форма может быть приготовлена на водной или неводной основе, содержащей, кроме того, одно или несколько диспергирующих средств, солюбилизирующих средств или супендирующих средств. Жидкие составы для впрыскивания обычно поступают из находящихся под давлением контейнеров.

При введении путем ингаляций соединения изобретения обычно поступают из инсуффлятора, распылителя или находящегося под давлением контейнера, или иного обычного устройства для подачи аэрозольного состава. Находящиеся под давлением контейнеры могут содержать приемлемый пропеллант, такой как: дихлордиформетан, трихлордиформетан, дихлортетрафторэтан, двуокись углерода или другой приемлемый газ. В случае находящегося под давлением аэрозоля единичная дозировка может быть задана с помощью предусмотренного клапана, подающего отмеренное количество смеси.

Или же для введения ингаляцией или инсуффляцией соединения изобретения могут иметь вид сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и приемлемого порошкового основания, такого как: лактоза или крахмал. Порошковая композиция может представлять собой единичную дозировочную форму, например: капсулы или патрона или, например, желатиновых или пузырьковых упаковок, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсуффлятора.

При желании вышеописанные составы могут быть преобразованы в составы с продленным выделением активного компонента.

Фармацевтические композиции изобретения могут включать и другие активные компоненты, такие как: противомикробные средства или консерванты.

Соединения изобретения могут быть также использованы в сочетании с другими лечебными средствами, к примеру, с другими противоинфекционными средствами. В частности, соединения изобретения могут применяться вместе с известными противовирусными средствами.

Таким образом, еще одним аспектом изобретения дается комбинация, включающая соединение формулы (1) или его физиологически приемлемое производное в смеси с другим терапевтически активным средством, в частности, противовирусным средством.

Вышеуказанные комбинации обычно предназначены для применения в виде фармацевтического состава, и таким образом, фармацевтические составы, содержащие вышеуказанные комбинации в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, представляют еще один аспект изобретения.

Приемлемые терапевтические средства, предназначенные для таких комбинаций, включают: ацикллические нуклеозиды, такие как: ацикловир, ганцикловир, интерфероны, такие как: альфа-, бета- и гамма-интерферон, глюкуронационные ингибиторы, такие как пробеницид, ингибиторы переноса нуклеозида, такие как дипиридамол, аналоги нуклеозидов, такие как: 3'-азидо-2', 3'-дидезокситимидин, 2', 3'-дидезокситимидин, 2', 3'-дидезиокси-аденозин, 2', 3'-дидезоксинозин, 2', 3'-дидезокситимидин, 2', 3'-дидезокси 2', 3'-дидегидротимидин и 2', 3'-дидезокси-2', 3'-дидегидроцитидин, а также рибавирин, иммуномодуляторы, такие как: интерлейкин II(IL2) и фактор, стимулирующий колонию гранулоцитных макрофагов (GM-CSF), эритропоэтин, амплиген, тимомодулин, тимопентин, фоскарнет, ингибиторы гликозилазии, такие как: 2-дезокси-D-глюкоза, кастаноспермин, L дезоксинойиримицин, ингибиторы связывания ВИЧ с рецепторами CD4, такие как: растворимые CD4, фрагменты CD4 и гибридные молекулы CD4.

Отдельные компоненты таких комбинаций могут быть введены или по отдельности, или одновременно в виде отдельных или смешанных фармацевтических составов.

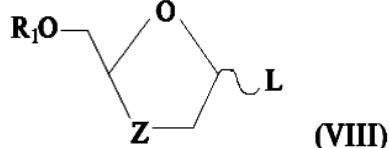
При использовании соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемого производного в сочетании со вторым терапевтическим средством, активным к тому же вирусу, доза каждого соединения может быть той же самой или отличаться от

дозы, применяемой при отдельном использовании соединения. Необходимая доза может быть легко определена специалистом.

Соединения формулы (1) и их фармацевтически приемлемые производные могут быть синтезированы любым применяемым способом получения соединений аналогичного строения.

Символы R_1 и R_2 в нижеследующих формулах имеют вышеприведенные значения, если нет особых указаний.

В одном из таких способов (A) применяют 1,3-оксатиолан формулы (VIII):



где R_1 представляет водород или защитную для гидроксила группу и аномерная группа L является замещаемой группой или замещаемым атомом, реагирующими с соответствующими основаниями; приемлемые группы L включают: алcoxикарбонил, такой как этоксикарбонил или галогены, например: йод, бром или хлор, или радикал $-OR$, в которую R представляет замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный алкил, например, C_1-C_6 -алкил, такой как метил или R представляет замещенный или незамещенный, алифатический или ароматический ацил, напр., алифатический C_1-C_6 -ацил, такой как ацетил и ароматический ацил, такой как бензоил.

Соединение формулы (VIII) вводят в реакцию с соответствующим пуриновым или пиримидиновым основанием формулы R_2-N (предварительно силицированным с помощью силилирующего агента, такого как гексаметилдисилазан) в приемлемом растворителе, таком как хлористый метилен в присутствии кислоты Льюиса (такой как: четыреххлористый титан или хлорид олова (IV) или trimetilsilyl triflato).

1,3-оксатиолан формулы (VIII) может быть приготовлен, например, реакцией альдегида формулы (VII) с меркаптоацеталем формулы (VI) в приемлемом органическом растворителе, таком как толуол в присутствии кислотного катализатора, такого как: п-толуолсульфокислота или кислота Льюиса, напр., хлористый цинк.

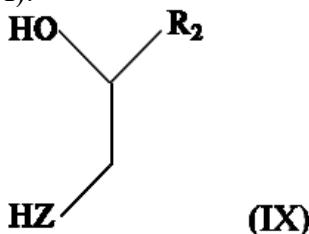


Меркаптоацеталь формулы (VI) может быть синтезирован известными способами (см., например, G. Hesse и I. Jorder "Меркаптоацетальдегид и диокси-1,4-дитиан", Chem. Ber 85, с. 924-952 (1952)).

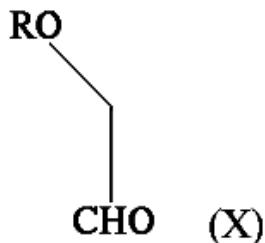
Альдегид формулы (VII) может быть получен известными способами, (см., например, E.G. Hallogquist и H. Hibbert "Исследования в области связанных с углеводами и полисахаридами реакций. Часть XIV. Синтез изомерных бициклических ацетальных простых эфиров", Can. J. Research. 8, с. 129-136 (1933)).

Во втором способе (способ (B)) одно соединение формулы (1) превращают в другое соединение формулы (1) путем взаимопревращения оснований. Подобное взаимопревращение может быть осуществлено либо простым химическим превращением (напр., превращением урацилового основания в цитозин) или ферментным путем с использованием, например, дезоксирибозилтрансферазы. Такие способы и условия их осуществления хорошо известны в области химии нуклеозидов.

В третьем способе (способ (C)) соединения формулы (1) могут быть получены реакцией соединения формулы (IX):

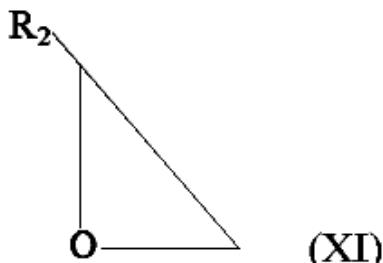


с соединением формулы (X):



где R представляет защитную группу с последующим удалением защитной группы.

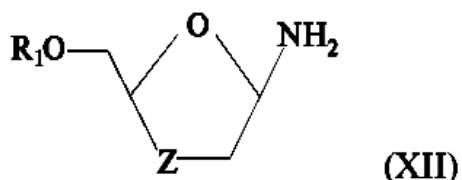
Соединение формулы (IX) может быть синтезировано реакцией приемлемого эпоксида формулы (XI):



с соответствующим серосодержащим соединением, напр., тиоацетатом натрия.

Соединения формулы (XI) либо известны, либо могут быть синтезированы по аналогичным методикам.

В четвертом способе (способ (D)) соединение формулы (XII)



может быть превращено в соединение формулы (I) путем преобразования аномерной NH₂-группы в целевое основание способами, хорошо известными в химии нуклеозидов.

Многие из вышеприведенных реакций имеют обширную литературу в контексте синтеза пуриновых нуклеозидов (см., например, "Аналоги нуклеозидов: химия, биология и применение в медицине"/ Под ред. R.T Walker. - Пленум Пресс, Нью-Йорк, с. 193-223). Текст данной публикации вводится здесь в качестве ссылки.

Очевидно, что вышеприведенные реакции могут потребовать применения защитных групп или могут быть осуществлены с использованием исходных соединений с защищеннымными функциональными группами, вследствие чего для получения целевого соединения может оказаться необходимым удаление на промежуточной или конечной стадии защитной группы. Защита и снятие защиты с функциональных групп могут быть осуществлены с помощью обычных средств. Так, например, аминогруппы могут быть защищены группами, выбранными из: аралкила (например, бензила), ацила или арила (например, 2,4-динитрофенила). Последующее удаление защитной группы проводят по желанию гидролизом или гидрогенолизом в стандартных условиях, Гидроксильные группы могут быть защищены использованием любых обычных защищающих гидроксил групп, перечисленных, например, в книге "Защитные группы в органической химии" /Под ред. J.F.W McOmie (Пленум Пресс, 1973) или в книге "Защитные группы в органическом синтезе" Theodora W. Greene (Джон Вили и сыновья, 1982). Примеры приемлемых защитных для гидроксила групп включают: алкил (например, метил, трет-бутил или метоксиметил), аралкил (например, бензил, дифенилметил или трифенилметил), гетероциклические группы, такие как тетрагидропиранил, ацил (например, ацетил или бензоил) и силильные группы, такие как триалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил). Защищающие гидроксил группы могут быть удалены обычными

методами. Так, например, алкил, силил, ацил и гетероциклические группы могут быть удалены сольволизом, например, гидролизом в присутствии кислоты или основания. Аралкильные группы, такие как трифенилметил могут быть также удалены сольволизом, например, кислотным или щелочным гидролизом. Аралкильные группы, такие как бензил, могут быть отщеплены, например, обработкой эфиратом BF_3 и уксусным ангидридом с последующим удалением ацетатных групп, образующихся на соответствующих стадиях синтеза. Силильные группы могут быть легко удалены использованием источника фторид-ионов, такого как тетра-*n*-бутиламмонийфторид.

В вышеописанных способах соединения формулы (1), как правило, образуются в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Эти изомеры могут быть разделены, например, ацетилированием, напр., обработкой уксусным ангидридом с последующим разделением физическими методами, напр., хроматографией на силикагеле и дезацетилированием, напр., обработкой метанольным раствором аммиака или же фракционной кристаллизацией.

Фармацевтически приемлемые соли соединений изобретения могут быть получены так, как описано в патенте США №4383114, описание которого вводится здесь в виде ссылки. Так, например, если необходимо получить соль соединения формулы (1) с кислотой, продукт, полученный по любому из вышеуказанных способов, может быть превращен в соль обработкой полученного свободного основания кислотой использованием обычных методик. Фармацевтически приемлемые соли с кислотами могут быть получены реакцией свободного основания с соответствующей кислотой, возможно в присутствии приемлемого растворителя, такого как: сложный эфир (напр., этилацетат), спирта (напр.: метанол, этанол или изопропанол). Соли с неорганическими основаниями могут быть получены реакцией свободного основания соединения формулы (1) с соответствующим основанием, таким как алcoxид (напр., метоксид натрия), возможно в присутствии растворителя, такого как спирт (напр., метанол). Фармацевтически приемлемые соли могут быть также получены из других солей, в том числе других фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (1) использованием обычных методик.

Соединение формулы (1) может быть превращено в фармацевтически приемлемый фосфат или иной сложный эфир в реакции с фосфорилирующим агентом, таким как POCl_3 или приемлемым этерифицирующим агентом, таким как: галоидангидрид кислоты или ангидрид. Сложный эфир или соль соединения формулы (1) могут быть превращены в исходное соединение, например, гидролизом.

Так, где соединение формулы (1) желательно иметь в виде отдельного изомера, тот может быть получен либо разделением конечного продукта, либо стереоспецифичным синтезом из изомерно чистого исходного соединения или любого обычного промежуточного соединения.

Разделение конечного продукта, исходных или промежуточных соединений на изомеры может быть осуществлено любым известным способом (см., например, "Стереохимию соединений углерода". E.I.Eliel (MacГrou Хилл, 1962), а также Таблицу разделяющих средств, S.H. Wilen).

Далее изобретение иллюстрируется нижеследующими примерами, которые ни в коей мере не предназначены для его ограничения. Все температуры даны в градусах Цельсия.

Пример 1.

Диэтилацеталь 2-тиобензоил-ацетальдегида.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{COS-CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (V)

К раствору трет-бутоксида калия (11.5 г, 0.11 моля) в ДМФА (100 мл) добавляют тиобензойную кислоту (17 г, 0.11 моля) и раствор частично испаряют в вакууме, двумя последовательными порциями добавляют бензол (2 x 30 мл) и каждый раз испаряют в вакууме. К остаточному раствору ДМФА добавляют диэтилацеталь бромацетальдегида

(20.3 г, 0.1 моля) и смесь перемешивают 15 ч при 120°. После охлаждения смесь переносят в воду (500 мл), продукт экстрагируют эфиром (3 x 200 мл), экстракт промывают водным раствором NaHCO₃, затем водой, сушат и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разгоняют в вакууме и получают 17.2 г чистого соединения (V), т. кип. 131-133°/0.07 мм.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, CDCl₃): 7.97 (д, 2H, ароматические), 7.47 (м, 2H, ароматические), 4.59 (т, 1H, -CH(OC₂H₅)₂), 3.66 (м, 4H, 2 x OCH₂CH₃), 3.3 (д, 2H, SCH₂-), 1.23 (т, 6H, 2 x OCH₂CH₃).

Пример 2.

Диэтилацеталь меркаптоацетальдегида.

HSCH₂CH(OC₂H₅)₂ (VI)

Описанный в предыдущем тио-бензоилприводное (V) (17.2 г) растворяют в 100 мл ТГФ, после чего добавляют 6 г NaOH в 20 мл H₂O. Смесь кипятят в атмосфере N₂ 15 ч, затем охлаждают, разбавляют водой (200 мл) и продукт экстрагируют эфиром (3 x 200 мл). Экстракт сушат, растворитель удаляют в вакууме и перегонкой остатка в вакууме получают 7.1 г чистого соединения (VI), т. кип. 60-62°/18 мм.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, CDCl₃): 4.51 (т, 1H, CH(OC₂H₅)₂), 3.51 (м, 4H, 2 x OCH₂CH₃), 2.65 (дв. д, 2H, H-CH₂), 1.54 (т, 1H, HS -), 1.23 (т, 6H, 2x OCH₂CH₃).

Пример 3.

Бензоилоксиацетальдегид.

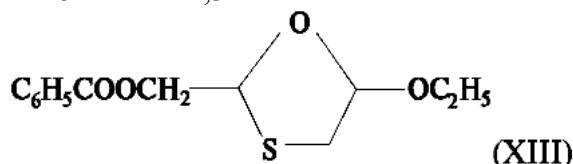
C₆H₅COOCH₂CHO (VII)

Заглавное известное промежуточное соединение синтезировано ранее не описанным способом на основе известного 1-бензоилглицерина. А именно, 50 г последнего в смеси 500 мл CH₂Cl₂ и 25 мл H₂O обрабатывают порциями 80 г Na 104 (интенсивное перемешивание при комнатной температуре). По окончании прибавления перемешивание продолжают 2 ч, после чего добавляют 100 г MgSO₄ и перемешивание продолжают еще 30 мин. Смесь фильтруют, фильтрат испаряют в вакууме и перегонкой остатка в вакууме получают 26 г чистого соединения (VII), т. кип. 92-94°/0.25 мм.

¹Н-ЯМР (200 МГц. CDCl₃, ТМС - внутренний стандарт) δ (ч/млн): 9.71 (с, 1H, -CHO), 8.11 (м, 2H, ароматические), 7.6 (м, 1H, ароматические), 7.46 (м, 2H, ароматические), 4.88 (с, 2H, -CH₂CHO).

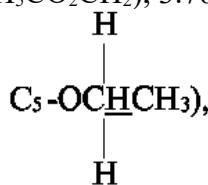
Пример 4.

2-Бензоилоксиметил-5-этокси-1,3-оксатиолан



Ранее описанный ацеталь меркаптоацетальдегида (VI) (7 г) смешивают в 100 мл толуола с 7 г вышеописанного бензоилоксиацетальдегида (VII), несколькими кристаллами п-толуолсульфокислоты и смесь нагревают в атмосфере N₂ на масляной бане при 120°. Образующемуся этанолу позволяют отгоняться, смесь выдерживают при 120° еще 30 мин, затем охлаждают, промывают водным раствором NaHCO₃, сушат и испаряют в вакууме. Перегонкой остатка в вакууме получают 9.8 г чистого соединения (XIII) в виде смеси цис- и транс-изомеров, т. кип. 140-143°/0.1 мм, Р 0.51 (гексан-EtOAc).

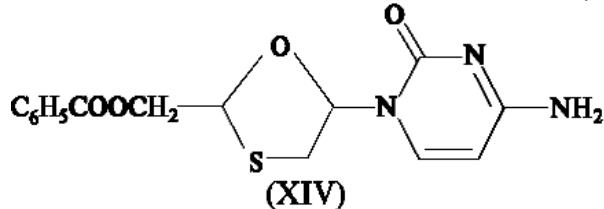
δ (ч/млн, CDCl₃): 8.05 (м, 2H, ароматические), 7.57 (м, 1H, ароматические), 7.43 (м, 2H, ароматические), 5.55 (м, 2H, C₂-H, C₅-H), 4.55 (м, 2H, C₂-C₆H₅CO₂CH₂), 3.8 (м, 1H, C₅-C₆H₅CO₂CH₂), 3.76 (м, 1H,



3.17 (м, 2H, C₄-H₂), 1.21 (т, 3H, C₅-OCH₂CH₃).

Пример 5.

Цис- и транс-2-Бензоилоксиметил-5-цитозин-1'-ил-1,3-оксатиоланы.



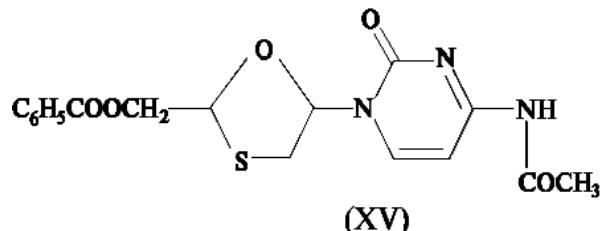
(XIV)

Смесь 2.7 г цитозина, 30 мл гексаметилдисилазана (ГМДС) и триметилсилилхлорида (ТМСХ) кипятят в сухом N_2 до образования прозрачного раствора (3 ч) и избыток реагентов испаряют в вакууме. Оставшиеся летучие компоненты удаляют в глубоком вакууме (15 мин), твердый остаток переносят в 250 мл 1,2-дихлорэтан и в сухом аргоне добавляют 5 г вышеописанного ключевого промежуточного соединения (XIII) в 50 мл дихлорэтана и затем 4.7 мл триметилсилитрифлата (ТМСТФ). После трехдневного кипячения в токе аргона, смесь охлаждают и переносят в 300 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Органический слой отделяют, водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (2 x 100 мл), объединенные экстракты промывают водой, сушат и испаряют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента CH_2Cl_2 - CH_3OH (9:1) и получают 2.5 г чистой смеси цис-/транс-(XIV) в отношении 1:1, что подтверждено данными

1H -ЯМР. Смесь разделена в виде N-ацетилпроизводных по методике, описанной в нижеследующем примере.

Пример 6.

цис- и транс-изомеры 2-бензоилоксиметил-5-(N-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана



Описанную в предыдущем примере смесь (XIV) (2.5 г) в 100 м сухого пиридина, содержащего 0.1 г 4-диметиламинопиридина (ДМАП), обрабатывают уксусным ангидрилом (7 мл) при комнатной температуре и спустя 6 ч смесь переносят в холодную воду, после чего экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 150 мл). Экстракт промывают водой, сушат и испаряют в вакууме. К остатку добавляют толуол, затем испаряют в вакууме, остаточное масло очищают хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ - CH_3OH 99:1) и получают 1.35 г чистого транс-(XV) в виде более быстро вымываемого продукта и 1.2 г чистого цис-(XV) в виде медленно вымываемого продукта. Оба охарактеризованы 1H -ЯМР спектроскопией, т.пл. 158-160°, Rf 0.48 ($EtOAc$ - CH_3OH 95:5).

УФ (CH_3OH) λ_{max} : 297 нм

δ (ч/млн, $CDCl_3$): 9 (уш., 1H, $C_4'NH$ -Ac), 8.06 (м, 2H, ароматические), 7.74 (д, 1H, C_6' -H), 7.56 (м, 1H, ароматический), 7.47 (д, 1H, C_5' -H), 7.45 (м, 2H, ароматические), 6.53 (дв. д, 1H, C_5' -H), 5.89 (дв. д, 1H, C_2' -H), 4.46 (дв. д, 2H, C_2' - $CH_2OCOC_6H_5$), 3.66 (дв. д, 1H, C_4' -H), 3.32 (д. д, 1H, C_4' -H), 2.25 (с, 3H, NH-COCH₃).

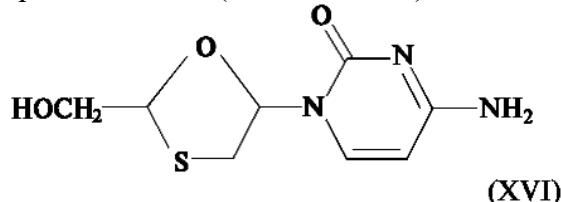
-Цис-(XV), т.пл. 150-152°, Rf 0.4 ($EtOAc$ - $MeOH$ 95:5).

УФ (CH_3OH) λ_{max} : 297 нм

1H -ЯМР δ (ч/млн, $CDCl_3$): 9.03 (уш., 1H, N-Ac), 8.21 (д, 1H, C_6' -H), 8.05 (м, 2H, ароматические), 7.6 (м, 1H, ароматический), 7.5 (м, 2H, ароматические), 7.29 (д, 1H, C_5' -H), 6.34 (дв. д, 1H, C_5' -H), 5.52 (дв. д, 1H, C_2' -H), 4.8 (дв. д, 2H, C_2' - $CH_2OCOC_6H_5$), 3.66 (дв. д, 1H, C_4' -H), 3.24 (дв. д, 1H, C_4' -H), 2.23 (с, 3H, NH-COCH₃).

Пример 7.

Цис- и транс-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиоланы



а) транс-(XVI). В 100 мл метанольного раствора аммиака при 24° растворяют 375 мг ранее полученного транс-(XV) и перемешивают 16 ч, после чего растворитель удаляют в вакууме, а остаток кристаллизуют из эфира и после перекристаллизации из смеси этанола с эфиром получают 174 мг чистого продукта, т. пл. >220° (разл.), охарактеризованного ¹Н- и ¹³С-ЯМР спектрами.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн), ДМСО-d₆ : 7.57 (д, 1Н, C₆'-Н), 7.18 (д, 2Н, C₄'-Н), 6.3 (дв. д, 1Н, C₅-Н), 5.68 (д, 1Н, C₅'-Н), 5.48 (т, 1Н, C₂-Н), 5.18 (т, 1Н, C₂-CH₂OH), 5.45 (м, 3Н, C₂-CH₂OH + C₄-Н), 3.06 (дв.д, 1Н, C₄-Н).

УФ (CH₃OH) λ_{max}: 270 нм.

¹³С-ЯМР (ДМСО- d₆, Вариант XI-300) δ (ч/млн):

C' ₂	C' ₃	C' ₅	C' ₆
154.71	165.7	93.47	140.95
C ₅	C ₄	C ₂	CH ₂ OH
87.77	36.14	86.8	64.71

в) цис-(XVI). Обработкой по вышеприведенной методике 375 мг цис-(XV) получают 165 мг чистого продукта, перекристаллизованного из смеси этанола с эфиром, т.пл.171-173°, охарактеризованного ¹Н- и ¹³С-ЯМР спектрами.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, ДМСО-d₆): 7.8 (д, 1Н, C'₆-Н), 7.2 (д, 2Н, C'₄- NH₂), 6.18 (т, 1Н, C₅-Н), 5.7 (д, 1Н, C₅'-Н), 5.14 (т, 1Н, C₂-CH₂OH), 3.71 (м, 2Н, C₂-CH₂OH), 3.4 (дв. д, 1Н, C₄-Н), 2.99 (дв. д, 1Н, C₄-Н).

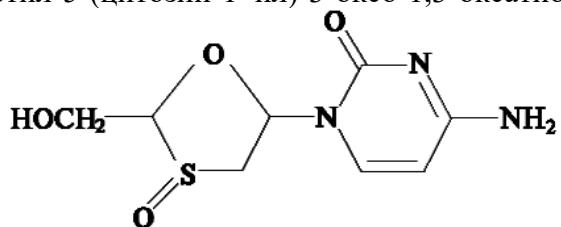
УФ (CH₃OH) λ_{max}: 270 нм.

¹³С-ЯМР δ (ч/млн, ДМСО-d₆):

C' ₂	C' ₃	C' ₅	C' ₆
154.63	165.59	93.86	140.91
C ₅	C ₄	C ₂	CH ₂ OH
86.47	36.22	85.75	62.79

Пример 8.

Цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-3-оксо-1,3-оксатиолан



Ранее полученный изомер цис-(ХУ1) (100 мг) в 30 мл охлажденного льдом метанола обрабатывают 93 мг м-хлорнадбензойной кислоты. После 15-ти минутного перемешивания выделяется белый осадок, который отделяют и промывают 10 мл метанола с получением чистого изомера а сульфоксида. Метанольный фильтрат испаряют в вакууме, твердый остаток промывают 15 мл смеси этанола с эфиром (1:1) и затем 30 мл эфира с получением чистого изомера в сульфоксида. Оба изомера охарактеризованы ¹Н-ЯМР спектрами.

Изомер (XVII)a.

Т.пл. > 270° (разл.), Rf 0.3 (CH₂Cl₂-MeOH 3:1) УФ (CH₃OH) λ_{max} : 27 нм.

δ (ч/млн ДМСО-d₆): 7.68 (д, 1Н, C₆'-Н), 7.36 (с, 2Н, C₄'-NH₂), 6.69 (дв., д, 1Н, C₅-Н),

5.76 (д, 1H, C_{5'}-H), 5.47 (т, 1H, C₂-CH₂OH), 4.63 (дв. д, 1H, C₂-H), 3.88 (м, 1H, C₂-CH-OH), 3.72 (м, 1H, C₂-CH-OH), 3.36 (дв., д, 1H, C₄-H), 3.05 (дв. д, 1H, C₄-H).

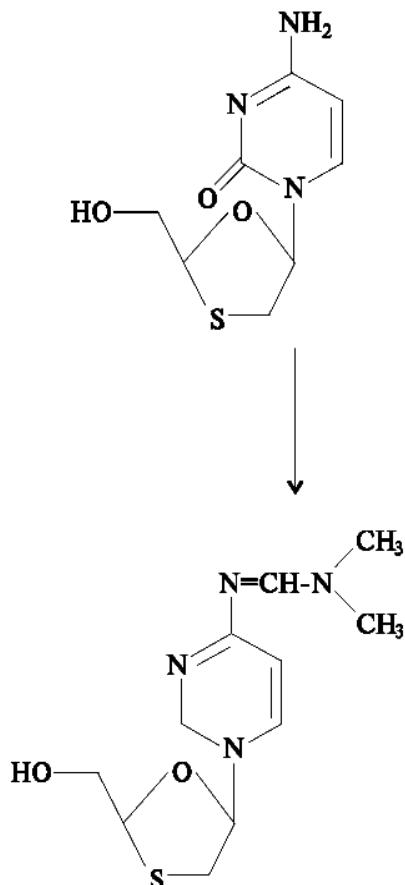
Изомер (XVII) в.

Т.пл. > 220° (разл.), Rf 0.32 (CH₂Cl₂ -MeOH 3:1).

δ (ч/млн, ДМСО-d₆): 7.76 (д, 1H, C₆-H), 7.28 (д, 2H, C₄-NH₂), 6.66 (дв, д, 1H, C₅-H), 5.77 (д, 1H, C_{5'}-H), 5.45 (т, 1H, C₂-CH₂OH), 4.64 (т, 1H, C₂-H), 3.77 (т, 2H, C₂-CH₂OH), 3.65 (дв. д, 1H, C₄-H), 3.17 (дв., д, 1H, C₄-H).

Пример 9.

Цис-2-гидроксиметил-5- (N-диметиламинометиленцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан



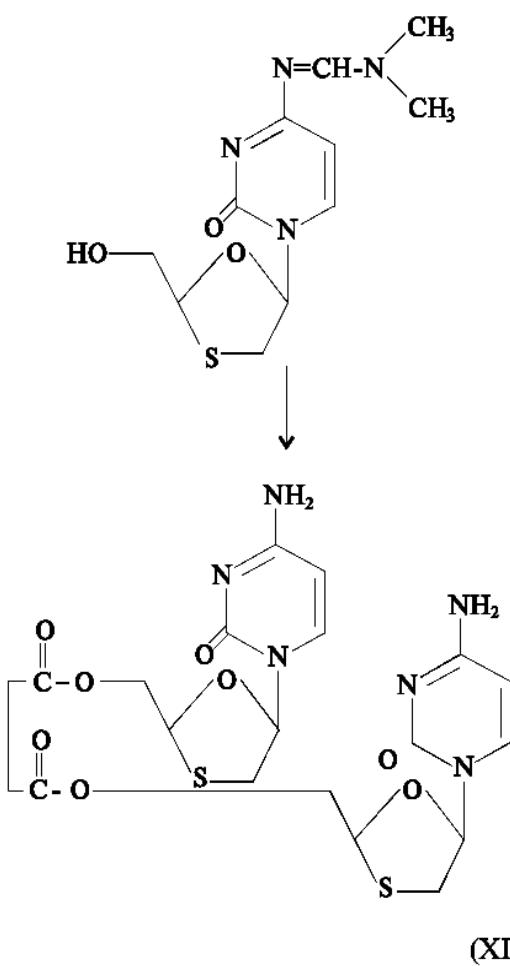
В 10 мл N-диметилформамиддиметилацеталя (ДМФА-диметилацеталь) сусpendingируют 300 мг цис-2 гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и смесь перемешивают при комнатной температуре около суток (18 ч). Летучие компоненты удаляют испарением при пониженном давлении и перекристаллизацией остатка из смеси этанола с эфиром получают 345 мг (93 %) чистого продукта, т. пл. 162-164°. Rf 0.56 (CH₂Cl₂-MeOH 4:1).

УФ λ_{max}: 325 нм.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, ДМСО-d₆): 8.64 (1H, N =CH-N), 8.04 (д, 1H, д, 1H, C₆-H, J = 7.2 Гц), 6.22 (т, 1H, C₅-H, J=4.9 Гц), 5.97 (д, 1H, C_{5'}-H, J =7.2 Гц), 5.37 (т, 1H, -OH, J =5.8 Гц, D₂O-обмен), 5.22 (т, 1H, C₂-H, J=4.4 Гц), 3.77 (т, 2H, C₂-CH₂OH, J = 4.9 Гц), 3.5 (дв. д, 1H, C₄-H, J =4.9 и 9.9 Гц), 3.17 (с, 3H, -CH₃), 3.12 (дв. д, 1H, C₄-H, J =4.2 и 11.9 Гц), 3.04 (с, 3H, -CH₃).

Пример 10.

Бис-цис-2-сукцинилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан



(XIX)

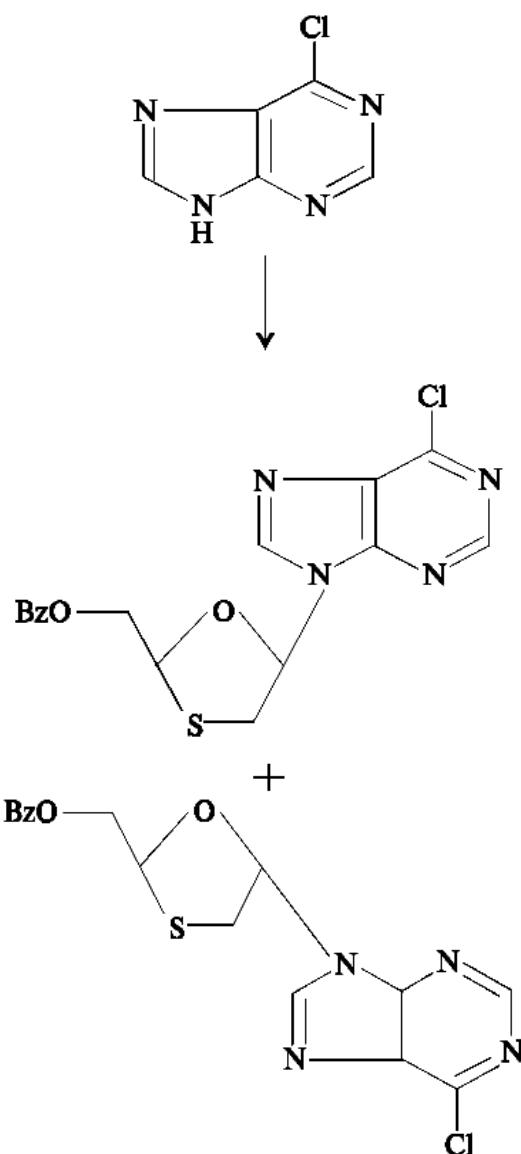
В 10 мл сухого пиридина растворяют 284 мг цис-2-гидроксиметил-5-(N,N-диметиламинометилцитозин-1'-ил)-1,3-окса-тиолана и охлаждают в бане со льдом до 0°C. Шприцом прибавляют 60 мкл сукцинил-хлорида и перемешивают около суток (18 ч). Затем смесь переносят в 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃, экстрагируют хлористым метиленом (3 x 50 мл), объединенный раствор CH₂Cl₂ промывают водой (2x50 мл) и сушат над MgSO₄. После фильтрования растворитель удаляют испарением при пониженном давлении. Пенистый остаток растворяют в 10 мл CH₂Cl₂, содержащих 5 мл метанола, добавляют 2 мл 80 %-й водной уксусной кислоты и смесь перемешивают около суток при комнатной температуре. Затем смесь испаряют досуха и после очистки твердого остатка на силикагеле (CH₂Cl₂-MeOH 4:1) получают 145 мг (54 %) чистого продукта, т.пл. >230°C (разл.) Rf 0.23 (CH₂Cl₂-MeOH 4:1).

УФ (MeOH) λ_{max} : 271 нм.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, ДМСО-d₆): 7.69 (д, 2H, 2x C₆'-H, J = 7.6 Гц), 7.28 (д, 4H, 2 x NH₂, J = 24.9 Гц, D₂O-обмен), 6.24 (т, 2H, 2 x C₅-H, J = 5.6 Гц), 5.76 (д, 2H, 2 x C₅'-H, J = 7.4 Гц), 5.35 (т, 2H, 2 x C₂-H, J = 4.5 Гц), 4.37 (д, 2 x C₂-CH₂O-), 3.42 (дв. д, 2 x C₄-H, J = 5.5 и 10.9 Гц), 3.1 (дв. д, 2H, 2 x C₄-H, J = 5.6 и 11.7 Гц), 2.6 (с, 4H, 2 x -CH₂-C-O).

Пример 11.

Цис- и транс-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиоланы.



В 50 мл гексаметилдисилазана (ГМДС), содержащих 50 мг $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ кипятят 1.7 г 6-хлорпурина до момента образования прозрачного раствора (1 час). Избыток ГМДС удаляют при пониженном давлении, маслянистый остаток сушат 1 ч в глубоком вакууме и затем растворяют в 100 мл сухого 1,2-дихлорэтана.

В круглодонной колбе на 500 мл двукратным испарением с 50 мл бензола сушат 2.7 г 2-бензоилоксиметил-5-этокси-1,3-оксатиолана (XIII) и затем растворяют в 200 мл сухого 1,2-дихлорэтана.

Затем с помощью канюли в атмосфере аргона переносят раствор силицированного 6-хлорпурина в раствор 1,3-оксатиолана. В реакционную колбу добавляют 11 мл 1М ТМС-трифлата (триметилсилилтрифторметансульфоната), кипятят 5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Затем смесь переносят в 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия (раствор NaHCO_3) при перемешивании, органический слой отделяют, а водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и испаряют при пониженном давлении. Очисткой и разделением остатка на силикагеле (гексанэтилацетат 7:3) получают 1.05 г (28 %) менее полярного продукта в виде пены, идентифицированного как альфа- или транс-изомер, и 710 мг другого компонента, идентифицированного как бета- или цис-изомер. Общий выход 46.1 %, отношение цис-/транс-1:1.4.

транс-изомер (α - изомер). R_f 0.43 (гексан- EtOAc 1:1)

УФ(MeOH) λ_{max} : 264.7 нм. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 8.76 (с, 1H, C_8' -H), 8.48 (с, 1H, C_2' -H), 8.06 (м, 2H, ароматические), 7.56 (м, 1H, ароматический), 7.45 (м, 2H, ароматические), 6.9

(дв. д, 1H, C₅-H, J = 5 Гц), 5.78 (дв. д, 1H, C₂-H, J = 6 Гц), 4.56 (м, 2H, C₂-CH₂OCOC₆H₅), 3.74 (м, 2H, C₄-H).

цис-изомер (β - изомер). Rf 0.35 (гексан-EtOAc 1:1)

УФ (MeOH) λ_{max} : 264.7 нм. ¹Н-ЯМР (CDCl₃): 8.72 (с, 1H, C₈'-H), 8.51 (с, 1H, C₂'-H), 8 (м, 2H, ароматические), 7.56 (м, 1H, ароматический), 7.44 (м., 2H, ароматические), 6.61 (т, 1H, C₅-H, J=4.7 Гц), 5.62 (т, 1H, C₂-H, J=4.9 Гц), 4.69 (м, 2H, C₂-CH₂OCOC₆H₅), 3.66 (м., 2H, C₄-H).

Пример 12.

Цис-2-гидроксиметил-5-(6'-гидроксипурин- N- 9'-ил)-1,3-оксатиолан (производное инозина).

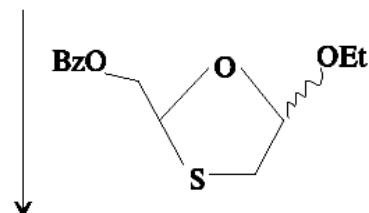
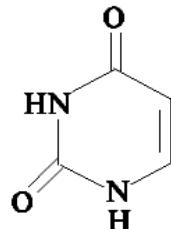
В 25 мл метанола растворяют 533 мг цис-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана, к раствору добавляют 5 г гидроксида натрия и 3 мл воды и смесь кипятят 5 ч. Охлажденную до комнатной температуры смесь затем разбавляют 100 мл воды, нейтрализуют пиридиниевой смолой и фильтруют. Остаток смолы промывают 100 мл метанола, объединенный фильтрат испаряют при пониженном давлении. Очисткой остатка на силикагеле (CH₂Cl₂-MeOH 4:1) получают 183 мг (51 %) чистого продукта, идентифицированного как производное инозина, т.пл. 208-210°C. Rf 0.27 (EtOAc-MeOH 4:1).

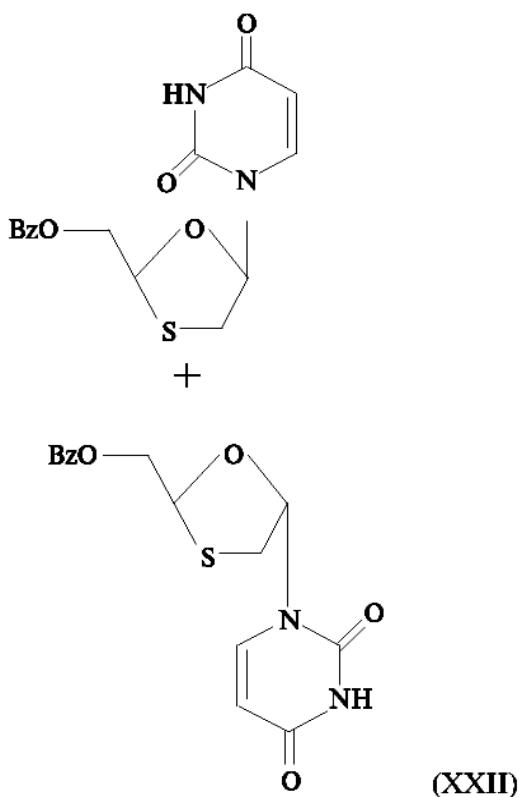
УФ (MeOH) λ_{max} : 246 нм.

¹Н-ЯМР δ (ч/млн, ДМСО-d₆): 12.42 (с, 1H, -NH, D₂O-обмен), 8.36 (с, 1H, C₈'-H), 8.07 (с, 1H, C₂'-H), 6.37 (т, 1H, C₅-H, J = 5.1 Гц), 5.29 (т, 1H, -OH, J = 6 Гц, D₂O-обмен), 5.24 (т, 1H, C₂-H, J=4.9 Гц), 3.63 (м, 4H, 2H от C₄-H и 2H от CH₂-OH).

Пример 13.

Цис- и транс-2-бензоилокси-метил-5- (урацил-N-1'-ил)-1,3-октиолан





В 30 мл ГМДС в присутствии 50 мг $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ кипятят 760 мг урацила до момента, пока раствор не станет прозрачным. Затем смесь испаряют при пониженном давлении, остаток сушат 1 ч в высоком вакууме и растворяют в 100 мл сухого 1,2-дихлорэтана.

В круглодонной колбе на 500 мл двукратным испарением с 50 мл бензола сушат 1.5 г 2-бензоилоксиметил-5-этокси-1,3-оксатиолана и растворяют в 150 мл сухого 1,2-дихлорэтана.

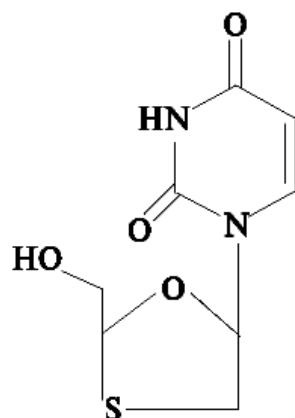
С помощью канюли в атмосфере аргона раствор силилированного урацила переносят в раствор оксатиолана, добавляют 1.5 мл ТМС-трифлата и реакционную смесь кипятят 48 ч в атмосфере аргона. Охлажденную до комнатной температуры смесь переносят в насыщенный раствор NaHCO_3 (300 мл), органический слой отделяют, водную фазу дважды экстрагируют CH_2Cl_2 (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (2 x 200 мл), один раз раствором NaCl (1 x 150 мл) и сушат над MgSO_4 . После фильтрования растворитель удаляют в вакууме и очисткой остатка на силикагеле (гексан- EtOAc 1:1) получают 594 мг (32 %) чистого продукта.

Продукт дает только одно пятно в ТСХ. Однако, ^1H -ЯМР спектр показывает присутствие двух изомеров (цис- и транс-) в отношении 1:1.2, которые не были разделены на данной стадии. R_f 0.35 (гексан- EtOAc 3:7).

УФ (MeOH) λ_{max} : 261 нм. ^1H -ЯМР δ (ч/млн, CDCl_3): 8.88 (уш, с, 1H, N_3' -H), 8.05 (м, 2H, ароматические), 7.71 (д, 1H, C_6' -H-цис, J = 8.2 Гц), 7.57 (м, 1H, ароматический), 7.45 (м, 3H, ароматические и N_3' -H), 6.55 (дв. д, 1H, C_5 -H-транс, J = 2.4 и 5.4 Гц), 6.35 (дв. д, 1H, C_5 -H-цис, J = 4.1 и 5.6 Гц), 5.79 (т, 1H, C_2 -H-транс, J = 5.4 Гц), 5.73 (д, 1H, C_5' -H, J = 8.2 Гц), 5.57 (д, 1H, C'_5 H, J = 8.2 Гц), 5.46 (т, 1H, C_2 -H-цис, J = 3.9 Гц), 4.73 (д, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{COC}_6\text{H}_5$), 4.45 (т, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 3.57 (м, 1H, C_4 -H), 3.17 (м, 1H).

Пример 14.

Цис-2-гидроксиметил-5-(урацил-Н-1'-ил)-1,3-оксатиолан



В 75 мл метанольного раствора аммиака растворяют 300 мг смеси цис- и транс-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана и смесь перемешивают около суток при комнатной температуре. После испарения растворителя досуха остаток очищают и разделяют на два изомера хроматографией на силикагеле (EtOAc-MeOH 98:2).

Преобладающий продукт, выделенный в качестве твердого вещества, идентифицирован как цис-изомер.

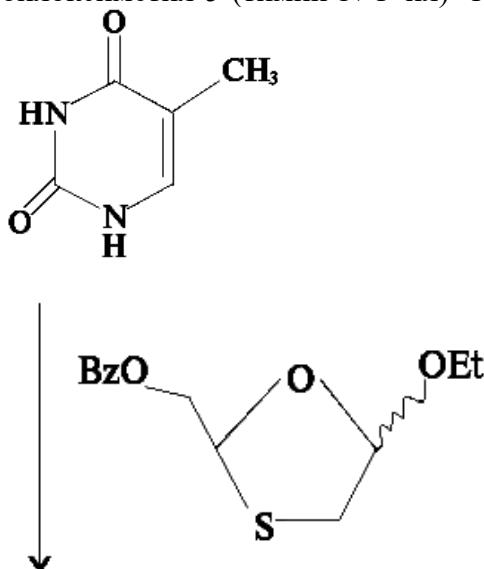
цис-изомер. Т.пл. 162 - 164°C. Rf 0.57 (EtOAc-MeOH 95:5).

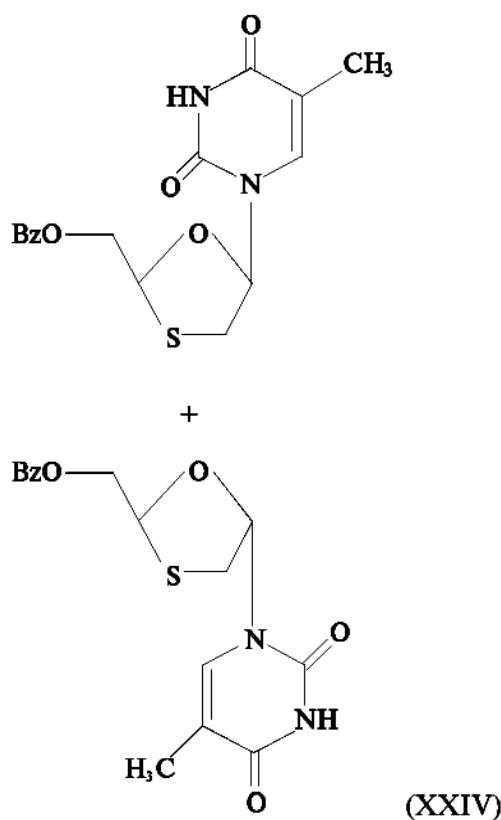
УФ(MeOH) λ_{max} : 261.4 нм.

^1H -ЯМР δ (ч/млн, ДМСО- d_6): 11.36 (с, 1H, N₃'-H), 7.88 (д, 1H, C₆'-H, J=8.1 Гц), 6.18 (т, 1H, C₅-H, J=4.8 Гц), 5.62 (д, 1H, C₅'-H, J=8.1 Гц), 5.33 (т, 1H, C₂-H, J=5.7 Гц), 5.17 (т, 1H,-OH, D₂O-обмен), 3.72 (т, 2H, C₂-CH₂OH, J=4.6 Гц), 3.41 (дв. д, 1H, C₄-H, J=5.7 и 12 Гц), 3.2 (дв. д, 1H, C₄-H, J=4.6 и 9.8 Гц).

Пример 15.

Цис- и транс-2-Бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиоланы





50 мл ГМДС, содержащих 50 мг $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, кипятят 1.7 тимина до момента, пока раствор не станет прозрачным. Затем смесь испаряют при пониженном давлении. Остаток сушат 1 ч в глубоком вакууме и растворяют в 150 мл 1,2-дихлорэтана.

Двукратным испарением с 75 мл бензола сушат 3 г 2-бензоилоксиметил-5-этокси-1,3-оксатиолана и растворяют в 150 мл сухого 1,2 - дихлорэтана.

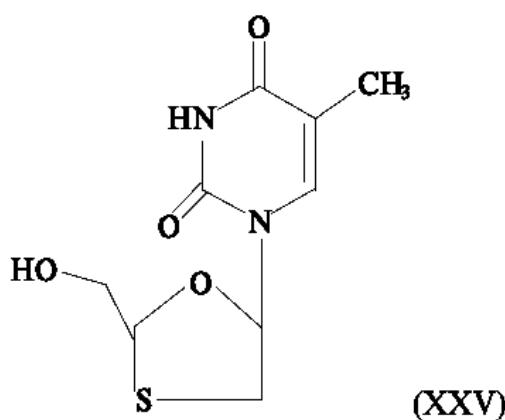
Раствор силилированного тимина через канюлю в атмосфере аргона переносят в раствор оксатиолана и в реакционную смесь через канюлю в атмосфере аргона вводят 3.3 мл ТМС-трифлата (триметилсилилтрифата) в 30 мл сухого 1,2-дихлорэтана. Раствор кипятят в атмосфере аргона 36 ч, охлаждают до комнатной температуры и переносят в 300 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический слой отделяют и водную фазу дважды экстрагируют хлористым метиленом (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу дважды промывают водой (2 x 200 мл), один раз раствором NaCl (1x150 мл) и сушат над MgSO_4 . Раствор фильтруют, фильтрат испаряют в вакууме и хроматографией остатка на силикагеле (гексан- EtOAc 1:1) получают 1.3 г (35 %) чистого продукта.

Продукт дает только одно пятно в ТСХ, но ^1H -ЯМР спектр показывает наличие двух изомеров (цис - и транс) в отношении 1 : 1.2, R_f 0.3 (гексан- EtOAc). УФ (MeOH) λ_{max} .- 266 нм.

^1H -ЯМР δ (ч/млн, CDCl_3): 8.6 (ущ, с, $\text{N}_3\text{-H}$), 8.06 (м, 2H, ароматические), 7.59 (м, 1H, ароматический), 7.49 (м, 2H, ароматические), 7.38 (д, 1H, $\text{C}_6\text{-цис}$, $J=1.3$ Гц), 7.28 (д, 1H, $\text{C}_6\text{-транс}$, $J=1.3$ Гц), 6.55 (дв. д, 1H, $\text{C}_5\text{-H-транс-изомер}$, $J=3.1$ и 5.6 Гц), 6.38 (т, 1H, $\text{C}_5\text{-H-цис-изомер}$, $J=5.5$ Гц), 5.78 (дв., д, 1H, $\text{C}_2\text{-H-транс}$, $J=4.4$ и 6.4 Гц), 5.46 (т, 1H, $\text{C}_2\text{-H-цис-изомер}$, $J=4.3$ Гц), 4.69 (д, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$, $J=4.2$ Гц), 4.45 (м, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 3.58 (м, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.13 (м, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.93 (д, 1H, $\text{C}_5\text{-CH}_3\text{-транс-изомер}$, $J=1.2$ Гц), 1.78 (д, 1H, $\text{C}_5\text{-CH}_3\text{-цис-изомер}$, $J=1.2$ Гц).

Пример 16.

Цис-2-100 мл насыщенного метанольного раствора аммиака растворяют 500 мг смеси цис- и транс-2-бензоилоксиметил-



гидроксиметил-5-(тимин-N-1'-ил) -1,3-оксатиолан. 5-(тимин-N-1'-ил) -1,3-оксатиоланов

(XXIV) и смесь перемешивают около суток (18 ч) при комнатной температуре. После испарения смеси при пониженном давлении остаток разделяют на силикагеле (EtOAc-MeOH 98:2).

Менее полярный продукт идентифицирован как цис-изомер, т.пл. 167-168°C. Rf 0.66 (EtOAc-MeOH 95:5).

УФ (MeOH) λ_{max} : 266 нм. ^1H -ЯМР δ (ч/млн, DMSO-d₆): 11.38 (с, 1H, N₃'-H), 7.73 (д, 1H, C₆'-H, J=1.1 Гц), 6.16 (т, 1H, C₅-H, J=5.5 Гц), 5.31 (т, 1H, C₂-H, J=5.9 Гц), 5.14 (т, 1H, OH, D₂O-обмен), 3.7 (т, 2H, C₂-CH₂OH, J=5.1 Гц), 3.36 (дв. д, 1H, C₄-H, J=5.7 и 1.7 Гц), 3.16 (дв. д, 1H, C₄-H, J=5.5 и 11.7 Гц), 1.75 (д, 3H, C₅'-CH₃, J=1.7 Гц).

Пример 17.

Таблетированные составы.

А. Нижеприведенный состав получен влажным гранулированием компонентов с водным раствором повидона, высушиванием, просеиванием и последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

	мг/таблетка
(а) Активный компонент	250
(в) Лактоза В.Р.	210
(с) Повидон В.Р.	15
(д) Гликолят натрийкрахмала	20
(е) Стеарат магния	5
	500

Б. Нижеследующий состав получен непосредственным прессованием; лактоза относится к типу, предназначенному для прямого прессования.

	мг/таблетка
Активный компонент	250
Лактоза	145
Авицель	100
Стеарат магния	5
	500

С. (Состав продленного действия). Данный состав получен влажным гранулированием компонентов (приведены ниже) с водным раствором повидона, высушиванием и просеиванием с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

(а) Активный компонент	мг/таблетка 500
(в) Гидроксипропил-метилцеллюлоза	112
(Метоцель K4M премиум)	
(с) Лактоза В.Р.	53

(д) Повидон В.Р,	28
(е) Стеарат магния	5
	700

Пример 18.

Капсулированный состав.

Капсулированный состав получают смешиванием нижеприведенных компонентов и заполнением полученной смесью твердых желатиновых капсул, состоящих из двух частей.

	мг/капсула
Активный компонент	125
Лактоза	72.5
Авицель	50
Стеарат магния	2.5
	250

Пример 19.

Состав для инъекций.

Активный компонент 0.2 г

Раствор гидроксида натрия: 0.1 MgS до pH 11.

Стерильная вода g S до 10 мл

Активный компонент сусpendируют в некотором количестве воды (которая может быть подогрета) и добавлением раствора гидроксида натрия устанавливают pH около 11. Полученную смесь затем доводят до необходимого объема и фильтруют через стерилизованный мембранный фильтр в стерильные стеклянные пузырьки на 10 мл, которые закупоривают стерильными крышками с уплотнением.

Пример 20.

Свечи.

	мг/свеча
Активный компонент	250
Твердый жир	1770
	2020

Одну пятую часть твердого жира расплавляют в кастрюле с рубашкой для пара при максимальной температуре 45°C. Активный компонент просеивают через сито на 200 мкм и при перемешивании добавляют к расплавленной основе с помощью мешалки с высокой сдвиговой деформацией до момента образования ровной дисперсии. При температуре смеси 45°C добавляют остальную часть твердого жира и перемешивают до образования гомогенной смеси. Полученную суспензию целиком пропускают через сито из нержавеющей стали на 250 мкм и при непрекращающемся перемешивании охлаждают до 40°C. При температуре 38-40°C смесь в количестве 2.02 г заполняют соответствующие пластиковые формы на 2 мл. Полученные свечи оставляют охлаждаться до комнатной температуры.

Пример 21.

Противовирусная активность. Для определения ингибирующих свойств отдельных соединений изобретения проведены их испытания *in vitro*. Полученные результаты приведены в таблицах 1 и 2. Указанные концентрации (мкг/мл) в инкубационной среде соответствуют концентрациям, оказывающим влияние на восприимчивость непрерывной линии Т-лимфоцитов, создаваемых в Институте медицинских исследований леди Дэвис (Монреаль). Mark A. Wainberg по отношению к инфекции ВИЧ-1 по методике, аналогичной методике H. Mitsuya и S. Broder "Ингибиование *in vitro* инфекционности и цитопатического действия Т-лимфотропного вируса типа II человека/вируса лимфоденопатии (HTLV-III/LAV) 2', 3'-дидезоксирибонук-леозидами", Proc. Natl. Acad. Sci. CH2A, 83, с. 1911-15 (1986). Защиту клеточной линии от инфекции осуществляют их окрашиванием моноклональными антителами к вирусным белкам обычным образом

(таблица 1). Во всех опытах сравнение ведется с лекарством АЗТ в качестве контроля. Для подтверждения результатов действие лекарства выявляют измерением активности обратной транскриптазы (ОТ) в моноцитных клетках человека линии V-937 в испытании обычным образом с применением тритиированного тимидинтрифосфата (ТТФ) (таблица 2). И, наконец, выявляют приемлемым способом действие лекарства на жизнеспособность клеток измерением хорошо известного цитолитического действия ВИЧ-1 на клеточную линию МТ-4. (таблица 2).

Токсичность.

Никакого токсичного действия не отмечено в вышеописанных испытаниях.

Ингибирование деятельности ВИЧ-1 соединениями формулы (1) в клетках МТ-4

Таблица 1

а) Выжившие клетки подсчитывают (6 дней в культуре при концентрации соединения 2 мкг/мл).

Соединение	Жизнеспособность клеток, %
Без лекарства	6.47
АЗТ	88.6
цис-XVI	87.4
транс-XVI	24
цис-XVII (в)	14
цис-XXV	11
цис-XXI	18
цис-XXIII	14

б) Иммунофлуоресценция с Р-24

Время в культуре (Дни)	Иммунофлуоресцентные клетки, %		
	Без лекарства	2 мкг/мл АЗТ	2 мкг/мл цис-XVI
3	5.9	1	1.0
6	99	1	7.6

с) Опыты с обратной транскриптазой

Время в культуре (Дни)	Активность ОТ (К/М x 10000)/мл		
	Без лекарства	2 мкг/мл АЗТ	2 мкг/мл цис-XVI
3	36.43	1.564	2.381
6	339.0	1.748	2.301

Таблица 2

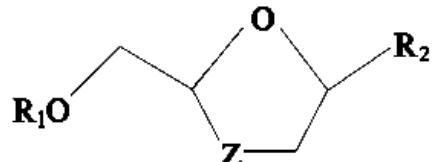
Ингибирование соединениями формулы (1) продуцирования ВИЧ-1 в клетках Н-9
Опыт с обратной транскриптазой

Время в культуре (дни)	Активность ОТ (К/М x 10000)/мл		
	Без лекарства	2 мкг/мл АЗТ	2 мкг/мл цис-XVI
5	9.117	3.346	3.077
8	438.5	3.414	5.853
11	2550	2.918	3.560
14	2002	8.320	2.872
17	584.5	2.997	2.399
21	365.2	3.111	2.907
25	436.4	15.88	4.020
29	92.38	32.08	3.756
33	111.1	612.2	3.803

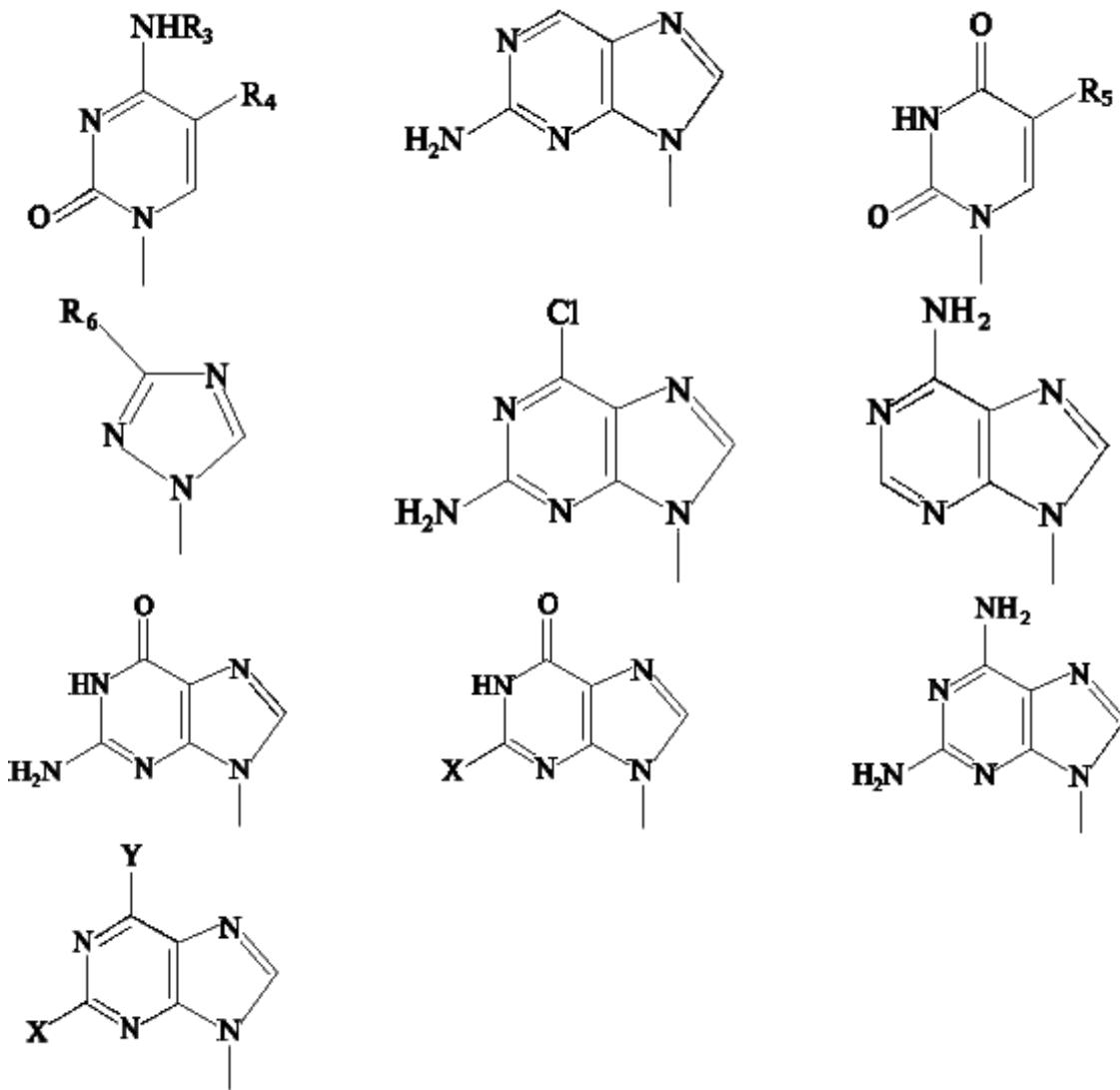
37	32.28	878.2	4.193
41	384.4	994.0	4.515
45	33.64	32.91	3.441

Формула изобретения

1. 1,3-оксатиолан, его геометрические и оптические изомеры, смеси этих изомеров общей формулы 1



где R₁ - водород; R₂ - радикал, выбранный из:



в которых R₃ является водородом; R₄ выбирается из водорода, C₁₋₆ алкила или фтора; R₃ выбирается из водорода или C₁₋₆ алкила;

R₅ выбирается из карбамоила или тиокарбамоила;

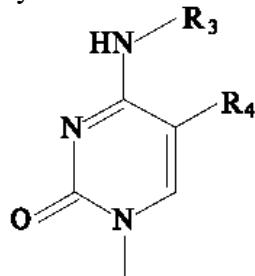
R₆ выбирается из карбамоила или тиокарбамоила;

X и Y выбираются независимо из водорода, брома, хлора, фтора, йода, аминогруппы или гидроксильной группы; Z выбирается из S, SO или SO₂ и его фармацевтически приемлемых солей или эфиров.

2. Соединение формулы 1 в соответствии с п. 1, отличающееся тем, что оно существует в виде его цис-изомера.

3. Соединение формулы 1 в соответствии с пп. 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой S.

4. Соединение в соответствии с любым из пп. с 1 по 3, отличающееся тем, что R₂ представляет собой радикал формулы



в которой R₃ является водородом, а R₄ выбирается из водорода, насыщенного C₁₋₆ алкила или фтора.

5. Соединение в соответствии с п. 1, отличающееся тем, что оно выбирается из:

- цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксими тил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-гидроксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(N⁴-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей и цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-3-оксо-1,3-оксатиолана;
- цис-2-гидроксиметил-5-(N-диметиламино-метиленцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- бис-цис-2-сукцинилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана; транс-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(6'-гидроксипурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей; цис-2-гидроксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил) 1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-гидроксиметил-5-(5'-фторцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и его фармацевтически приемлемых производных.

6. Соединение формулы (1) в соответствии с п. 1, обладающее противовирусной активностью.

7. Цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и его фармацевтически приемлемые производные, проявляющие антивирусную активность.

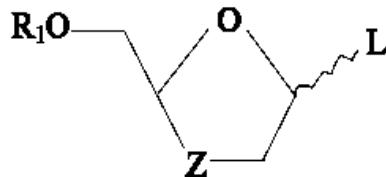
8. Цис-2-гидроксиметил-5-(5'-фторцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и его фармацевтически приемлемые производные, проявляющие антивирусную активность.

9. 1,3-оксатиолан в соответствии с любым из пп. 1 - 8 в виде единственного оптического изомера.

10. 1,3-оксатиолан в соответствии с любым из пп. 1 - 8 в виде рацемической смеси.

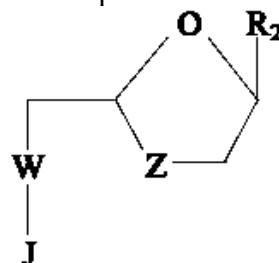
11. Фармацевтическая композиция, проявляющая антивирусную активность, включающая активный ингредиент и эксципиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество 1,3-оксатиолана по любому из пп. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемое производное.

12. 1,3-оксатиолан формулы 8, его геометрические и оптические изомеры и смеси таких изомеров



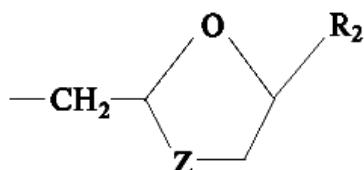
в которой R_1 является водородом или гидроксил защитной группой; Z является S , SO или SO_2 ; L является алкооксикарбонильной группой, йодом, бромом, хлором или $-OR$, где R выбирается из алифатической или ароматической ацильной группы.

13. Эфирное производное 1,3-оксатиолана, соответствующего пункту 1, его геометрические и оптические изомеры или смеси таких изомеров общей формулы 4



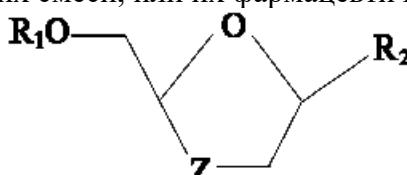
в которой W является PO_4^3- , SPO_3^- или $-O-CO-(CH_2)_n-CO-O-$, где n представляет собой целое число, равное 1 или 2; R_2 и Z имеют определенные выше значения; J является остатком оксо- или аминопиримидина, который может быть замещен низшим алкилом, или остаток 6'-хлор- или 6'-гидроксипурина.

14. 1,3-оксатиолан в соответствии с п. 13, отличающийся тем, что J представляет собой

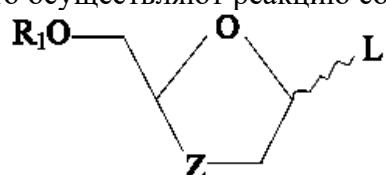


где R_2 и Z указаны выше.

15. Способ получения оксатиоланов формулы 1, их геометрических или оптических изомеров или их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей и эфиров



где R_1 является водородом, а R_2 и Z имеют значения, установленные в п. 1, отличающийся тем, что осуществляют реакцию соединения формулы 8



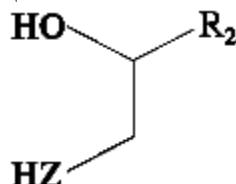
в которой R_1 является водородом или гидроксил защитной группой, Z имеет значения, указанные в п.1, а L представляет собой способный к замещению атом или группу, с основной группой R_2-H , и, если это необходимо, полученное соединение подвергают одной или двум дальнейшим реакциям, включающим: (i) удаление любых защитных групп; (ii) превращение соединения формулы (1) или его соли в его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ в соответствии с п. 15, отличающийся тем, что группа L

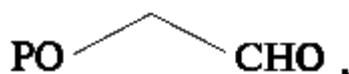
выбирается из алcoxикарбонила, йода, брома, хлора или -OR, где R является замещенной или незамещенной, насыщенной или ненасыщенной алкильной группой или R является замещенной или незамещенной алифатической или ароматической ацильной группой.

17. Способ в соответствии с п. 15, отличающийся тем, что соединение формулы (8) подвергают взаимодействию с соответствующим силиловым, пуриновым или пиридиновым основанием в подходящем растворителе в присутствии кислоты Льюиса, такой как четыреххлористый титан или хлорид олова, или trimetilsilyl triflat.

18. Способ получения оксатиоланов в виде их геометрических или оптических изомеров или их смеси формулы (1) или их фармацевтически приемлемых солей или эфиров, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы 9



с соединением формулы (10)

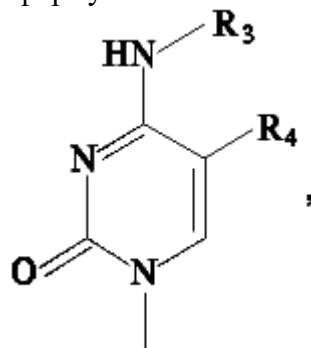


в котором Р является защитной группой, и если необходимо, полученное соединение подвергают одной или двум дальнейшим реакциям, включающим: (i) удаление любых защитных групп; (ii) превращение соединения формулы 1 или его соли в его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ в соответствии с пп. 15 - 18, отличающийся тем, он дает соединение формулы (1) в виде его цис-изомера.

20. Способ в соответствии с любым из пп. 15 - 19, отличающийся тем, что Z представляет собой S.

21. Способ в соответствии с любым из пп. 15 - 20, отличающийся тем, что R₂ представляет собой радикал формулы



в которой R₃ выбирается из водорода, насыщенного C₁₋₆ алкила, а R₄ - из водорода, насыщенного C₁₋₆-алкила или фтора.

22. Способ в соответствии с любым из пп. 15 - 21, отличающийся тем, что соединение формулы (1) выбирается из:

- цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-гидроксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(N⁴-ацетил-цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей и цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-3-оксо-1,3-оксатиолана;
- цис-2-гидроксиметил-5-(N-диметиламино-метиленцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана;

- бис-цис-2-сукцинилоксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана;
- транс-2-бензоилоксиметил-5-(6'-хлорпурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-1-гидроксиметил-5-(6'-гидроксипурин-N-9'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана, транс-2-бензоилоксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(урацил-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
- цис-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана, - транс-2-бензоилоксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их смесей;
- цис-2-гидроксиметил-5-(тимин-N-1'-ил)-1,3-оксатиолана и их фармацевтически приемлемых производных.

23. Способ в соответствии с любым из пп.15-21, отличающийся тем, что соединение формулы (1) представляет собой цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и его фармацевтически приемлемые производные.

24. Способ в соответствии с любым из пп. 15-23, отличающийся тем, что соединение получают в виде единственного оптического изомера.

25. Способ в соответствии с любым из пп. 15-23, отличающийся тем, что соединение получают в виде рацемической смеси.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03