



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00338**

(22) Data de depozit: **13/05/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/03/2021** BOPI nr. **3/2021**

(41) Data publicării cererii:
29/11/2016 BOPI nr. **11/2016**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **COJOCARU ANA,
STR. GRAL VASILE MILEA NR. 435,
COMUNA LEREȘTI, AG, RO;**
• **DRĂGHICI CONSTANTIN, BD.
TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A, ET.2,
AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**MILAN DEJMEK, MICHAL SALA ȘI
COLAB., "NORBORNANE-BASED
NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE
ANALOGUES LOCKED IN NORTH
CONFORMATION, BIOORGANIC AND
MEDICINAL CHEMISTRY, VOL. 23,
PP. 184-191, 2015; EP 2776439 B1**

(54) **NUCLEOZIDE CARBOCICLICE CU UN RADICAL
NORBORNANIC FUNCȚIONALIZAT ÎN LOCUL
FRAGMENTULUI GLICOZIDIC**



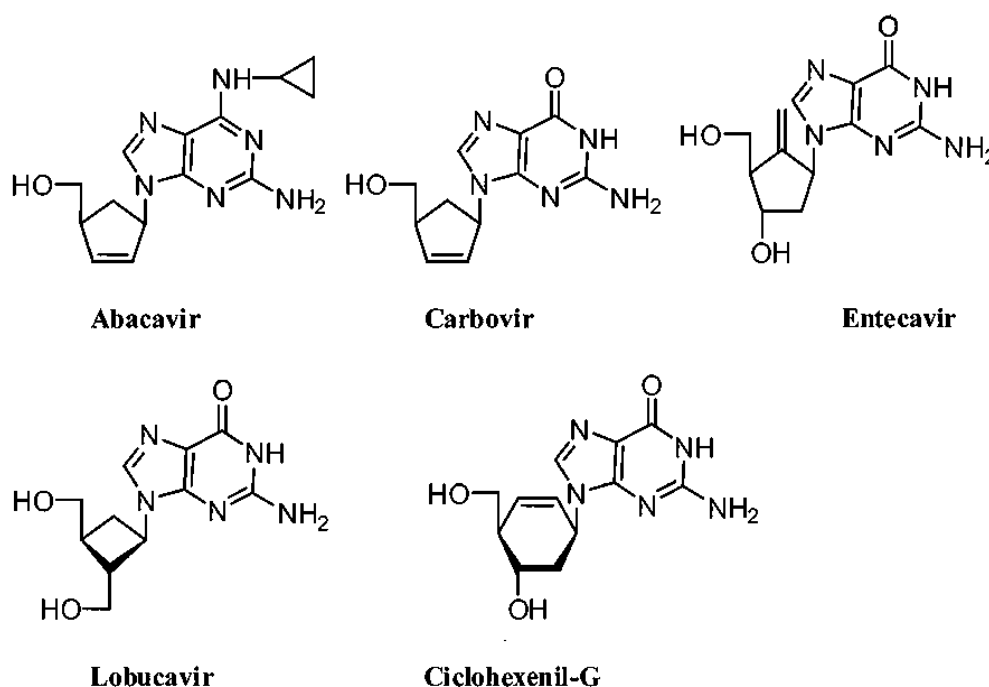
RO 131479 B1

1 Invenția se referă la nucleozide carbociclice cu bază adenină (ne)substituită în poziția
6 sau purină cu o grupă 6-alciliter și un fragment optic activ biciclic, cu activitate antivirală
3 și/sau antitumorală.

5 Se cunoaște că analogii nucleozidici glicozidici sau carbociclici sunt utilizați cu succes
la tratarea afecțiunilor antivirale și antitumorale, dar efectele secundare legate în principal
7 de toxicitatea acestora și de rezistența dobândită în timp la utilizarea pe termen lung au
determinat extinderea cercetărilor pentru noi analogi cu efecte secundare cât mai scăzute
și cu aplicabilitate specifică la tipuri selectate de viruși.

9 Modificarea radicalului glicozidic, înlocuirea oxigenului enoleteric cu o grupă
metilenică și înlocuirea inelului ciclopentanic, substituția radicalului glicozidic cu alte
11 fragmente structurale au condus la substanțe active ce constituie principiul activ al unor
medicamente nucleozidice consacrate cu activitate antivirală sau antitumorală.

13 În locul radicalului glicozidic au fost utilizați radicali ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil,
ciclohexil (ultimii doi și cu o dublă legătură) funcționați corespunzător și deasemenea
15 radicali ciclopentil și ciclohexil legați de un radical ciclopropil creându-se astfel o structură
rigidă cu o conformație S (de la south) sau N (de la north). De menționat numai câțiva dintre
17 cei mai activi compuși ce conțin un radical ciclopentenil: abacavir (anti-HIV) [Daluge S.M.
et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1082-1093], carbovir (anti-HIV) [Vince
19 Ret al. *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 17-21], entecavir (anti-HBV) [Innaimo S.F., *Antimicrob.*
Agents Chemother., 1997, 41, 1444-1448; Levine S., *Antimicrob. Agents Chemother.*,
21 2002, 46, 2525-2532], ciclobutil: lobucavir (anti-HBV) [Slusarchyk W.A. et al. *Tetrahedron*
Lett., 1989, 30, 6453; Bisacchi G.S. et al. *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1415], în prezent
23 abandonat după feza a UI-a de testare clinică [Kamiya N et al. *J Antimicrob. Chemo.* 2003,
51, 1085-1089] și analogi [D.C. Liotta, US2009/0149416/2009], ciclohexenil: D- și L-
25 ciclohexenil G [Herdewijn P. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 11, 1591-1597; Wang
J. et al., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7820-7827; Wang J. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43,
27 736-745; Wang J. et al. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20, 727-730] etc.

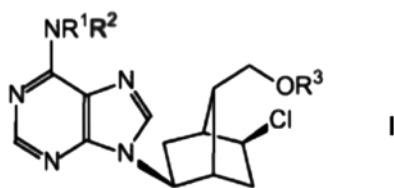


RO 131479 B1

Numeroase fragmente carbociclice au fost studiate pentru obținerea de nucleozide carbociclice, printre acestea și un fragment norbornanic cu diverse funcționalizări, dar majoritatea compușii nucleozidici obținuți nu au avut activitate biologică antivirală sau antitumorală. Sunt totuși de remarcat unele structuri ce conțin ca bază 6-cloropurină sau 2-amino-6-cloropurină, iar în locul fragmentului glicozidic un radical norbornanic rigidizat într-o conformație S [Dejmek, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22(11), 2974-83] sau N [Dejmek, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23(1), 184-191] cu o punte CH₂CH₂ în poziția 1,3 respectiv 2,4 dintre care unii prezintă activitate antivirală împotriva coxsackievirus B3, B4 sau feline herpes virus la un EC₅₀ 7-9,0 μg · LA. Similar analogii rigidizați cu un inel tetrahidrofuranic între atomii C2-C4, cu atomul de oxigen legat la C2 [Sala, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 4374-4384] și chiar numai cu un radical norbornanic [Sala, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* 2011, 21, 4271-4275] prezintă activitate antivirală împotriva coxsackievirus B3 la un EC₅₀ 0,8-5,4 μM. Analogul carbociclic 9-norbornil-6-cloro-purină s-a dovedit a avea și activitate antileucemică [Plakova P. et al. *Anticancer Res.*, 2013, 33(8), 3163-3168]; nici unul dintre compușii menționați mai sus nu a avut activitate biologică suficientă de mare pentru a fi promovați în faza I de testare preclinică.

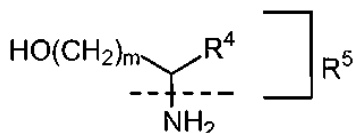
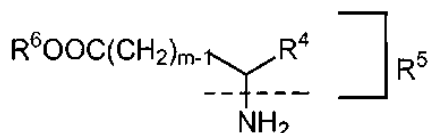
Invenția se referă la derivați de nucleozide ce conțin un radical norbornanic funcționalizat specific cu activitate antivirală sau antitumorală potențială.

Invenția se referă la derivați nucleozidici optic activi (+)-, (-)- sau racemici, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică adenină sau adenină substituită în poziția 6, iar ca rest glicozidic un radical norbornanic cu funcționalizare specifică:



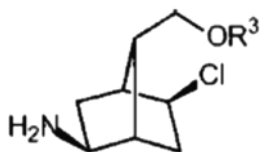
în care:

- R¹ este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de exemplu: fluor, clor, brom, iod, trifluorometil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino etc., un radical ciclic (cu excepția ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil) cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în *o*, *m*, *p*, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetil-izoxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, halogen, trifluorometil, 4-hidroxi-ciclohexanolil (*cis* or *trans*), 4-metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R⁵ al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



RO 131479 B1

- Aminoalcool obținut prin reducerea grupei carboxil a unui aminoacid în care: 1
- R⁴ este fragmentul corespunzător de aminoacid; 3
 - R⁶ este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon; 3
 - m = 1 la 6
- un radical aminic norbornanic III: 5



- R³ este H sau o grupă protectoare esterică, eterică sau silil-eterică. 11
- R² este identic cu R¹ sau diferit sau R¹R²N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon. 13

De asemenea invenția se referă la derivați nucleozidici optic activi (+)-, (-)- sau racemici, cu formula generală I, ce conțin ca bază heterociclică 6-halopurină sau 6-alcoxipurină, 15

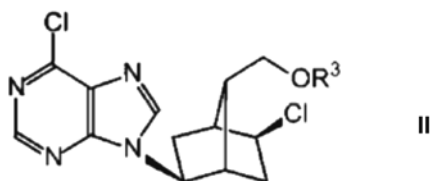
în care: 17

- NR¹R² este un atom de halogen sau o grupă alcoxi OR⁷,

în care: 19

- R⁷ este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon; 19
- R², R³, R⁴, R⁵ și R⁶ au semnificația din formula I. 21

Compușii I se obțin prin alchilarea compușilor 6-halopurinici cu formula generală II: 23



în care: 29

- R³ are semnificația din formula I.

cu amine primare R¹NH₂, în care: 31

- R¹ are semnificația din formula I.

sau cu amine secundare R¹R²NH 33

în care: 35

- R¹ are semnificația din formula I. 35

- R² este identic sau diferit de R¹, în acest caz fiind un radical dintre cei menționați la R¹, sau R¹, R²N pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon. 37

Într-un solvent inert, ca de exemplu: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamida, dicloretan, metanol, etanol, n-propanol sau isopropanol, n- sau i-butanol etc. 39

În prezența unei baze cuaternare, ca de exemplu: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamina, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină etc, pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C. 41

Compușii I, în care -NR¹R² este o grupă eterică OR⁷, se obțin prin alchilarea compușilor II cu un alcool R⁷OH, în prezența unui alcoxid alcalin, de preferat de litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori până la 110°C. 45

RO 131479 B1

Intermediarii II se pot obține din amine norbornanice prin reacție cu 5-amino-4,6-dicloropirimidină și închiderea inelului de 5 atomi al 6-cloro-purinei [C. Tănase et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 513-522], prin substituția unei grupe 5-endo-mesil sau 5-endo-trifluorometansulfonil cu 6 cloropurină sau substituția unei grupe 5-endo-hidroxil prin reacție Mitsunobu cu 6-cloropurină.

Compușii I prezintă activitate antivirală și/sau antitumorală. De exemplu, la testarea pe virusuri influența și coxsackie B4, unii compuși au avut activitate antivirală semnificativă, câteva rezultate fiind prezentate în tabelul 1:

Testarea compușilor I la acțiunea virusului Influenza și a virusului Coxsackie B4

Tabelul 1

Nr substanță/R ¹	Influenza virus			Coxsackievirus B ⁴		
	CTD50, μg/mL	EC50, μg/mL	SI	CTD50, μg/mL	EC50, μg/mL	SI
1. H	> 330	2,2	150	98	> 33	3
2. Ciclopropil	378	2,5	151	82,6	5,6	15
3. Morfolinil	364	6,8	54	35,5	> 33	1
4. Fenilalaninoil	176	56	3	84,6	0,6	141
5. 4-Metil-1-amino-piperazinil	> 330	4,5	73	> 100	> 100	1
6. Radical biciclic al aminei III	> 330	4,5	73	> 100	28,6	3

În tabelul 1, analogii nucleozidici carbocilici au R² = H, R³ = H, iar R¹ are semnificația prezentată în tabel.

Pe virusul influența, activitate mai mare au compușii 1 și 2, iar pe virusul Coxsackie B4, compusul 4 este foarte activ.

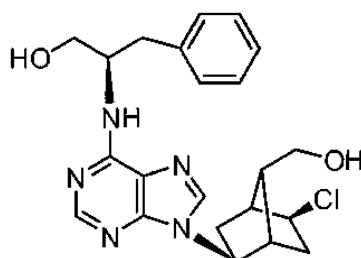
În continuare invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple de realizare, care, pentru o persoană cu cunoștințe în domeniu, nu pot limita în nici un fel invenția la aceste exemple. DMAP este 4-dimetilaminopiridina.

Procedeu general pentru sinteza analogilor carbocilici cu formula generala I

La 0,4 mmoli (125,3 mg) intermediar 6-cloropurinic II (R³ = H) se adaugă 0,8 mmoli amină, 3,5 mL etanol și 0,3 mL trietilamină, iar amestecul se agită la temperatura camerei până când reacția este terminată conform monitorizării prin CSS. Amestecul de reacție este neutralizat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, este concentrat la presiune redusă, iar produsul brut este purificat prin cromatografie rapidă sub presiune pe o coloană de silicagel (eluent: diclorometan-metanol, 9:1).

Exemplul 1

Sinteza {(1S, 2S, 4S, 5S, 7R)-2-Clor-5-[6-(2-(3-fenil-1-propanol)amino)-9H-purin-9-il]biciclo[2.2.1]heptan-7-il}metanol, 4.



RO 131479 B1

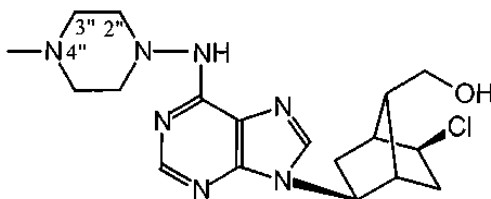
1 Amestecul de reacție a fost agitat 6 zile la temperatura camerei controlând sfârșitul
2 reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, $R_{f(II)} = 0,68$, $R_{f(4)} = 0,44$). Produsul brut a fost
3 purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent diclormetan-metanol, 9:1),
4 rezultând 148,2 mg (86,6%) produs pur 4 sub formă de spumă solidă, p.t. 83,2-87,5°C,
5 $[\alpha]_D = -72,18^\circ$ (1% in EtOH), IR: 3298brs, 2970m, 2878m, 1613vs, 1527w, 1472s, 1453m,
6 1405m, 1370m, 1335m, 1297m, 1234s, 1031m, 905w, 700w, 637w,

7 $^1\text{H-NMR}$ PMSO, δ , ppm, J Hz): 8,29 (s, 1H, H-8'), 8,17 (s, 1H, H-2'), 7,27-7,10 (m, 5H,
8 H-Ar), ~ 4,87 (brs, 1H, NH), 4,48 (t, 1H, OH, 5,2), 4,39 (dd, 1H, H-5, 4,7, 8,5), 4,19 (dd, 1H,
9 H-2, 4,1, 8,2), 3,75 (dd, 1H, H-8, 5,2, 11,0); 3,72 (dd, 1H, H-6", 5,2, 10,8), 3,67 (dd, 1H, H-8,
10 5,8, 11,0); 3,54 (m_{qv} , 1H, H-5", 5,2), 3,44 (m, 1H, H-5"), 2,94 (m, 2H, CH₂Ph), 2,57 (d, 1H,
11 H-4, 4,4), 2,47 (d, 1H, H-1, 4,1 in DMSO), 2,33-2,22 (m, 3H, H-7, H-3, H-6), 2,06 (dt, 1H, H-3,
12 4,7, 14,8), 2,01 (dd, 1H, H-6, 8,5, 14,0),

13 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 154,34 (Cq, C-6'); 152,08 (C-2'), 148,94 (C-4'),
14 139,48 (C-8'), 138,21 (C-4"), 129,04 (CH, C-2"), 128,03 (C-3"), 125,77 (C-4"), 119,43 (C-5'),
15 62,50 (C-5"), 59,96 (C-2), 58,43 (C-8), 55,70 (C-5), 53,20 (C-6"), 50,50 (C-7), 46,44 (C-1),
16 44,39 (C4), 37,93 (C-3), 36,37 (CH₂Ph, C-7"), 35,35 (C-6), MS for C₂₂H₂₆ClN₅O₂ - 427/429
17 (3/1): [M+1]: 428/430 (3/1). [294/296 (10,2/9,8), 270 (100, BP), 252 (11,3/15,7), 136
18 (31,9/48,8), 117 (11,9/4,7), 91 (8,3/11,1)].

19 Exemplul 2

20 Sinteza {(1S, 2S, 4S, 5S, 7R)-2-clor-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-9H-purin-9-il)
21 biciclo [2.2.1]heptan-7-il} metanol, 5.



29 Amestecul de reacție a fost agitat 48 h la temperatura camerei controlând sârșitul
30 reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, eluat de două ori, $R_{f(II)} = 0,78$, $R_{f(5)} = 0,11$).
31 Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent diclormetan-
32 metanol, 9:1), rezultând 127 mg (81%) produs pur sub formă de spumă, $[\alpha]_D = +26,9^\circ$ (1%
33 in EtOH), IR: 3339m, 3164m, 3031br, 2966m, 2561br, 2458w, 1612vs, 1574s, 1470s, 1399s,
34 1326m, 1311s, 1232s, 1043m, 981m, 880w, 850w, 794w, 641m.

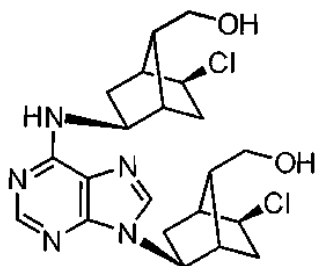
35 $^1\text{H-RMN}$ PMSO, δ , ppm, J Hz): 8,32 (s, 1H, H-8'), 8,22 (s, 1H, H-2'), 6,96 (1H, NH),
36 4,92 (s, 1H, OH), 4,41 (dd, 1H, H-5, 4,7, 8,2), 4,19 (dd, 1H, H-2, 3,6, 8,0), 3,74 (dd, 1H, H-8,
37 8,8, 11,3), 3,66 (dd, 1H, H-8, 5,8, 11,3), 2,93 (t, 4H, H-3", 4,7), 2,65 (br s, 4H, H-2"), 2,57 (d,
38 1H, H-4, 4,1), 2,47 (d, 1H, H-1, -4,7, in DMSO), 2,31-2,22 (m, 3H, H-3, H-6, H-7), 2,06 (dt,
39 1H, H-3, 4,7, 14,6), 2,01 (dd, 1H, H-6, 8,5, 13,7), 1,91 (CH₃N),

40 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 153,54 (C-6'), 152,11 (C-2'); 149,83 (C-4'), 138,72
41 (C-8'), 118,33 (C-5'), 59,99 (C-2), 58,37 (C-8), 55,71 (C-5), 53,96 (C-3"), 53,31 (C-2"), 50,51
42 (C-7), 46,48 (C-1), 44,71 (CH₃-N), 44,42 (C-4), 37,93 (C-3), 35,38 (C-6), MS for C₁₈H₂₆ClN₇O
43 = 391/393 (3/1): [M+1]: 392/394 (3/1). [294/296 (10,2/9,8), 270 (100, BP), 252 (11,3/15,7),
136 (31,9/48,8), 117 (11,9/4,7), 99 (100, BP), 72 (2,2/3,2)].

RO 131479 B1

Exemplul 3

Sinteza ((1*S*,2*S*,4*S*,5*S*,7*R*)-2-clor-5-((9-((1*S*,2*S*,4*S*,5*S*,7*R*)-5-clor-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9*H*-purin-6-il)amino)biciclo[2.2.1]heptan-7-yl)metanol, 6.



Amestecul de reacție [125,3 mg (0,4 mM) II, 70,3 mg (0,4 mM) amină I, 3,5 mL etanol, 0,3 mL trietilamină] a fost agitat 6 zile la temperatura camerei controlând sfârșitul reacției prin CSS (diclormetan-metanol, 9:1, $R_f^{(II)} = 0,78$, $R_f^{(6)} = 0,35$). S-a concentrat la sec sub vid, s-au adăugat 30 mL diclormetan și 20 mL apă, s-a agitat 1 h, precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat pe filtru cu apă și diclormetan, rezultând 128 mg (%) produs pur sub formă de pulbere cu $[\alpha]_D^{20} = +23,3^\circ$ (1% in EtOH), IR: 3293s, 3139w, 2977w, 1631vs, 1584w, 1475m, 1406m, 1376m, 1311m, 1245m, 1183w, 1040w, 1023s, 987w, 903m, 794m.

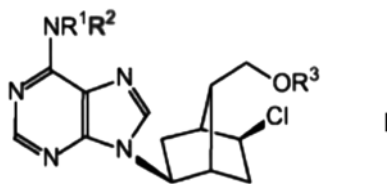
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 8,31 (s, 1H, H-8'), 8,21 (brs, 1H, H-2'), 7,69 (d, 1H, NH, 6,8) 4,50 (t, 1H, OH, 5,2), 4,43-4,37 (m, 2H, H-5, H-5), 4,19 (dd, 1H, H-2, 3,7, 7,5), 4,06 (dd, 1H, H-2, 3,7, 7,5), 3,90 (brs, 1H, OH), 3,78-3,60 (m, 4H, H-8), 2,65 (d, 1H, H-4, 4,4), 2,50 (brt, 1H, H-1), 2,47 (d, 1H, H-4,0), 2,40-2,20 (m, 6H, H-7, H-7', 2H-3, 2H-3'), 2,15 (dd, 1H, H-6, 8,1, 14,1), 2,09 (dd, 1H, H-6', 8,6, 14,1), 2,02, 1H, H-6', 4,9, 14,1), 1,97 (dt, 1H, H-6', 4,6, 14,1),

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, δ , ppm, J Hz): 153,82 (C-6'), 152,10 (C-2'), 149,01 (C4'), 138,25 (C-8'), 119,55 (C-5'), 60,78 (C-2), 59,97 (C-2), 58,82 (C-8), 58,44 (C-8), 55,69 (C-5), 52,07 (C-5), 50,52 (C-7), 49,71 (C-), A6A1 (C-1), 46,24 (C-), 44,39 (C-4), 44,06 (C-), 37,94 (2C-3), 36, 35 (C-), 35,41 (C-6) (Cu italic, atomii de carbon corespunzători din fragmentul biciclic din poziția 6 a adeninei), MS for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 = 451/453/455$ (10/6/1): $[\text{M}+1]$: 452/454/456 (10/6/1), [434/436/438 (12,7/15,1/12,6), 292/294/296 (57,8/42,5/62,0), 276/278/280 (26,6/99,2/23,5), 240 (12,5/24,5/32,7), 136 (100, BP)].

RO 131479 B1

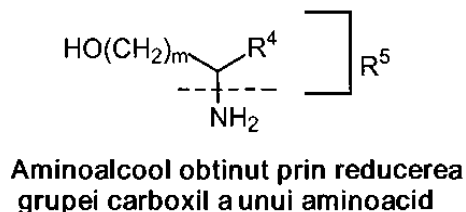
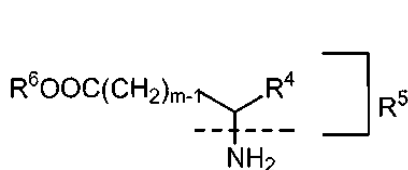
Revendicări

1. Derivați de nucleozide carbociclice optic active (+)-, (-)- sau racemice, cu formula generală I:



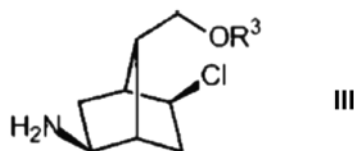
în care:

- R¹ este H sau un rest alchil linear sau ramificat cu 1 la 18 atomi de carbon, un radical alchil cu 1 la 3 atomi de carbon substituit cu un radical fenil nesubstituit sau substituit cu unul, doi sau trei substituenți ca de exemplu: fluor, clor, brom, iod, trifluormetil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, nitro, amino etc, un radical cyclic (cu excepția ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil) cu 3 la 7 atomi de carbon ce pot conține o dublă legătură endociclică sau exociclică, un radical piridinil (ne)substituit în o, m, p, pirol, pirazolil, triazolil, benzotiazolil, tiazolil, 2-(5-metilimidazolil), imidazolil, benzimidazolil, 5-(2-mercapto)-benzimidazolil, 5-(3,4-dimetilizoxazolil), indolil (ne)substituit, 4-chinaldinil, 5-izochinolinil, piperazină nesubstituită sau substituită în poziția 1 sau 2 cu o grupă metil, hidroxi, metoxi, etoxi, cian, halogen, trifluormetil, 4-hidroxi-ciclohexanolil (cis or trans), 4-metil-piperazinil-amino, adamantil, un radical R⁵ al unui ester de aminoacid sau al unui aminoalcool obținut prin reducerea grupei esterice a unui aminoacid:



în care:

- R⁴ este fragmentul corespunzător de aminoacid;
- R⁶ este un radical alchil linear sau ramificat cu unul la 10 atomi de carbon;
- m = 1 la 6
sau un radical aminic norbornanic III:



în care:

- R³ este H sau o grupă protectoare esterică, eterică, tritol sau silil-eterică.
- R² este identic cu R¹ sau diferit, sau R¹R² pot forma un ciclu de 3 la 6 atomi de carbon, sau

- R¹R²N este un atom de halogen sau o grupă eterică OR⁷,

în care:

- R⁷ este un radical alchil sau ramificat cu unul la 20 atomi de carbon.
- R², R³, R⁴, R⁵ și R⁶ au semnificația de mai sus, în formula I.

RO 131479 B1

2. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, care este {(1S,2S,4S,5S,7R)-2-Cloro-5-[6-(2-(3-fenil-1-propanol)amino)-9H-purin-9-il]biciclo[2.2.1]heptan-7-il}metanol, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este restul R⁵ al D-fenilalaninolului. 1
3 3
3. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, care este {(1S,2S,4S,5S,7R)-2-cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-9H-purin-9-il)biciclo[2.2.1]heptan-7-il}methanol, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este (4-metilpiperazin-1-il)amino. 5
7 7
4. Derivat de nucleozide carbociclice conform revendicării 1, care este ((1S,2S,4S,5S,7R)-2-cloro-5-((9-((1S,2S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9H-purin-6-il)amino)biciclo[2.2.1]heptan-7-il)methanol, în care R¹ și R³ sunt H, iar R² este (9-((1S,2S,4S,5S,7R)-5-cloro-7-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il), pentru utilizarea ca agenți antivirali și/sau antitumorali. 9
11 11
5. Procedeu de obținere a derivaților de nucleozide carbociclice I din intermediarii 6-cloropurinici II prin substituția atomului de clor purinic cu o amină primară R¹NH₂ sau secundară R¹R²NH, în care R¹ și R² au semnificația de la revendicarea 1, într-un solvent inert, ca de exemplu: dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamida, dicloretan, metanol, etanol, n-propanol sau isopropanol, n- sau i-butanol. În prezența unei baze terțiare, ca de exemplu: piridină, trietilamină, triisopropilamină, tributilamină, diisopropiletilamină, N-metilpirolidină. pentru neutralizarea acidului clorhidric format în reacție, în prezență de DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și 120°C. După prelucrarea amestecului de reacție, produsul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel, iar produsul pur este cristalizat dintr-un solvent. 13
15 15
17 17
19 19
21 21
6. Procedeu de obținerea a derivaților de nucleozide carbociclice I, (R¹R²N este o grupă eterică OR⁷), în care: 23
25 25
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ și R⁷ ca în revendicarea 1, prin reacția de alchilarea compușilor II cu un alcool R⁷OH, în prezența unui alcoxid alcalin, de preferat de litiu, sodiu sau potasiu, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux sau, pentru alcoolii superiori până la 110°C. 27

