

Изобретение относится к аналогам бензимидазолнуклеозида и их использованию в терапии, в частности, для лечения или профилактики вирусных инфекций, таких как вызываемые вирусами герпеса. Изобретение относится также к приготовлению аналогов нуклеозида и фармацевтических препаратов, содержащих их.

ДНК-вирусы, принадлежащие к группе герпесов, являются возбудителями наиболее распространенных вирусных заболеваний человека. Эта группа включает симплекс-вирусы герпеса типов 1 и 2 (СВГ), вирус опоясывающего лишая (ветряной оспы) (ВОЛ), вирус цитомегалии (ВЦМ), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), человеческий вирус герпеса типа 6 (ЧВГ-6) и человеческий вирус герпеса типа 7 (ЧВГ-7). СВГ-1 и СВГ-2 являются наиболее распространенными возбудителями инфекции у человека. Большинство этих вирусов способны существовать в нервных клетках носителя инфекции; заразившись угрожают повторяющиеся клинические проявления, способные вызвать тяжелое физическое и психологическое недомогание.

Характерной особенностью СВГ-инфекции часто является обширное изнуряющее поражение кожи, рта и/или гениталий. Первичное заражение может быть бессимптомным, хотя имеет тенденцию оказаться более тяжелым, чем в случаях, когда больной ранее подвергался заражению вирусом. Заражение глаз вирусом СВГ может привести к кератиту или катарактам, ставя тем самым под угрозу зрение. Заражение новорожденных, пациентов с ослабленным иммунитетом или проникновение инфекции в центральную нервную систему может оказаться смертельным.

Вирус опоясывающего лишая (ветряной оспы) (ВОЛ) представляет собой вирус герпеса, вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай. Ветряная оспа представляет собой первичное заболевание, возникающее при отсутствии иммунитета, и у маленьких детей протекающее слабо и сопровождающееся пузырьчатой сыпью и лихорадкой. Опоясывающий лишай или зостер представляет собой возвратное заболевание, поражающее взрослых, ранее заразившихся ВОЛ. Для клинической картины опоясывающего лишая характерны невралгия и пузырьчатая односторонняя сыпь, распространяющаяся в области иннервации кожи. Распространение воспаления может привести к параличу или судорогам. При поражении мозговых оболочек может наступить кома. ВОЛ представляет серьезную опасность для пациентов, принимающих иммунодепрессанты в связи с трансплантацией или злокачественной неоплазией, и создает серьезные осложнения у больных СПИД из-за того, что поражена их иммунная система.

Подобно тому, как это происходит с другими вирусами герпеса, заражение ВЦМ влечет пожизненное присутствие вируса в носителе. Врожденное заражение, вызываемое заражением матери в период беременности, может дать такие клинические явления, как смерть или серьезное заболевание (микроцефалию, гепатоспленомегалию, желтуху, умственную отсталость), ретинит, ведущий к слепоте, или отставание в развитии в более или менее тяжелой форме и восприимчивость к легочным или ушным заболеваниям. ВЦМ-инфекция у пациентов, у которых иммунная система ослаблена, например, из-за злокачественной опухоли, или в результате применения иммунодепрессантов после трансплантации, или при заражении вирусом иммунодефицита человека, может вызвать ретинит, пневмонию, желудочно-кишечные и нервные расстройства.

Основная болезнь, вызываемая вирусом Эпштейна-Барра, это острый или хронический инфекционный мононуклеоз (гандулярная лихорадка). Примерами других заболеваний, прямо или косвенно вызываемых ВЭБ, являются лимфопролиферативная болезнь, часто поражающая лиц с врожденным или приобретенным клеточным иммунодефицитом, Х-связанная лимфопролиферативная болезнь, поражающая, в основном, мальчиков, связанные с ВЭБ В-клеточные опухоли, болезнь Ходжкина, карцинома носоглотки, лимфома Бэркитта, неходжкинова β -клеточная лимфома, тимомы и оральная волосковая лейкоплакия. ВЭБ-инфекция была также обнаружена в связи с различными эпителиально-клеточными опухолями верхних и нижних дыхательных путей, включая легкие.

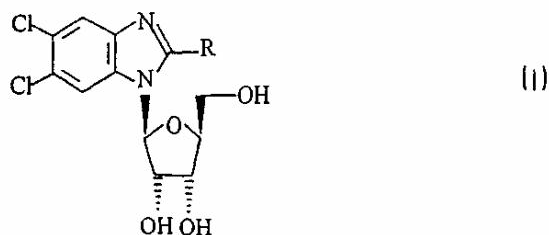
Было показано, что ЧВГ-6 является причиной *infantum subitum* у детей, и отторжения почки и интерстициальной пневмонии у пациентов, соответственно подвергшихся трансплантации почки или костного мозга, и может быть связан с другими заболеваниями. Имеются также свидетельства подавления роста стволовых клеток у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга. Этиология вызываемых ЧВГ-7 болезней не определена.

Вирус гепатита В (ВГВ) представляет собой патоген огромной важности. Этот вирус этиологически связан с первичной печеночно-клеточной карциномой и, как считается, является причиной 80% случаев рака печени в мире. Клинические явления при заражении ВГВ включают головную боль, лихорадку, недомогание, тошноту, рвоту, анорексию и желудочно-кишечные боли. Репликация вируса обычно остается под контролем иммунной системы, причем период выздоровления у человека длится недели или месяцы, но заражение может оказаться более тяжелым и привести к упорной хронической болезни печени, упомянутой выше.

В заявочных описаниях WO 92/07867 и WO 94/08456 приведены некоторые противовирусные аналоги полизамещенных бензимидазолнуклеозидов, включая аналоги β -D-рибофуранозилрибозида. В описании WO 93/18009 отмечены некоторые противовирусные аналоги бензимидазолнуклеозидов, в которых сахарный остаток замещен карбоциклической группой.

Теперь было установлено, что некоторые описанные ниже замещенные соединения бензимидазола могут быть использованы для лечения или профилактики определенных вирусных заболеваний.

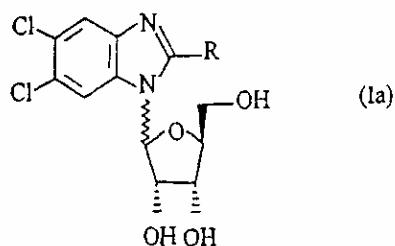
В качестве первого аспекта изобретения предложены новые соединения формулы (I):



в которой R - атом водорода или галогена, $-NR^1R^2$, где R^1 и R^2 , одинаковые или различные, независимо выбраны из группы, содержащей водород, C_{1-6} алкил, циан C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкил C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил,

C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, арил, арил C_{1-6} алкил, гетероциклический C_{1-6} алкил, $-COC_{1-6}$ алкил, или же R^1R^2 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 3,4,5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, и их фармацевтически приемлемые производные.

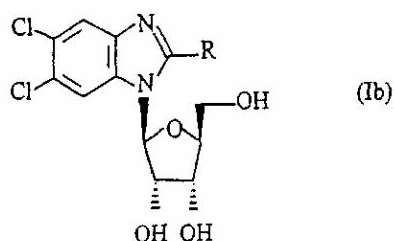
Другую подходящую группу соединений формулы (I) образуют соединения формулы (Ia)



в которой R - водород или $-NR^1R^2$, где R^1 и R^2 , одинаковые или различные, независимо выбраны из группы, содержащей водород, C_{1-6} алкил, циан C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, гало C_{1-6} алкил,

C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, арил, арил C_{1-6} алкил, гетероциклический C_{1-6} алкил, $-COC_{1-6}$ алкил (при условии, что R^1 и R^2 не являются оба водородом), или же R^1R^2 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 3,4,5 или 6-членное гетероциклическое кольцо) и их фармацевтически приемлемые производные.

Примерами соединений формулы (I) служат следующие β аномеры формулы (Ib)



в которой R - атом галогена или $-NR^1R^2$, где R^1 - водород, а R^2 , выбран из группы, содержащей C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил,

C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкил C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, арил, арилалкил, или R^1 и R^2 , которые могут быть одинаковыми или разными, оба являются C_{1-6} алкилом; или же R^1 и R^2 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 3,4,5 или 6-членное гетероциклическое кольцо и их фармацевтически приемлемые производные.

Альтернативно, соединениями формулы (Ib) могут быть такие, в которых R - атом галогена или моно C_{1-6} алкиламино-, моно(C_{1-6} гидроксигалкил)амино-, ди- C_{1-6} алкиламино-, C_{3-7} циклоалкиламино-, C_{1-6} алкил C_{3-7} циклоалкиламино-, C_{2-6} алкениламино-, C_{2-6} алкинил-амино-, ариламино-, арилалкиламино- группы или группа формулы $-N(CH_2)_n$, где n - 2,3,4 или 5 и их фармацевтически приемлемые производные.

Дальнейшими примерами соединений формулы (I) служат примеры 1-38, приведенные ниже.

Здесь термин "алкил" как группа или часть группы обозначает линейную или разветвленную цепную алкильную группу. Такие алкильные группы имеют предпочтительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 4, и, в частности, содержат метил, этил, пропил, изометил, трет-бутил. Под алкенильными группами понимают группы в E- или Z-форме или их смесь, которые могут быть разветвленными, если содержат не менее трех атомов углерода. Под галогенами имеются в виду хлор, бром, фтор и йод. Термин галоген C_{1-6} алкил обозначает алкильную группу, в которой один или более водородных атомов замещены галогеном и которая предпочтительно содержит одну, две или три галогенные группы. Примерами таких групп служат трифторметил и фторизопропил. Арил как группа или часть группы представляет собой фенил, произвольно замещенный одним или более заместителями, выбираемыми из группы соединений, содержащей C_{1-6} алкоксил (например, метоксил), нитро-, галогено- (например, хлор), amino-, карбокси- и гидроксиг- группы. Термином "гетероциклический" обозначено насыщенное или частично насыщенное (т.е. неароматическое) 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее один или более (например, от 1 до 4) гетероатомов, независимо выбираемых из группы, содержащей азот, кислород и серу. Примером таких групп служит пирролидин.

Изобретение охватывает каждый возможный альфа и бета аномер соединений формулы (I) и их физиологически функциональные производные, существенно очищенные от другого аномера, так что

содержание другого аномера не должно превышать примерно 5% по массе, предпочтительно не более примерно 2% по массе, в частности, менее 1%, а также смеси таких альфа и бета аномеров в любых пропорциях. Предпочтительны бета аномерные формы соединений формулы (I).

Предпочтительны такие соединения формулы (Ib), в которых R - $\text{-NR}^1\text{R}^2$, где R^1 - водород, а R^2 выбран из группы, содержащей C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и галоген C_{1-6} алкил и их фармацевтически приемлемые производные.

Особенно предпочтительны такие соединения формулы (Ib), в которых R - изопропиламин, изобутиламин, втор-бутиламин, циклопропиламин, цик-лопентиламин и 2-фтор-1-метилэтиламин и их фармацевтически приемлемые производные.

Соединениями формулы (I) бета конфигурации, представляющими особый интерес благодаря антивирусному действию, являются 2-циклопропиламин-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол, 5,6-дихлор-2-(2-фтор-1-метилэтиламин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол и 5,6-дихлор-2-изопропиламин-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол и их фармацевтически приемлемые производные.

Установлено, что 5,6-дихлор-2-изопропиламин-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол особенно эффективен при лечении цитомегаловирусных заболеваний.

Соединения формулы (I), включая соединения формул (Ia) и (Ib) и их фармацевтически приемлемые производные в дальнейшем именуется соединениями, соответствующими изобретению.

Под "фармацевтически приемлемым производным" мы понимаем любые фармацевтически или фармакологически приемлемые соль, эфир или соль такого эфира соединения, соответствующего изобретению, или любое соединение, которое, будучи введено реципиенту, способно образовывать (прямо или косвенно) соединение, соответствующее изобретению, или его метаболит или остаток, обладающие антивирусной активностью.

Предпочтительные эфиры соединений, соответствующих изобретению, независимо выбраны из следующих групп: (1) эфиры карбоновой кислоты, получаемые этерификацией 2'-, 3'- и/или 5'-гидроксильных групп, в которых некарбонильный компонент остатка карбоновой кислоты эфирной группировки произвольно выбраны из линейных или разветвленных алкилов (например, н-пропила, трет-бутила или н-бутила), алкоксиалкила (например, метоксиме-тила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиме-тила), арила (т.е. фенила, произвольно замещенного галогеном, C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкоксилем или аминогруппой); (2) эфиры сульфоновых кислот, такие, как алкил- или аралкилсульфонаты (например, метансульфонат); (3) эфиры аминокислот (например, L-валил или L-изолевкил); (4) Фосфонаты и (5) моно-, ди- или трифосфаты. Фосфаты могут быть далее этерифицированы, например, C-]2o спиртом или его реакционноспособным производным, или 2,3-ди(C₆₋₂₄)ацилглицеролом.

В таких эфирах, если не обусловлено иное, любой присутствующий алкильный компонент преимущественно содержит от 1 до 18 атомов углерода, в частности, от 1 до 6, более конкретно, от 1 до 4 атомов углерода. Любой циклоалкильный компонент таких эфиров содержит преимущественно от 3 до 6 атомов углерода. Любой ариловый компонент, присутствующий в таких эфирах, преимущественно имеет фенильную группу.

К предпочтительным эфирам карбоновых кислот, соответствующим изобретению, относятся ацетаты, ацетобутираты и валераты. Среди аминокислотных эфиров особенно предпочтителен L-валиновый эфир.

Любое упоминание любого из вышеописанных соединений подразумевает его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли органических карбоновых кислот, таких, как аскорбиновая, уксусная, лимонная, молочная, винная, яблочная, малеиновая, изэтионовая, лактобионовая, п-аминобензойная и янтарная кислоты; органические сульфоновые кислоты, такие, как метан-сульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая, и неорганические кислоты, такие, как соляная, серная, фосфорная, сульфамидная и пиррофосфорная.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть использованы в терапии. Однако фармацевтически неприемлемые соли и основания также могут найти применение, например, при приготовлении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Изобретение охватывает все соли, производные (и иные) от фармацевтически приемлемой кислоты или основания.

Предпочтительны соли соляной, серной, уксусной, янтарной, лимонной и аскорбиновой кислот.

Другим аспектом изобретения являются соединения, соответствующие изобретению, предназначенные для лечения или профилактики вирусных заболеваний, таких, как вирусный герпес. Было показано, что соединения, соответствующие изобретению, активны при цитомегаловирусных (ЦМВ) заболеваниях, хотя ранние результаты позволяют ожидать, что соединения, соответствующие изобретению, могут оказаться активными при использовании для лечения других вирусных заболеваний герпесом, таких, как СВГ 1 и 2, ЧВГ 6 и 7, ВОЛ, ВГВ и ВЭБ.

Другие вирусные заболевания, которые можно лечить в соответствии с изобретением, были рассмотрены в вводном разделе. Соединения, соответствующие изобретению особенно пригодны для лечения или профилактики заболевания ЦМВ и связанных с ним состояний. Примеры состояний, связанных с ЦМВ, поддающихся лечению согласно изобретению, приведены в вводной части.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предлагается способ лечения или предотвращения симптомов или последствий вирусного заболевания у животных, например, млекопитающих, в том числе человека, включающий лечение животного терапевтически эффективным количеством соединения, соответствующего изобретению. Изобретение также включает способ лечения или профилактики любого из вышеупомянутых заболеваний или состояний. В соответствии с одним из воплощений данного аспекта как одно из вирусных заболеваний рассматривается герпесное вирусное заболевание, такое, как ЦМВ, СВГ 1 и 2, ВОЛ, ВЭБ, ЧВГ 6 или 7. Еще один аспект изобретения включает способ лечения или предотвращения симптомов или последствий заболевания ВГВ.

Далее, в изобретении предлагается способ лечения рассмотренного во введении клинического состояния

у животных, например, млекопитающих, включая человека, который предусматривает лечение животного терапевтически эффективным количеством соединения, соответствующего изобретению. Изобретение также включает способ лечения или профилактики любого из вышеупомянутых заболеваний или состояний.

Еще одним аспектом изобретения является использование соединения, соответствующего изобретению, в производстве медикаментов для лечения или профилактики любого из вышеупомянутых вирусных заболеваний или состояний.

Для лечения упомянутых выше заболеваний и состояний вышеупомянутые соединения, соответствующие изобретению, и их фармацевтически приемлемые производные могут быть использованы в сочетании с другими терапевтическими средствами. В соответствии с изобретением комбинированная терапия включает введение, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемого производного и, по меньшей мере, одного другого фармацевтически активного ингредиента.

Активные ингредиенты и фармацевтически активные соединения можно вводить одновременно в том же или ином фармацевтическом составе или в любой последовательности. Количества активных ингредиентов и фармацевтически активных соединений и выбор времени их введения следует выбирать так, чтобы достичь желаемого комбинированного лечебного эффекта. При комбинированной терапии предпочтительно вводить одно соединение, соответствующее изобретению, и одно из веществ, перечисленных ниже.

Примерами таких вспомогательных терапевтических средств могут служить средства, эффективные при лечении вирусных заболеваний или связанных с ними состояний, такие, как (1 альфа, 2 бета, 3 альфа)-9-[2,3-бис(гидроксиметил)циклобутил]гуанин [(\pm)-BHCg, SQ-34514], оксетаноцин-С(3,4-бис-(гидроксиметил)-2-оксетанолил)гуанин, ациклические нуклеозиды (например, ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, пенцикловир), фосфонаты ациклических нуклеозидов (например, (S)-1-(3-гидрокси-2-фосфонил-метоксипропил)цитозин (ГФМЦ), ингибиторы рибонуклеотидной редуктазы, такие, как 2-ацетилпиримидин 5-[(2-хлоранилин)тиокарбонил]тиокарбонгидразон], 3'-ацидо-3'-деоксиугимидин, другие 2',3'-дидеоксинуклеозиды, такие, как 2',3'-дидеоксицитидин, 2',3'-дидеоксиаденозин и 2',3'-дидеоксиинозин, 2',3'-дидегидротимидин, ингибиторы протеазы, такие, как N-трет-бутил-дегидро-2-[2(R)-гидроксидеокси-4-фенил-3(S)]-[N-(2-хинолилкарбонил)-L-аспаргинил]бутил]-(4aS,8aS)-изохинолин-3(S)-карбоксамид (Ro 31-8959), аналоги оксатиоланнуклеозида, такие, как (-)-цис-1-(2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)-цитозин (ЗТС) или цис-1-(2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)-5-фторцитозин (FTC), 3'-деокси-3'-фтортимидин, 5-хлор-2',3'-дидеокси-3'-фторуридин, (-)-цис-4-[2-амин-6-(циклопропиламин)-9Н-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол, рибавирин, 9-[4-гидрокси-2-(гидроксиметил)бут-1-ил]-гуанин (H2G), тат ингибиторы, такие, как 7-хлор-5-(2-пиррил)-3Н-1,4-бензодиазепин-2(Н)-он (Ro5-3335), или 7-хлор-1,3-дигидро-5-(1Н-пиррол-2-ил)-3Н-бензодиазепин-2-амин (Ro24-7429), интерфероны, такие, как α -интерферон, ингибиторы почечных выделений, такие, как пробеницид, ингибиторы переноса нуклеозидов, такие, как дипиридамоил; пентоксифиллин, N-Ацетилцистеин (NAC), Проксистерин, α -трихосантин, фосфомоуравьиная кислота, а также иммуномодуляторы, такие, как интерлевкин II или тимозин, факторы колонностимуляции макрофага гранулоцитов, эритропоэтин, растворимый CD4 и его производные, полученные путем генной инженерии, или ингибиторы обратной транскриптазы, такие, как невирапин (BI-RG-587), ловирид (α -APA) и делавуридин (BNAР).

При комбинированной терапии более предпочтительно вводить один из вышеперечисленных препаратов и композицию соединений из предпочтительных или наиболее предпочтительных подгрупп соединений формулы (I), как описано выше. Наиболее предпочтительно при комбинированной терапии использовать один из вышеупомянутых препаратов совместно с одним из соединений формулы (I) перечисленных здесь.

Далее, изобретение включает использование соединений, соответствующих изобретению, при производстве медикаментов для одновременного или раздельного ввода, содержащих, по меньшей мере, одно иное терапевтическое средство из перечисленных выше.

Соединения, соответствующие изобретению, называемые здесь также активными ингредиентами, с терапевтическими целями можно вводить любым подходящим способом, включая оральные, ректальные, назальные, местные (включая введение сквозь кожу, подбородок и под язык), вагинальные и парентеральные (включая введение подкожно, внутримышечно, внутривенно и в кожу). Целесообразно выбирать предпочтительный способ в зависимости от состояния и возраста пациента, вида заболевания и выбранного активного ингредиента.

В общем случае доза для каждого из вышеупомянутых состояний должна быть в пределах от 0,01 до 250 мг на кг массы тела реципиента (т.е. человека) в день, предпочтительно от 0,1 до 100 мг, более предпочтительно от 0,5 до 30 мг, в частности, от 1 до 20 мг на кг массы тела в день. (Если не обусловлено иное, все массы активного ингредиента вычисляют для соединения основной формулы (I); для солей и эфиров этого соединения массы следует увеличивать в соответствующей пропорции). Желаемую дозу предпочтительно разбить на две, три, четыре, пять, шесть или более поддоз, вводимых через соответствующие интервалы в течение дня. В некоторых случаях желаемую дозу можно вводить не каждый день. Эти поддозы можно вводить в виде единиц дозирования, например, содержащих от 10 до 1000 мг, предпочтительно от 20 до 500 мг, и наиболее предпочтительно от 100 до 400 мг активного ингредиента на комплект единиц дозирования.

В идеальном случае активный ингредиент следует вводить так, чтобы достичь его максимальной концентрации в плазме в пределах примерно от 0,025 до 100 мкМ, предпочтительно примерно от 0,1 до 70 мкМ, наиболее предпочтительно примерно от 0,25 до 50 мкМ. Этого можно достичь, например, внутривенной инъекцией 0,1-5%-го раствора активного ингредиента, при желании солевого, или при оральном введении в виде болюсов, содержащих примерно от 0,1 до 250 мг/кг активного ингредиента. Желаемый уровень в крови можно поддерживать непрерывным вливанием, получая таким образом примерно от 0,01 до 5,0 мг/кг/час, или разовыми вливаниями, содержащими активный ингредиент в количестве примерно от 0,4 до 15 мг/кг.

Хотя активный ингредиент можно вводит одиночно, его предпочтительно сформировать как

фармацевтический состав. Составы, соответствующие изобретению, содержат, по меньшей мере, один активный ингредиент, определенный выше, вместе с одним или более приемлемыми его носителями и, при желании, с другими терапевтическими препаратами. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. В число составов входят пригодные для орального, ректального, назального, местного (включая черезкожное, подбородочное и подъязычное), вагинального, парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное и внутривитреальное) введения. Составы удобно готовить в виде единиц дозировки любыми способами, применяемыми в фармакологии. Эти способы включают стадию ассоциирования активного ингредиента с носителем, который представляет один или более вспомогательных ингредиентов. Обычно составы готовят путем однородного и тесного ассоциирования активного ингредиента с жидким носителем или тонкодисперсным твердым носителем или обоими с последующей формовкой.

Изобретение далее включает фармацевтические составы, как они определены выше, в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное и, по меньшей мере, один иной фармацевтический препарат представлены по отдельности и в виде набора составных частей.

Композиции для чрезкожного введения могут быть представлены в виде отдельных накладок, приспособленных для длительного тесного контакта с эпидермисом реципиента. Такие накладки содержат активное соединение 1) в виде произвольно буферированного водного раствора, или 2) растворенным и/или диспергированным в кле, или 3) диспергированным в полимере. Подходящая концентрация активного вещества составляет примерно от 1 до 25%, предпочтительно примерно от 3 до 15%. Следует отметить возможность введения активного соединения с накладки электропереносом или ионофорезом, как это в общей форме описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Композиции для орального введения могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких, как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, содержащих каждая определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в воде или иной жидкости или в виде водомасляной или масловодяной жидкой эмульсии. Активный ингредиент может быть также в виде болюса, сиропа или пасты.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формовкой, при желании, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки изготавливают прессованием в соответствующей установке активного ингредиента в сыпучем виде, например, в виде порошка или гранул, при желании, в смеси со связующим веществом (например, повидоном, желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), лубрикантом, инертным разбавителем, консервантом, дезинтегрантом (например, крахмальным гликолатом натрия, структурированным повидоном, структурированной натрийкарбоксиметилцеллюлозой), поверхностно-активным или диспергирующим реагентом). Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в соответствующей установке смеси порошкообразного соединения с инертным жидким разбавителем. Таблетка может, при желании, иметь покрытие или надрезы; ее состав подбирают так, чтобы после приема обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя для этого гидроксипропилметилцеллюлозу в различной пропорции, добиваясь этим нужного режима высвобождения. При желании, таблетки могут быть снабжены брюшным покрытием, обеспечивающим высвобождение в кишечнике, а не в желудке.

Составы, предназначенные для местного введения во рту, включают лепешки, содержащие активный ингредиент с корригентом, обычно сахарозой с аравийской камедью или трагакантом, пастилки с активным ингредиентом в инертной основе, такой, как желатин с глицерином или сахароза с аравийской камедью, и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент с подходящим жидким носителем.

Составы для ректального введения могут быть в виде суппозитория на подходящей основе, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Составы для вагинального могут быть изготовлены в виде pessaries, тампонов, кремов, желе, паст, пены или спринцеваний, содержащих, помимо активного ингредиента, носители, применяемые в таких случаях.

Фармацевтические составы для ректального введения с твердым носителем наиболее предпочтительно изготавливать в виде дозированных суппозиториях. В качестве носителя можно использовать масло какао или другие вещества, обычно используемые для этой цели. Необходимую форму суппозитория можно придать путем формования смеси активного ингредиента с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатический фактор и растворенные вещества, делающие состав изотоничным по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие и сгущающие добавки. Составы могут быть представлены в единичных дозах или многодозных запечатанных упаковках, например, ампулах или флаконах, и их можно хранить лиофилизированными, добавляя стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций непосредственно перед использованием.

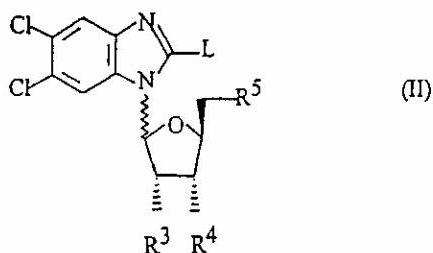
Растворы и суспензии для внутримышечных инъекций могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, подобных описанным выше.

Предпочтительная дозировка составов должна обеспечивать наличие в нем дневной дозы или единицы или дневной поддозы (как это было описано выше) активного ингредиента.

Очевидно, что, помимо активных ингредиентов, указанных выше, составы, соответствующие изобретению, могут содержать другие обычно применяемые препараты, соответствующие данному составу, например, составы для орального введения могут содержать такие добавки, как корригирующие и придающие сладость и густоту.

Далее, изобретение включает следующие способы приготовления соединений формулы (I) и их производных:

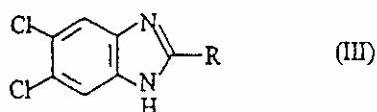
(A) реакцию соединения формулы (II)



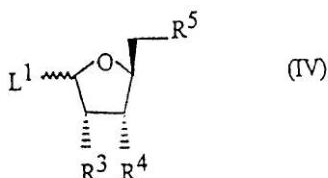
в которой L - водород, а каждый из R^3, R^4 и R^5 представляет гидроксильную или защищенную гидроксильную группу с подходящим галогенизатором, таким, как N-бромсукцинамид, или

L - подходящий отщепляемый атом или группа, например, атом галогена, такого, как бром, или группа, такая, как орстано- (например, алкил) суль-фоновая, или орстано- (например, алкил или аралкил) сульфатная, такие, как метилсульфоновая (MeS(O)_2), метилсульфонатная ($\text{MeS(O)}_2\text{O}$) или тозилатная ($4\text{-MePhS(O)}_2\text{O}$) группа, а R^3, R^4 и R^5 идентичны определенным выше с амином формулы $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ (где R^1 и R^2 идентичны определенным ранее), или

(Б) реакция соединения формулы (III)



где R идентичен определенному ранее, с соединением формулы (IV)



в которой каждый из R^3, R^4 и R^5 - гидроксильная или защищенная гидроксильная группа, а L^1 - подходящая отщепляемая группа в α - или β -позиции, например, галоген (например, фтор, хлор или бром), алкил- или арилтио (например, фенилтио), или арил или алифатическая эфирная группа, такая, как бензоат или ацетат;

после этого или одновременно с этим возможно выполнение следующих дополнительных действий в любом желаемом порядке:

- (i) удаление любых оставшихся защитных групп;
- (ii) превращение соединения формулы (I) или его защищенной формы в последующее соединение формулы (I) или его защищенную форму;
- (iii) превращение соединения формулы (I) или его защищенной формы в фармацевтически приемлемое производное формулы (I) или его защищенную форму;
- (iv) превращение фармацевтически приемлемого производного соединения формулы (I) или его защищенной формы в соединение формулы (I) или его защищенную форму;
- (v) превращение фармацевтически приемлемого производного соединения формулы (I) или его защищенной формы в другое фармацевтически приемлемое производное соединения формулы (I) или его защищенную форму;
- (vi) отделение во всех случаях, когда это необходимо, альфа и бета аномеров соединения формулы (I) или его защищенных производных или фармацевтически приемлемых производных соединения формулы (I).

Способ А удобно использовать для приготовления соединения формулы (I), когда R - галоген; при этом Такие соединения можно получать введением в реакцию соединения формулы (II), в которой L - водород, а R^3, R^4 и R^5 - защищенные гидроксильные группы, предпочтительно OC(O)CH_3 , с галогенизатором. Галогенизацию можно проводить обычным способом, например, бромированием с использованием такого броминатора, как N-бромсукцинимид (NBS) в апротонном растворителе, таком, как тетрагидрофуран или, предпочтительно, в 1,4 диоксане, подогретом до 60-100°C, предпочтительно 100°C.

Соединения формулы (I), в которых R - $\text{-NR}^1\text{R}^2$ (где R^1 и R^2 идентичны определенным выше) преимущественно получают из соединений формулы (II), в которых L - атом галогена, такого, как бром или хлор, реакцией с амином $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ (где R^1 и R^2 идентичны определенным выше). Реакция преимущественно проводят при повышенной температуре, например, 70-80°C в органическом растворителе, таком, как этанол или диметилсульфоксид.

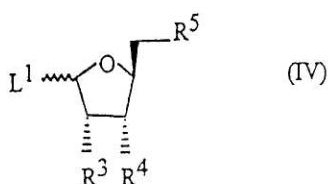
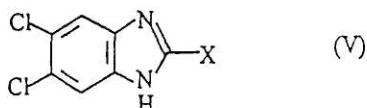
Защитная группа может быть удалена обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Соединения формулы (II), в которых каждый из R^3, R^4 и R^5 представляет гидроксильную группу, могут быть приготовлены, например, из соответствующего соединения формулы (II), в котором каждый из R^3, R^4 и R^5 представляет защищенную гидроксильную группу. Для R^3, R^4 и R^5 могут быть использованы обычные защитные группы. Преимущественно могут быть использованы эфирные группы, подобные описанным выше эфирам в отношении соединений формулы (I). Эти защитные группы можно удалить либо обычными способами, как, например, с использованием карбоната натрия в метаноле, либо используя ферменты, например, ферменты печени свиньи. С другой стороны, R^3, R^4 и R^5 могут иметь силильные защитные группы, такие, как трет-бутилдифениловые, трет-бутилдиметилвые, триизопропилсилильные группы, которые

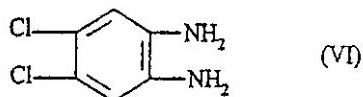
могут быть удалены путем использования подходящего источника фтора, например, HF/Пиридина, $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ или Et_4NF или циклического ацетала или кетала, такого, как бензилидиновая или изопропилидиновая группы, которые могут быть удалены в кислотной среде, с использованием, например, тозилловой кислоты и метанола.

С другой Стороны, соединение формулы (II), где R^3, R^4 и R^5 - защищенные гидроксильные группы, может быть введено в реакцию с реагентом при таких условиях, что отщепляемая группа L будет преобразована в желаемую группу R одновременно с удалением защитной группы. Примерами таких реагентов могут служить циклопропиламин и другие первичные и вторичные амины при условии, что они достаточно нуклеофильны и не являются стерически заторможенными.

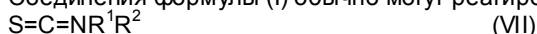
Соединения формулы (I) и соединения формулы (II), в которых R и L определены выше, могут быть приготовлены с помощью реакции соединения формулы (V) (где X эквивалентно R или L, определенным выше) с соединением формулы (IV) (где каждый из R^3, R^4 и R^5 - гидроксильная группа или защищенная гидроксильная группа, а L^1 определен выше).



соединения формулы (VI) с реагентом или реагентами, способными циклизировать диамин в бензимидазол.



Соединения формулы (I) обычно могут реагировать с изотиоцианатом формулы (VII):



в которой R^1 и R^2 идентичны определенным выше.

Реакция может быть осуществлена в присутствии карбодиимида, такого, как дициклогексилкарбодиимид или 1-циклогексил-3-(2-морфолинэтил)карбодиимид мето-п-толуол-сульфонат обычно в присутствии апротонного ароматического растворителя, такого, как толуол и, что наиболее предпочтительно, пиридин, при повышенной температуре, предпочтительно, 75-150°C.

Соединения формулы (V), в которой X - водород, могут быть куплены, или приготовлены реакцией соединения формулы (VI) с формамидином в водно-кислотной среде при температуре от комнатной до 80°C.

Соединения формул (VI) и (VII) могут быть приготовлены способами, хорошо известными специалистам и описанными в литературе, или куплены.

Эфиры, соответствующие изобретению, могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в этой области, например, соединение формулы (I) может быть превращено в фармацевтически приемлемый эфир реакцией с подходящим этерификатором, например, галогенангидридом или ангидридом подходящей кислоты..

Соединение формулы (I) может быть превращено в соответствующий фармацевтически приемлемый эфир формулы (I) реакцией с алкилирующим реагентом обычным способом.

Реакцию между соединениями (IV) и (V) можно осуществить, используя кислоту Льюиса, такую, как, например, триметилсилилтрифлат, тетрахлорид олова или трифторид бора, причем предпочтителен первый. Реакцию обычно проводят в апротонном растворителе при повышенной температуре, например, в ацетонитриле при 15-30°C или 1,2-дихлорэтаноле при 70-90°C.

Для описанной выше процедуры соединения формулы (V) с целью улучшения растворимости преимущественно триметилсилилируют в позиции N1, обрабатывая, например, триметилсилилхлоридом, гексаметилдизилазаном или, наиболее предпочтительно, N,O-бис-триметилсилацетамидом (BSA). Такая силилация может быть проведена в растворителе, в качестве которого предпочтительны 1,2-дихлорэтан или ацетонитрил, предпочтительно при 70-80°C. По завершении реакции силилации можно добавить кислоту Льюиса с последующим добавлением соединения формулы (IV).

Соединения формулы (IV) могут быть приготовлены способами, хорошо известными специалистам в этой области, например, способом, аналогичным применяемому для производных D-рибозы, или способами, известными из литературы, например, описанными в работе Acton et al. J. Am. Chem. Soc, 1964, 86, 5352. Предпочтительным соединением формулы (IV) является такое, в котором $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ и L^1 представляет каждую группу $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$. Это соединение может быть также приготовлено способом, аналогичным разработанному для D-рибозы (R.D.Guthrie and S.C.Smith, Chemistry and Industry, 1968, pp.547-548) преимущественно с последующей рекристаллизацией из этанола.

Соединения формулы (V), в которых X - L или группа $-\text{NR}^1\text{R}^2$ (где L, R^1 и R^2 идентичны определенным выше), могут быть получены, следуя способу, приведенному в описании PCT WO92/07867, включенному сюда ссылкой.

С другой стороны соединения формулы (V), в которой X-R, а R- -NR¹R², где R¹ и R² идентичны определенным выше, можно получить реакцией.

Соединения формулы (I), включая их эфиры, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли обычными способами, например, путем обработки подходящей кислотой. Эфир или соль эфира формулы (I) можно превратить в исходное соединение, например, гидролизом.

Альфа и бета аномеры могут быть разделены и выделены в чистом виде с помощью хроматографии на силикагеле, с использованием одиночного растворителя или комбинации растворителей, такой, как метанол-дихлорметан в пропорции 1:20.

Далее, изобретение включает соединения формулы (II), как они определены выше, как новые промежуточные соединения. Предпочтительные соединения формулы (II) включают такие, в которых L - атом водорода или галогена, предпочтительно хлора или брома, а R³, R⁴ и R⁵ - гидроксильная или защищенная гидроксильная группы, предпочтительно, ОС(О)СН₃.

Особенно предпочтительными соединениями формулы (II) являются 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол и 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

Изобретение включает также промежуточные соединения формулы (V), в которой X-R, а R- группа - NR¹R², где R¹ и R² идентичны определенным выше при условии, что R¹ и R² не являются оба водородом или метилом.

Нижеследующие примеры предназначены только для иллюстрации, и ни в какой мере не ограничивают рамок изобретения. Термин "активный ингредиент", используемый в фармацевтических примерах означает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное. Этот термин включает также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное в комбинации с одним или более терапевтическими агентами.

Пример 1. 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

2-бром-5,6-дихлорбензимидазол (1,0г, 3,8ммоль) и ацетонитрил (Aldrich Sure Seal, 25мл) были смешаны и выдержаны с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1ч. Раствор был охлажден до комнатной температуры и в него был добавлен триметилсилилтрифлат (Aldrich, 1,5мл, 7,6ммоль). Через 15мин. был добавлена твердая 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-L-рибофураноза (1,2г, 3,8ммоль), полученная способом Гатри-Смита (Chemistry and industry, 1968, pp. 547-548), за исключением того, что в качестве сырья использована L-рибоза. Раствор перемешивали в азотной атмосфере при комнатной температуре в течение 18ч., затем влили в 10%-й водный бикарбонат натрия (100мл) и экстрагирован дихлорметаном (2x150мл). Органические слои были высушены безводным сульфатом магния, отфильтрованы и выпарены. Твердый остаток был очищен на силикагелевой колонке (5x20см, 230-400меш) смесью ацетона и СН₂Cl₂ (пропорция 1:30), в результате чего был получен 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (1,2г, 2,2ммоль, 60%); t° плавления 142°C; [α]²⁰_D=(+87,4 (с=0,5 ДМФА); УФ₁_{max}(ε): рН = 7,0: 298нм (7.600), 289 (7.400), 254 (8.800); 0,1 N NaOH: 298нм (7.600), 289 (7.400), 256 (7.300); МС(ЭИ): м/з (относительная интенсивность) 524 (0,15, М⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,08 (s, 1H, Ar-H), 8,01 (s, 1H, Ar-H), 6,22 (d, 1H, H-1', J=7,1 Гц), 5,56 (dd, 1H, H-2', J=7,1 Гц, J=7,2 Гц), 5,45 (dd, 1H, H-3', J=7,2 Гц, J=4,5 Гц), 4,55-4,47 (m, 2H, H-4' и 5'), 4,37 (d, 1H, H-5'), J=9,7 Гц), 2,15 (s, 3H, OAc), 2,14 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc).

Анал. вычисл. для C₁₈H₁₇N₂O₇Cl₂Br: C-41,25; H-3,27; N-5,34. Получено: C-41,16; H-3,39; N-5,20.

Кроме того, было получено небольшое количество альфа аномера (2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-α-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол) (0,11г, 0,22ммоль, 6%); t° плавления <65°C; [α]²⁰_D=(-)206,8 (с = 0,5 ДМФА); МС(АП+): м/з (относительная интенсивность) 524 (0,15, М⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,95 (s, 1H, Ar-H), 7,91 (s, 1H, Ar-H), 6,66 (d, 1H, H-1', J=4,2 Гц), 5,68 (t, 1H, H-2', J=4,6 Гц), 5,52 (t, 1H, H-3', J=5,9 Гц), 4,87-4,81 (m, 1H, H-4'), 4,37-4,24 (t, 1H, H-5'), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,51 (s, 3H, OAc).

Анал. вычисл. для C₁₈H₁₇N₂O₇Cl₂Br: C-41,25; H-3,27; N-5,34. Получено: C-41,39; H-3,35; N-5,29.

Пример 2. 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

Карбонат натрия (0,28г, 2,65ммоль) и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (1,39г, 2,65ммоль) были смешаны с 4мл воды, 20г метанола и 20г этанола с перемешиванием при комнатной температуре в течение 1,5ч. Была добавлена уксусная кислота (0,3мл, 5,3ммоль), и суспензия была концентрирована до получения твердого вещества. Очистка остатка смесью этанол-CH₂Cl₂ (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5x20см, 230-400меш) дала 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол в виде белого аморфного твердого вещества (0,79г, 2,0ммоль, 75%); t° плавления 169°C; [α]²⁰_D=(+105 (с=0,5 ДМФА); УФ₁_{max}(ε): рН=7,0: 298 нм (6.700), 289 (6.500), 255 (6.900); 0,1 N NaOH: 298нм (6.700), 289 (5.400), 256 (6.700); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 399 (М+1); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,57 (s, 1H, Ar-H), 7,96 (s, 1H, Ar-H), 5,89 (d, J=7,9 Гц, H-1'), 5,48 (d, 1H, OH, J=6,3 Гц), 5,48 (d, 1H, OH, J=6,3 Гц), 5,42 (t, 1H, OH, J=4,5 Гц), 5,29 (d, 1H, OH, J=4,2 Гц), 4,43 (кажущееся dd, 1H, H-2', J=13,3 Гц, J=6,1 Гц), 4,14 (кажущееся t, 1H, H-3'), J=4,3 Гц), 4,01 (кажущееся d, 1H, H-4', J=1,7 Гц), 3,77-3,63 (m, 2H, H-5').

Анал. вычисл. для C₁₂H₁₁N₂O₄Cl₂Br 0,20СН₂O: C-36,57; H-3,02; N-6,88. Получено: C-36,68; H-2,85; N-7,05.

Пример 3. 2-Циклопропиламин-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

5мл циклопропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,1г, 0,25ммоль) были смешаны с 5мл абсолютного этанола с перемешиванием при 75°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20) на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш) и в результате было получено 0,073г вещества. Полученный продукт был подвергнут дальнейшей очистке смесью метанол-этилацетат-гексаны (пропорция 1:5:5) на второй силикагелевой колонке (2,5x10см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (0,051г, 0,14ммоль, 55%); t° плавления 228-230°C(dec); [α]²⁰_D=(-)17,4 (с=0,5 Этанол, абс); УФ₁_{max}(ε): рН 7,0: 303нм (10.400), 274 (1.700), 259 (9.100); 0,1 N NaOH: 304нм (10.700), 295 (1.900), 259 (8.800); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 374 (13.2.М+1); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,6 (s, 1H, Ar-H), 7,42 (s, 1H, Ar-H), 5,71 (d, 1H, J=7,6 Гц, H-1'), 5,65 (t, 1H, OH, J=4,3 Гц), 5,25-5,21 (t, 2H, OH), 4,22 (кажущееся dd, 1H, H-2', J=13,4

Гц, J=7,6 Гц), 4,02 (кажущееся t,1H,H-3', J=7,1 Гц), 3,95 (s,1H,H-4'), 3,67-3,62 (m,2H,H-5'), 2,78-2,74 (t,1H,циклопропил-CH), 0,67 (d,2H, J=7,1 Гц,циклопропил-CH₂), 0,53-0,47 (m,2H,циклопропил-CH₂).

Анал. вычисл. для C₁₅H₁₆N₃O₄Cl₂·0,50C₄H₈O₂·0,15C₆H₁₄: C-49,98; H-5,18; N-9,77. Получено: C-49,86; H-5,18; N-9,80.

Пример 4. 2-Аллиламин-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

5мл аллиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,60г, 1,14ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 75°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5x20см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (0,325г, 0,87ммоль, 76%); t° плавления 220°C(dec); [α]²⁰_D=(-)16,0 (с=0,5 ДМФ); УФ1_{max}(ε): pH 7,0: 303нм (10.200), 275 (2.000), 259 (9.900); 0,1N NaOH: 304нм (11.300), 275 (2.000), 259 (9.200); МС(СИ): m/z (относительная интенсивность) 374 (100,М+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,66 (s,1H,Ar-H), 7,35 (s,1H,Ar-H), 5,98-5,85 (m,1H,CH=CH₂), 5,76 (d,1H, J=7,6 Гц, H-Г), 5,62 (t,1H,OH, J=4,3 Гц), 5,28 (d,1H,OH, J=7,6 Гц), 5,23 (d,1H,OH, J=4,2 Гц), 5,16 (d,1H,CH=CH₂, J=18,6 Гц), 5,05 (d,1H,CH=CH₂, J=10,2 Гц), 4,30 (кажущееся dd,1 H,H-2', J=13,1 Гц, J=7,6 Гц), 4,06 (кажущееся t,1H,H-3', J=5,6 Гц), 3,97 (br.s,1H,H-4',CH₂CH=CH₂), 3,71-3,60 (m,2H,H-5').

Анал. вычисл. для C₁₅H₁₇N₃O₄Cl₂·0,30H₂O: C-47,46; H-4,67; N-11,07. Получено: C-47,50; H-4,68; N-11,02.

Пример 5. 5,6-дихлор-2-(изопропиламин)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

10мл изопропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (1,0г, 1,9ммоль) были смешаны с 20мл абсолютного этанола с перемешиванием при 75°C в течение 48ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20) на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш), в результате чего было получено вещество, загрязненное небольшим количеством примеси с более высоким R_f. Оно было повторно очищено смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:25) на хроматофоре, оборудованном 2мм силикагелевым ротором, в результате было получено твердое белое вещество (0,43г, 1,15ммоль, 60%); [α]²⁰_D=(-)22,4 (с=0,5 ДМФ); УФ1_{max}(ε): pH 7,0: 304нм (9.500), 275 (1.800), 260 (8.100); 0,1 N NaOH: 304нм (9.900), 275 (1.900), 260 (8.100); МС(СИ): m/z (относительная интенсивность) 376 (100,М+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,59 (s,1H,Ar-H), 7,35 (s,1H,Ar-H), 6,90 (d,1H,NH, J=7,8 Гц), 5,73 (d,1H,H-1', J=6,5 Гц), 5,62 (t,1H,OH, J=4,2Гц), 5,27-5,23(m,2H,OH), 4,27 (кажущееся dd,1H, J=13,4 Гц, J=7,6 Гц), 4,11-3,99 (m,2H), 3,97 (br.s,1H), 3,72-3,61 (m,2H,H-5'), 1,18 (d,6H,CH(CH₃)₂, J=6,6 Гц).

Анал. вычисл. для C₁₅H₁₉N₃O₄Cl₂·1,00H₂O: C-45,7; H-5,37; N-10,66. Получено: C-45,75; H-4,98; N-10,50.

Пример 6. 2-(Циклопентиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

5мл циклопентиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 70°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью этанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (0,27г, 0,68ммоль, 59%); t° плавления 140°C; [α]²⁰_D=(-)24,0 (с=0,5 ДМФ); УФ1_{max}(ε): pH 7,0: 305нм (12.700), 275 (2.000), 259 (9.900); 0,1 N NaOH: 304нм (11.300), 276 (2.400), 260 (10.600); МС(СИ): m/z (относительная интенсивность) 402 (100,М+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,60 (s,1H,Ar-H), 7,36 (s,1H,Ar-H), 6,91 (d,1H,NH, J=6,8 Гц), 5,74 (d,1H,H-1', J=7,6 Гц), 5,61 (t,1H,OH, J=4,2 Гц), 5,26 (d,1H,OH, J=8,1 Гц), 5,23 (d,1H,OH, J=5,5 Гц), 4,30-4,14 (m,2H,NHCH₂H-2'), 4,05 (кажущееся t,1H,H-3', J=4,9 Гц), 3,96 (br.s,1H,H-4'), 3,72-3,59 (m,2H,H-5'), 1,91 (br.s,2H,CH₂), 1,66(br.s,2H,CH₂), 1,52 (br.s,4H,CH₂).

Анал. вычисл. для C₁₇H₂₁N₃O₄Cl₂·0,2H₂O: C-50,31; H-5,31; N-10,38. Получено: C-50,13; H-5,31; N-10,05.

Пример 7. 2-(Бензиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

10мл бензиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (1,0г, 1,9ммоль) были смешаны с 20мл абсолютного этанола с перемешиванием при 70°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью этанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш). Сырой продукт содержал бензиламин. Он был далее подвергнут очистке смесью ацетон-гексан (пропорция 3:7) на второй силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш), в результате чего было получено вещество с небольшим количеством примеси. Для окончательной очистки была использована третья силикагелевая колонка, идентичная второй; в результате чего было получено белое твердое вещество (0,26г, 0,62ммоль, 32%); t° плавления 123°C; [α]²⁰_D=(-)4,6 (с=0,5 ДМФ); УФ1_{max}(ε): pH 7,0: 304нм (10.600), 276 (1.800), 260 (9.600); 0,1N NaOH: 305нм (10.500), 276 (1.500), 260 (8.500); МС(СИ): m/z (относительная интенсивность) 424 (100,М+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,78 (t,1H, J=5,9 Гц, NH), 7,68 (s,1H,Ar-H), 7,34 (s,1H,Ar-H), 7,34-7,18 (m,5H,Ar-H), 5,80 (d,1H,H-1', J=7,6 Гц), 5,67 (t,1H,OH, J=4,1 Гц), 5,25 (d,1H,OH, J=4,6 Гц), 4,55 (d,2H,PhCH₂, J=5,7 Гц), 4,34 (кажущееся dd,1H,H-2', J=13,1, J=7,4 Гц), 4,08 (кажущееся t,1H,H-3', J=3,8 Гц), 4,00 (br.s,1H,H-4'), 3,73-3,61 (m,1H,H-4').

Анал. вычисл. для C₁₉H₁₉N₃O₄Cl₂·0,10H₂O: C-53,56; H-4,54; N-9,86. Получено: C-53,23; H-4,62; N-9,71.

Пример 8. 2-Азетидин-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

1г Азетидина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 75°C в течение 72ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20) на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (0,35г, 0,93ммоль, 82%); t° плавления 244-245°C; [α]²⁰_D=(+)69,6 (с=0,5 ДМФ); УФ1_{max}(ε): pH 7,0: 305 нм (9.900), 275 (1.500), 260 (9.800); 0,1 N NaOH: 305нм (9.800), 276 (1.600), 260 (7.800); МС(СИ): m/z (относительная интенсивность) 376 (100,М+1); ¹H ЯМР (ЯМСО-d₆) δ 8,60 (s,1H,Ar-H), 7,49 (s,1H,Ar-H), 5,43 (d,1H,H-1', J=7,6 Гц), 5,33 (d,1H,OH, J=6,6 Гц), 5,26 (t,1H,OH, J=4,7 Гц), 5,13 (d,1H,OH, J=4,7 Гц), 4,17 (t,4H,CH₂, J=7,6 Гц), 4,07 (кажущееся t,1H,H-3', J=6,1 Гц), 3,88 (d,1H,H-4', J=2,4 Гц), 3,64 (br.s,2H,H-5'), 2,39-2,29 (m,2H,CH₂).

Анал. вычисл. для C₁₅H₁₇N₃O₄Cl₂·0,2H₂O: C-48,14; H-4,58; N-11,23. Получено: C-48,00; H-4,59; N-11,15.

Пример 9. 5,6-дихлор-2-(пропаргиламин)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

4мл пропаргиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол

(0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 70°C в течение 4ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью этанол-дихлорметан (пропорция 1:20) на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш), в результате чего было получено 0,18г сырого продукта, который был далее очищен смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на хроматотроне, оборудованном 2 мм силикагелевым ротором, в результате было получено твердое светложелтое вещество (0,135г, 0,36ммоль, 32%); t° плавл. 182-184°C; $[a]^{20}_D = (-)9,2$ ($c=0,5$ ДМФ); $U\Phi 1_{max}(e)$: pH 7,0: 300нм (8.900), 272 (1.700), 258 (8.300); 0,1 N NaOH: 301нм (8.700), 272 (1.800), 259 (7.500); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 372 (100.М+1); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,73 (s, 1H, Ar-H), 7,58 (t, 1H, J=5,5 Гц, NH), 7,43 (s, 1H, Ar-H), 5,75 (d, 1H, H-1', J=5,0 Гц), 5,66 (t, 1H, OH, J=4,3 Гц), 5,29 (d, 1H, OH, J=7,6 Гц), 4,29 (кажущееся dd, 1H, H-2', J=13,2 Гц, J=7,4 Гц), 4,11-4,04 (m, 3H, H-3', CH₂), 3,97 (br.s, 1H, H-4'), 3,73-3,61 (m, 2H, H-5'), 3,10 (s, 1H, CH).

Анал. вычисл. для $C_{15}H_{15}N_3O_4Cl_2 \cdot 0,75H_2O$: C-46,71; H-4,31; N-10,89. Получено: C-46,52; H-4,23; N-10,72.

Пример 10. 5,6-дихлор-2-(н-пропиламин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

7мл пропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 70°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью этанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш); в результате было получено твердое белое вещество (0,36г, 0,96ммоль, 84%); t° плавл. 231-233°C; $[a]^{20}_D = (-)23,6$ ($c=0,5$ ДМФ); $U\Phi 1_{max}(e)$: pH 7,0: 305нм (9.900), 275 (1.500), 260 (7.800); 0,1N NaOH: 305нм (9.800), 276 (1.600), 260 (7.800); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 376 (100.М+1); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,60 (s, 1H, Ar-H), 7,35 (s, 1H, Ar-H), 7,15 (t, 1H, J=5,4 Гц, NH), 5,74 (d, 1H, H-1', J=7,6 Гц), 5,66 (t, 1H, OH, J=4,0 Гц), 5,24 (d, 1H, OH, J=4,2 Гц), 4,34-4,25 (m, 1H, H-2'), 4,06 (кажущееся t, 1H, H-3', J=4,7 Гц), 4,00 (br.s, 1H, H-4'), 3,72-3,61 (m, 2H, H-5'), 3,31-3,24 (m, 2H, NH₂CH₂), 1,57 (q, 2H, J=7,3 Гц, CH₂), 0,88 (t, 3H, J=7,5 Гц, CH₃).

Анал. вычисл. для $C_{15}H_{19}N_3O_4Cl_2 \cdot 0,25H_2O$: C-47,32; H-5,16; N-11,04. Получено: C-47,43; H-5,20; N-10,74.

Пример 11. 5,6-дихлор-2-(изобутиламин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

10мл изобутиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 50мл абсолютного этанола с перемешиванием при 70°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена вначале 500мл смеси метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), затем этой же смесью с пропорцией 1:9, на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш); в результате было получено коричневое белое вещество (0,39г, 1,0ммоль, 90%); t° плавл. 136°C; $[a]^{20}_D = (-)28,4$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{16}H_{21}N_3O_4Cl_2$: C-48,13; H-5,55; N-10,52. Получено: C-48,08; H-5,57; N-10,41.

Пример 12. 2-((5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол-2-ил)амин)этанол.

25мл этаноламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,62г, 1,2ммоль) были смешаны с 50мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена вначале 500мл смеси метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), затем этой же смесью с пропорцией 1:9, на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш). Полученный сырой продукт был далее подвергнут очистке вначале смесью ацетон-дихлорметан (пропорция 1:1), затем смесью этанол-дихлорметан (пропорция 1:2), с фильтрованием через силикагель. После дальнейшей очистки на хроматотроне с 2мм ротором с использованием смеси этанол-этилацетат (пропорция 1:6) был получен чистый продукт (0,064г, 0,17ммоль, 14%); $[a]^{20}_D = (-)14,2$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{14}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,50H_2O$: C-43,43; H-4,69; N-10,85. Получено: C-43,74; H-5,02; N-10,53.

Пример 13. 5,6-дихлор-2-((этилпропил)амин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

5мл 1-этилпропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 20мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15), на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш). Полученный продукт (0,31г) с небольшим количеством примесей был далее подвергнут очистке на хроматотроне с 2мм ротором с использованием смеси ацетон-дихлорметан (пропорция 1:2), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,24г, 0,59ммоль, 52%); $[a]^{20}_D = (-)39,4$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{17}H_{23}N_3O_4Cl_2$: C-50,50; H-5,73; N-10,39. Получено: C-50,44; H-5,88; N-10,14.

Пример 14. 2-(Циклогексиламин)-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

5мл циклогексиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 20мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15), на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш). Полученный продукт (0,38г) с небольшим количеством примесей был далее подвергнут очистке на хроматотроне с 2мм ротором с использованием смеси ацетон-дихлорметан (пропорция 1:2), в результате чего, помимо 0,25г слека загрязненного продукта, был получен чистый продукт в виде твердого белого вещества (0,059г, 0,14ммоль, 12%); $[a]^{20}_D = (-)24,0$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{14}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,30H_2O$: C-51,27; H-5,64; N-9,96. Получено: C-50,44; H-5,88; N-10,14.

Пример 15. 2-Анилин-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол.

5мл анилина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 35мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 14 дней. Реакционная смесь была концентрирована и анилин выпарен в высоком вакууме при 80°C. Коричневый остаток был растворен в 50мл этанола и к нему был добавлен K₂CO₃. После перемешивания в течение 18ч. раствор был фильтрован, концентрирован и очищен смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15) на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (0,024г, 0,06ммоль, 5%); МС(АП+): м/з (относительная интенсивность) 410 (19.39.М+1); 1H ЯМР (δ МСО- d_6) δ 9,09 (s, 1H, NH), 7,83 (s, 1H, Ar-H), 7,78 (s, 1H, Ar-H, J=7,9 Гц), 7,58 (s, 2H, Ar-H), 7,31 (t, 2H, Ar-H, J=7,9 Гц), 6,99 (t, 1H, Ar-H, J=7,5 Гц), 5,95 (d, 1H, H-1', J=7,8 Гц), 5,86 (t, 1H, OH, J=4,4 Гц), 5,38 (d, 1H, OH, J=7,6 Гц), 5,30 (d, 1H, OH,

J=4,2 Гц), 4,33 (кажущееся dd, 1H, H-4', J=13,4 Гц, J=7,8 Гц), 4,11 (кажущееся t, 1H, H-2', J=4,8 Гц), 4,05 (s, 1H, H-4'), 3,79-3,71 (m, 2H, H-5').

Пример 16. 5,6-дихлор-2-(н-пентиламин)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

5мл н-пентиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15), на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш). Полученный продукт (0,55г) с небольшим количеством примесей был далее подвергнут очистке на второй силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш) с использованием смеси метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,40г, 0,99ммоль, 87%); t° плавл. 102-103°C; [α]²⁰_D=(-)22,0 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для C₁₇H₂₃N₃O₄Cl₂: C-50,50; H-5,73; N-10,40. Получено: C-50,25; H-5,85; N-10,26.

Пример 17. 2-((5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол-2-ил)амин)ацетонитрил.

5мл триэтиламина, гидрохлорид аминокетонитрила (1,2г, 13ммоль) и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 40мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 3 дней. Реакционная смесь была концентрирована, остаток разбавлен этилацетатом (150мл) и экстрагирован вначале 25мл 10%-го раствора бикарбоната натрия, затем водой (2x250мл). Сцеженный слой этилацетата был высушен (Na₂SO₄), концентрирован до образования коричневого масла (0,67 г) и очищен смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15) на силикагелевой колонке (2,5x16см, 230-400меш). Полученными двумя главными продуктами были 2-бром-5,6-дихлор-1-(5-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,32г) и 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,14г). Было также выделено и смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20) очищено на хроматотроне с 2мм ротором вещество с более низким значением R_f (0,19г), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,024г, 0,06ммоль, 5%); МС(АП+): m/z (относительная интенсивность) 371 (80, M-2); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,87 (t, 1H, NH, J=5,9 Гц), 7,83 (s, 1H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, Ar-H), 5,74 (d, 1H, H-1', J=7,6 Гц), 5,68 (t, 1H, OH, J=4,1 Гц), 5,32 (d, 1H, OH, J=7,1 Гц), 5,23 (d, 1H, OH, J=4,2 Гц), 4,37 (d, 2H, CH₂CN, J=5,3 Гц), 4,28 (кажущееся dd, 1H, H-4', J=13,0 Гц, J=7,2 Гц), 4,07 (кажущееся t, 1H, H-3', J=3,5 Гц), 3,73-3,63 (m, 2H, H-5').

Анал. вычисл. для C₁₄H₁₄N₃O₄Cl₂·0,30CH₄O·0,15CH₂Cl₂: C-43,88; H-3,95; N-14,16. Получено: C-43,81; H-3,90; N-14,21.

Пример 18. 2-(н-бутиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

5мл н-бутиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 18ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:9), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш). Полученный сырой продукт (0,38г) был далее подвергнут очистке на хроматотроне с 2мм ротором с использованием смеси ацетон-дихлорметан (пропорция 1:2), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,20г, 0,51ммоль, 45%); t° плавл. 220-222°C; [α]²⁰_D=(-)17,2 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для C₁₆H₂₁N₃O₄Cl₂·1/10H₂O·1/2C₃H₆O: C-49,91; H-5,79; N-9,98. Получено: C-49,75; H-5,90; N-10,16.

Пример 19. 2-(втор-бутиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

3мл втор-бутиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 18ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш). Полученный сырой продукт (0,37г) был далее подвергнут очистке на хроматотроне с 2мм ротором с использованием смеси метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,21г, 0,55ммоль, 48%), являющееся смесью диастереомеров; t° плавл. 121-122°C; [α]²⁰_D=(-)23,8 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для C₁₆H₂₁N₃O₄Cl₂·7/10H₂O: C-47,70; H-5,60; N-10,43. Получено: C-47,76; H-5,51; N-10,16.

Пример 20. 2-(Циклобутиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

3мл циклобутиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью этилацетат-гексаны (пропорция 2:1), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш). Полученный сырой продукт (0,42г) был далее подвергнут несколько циклам очистки на хроматотроне с 2 мм ротором с использованием смеси метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,26г, 0,67ммоль, 59%); t° плавл. 220-221°C; [α]²⁰_D=(-)22,4 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для C₁₆H₁₉N₃O₄Cl₂: C-49,50; H-4,93; N-10,82. Получено: C-49,22; H-4,90; N-10,61.

Пример 21. 2-(1-Диклогептиламин)-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

2мл циклогептиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,4г, 1,0ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метил-этилацетат-гексаны (пропорция 1:20:20), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,13г, 0,3ммоль, 30%); t° плавл. 137-138°C; [α]²⁰_D=(-)21,6 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для C₁₆H₁₉N₃O₄Cl₂·11/10H₂O: C-50,70; H-6,09; N-9,33. Получено: C-50,91; H-5,91; N-9,13.

Пример 22. 5,6-дихлор-2-((2-(1-пиррол идинил)этил)амин)-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол,

2мл триэтиламина, 1-(2-Аминэтил)пирролидин (1,9мл, 13,5ммоль) и 2-бром-5,6-дихлор-1-(β-L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 18ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш). Полученный главный продукт был растворен в деионизированной воде, нейтрализован и экстрагирован в дихлорметан, в результате чего было получено твердое белое вещество (0,26г, 0,6ммоль, 53%); t° плавл. 123-124°C; [α]²⁰_D=(-)20,4 (с=0,5 ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{18}H_{24}N_4O_4Cl_2 \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2C_4H_8O_2$: C-47,82; H-6,22; N-11,15. Получено: C-47,79; H-6,06; N-10,97.

Пример 23. 2-((Циклопропилметил)амино)-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

2мл триэтиламина, гидрохлорид (Аминометил)циклопропана (1,6мл, 15ммоль) и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,55г, 1,05ммоль) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 6ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш). Полученный главный продукт был повторно очищен смесью этанол-метилацетат-гексаны (пропорция 1:10:10) на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш), в результате чего было получено твердое белое вещество (0,30г, 0,77ммоль, 74%); t^o плавл. 229-230°C; $[a]^{20}_D = (-)24,8$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{16}H_{19}N_4O_4Cl_2$: C-49,50; H-4,93; N-10,83. Получено: C-49,30; H-5,02; N-10,66.

Пример 24. 2-(трет-бутиламин)-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

Раствор 2-(трет-бутиламин)-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (2г, 3,9ммоль) в 40мл метанола и 40мл этанола был смешан с раствором карбоната натрия (0,61г, 5,8ммоль) в 10мл воды. Раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 5ч., затем метанол и этанол были удалены в ротоиспарителе. Затем раствор был экстрагирован этилацетатом (150мл) и насыщенным NaCl (20мл). Органическая фаза была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:20), на силикагелевой колонке (2,5x14см, 230-400меш), в результате чего было получено твердое белое вещество (1,25г, 3,2ммоль, 83%); t^o плавл. 118-120°C; $[a]^{20}_D = (-)30,2$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{16}H_{21}N_3O_4Cl_2 \cdot 2/5H_2O \cdot 2/5CH_4O$: C-48,01; H-5,75; N-10,24. Получено: C-48,20; H-5,73; N-10,05.

Пример 25. 2-(трет-бутиламин)-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

15мл безводного 1,2-дихлорэтана, 2-(трет-бутиламин)-5,6-дихлорбензимидазол (1,5г, 5,84ммоль) и N,O-бистри-метилсилилацетамид (2,2мл, 8,8ммоль) были смешаны и подвергнуты перемешиванию при 80°C течение 30мин. Был добавлен триметилсилилтрифлат (1,1мл, 5,84ммоль), и раствор был подвергнут перемешиванию в течение 45мин. при 80°C. Был добавлен твердый 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-L-рибофуранозид (L-TAR) (2,0г, 6,42ммоль) и перемешивание было продолжено в течение 3ч. при 80°C. Вновь был добавлен L-TAR (0,5г, 1,6ммоль). Через 1ч. реакция была погашена холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл), затем было произведено экстрагирование дихлорметаном (2 x 150 мл). Органическая смесь была высушена сульфатом натрия, сцежена и концентрирована, в результате было получено 4г золотистого твердого вещества. Оно было затем очищено смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:30) на силикагелевой колонке (5см x 16см, 230-400меш), в результате чего было получено твердое белое вещество (2,21г, 4,3ммоль, 73%); $[a]^{20}_D = (-)28,4$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{22}H_{27}N_3O_7Cl_2 \cdot 1CH_4O$: C-50,37; H-5,70; N-7,66. Получено: C-50,74; H-5,41; N-7,28.

Пример 26. 2-(трет-бутиламин)-5,6-дихлор-1-1H-бензимидазол.

4,5-дихлорфенилендиамин (8,0г, 45,3ммоль) (Aldrich, Milwaukee, WI) был смешан с трет-бутилизотиоцианатом (6,3мл, 49,7ммоль) (Aldrich, Milwaukee, WI) в 100мл безводного пиридина. Раствор был подвергнут нагреву при 80°C в течение 1ч. в атмосфере азота, после чего к нему был добавлен 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодимидмето-р-толуолсульфо-нат (24,9г, 58,8ммоль) (Fluka Chemika) вместе с 90мл безводного пиридина. Этот раствор был выдержан при 90°C в течение 2,5ч. Ротоиспарением был удален пиридин, а остаток растворен в этилацетате (300мкМ) и экстрагирован водой (4x100мл). Слой этилацетата был обработан активированным углем и промыт этилацетатом через силикагелевую фильтр-прокладку (4x8см, 230-400меш). Полученный сырой продукт был очищен смесью этилацетат-гексан (пропорция 1:4) на силикагелевой колонке (5x16см, 230-400меш). Сырые фракции были повторно очищены на идентичной колонке смесью этилацетат-гексан (пропорция 1:3). Чистые фракции с обеих колонок были смешаны, и в результате было получено светлорозовое твердое вещество (3,13г, 12,1ммоль, 27%); t^o плавл. 219-221 °C; 5%); MC(АП+): м/з (относительная интенсивность) 258 (100.М+1); 1H ЯМР (DMCO- d_6) δ 10,31 (s, 1H, NH), 7,31 (s, 2H, Ar-H), 6,61 (s, 1H, NH), 1,38 (s, 9H, t-бутил).

Анал. вычисл. для $C_{11}H_{13}N_3Cl_4$: C-51,18; H-5,08; N-16,28. Получено: C-51,11; H-5,12; N-16,18.

Пример 27. 2-Амино-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол

Раствор 2-амин-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (1г, 2,2ммоль) в 17мл метанола и 17мл этанола был смешан с раствором карбоната натрия (0,25г, 2,4ммоль) в 4мл воды. Раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 64ч., затем метанол и этанол были удалены в ротоиспарителе. Затем раствор был экстрагирован этилацетатом (2x100мл) и насыщенным NaCl (20мл). Органические вещества были концентрированы и очищены смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:10), на силикагелевой колонке (2,5x14см, 230-400меш), в результате чего было получено твердое белое вещество (4,1г, 1,24ммоль, 57%); t^o плавл. 110-112°C; $[a]^{20}_D = (-)4,2$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{12}H_{13}N_3O_4Cl_2 \cdot 3/5H_2O \cdot 2/5CH_4O$: C-41,63; H-4,45; N-11,74. Получено: C-41,47; H-4,27; N-11,58.

Пример 28. 2-амин-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол

100мл безводного 1,2-дихлорэтана, 2-амин-5,6-дихлорбензимидазол (10,0г, 49,5ммоль) (синтезированный методом Хорнера и Генри, J. Med. Chem., 1968, 11, 946-949) и N,O-бистриметилсилилацетамид (18,3мл, 74,2ммоль) были смешаны и перемешаны при 80°C в течение 30мин. до растворения всех твердых веществ. Был добавлен триметилсилилтрифлат (9,3мл, 48,3ммоль) и раствор подвергнут перемешиванию при 80°C в течение 20мин. Четырьмя порциями при 80°C в течение 3ч. при помешивании был добавлен твердый 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-L-рибофуранозид (L-TAR) (17,3г, 54,4ммоль). Через 45мин. после последнего добавления реакция была погашена холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия (100мл) и произведено экстрагирование дихлорметаном (200мл). Органическая смесь была высушена сульфатом натрия, сцежена и концентрирована, в результате было получено 4,8г густого красного масла. Оно было затем очищено смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:40) на силикагелевой

колонке (5x20см, 230-400меш) Результаты анализа ЯМР показали, что компонент из колонки с высоким R_f содержит триметилсилильную группу. Эти фракции были введены в реакцию с фторидом тетрагидрофурана в течение 24ч., затем профильтрованы со смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:10) через силикагелевый фильтр.

Все продукты, содержащие фракции, были смешаны и повторно очищены смесью ацетон-дихлорметан (пропорция 1:1) на силикагелевой колонке (5x14см, 230-400меш), в результате чего было получено белое твердое вещество (3,4г, 7,4ммоль, 15%); $[a]^{20}_D = (+)48,0$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{18}H_{19}N_3O_7Cl_2 \cdot 1/4CH_2Cl_2 \cdot 1/2C_3H_6$: C-46,46; H-4,44; N-8,23. Получено: C-46,59; H-4,35; N-8,07.

Пример 29. 5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-2-((2,2,2-трихлорэтил) amino)-1H-бензимидазол.

2мл триэтиламина, 2мл 2,2,2-трихлорэтиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,4г, 1,0ммоль) были смешаны с 10мл ДМСО с перемешиванием при 80°C в течение 17 дней в герметизированном сосуде. Реакционная смесь была экстрагирована водой (30мл) и дихлорметаном (3x100мл). Органические компоненты были концентрированы и очищены вначале смесью ацетон-дихлорметан (пропорция 1:4), затем смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15), в нескольких циклах на хроматофоне с 2мм ротором; в результате было получено твердое белое вещество (0,02г, 0,05ммоль, 5%); МС(АПИ+): м/з (относительная интенсивность) 416(100, M⁺);

Анал. вычисл. для $C_{14}H_{14}N_3O_4FCl_2 \cdot 1/2H_2O \cdot 4/5CH_4O$: C-39,42; H-4,13; N-9,25. Получено: C-39,34; H-3,95; N-9,08.

Пример 30. 5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-ббнзимидазол.

Раствор 5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (0,43г, 0,96ммоль) в 10мл метанола и 10мл этанола был смешан с раствором карбоната натрия (0,15г, 1,4ммоль) в 2,5мл воды с перемешиванием при комнатной температуре в течение 24ч. Затем метанол и этанол были удалены в ротоиспарителе, и раствор был экстрагирован этилацетатом (4x100мл) и насыщенным NaCl (20мл). Органические компоненты были концентрированы, в результате было получено аналитически чистое твердое белое вещество (0,27г, 0,85ммоль, 88%); t^o плавл. 209-210°C; $[a]^{20}_D = (+)63$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{12}H_{12}N_2O_4Cl_2 \cdot 2/5H_2O \cdot 1/10C_4H_8O_2$: C-44,44; H-4,09; N-8,36. Получено: C-44,49; H-3,91; N-8,14.

Пример 31. 5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол

20мл безводного ацетонитрила, 5,6-дихлорбензимидазол (EMS-Dotticon AG) (0,59г, 3,1ммоль) N,O-бис-триметилсилацетамид (0,77мл, 3,1ммоль) были смешаны перемешаны при 80°C в течение 30мин. до растворения всех твердых веществ. Был добавлен триметилсилитрифлат (0,75мл, 3,9ммоль) и раствор подвергнут перемешиванию при комнатной температуре в течение 15мин. За это время произошло образование значительного количества твердого вещества, после чего был добавлен твердый 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-L-рибофуранозид (L-TAR) (1,0г, 3,1ммоль), и раствор подогрет до 80°C. Это привело к растворению всех твердых веществ. Через 1,5ч. реакция была погашена холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия (10мл) и было произведено экстрагирование дихлорметаном (100мл). Органическая смесь была высушена сульфатом натрия, сцежена и концентрирована, в результате было получено 1,7г желтого масла. Оно было очищено смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:40) на силикагелевой колонке (2,5x18см, 230-400меш); в результате было получено 1,37г частично чистого продукта. После очистки на второй силикагелевой колонке (2,5x16, 230-400меш) смесью гексан-этилацетат (пропорция 2:3) был получен чистый продукт в белого твердого вещества (0,8г, 1,78ммоль, 57%); $[a]^{20}_D = (+)46,8$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{18}H_{18}N_2O_7Cl_2$: C-48,56; H-4,07; N-6,29. Получено: C-48,45; H-4,11; N-6,19.

Пример 32. 2-Ацетамид-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензи-мидазол

Раствор 2-ацетамид-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофурано-зил)-1H-бензимидазола (0,35г, 0,75ммоль) в 8мл метанола и 8мл этанола был смешан с раствором карбоната натрия (0,12г, 1,1ммоль) в 2мл воды. Раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 24ч., и метанол и этанол были удалены в ротоиспарителе. Затем раствор был экстрагирован этилацетатом (2x150мл) и насыщенным NaCl (20мл). Органические вещества были концентрированы и очищены смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:10), в нескольких циклах на хроматофоне с 2мм ротором, в результате чего было получено твердое белое вещество (0,067г, 0,18ммоль, 23%); t^o плавл. 110-112°C; $[a]^{20}_D = (-)4,2$ ($c=0,5$ ДМФ). Этот продукт был подвергнут анализу методами 1H ЯМР, МС и ВЭЖХ, и в результате было установлено, что он содержит около 7% 2-Амин-5,6-дихлор-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазола (данные 1H ЯМР). ВЭЖХ показала наличие двух незначительных примесей (ок. 5%).

Пример 33. 5,6-дихлор-2-(метиламин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензи-мидазол.

Гидрохлорид метиламина (3,0г, 45ммоль), 3мл триэтиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 25мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была разделена между насыщенным бикарбонатом натрия (50мл) и эти л ацетатом (150мл). Органический слой был высушен сульфатом натрия, концентрирован и абсорбирован силикагелем (15г). Полученный продукт в сухом виде был помещен на силикагелевую колонку (5x10см, 230-400меш) со смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:10). Полученный из колонки главный продукт представлял собой белое твердое вещество (0,22г, 0,62ммоль, 54%); t^o плавл. 238-240°C; $[a]^{20}_D = (-)15,2$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{13}H_{15}N_3O_4Cl_2 \cdot 1/2CH_4O$: C-44,52; H-4,70; N-11,54. Получено: C-44,43; H-4,58; N-11,36.

Пример 34. 5,6-дихлор-2-(этиламин)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензи-мидазол.

Гидрохлорид этиламина (3,7г, 46ммоль), 7мл триэтиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,6г, 1,1ммоль) были смешаны с 20мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80°C в течение 24ч. Реакционная смесь была разделена между насыщенным бикарбонатом натрия (2x50мл) и этилацетатом (200мл). Органические компоненты были высушены сульфатом натрия, концентрированы и очищены на силикагелевую колонку (5x10см, 230-400меш) с смесью

метанол-дихлорметан (пропорция 1:20). Полученный главный продукт представлял собой белое твердое вещество (0,30г, 0,96ммоль, 87%); t° плавл. 155-157 $^{\circ}$ C; $[\alpha]^{20}_D = (-)20,6$ ($c=0,5$ ДМФ).

Анал. вычисл. для $C_{14}H_{17}N_3O_4Cl_2 \cdot 1/2H_2O$: C-45,30; H-4,89; N-11,32. Получено: C-45,44; H-4,78; N-11,18.

Пример 35. 2-Циклопропиламин-5,6-дихлор-1-(α -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

10мл циклопропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- α -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,60г, 1,1ммоль) (получаемый как побочный продукт синтеза бета аномера, см. пример 1) были смешаны с 50мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80 $^{\circ}$ C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:9) на силикагелевой колонке (2,5х16см, 230-400меш), в результате чего было получено 0,25г сырого продукта. Он был подвергнут дальнейшей очистке смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15) на хроматотроне с 1мм силикагелевым ротором, в результате чего было получено белое твердое вещество (0,060г, 0,14ммоль, 14%); t° плавления 140-141 $^{\circ}$ C; $[\alpha]^{20}_D = (-)51,8$ ($c=0,5$ ДМФ); УФ1_{max}(e): pH 7,0: 303nm (10.600), 274 (1.700); 0,1 N NaOH: 304nm (10.800), 275 (2.400); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 374 (29.7.М+1); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,48 (s, 1H, Ar-H), 7,38 (s, 1H, Ar-H), 7,08 (br.s, 1H, NH), 5,86 (d, 1H, H-1', J=3,4 Гц), 5,50 (d, 1H, OH, J=4,5 Гц), 5,22 (d, 1H, OH, J=7,1 Гц), 4,84 (t, 1H, OH, J=5,7 Гц), 4,15 (dd, 1H, H-2', J=7,9 Гц), 4,10 (dd, 1H, H-3', J=7,3 Гц, J=4,5 Гц), 4,05-4,01 (m, 1H, H-4'), 3,66-3,61 (m, 1H, H-5'), 3,47-3,41 (m, 1H, H-5'), 2,74-2,71 (dd, 1H, циклопропил-CH, J=6,7 Гц, J=3,3 Гц), 0,69 (d, 2H, J=6,9 Гц, циклопропил-CH₂), 0,51-0,45 (m, 2H, циклопропил-CH₂).

Анал. вычисл. для $C_{15}H_{17}N_3O_4Cl_2 \cdot 0,60CH_4O \cdot 0,2CH_2Cl_2$: C-46,24; H-4,86; N-10,24. Получено: C-46,13; H-4,83; N-10,28.

Пример 36. 2-Изопропиламин-5,6-дихлор-1-(α -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

10мл изопропиламина и 2-бром-5,6-дихлор-1-(2,3,5-три-О-ацетил- α -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,60г, 1,1ммоль) (получаемый как побочный продукт синтеза бета аномера) были смешаны с 10мл абсолютного этанола с перемешиванием при 80 $^{\circ}$ C в течение 24ч. Реакционная смесь была концентрирована и очищена смесью метанол-дихлорметан (пропорция 1:15) на силикагелевой колонке (2,5х18см, 230-400меш), в результате чего было получено 0,39г сырого продукта. Он был подвергнут дальнейшей очистке смесью ацетон-дихлорметан (пропорция 1:2) на хроматотроне с 1мм силика-гелевым ротором, в результате чего было получено белое твердое вещество (0,29г, 0,78ммоль, 68%); t° плавления 131-133 $^{\circ}$ C; $[\alpha]^{20}_D = (-)41,4$ ($c=0,5$ ДМФ); УФ1_{max}(e): pH 7,0: 304nm (11.000), 276 (2.000); 0,1 N NaOH: 306nm (11.500), 277 (2.500); МС(СИ): м/з (относительная интенсивность) 376 (34ДМ+1); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,46 (s, 1H, Ar-H), 7,31 (s, 1H, Ar-H), 6,63 (d, 1H, NH, J=7,4 Гц), 5,94 (d, 1H, H-1', J=3,4 Гц), 5,53 (d, 1H, OH, J=4,4 Гц), 5,22 (d, 1H, OH, J=7,1 Гц), 4,86 (t, 1H, OH, J=5,7 Гц), 4,15 (dd, 1H, H-2', J=7,7 Гц, J=4,0 Гц), 4,10 (dd, 1H, H-3', J=7,3 Гц, J=4,3 Гц), 4,05-3,94 (t, 1H, изопропил CH, H-4'), 3,69-3,63 (t, 1H, H-5'), 3,49-3,41 (t, 1H, H-5'), 1,19 (d, 3H, J=6,5 Гц, изопропил-CH₃), 1,18 (m, 3H, изопропил-CH₃).

Анал. вычисл. для $C_{15}H_{17}N_3O_4Cl_2 \cdot 0,4CH_2Cl_2$: C-45,09; H-4,86; N-10,24. Получено: C-45,10; H-4,97; N-10,00.

Пример 37. 5,6-дихлор-2-(2-фтор-1-метилэтиламино)-1-(β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

Карбонат натрия (0,032г, 0,30ммоль) и 5,6-дихлор-2-(2-фтор-изопропиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,1г, 0,20ммоль) были смешаны с 1мл воды, 2,5мл метанола и 2,5мл этанола с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3ч. Для удаления большей части метанола и этанола раствор был концентрирован и смешан с 75мл этилацетата. Затем раствор был экстрагирован насыщенным Na_2SO_4 , сцежен и концентрирован. В результате очистки смесью метанол-CH₂Cl₂ (пропорция 1:20), на хроматотроне с 1мм ротором было получено твердое белое вещество (0,066 г, 0,17ммоль, 84%); $[\alpha]^{20}_D = (-)24,8$ ($c=0,5$ ДМФ); МС(АП+): м/з (относительная интенсивность) 394 (98,М⁺); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,64 (s, 1H, Ar-H), 7,37 (s, 1H, Ar-H), 7,13 (d, 0,5H, NH, J=7,9 Гц), 7,07 (d, 0,5H, NH, J=7,6 Гц), 5,76 (d, 1H, J=7,9 Гц, H-1'), 5,31-5,23 (m, 2H, OH), 4,51-4,45 (m, 1H, CH₂F), 4,35-4,32 (m, 1H, CH₂F), 4,29-4,17 (m, 2H, H-2' и H-3'), 4,06-3,97 (m, 1H, NHCH), 3,97 (br.s, 1H, H-4'), 3,70-3,31 (m, 2H, H-5'), 1,22-1,18 (m, 3H, CH(CH₃)).

Анал. вычисл. для $C_{15}H_{18}N_3O_4Cl_2F \cdot 0,4OH_2O$: C-44,88; H-4,72; N-10,47. Получено: C-44,98; H-4,76; N-10,46.

Пример 38. 5,6-дихлор-2-(2-Фтор-1-метилэтиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол.

5г фторацетона и 5,6-дихлор-2-амин-1-(2,3,5-три-О-ацетил- β -L-рибофуранозил)-1H-бензимидазол (0,38г, 0,82ммоль) были смешаны с тозилевой кислотой (0,050г, 0,26ммоль) с перемешиванием с обратным холодильником во фляге, снабженной ловушкой Дина-Старка. Через 4ч. был добавлен цианборгидрид натрия (0,16г, 2,4ммоль) и выдержка с обратным холодильником была продолжена еще на 6ч. Раствор был разбавлен 200мл этилацетата и промыт насыщенным раствором NaCl (2х50мл) и водой (50мл). Органические вещества были высушены Na_2SO_4 , сцежены и концентрированы. Полученный сырой продукт был очищен смесью метанол-CH₂Cl₂ (пропорция 1:25), на силикагелевой колонке (2,5х18см, 230-400меш); в результате было получено 0,19г сырого продукта. После его очистки смесью этилацетат-гексаны (пропорция 1:1) на хроматотроне с 2мм ротором было получено твердое светложелтое вещество (0,10г, 0,20ммоль, 24%); МС(АП+):м/з (относительная интенсивность) 520 (62,63,М+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,66 (s, 1H, Ar-H), 7,51 (s, 1H, Ar-H), 7,30 (d, 1H, NH, J=7,6 Гц), 6,25 (d, 1H, H-1', J=7,5 Гц), 5,31-5,23 (m, 1H, H-2'), 5,48-5,44 (m, 1H, H-3'), 4,63-4,26 (m, 6H, CH₂F, CH, H-4' и 5'), 2,21 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 1,24 (d, 3H, CH(CH₃), J=7,5 Гц).

Анал. вычисл. для $C_{21}H_{24}N_3O_7Cl_2F$: C-48,47; H-4,65; N-8,08. Получено C-48,60; H-4,73; N-7,94.

Пример 39. 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1H-бензимидазол.

5,6-дихлор-1,2-фенилэндиамин (0,61г, 3,4ммоль) и изопропилаизо-тиоцианат (0,19г, 3,8ммоль) были смешаны в 10мл безводного пиридина и подвергнуты нагреву при 80 $^{\circ}$ C в течение 15мин. Был добавлен дициклогекс-силкарбодиимид (1,06г, 5,14ммоль) и смесь была оставлена перемешиваться при 100 $^{\circ}$ C на 5ч. Было добавлено 30мл толуола и смесь была концентрирована роторным испарением до получения коричневого остатка. Этот сырой продукт был очищен смесью этилацетат-гексан-триэтиламин (пропорция 6,5:3:0,5) силикагелевой хроматографией, в результате было получено резиноподобное твердое вещество, которое было затем перекристаллизовано из ацетонитрила с получением в результате 0,46г (60%) светлого-

ричногого твердого вещества; t° плавл. 218-220°C.

Анал. вычисл. для $C_{10}H_{11}Cl_2N_3$: С-49,20; Н-4,54; N-17,21. Получено: С-49,31; Н-4,59; N-17,33.

Общая процедура I: Синтез 2-(алкиламино)-1Н-бензимидазола путем использования 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид-мето-п-толуолсульфоната в качестве десульфуризирующего реагента.

Соответствующий 1,2-фенилендиамин смешивают с соответствующим изотиоцианатом (1,0-1,25ммоль/ммоль диамина) и безводным пиридином (3-5мл/ммоль диамина). Смесь выдерживают при 80°C в течение 30мин., затем добавляют одной порцией твердый 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид-мето-п-толуолсульфонат (1,1-1,35ммоль/ммоль диамина). Полученную смесь оставляют для перемешивания на 3-20ч. при 80-90°C, после чего дают остыть до комнатной температуры. Остальную часть процедуры выполняют так, как описано выше, за исключением того, что продукт очищают силикагелевой хроматографией, либо перекристаллизацией либо из ацетонитрила, либо из 1,4-диоксана.

5,6-дихлор-2-(изопропиламин)-1Н-бензимидазол.

5,6-дихлор-1,2-фенилендиамин (200,0г, 1,13ммоль), изопропилизо-тиоцианат (122,0г, 1,21ммоль), 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид-мето-п-толуолсульфонат (622г, 1,47ммоль) и пиридин (4л) были использованы согласно общей процедуре I. После рекристаллизации из ацетонитрила было получено 184г (67%) коричневого твердого вещества. Данные анализа находятся в согласии с приведенными выше.

2-(Циклопропиламино)-5,6-дихлор-1Н-бензимидазол.

4,5-дихлор-1,2-фенилендиамин (6,04г, 34,1ммоль), циклопропилизо-тиоцианат (3,69г, 37,2ммоль), 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид-мето-п-толуолсульфонат (20,1г, 47,4ммоль) и пиридин (135мл) были использованы согласно общей процедуре I. После рекристаллизации из ацетонитрила было получено 5,82г (70%) желтого твердого вещества. t° плавл. 223-225°C.

Анал. вычисл. для $C_{10}H_9Cl_2N_3$: С-49,61; Н-3,75; N-17,36. Получено: С-49,53; Н-3,78; N-17,12.

Общая процедура II: Соединение 2-(алкиламин)-1Н-бензимидазола с 1,2,3,5-три-О-ацетил-Л-рибофуранозой.

Соответствующий 2-(алкиламин)-1Н-бензимидазол смешивают с 1,2-дихлорэтаном (2-3мл/ммоль бензимидазола) и N,O-бис(триметил-силил)ацетамидом (1-1,25ммоль/ммоль бензимидазола и смесь выдерживают при 80°C в течение 30мин. Добавляют трифторметансульфонат триметилсилила (0,5-0,7ммоль/ммоль бензимидазола) и оставляют смесь для перемешивания на 15мин. при 80°C, после чего добавляют одной порцией твердую 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-Л-рибофуранозу (1-1,25ммоль/ммоль бензимидазола). Полученную смесь оставляют для перемешивания на 2-20ч. при 80°C, после чего дают остыть до комнатной температуры. Затем ее разбавляют 5%-м водным бикарбонатом натрия (10мл/ммоль бензимидазола) и дихлорметаном (3-5мл/ммоль бензимидазола) и двухфазную смесь перемешивают в течение 30мин. при комнатной температуре. Отбирают органический слой, а водный слой подвергают обратному экстрагированию дополнительной порцией дихлорметана (3-5мл/ммоль бензимидазола). Смесь органических слоев сушат над сульфатом магния, фильтруют, растворители же удаляют в ротаторном испарителе при пониженном давлении. Далее полученные продукты очищают силикагелевой хроматографией.

5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-Л-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол

5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1Н-бензимидазол (25г, 102ммоль), N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (25,9мл, 21,3г, 105мл, 1,03экв.), 1,2-дихлорэтан (300мл), трифторметансульфонат триметилсилила (12,8мл, 14,7г, 66,3ммоль, 0,65экв.) и 1,2,3,5-три-О-ацетил-β-Л-рибофуранозу (34,1г, 107ммоль, 1,05экв.) были использованы согласно общей процедуре II. После силикагелевой хроматографии с использованием смеси дихлорметан-метанол (пропорция 35:1) было получено 39,6г (77%) желтого пенообразного вещества МС(СИ): м/з 501 (М+1).

Общая процедура III: Снятие защиты с 2-(алкиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-Л-рибофуранозил)-1Н-бензимидазола

Соответствующий 2-(алкиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-Л-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол растворяют в этаноле (4-5мл/ммоль триацетата). В отдельном сосуде смешивают карбонат натрия (1,0-1,3ммоль/ммоль триацетата), воду (1-2мл/ммоль триацетата) и метанол (3мл/ммоль триацетата). К этанольному раствору при комнатной температуре одной порцией добавляют суспензию карбоната натрия. Полученную смесь оставляют перемешиваться на 18ч. при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют этилацетатом (25мл/ммоль триацетата). Органический слой отбирают и промывают насыщенным водным раствором (100мл/ммоль триацетата), сушат над сульфатом магния, фильтруют и удаляют растворители в ротаторном испарителе. Полученные вещества далее очищают силикагелевой хроматографией.

5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(β-Л-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол

5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-Л-рибофуранозил)-1Н-бензимидазол (7,50г, 14,93ммоль), карбонат натрия (1,72г, 16,23ммоль), воду (29мл), метанол (100мл) и этанол (100мл) были использованы согласно процедуре III. Полученный продукт был очищен силикагелевой хроматографией со смесью дихлорметан-метанол, в результате чего было получено 4,72г белого пенообразного вещества. Данные анализа были в согласии с требуемой структурой.

Пример 40. Тест на цитомегаловирус человека (ЦМВЧ)

На монослоях эмбриональных легочных клеток человека (клетки MRC5) на планшетах с 96-ю ячейками вырастили штамм ЦМВЧ AD169. Для оценки цитотоксичности тестируемые соединения в шести различных разведениях были трехкратно внесены в инфицированные (в количестве примерно 0,01 инфекционных вирусных частиц на клетку) ячейки и для контроля - в ячейки с монослоями неинфицированных клеток. Планшеты инкубировали в течение 5 суток, и под микроскопом определили минимальную цитотоксичную дозу. Антивирусную активность IC50 аналогично методу Гадлера (Antimicrob. Agents Chemoter. 1983, 24, 370-374) оценили по результатам определения ДНК ЦМВЧ в каждой ячейке блоттированием и количественной гибридизацией определенных ДНК.

Номер примера ЦМВЧ IC50 MRC токе. CC50

Пример 3	0,06-0,23мкм	30мкм
Пример 4	0,91-2,5мкм	100мкм
Пример 5	0,03-0,05мкм	100мкм
Пример 10	1,1-1,3мкм	100мкм
Пример 8	41мкм	100мкм
Пример 12	3,5-5,8мкм	100мкм
Пример 34	0,75-0,85мкм	100мкм
Пример 41	Составы таблеток	

Нижеследующие составы А и Б были изготовлены способом влажной грануляции ингредиентов с раствором провидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

Состав А

	мг на таблетку	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250	250
(б) Лактоза*	210	26
(в) Поливинилпирролидон*	15	9
(г) Крахмальный гликолят натрия	20	12
(д) Стеарат магния	5	3
	<hr/> 500	<hr/> 300

Состав Б

	мг на таблетку	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250	250
(б) Лактоза*	150	-
(в) Авицель*	60	26
(г) Поливинилпирролидон*	15	9
(д) Крахмальный гликолят натрия	20	12
(е) Стеарат магния	5	3
	<hr/> 500	<hr/> 300

Состав В

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	100
(б) Лактоза*	200
(в) Крахмал*	50
(г) Поливинилпирролидон*	5
(д) Стеарат магния	4
	<hr/> 359

Составы Г и Д были изготовлены непосредственным прессованием смеси ингредиентов. Лактоза в составе Е типа непосредственного прессования (Dairy Crest-'Zeparox').

Состав Г

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Предварительно желатинированный крахмал* NF15	150
	<hr/> 400

Состав Д

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Лактоза*	150
(в) Авицель	100
	<hr/> 500

Состав Е (с регулируемым высвобождением компонентов)

Состав был изготовлен влажным гранулированием ингредиентов с применением раствора поливинилпирролидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	500
(б) Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M Premium)	112
(в) Лактоза*	53
(г) Повидон В.Р.С.	28
(д) Стеарат магния	7
	<hr/> 700

* согласно стандарту Британской Фармакопеи

Пример 42. Составы капсул.

Состав А

Состав для капсулы были приготовлен смешиванием ингредиентов состава Г из примера 41, после чего

он был помещен в жесткую двухкамерную желатиновую капсулу. Состав Б (infra) был приготовлен таким же способом

Состав Б

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Лактоза*	143
(в) Крахмальный гликолят натрия	25
(г) Стеарат магния	2
	<hr/> 420

Состав В

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Макроголь 4000 ВР	150
	<hr/> 400

Капсулы были изготовлены расплавлением макроголя 4000 ВР, диспергированием активного ингредиента в расплаве и заполнением двухкамерной жесткой желатиновой капсулы расплавом.

Состав Г

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Лецитин	100
(в) Арахисовое масло	100
	<hr/> 450

Капсулы были изготовлены диспергированием активного ингредиента в лецитине и арахисовом масле и заполнением смесью мягкой эластичной желатиновой капсулы.

Состав Д (с регулируемым высвобождением компонентов) Состав для капсулы с регулируемым высвобождением был изготовлен экструзией ингредиентов а, б и в на экструдере с последующей сферонизацией экструдата, высушиванием и покрыванием высушенных шариков регулирующей высвобождение мембраной, после чего полученным составом заполняли жесткую двухкамерную желатиновую капсулу.

	мг на таблетку
(а) Активный ингредиент	250
(б) Микрокристаллическая целлюлоза (Methocel K4M Premium)	112
(в) Лактоза*	125
(г) Этилцеллюлоза	13
	<hr/> 513

* согласно стандарту Британской Фармакопеи.

Пример 43. Составы для инъекций.

Состав А

Активированный ингредиент	0,200г
Раствор соляной кислоты, 0,1М	довести до рН 4,0-7,0
Раствор гидроксида натрия, 0,1М	довести до рН 4,0-7,0
Стерильная вода	довести до 10мл

Активный ингредиент был растворен в большей части воды (35-40°C) и рН доведен до 4,0-7,0 соляной кислотой либо, если необходимо, гидроксидом натрия. Затем порция была доведена до требуемого объема водой, профильтрована через микропористый фильтр в стерильную пробирку типа 1 из янтарного стекла, закрыта стерильной пробкой и запечатана.

Состав Б

Активный ингредиент	0,125г
Апирогенный фосфатный буфер с рН 7,0	довести до 25мл

Пример 44. Внутримышечная инъекция.

Активный ингредиент	0,20г
Бензиловый спирт	0,10г
Гликофуrol	1,45г
Вода для инъекций	довести до 3,00мл

Активный ингредиент был растворен в гликофуrole. Затем был добавлен и растворен бензиловый спирт и добавлена вода до 3 мл. Смесь была профильтрована через стерильный микропористый фильтр и герметично запечатана в стерильной 3 мл ампуле из янтарного стекла (тип 1).

Пример 45. Сироп.

Активный ингредиент	0,2500г
Раствор сорбита	1,5000г
Глицерин	2,0000г
Бензоат натрия	0,0050г
Корригент, Персик 17.42.3169	0,0125мл
Очищенная вода	довести до 5,0000мл

Активный ингредиент был растворен в смеси глицерина и большей части очищенной воды. Затем последовательно были добавлены водный раствор бензоата натрия, раствор сорбитола и, наконец, корригент. Требуемый объем был получен добавлением очищенной воды с последующим тщательным перемешиванием.

Пример 46. Суппозитории.

	мг на суппозитории
Активный ингредиент (631 м)*	250
Гвердый жир** (Witepsol H15- Dynamit Nobel)	1770
	<hr/> 2020

* - активный ингредиент был использован в виде порошка, в котором, по меньшей мере, 90% частиц имели диаметр, соответствующий 631 меш, или менее.

** - согласно стандарту Британской Фармакопеи

Одна пятая часть Witepsol H15 была расплавлена на пару в кювете при температуре не выше 45°C. Активный ингредиент был просеян сквозь сито (1001меш) и добавлен к расплаву при перемешивании сильверсоном с режущей головкой до получения мягкой дисперсионной смеси. При поддержании температуры смеси 45°C к суспензии был добавлен остаток Witepsol H15 с последующим перемешиванием до получения однородной смеси. Затем суспензия была пропущена через сито (2501меш) из нержавеющей стали и при непрерывном помешивании охлаждена до 40°C. При температуре от 38°C до 40°C порции смеси по 2,02г были помещены в подходящие 2мл формы. Затем суппозиториям дали остыть до комнатной температуры.

Пример 47. Пессарии.

	мг на пессарии
Активный ингредиент (631 м)*	250
Ангидратдекстроза	380
Картофельный крахмал	363
Стеарат магния	7
	<hr/> 1000

Перечисленные ингредиенты были непосредственно перемешаны и пессарии приготовлены прессованием полученной смеси.