(19) DANMARK

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **170893 B1**

(21) Patentansøgning nr.: **6403/88** (51) Int.Cl.6 **C 07 H 19/06**

(22) Indleveringsdag: **16 nov 1988**

(41) Alm. tilgængelig: **18 maj 1989**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **04 mar 1996**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **17 nov 1987 EP 87116926**

(73) Patenthaver: ***F. Hoffmann-La Roche AG; 124-184 Grenzacherstrasse; 4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Morio *Fujiu; JP, Hideo *Ishitsuka; JP, Masanori *Miwa; JP, Isao *Umeda; JP, Kazuteru *Yokose; JP**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann, Vingtoft & Partners A/S**

(54) **Nye 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutiske midler indeholdende sådanne derivater og anvendelse af derivaterne til fremstilling af et antitumormiddel**

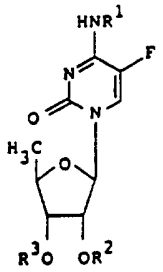
(56) Fremdragne publikationer

CH-A5 633810

6403-88

(57) Sammendrag:

Hidtil ukendte 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater med formlen



(I)

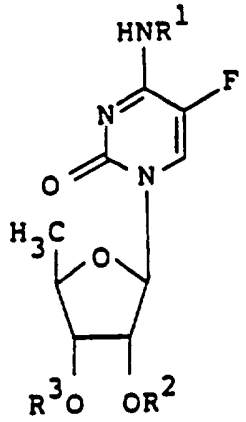
hvor R^1, R^2 og R^3 er hydrogen eller et radikal, der let kan hydrolyseres under fysiologiske betingelser med det forbehold, at mindst ét af R^1, R^2 og R^3 er et radikal, der let kan hydrolyseres under fysiologiske betingelser,
samt hydrater eller solvater af disse forbindelser har antitumoregenskaber. De kan fremstilles ud fra forbindelser med formlen I, hvor R^1 er hydrogen eller et aminobeskyttende radikal, og R^2 og R^3 er hydrogen eller et hydroxybeskyttende radikal eller tilsammen udger et cyclisk hydroxybeskyttende radikal.

DK 170893 B1

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutiske midler indeholdende sådanne derivater og anvendelse af derivaterne til fremstilling af et antitumormiddel.

Fra patentnr. CH A5 633810 kendes 5'-deoxy-5-fluorcytidin med antitumorvirkning. Som det fremgår af Tabel 3 udviser denne forbindelse en ringe antitumoreffekt sammenlignet med en forbindelse ifølge nærværende opfindelse.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater med den almene formel (I)



(I)

hvor R^1 er R^4CO-, R^5OCO eller R^6SCO,
R^2 og R^3 er H eller benzoyl,
R^4 er H, alkenyl; cykloalkyl; alkyl; evt. med en eller flere lavere alkyl-, lavere alkanoyl-, lavere alkoxy-, halogen-, nitro-, lavere alkoxycarbonyl-, lavere alkyltio- eller alkylendioxygrupper substitueret phenyl; naphtyl; evt. med lavere alkoxy substitueret phenyl lavere alkyl eller alkenyl; benzyl; pyridyl; en evt. med lavere alkyl eller nitro substitueret tienyl-, furyl- eller pyrrolgruppe eller en benzopyrrolalkylgruppe,
R^5 er alkyl eller benzyl, og
R^6 er alkyl,

samt hydrater eller solvater af forbindelserne med den almene formel (I), hvilke forbindelser, hydrater eller solvater er anvendelige som virksomme bestanddele i antitumormidler.

Som anvendt i nærværende beskrivelse og krav betegner udtrykket "alkyl" lige eller forgrenede kæder, der har fra 1 til 19 carbonatomer, fx methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl og nonadecyl.

I nærværende beskrivelse og krav betegner udtrykket "cycloalkyl" fx cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl eller adamantyl.

Udtrykket "alkenyl" betegner et usubstitueret eller substitueret alkenylradikal, der har fra 3 til 19 carbonatomer, såsom allyl, butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-2-propenyl, hexenyl, decenyl, undecenyl, tridecenyl, pentadecenyl, heptadecenyl, heptadecadienyl, heptadecatrienyl, nonadecenyl, nonadecadienyl, nonadecatetraenyl eller 2-phenylvinyl.

De ved den foreliggende opfindelse tilvejebragte, særligt foretrukne 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater er:

N^4-acetyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-propionylcytidin,
N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isobutyrylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylbutyryl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(2-ethylbutyryl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,3-dimethylbutyryl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-pivaloylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-valerylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isovalerylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylvaleryl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-methylvaleryl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methylvaleryl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-hexanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-heptanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-octanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-nonanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-hexadecanoylcytidin,
N^4-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(4-ethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dimethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dimethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3,4,5-triethoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(4-ethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,

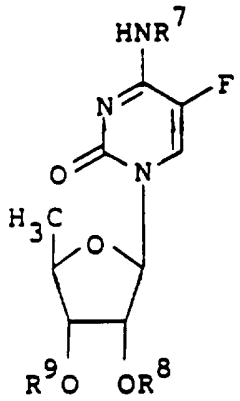
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-propoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-diethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
N^4-(4-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dichlorbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dichlorbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-nitrobenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxycarbonylbenzoyl)cytidin,
N^4-(4-acetylbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(phenylacetyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxyphenylacetyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-nicotinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isonicotinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-picolinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(5-nitro-2-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-thenoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(5-methyl-2-thenoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(1-methyl-2-pyrrolcarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-indolylacetyl)cytidin,
N^4-(3-butenoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
3'-0-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4,3'-0-dibenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin og
5'-deoxy-N^4-(ethylthio)carbonyl-5-fluorcytidin.

De ved den foreliggende opfindelse tilvejebragte, yderligere foretrukne 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater er:

5'-deoxy-5-fluor-N^4-octadecanoylcytidin,
N^4-cyclopropancarbonyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-cyclohexancarbonyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-(1-adamantancarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(2,4-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-piperonyloylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-fluorbenzoyl)cytidin,
N^4-(2-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-(3-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-nitrobenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-[4-(methylthio)benzoyl]cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-naphthoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-phenylpropionyl)cytidin,

N^4-cinnamoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
2',3'-di-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4,2'-O,3'-O-tribenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(octyloxycarbonyl)cytidin,
N^4-(benzyloxycarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin og
5'-deoxy-5-fluor-N^4-formylcytidin.

Såvel de ved den almene formel (I) repræsenterede hidtil ukendte 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater som hydrater eller solvater af forbindelserne med den almene formel (I) fremstilles ifølge opfindelsen ved en fremgangsmåde, der omfatter omsætning af en forbindelse med den almene formel (II)



(II)

hvor R^7 betegner et hydrogenatom eller et aminobeskyttende radikal, R^8 og R^9 uafhængigt af hinanden er et hydrogenatom eller et hydroxybeskyttende radikal, eller R^8 og R^9 tilsammen kan udgøre et cyclisk hydroxybeskyttende radikal,

med en forbindelse med den almene formel (III),

$$XCOR^4 \qquad \text{(III)}$$

hvor X betegner et fraspalteligt radikal, og R^4 er som betegnet ovenfor

eller med en forbindelse med den almene formel (IV)

$$YCOR^{10} \qquad \text{(IV)}$$

hvor Y betegner et halogenatom, og R^{10} betegner et radikal med formlen

R^5O- eller R^6S-

hvor R^5 og R^6 er som angivet ovenfor

efterfulgt om nødvendigt af fjernelse af et beskyttende radikal.

Udtrykket "aminobeskyttende radikal" betegner et radikal såsom benzyloxycarbonyl, phenoxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butyloxycarbonyl og trifluoracetyl. Udtrykket "hydroxybeskyttende radikal" betegner fx benzyl, methoxybenzyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, thexyldimethylsilyl, allyl, methoxymethyl, (2-methoxyethoxy)methyl eller tetrahydropyranyl.

Udtrykket "cyclisk hydroxybeskyttende radikal" betegner fx cyclisk acetal, cyclisk ketal, cyclisk carbonat, cyclisk orthoester eller cyclisk 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropyl)disiloxandiyl. Udtrykket "fraspalteligt radikal" betegner fx et halogenatom, acyloxy, alkyloxycarbonyloxy, succinimidooxy, phthalimidooxy, 4-nitrophenyl, azido, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl eller diethyloxyphosphoryloxy. I nærværende beskrivelse og krav betegner udtrykket "halogenatom" chlor, brom eller iod.

Blandt forbindelserne med den almene formel (II) er 5'-deoxy-5-fluorcytidin en kendt forbindelse [J. Med. Chem, 22. 1330 (1979)], og andre forbindelser med den almene formel (II) kan fremstilles ud fra 5'-deoxy-5-fluorcytidin ved de fremgangsmåder, der er kendt for fagmanden eller ud fra 5'-deoxy-5-fluoruridin ved de i litteraturen beskrevne fremgangsmåder [Chem. Pharm. Bull, 33, 2575 (1985)].

De til ovennævnte reaktion anvendte forbindelser med formlen (III) er syrehalogenider, syreanhydrider, blandede anhydrider [fremstillet ved en reaktion af R^4CO_2H med 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylchlorid eller diethylchlorphosphat (hvor R^4 er det samme som defineret ovenfor)], aktiverede estere (såsom N-hydroxysuccinimidestere, N-hydroxyphthalimidestere, 4-nitrophenylestere og lignende), acylazider eller blandede carbonsyreanhydrider ("carbonic anhydrides").

De til ovennævnte reaktion anvendte forbindelser med formlen (IV) er alkyloxycarbonylhalogenider, aralkyloxycarbonylhalogenider, (alkylthio)-carbonylhalogenider eller (aralkylthio)carbonylhalogenider.

Reaktionen af forbindelsen med den almene formel (II) med forbindelsen med den almene formel (III) eller (IV) kan udføres i et opløsningsmiddel såsom pyridin, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, dichlormethan, methanol, ethanol eller vand. En blanding af to eller flere opløsningsmidler kan også anvendes. Reaktionen kan udføres i nærværelse af en syreacceptor såsom triethylamin, pyridin, picolin, dimethylaminopyridin, lutidin, N,N-dimethylanilin eller et alkalimetalhydroxid, -carbonat eller -phosphat. Reaktionstemperaturen i ovenstående reaktion kan varieres inden for relativt vide grænser. Generelt udføres reaktionen ved en temperatur på mellem ca. 0°C og 120°C, fortrinsvis mellem 0°C og 50°C.

Ved udførelse af reaktionen anvendes 1, 2 eller 3 mol eller et molært overskud af forbindelsen med formlen (III) eller (IV) pr. mol af forbindelsen med formlen (II).

Om nødvendigt kan det beskyttende radikal fjernes efter reaktionen ved de af fagmanden kendte fremgangsmåder.

De ved den foreliggende opfindelse tilvejebragte forbindelser, der fremstilles ved ovenstående fremgangsmåde, kan isoleres og oprenses ved konventionelle teknikker såsom inddampning, filtrering, ekstraktion, udfældning, chromatografi, omkrystallisation eller en kombination deraf.

Forbindelserne med formlen (I) kan eksistere i såvel usolvatiserede som solvatiserede former herunder hydratiserede former. Hydratiseringen kan udføres under fremstillingsprocessen eller kan finde sted gradvist som følge af hygroskopiske egenskaber hos et i begyndelsen vandfrit produkt. Til den kontrollerede fremstilling af et hydrat kan et fuldstændigt eller delvist vandfrit produkt udsættes for en fugtig atmosfære (fx ved ca. +10°C til 40°C). Solvater med farmaceutisk acceptable opløsningsmidler såsom ethanol kan udvindes fx under krystallisation.

Såvel de ved den almene formel (I) repræsenterede 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater som hydrater eller solvater af forbindelserne med den almene formel (I), hvilke forbindelser, hydrater eller solvater er fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse, udviser aktivitet mod Sarcoma 180, Meth A fibrosarkom og Lewis lungekarcinom i mus over et meget bredt doseringsområde både oralt og parenteralt, og de er anvendelige som antitumormidler. Generelt forårsager 5-fluoruracil og dens derivater tarmtoksicitet og immunsuppressiv toksicitet, hvilket er deres hovedtoksicitet og dosisbegrænsende toksicitet. 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge den foreliggende opfindelse er meget bedre med hensyn til sikkerhed. Ved oral administration forårsager de meget mindre toksicitet over for tarmsystemer og immunsystemer end den kendte antitumorforbindelse 5'-deoxy-5-fluorcytidin kendt fra patentnr. CH A5 633810 og 5-fluoruracil (J.A.C.S. 79, 1957, 4559) og dens typiske prodrugs, tegafur: uracil=1:4 (UFT) og 5'-deoxy-5-fluoruridin (US 4071680). De ved den foreliggende opfindelse tilvejebragte forbindelser kan derfor anvendes effektivt til behandling af forskellige tumorer hos mennesker.

Den foreliggende opfindelse angår yderligere farmaceutiske præparater indeholdende én eller flere forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan administreres oralt eller ikke-oralt til mennesker ved forskellige konventionelle administrationsveje. Desuden anvendes forbindelserne ifølge den foreliggende

opfindelse enkeltvis eller formuleret med et kompatibelt farmaceutisk bæremateriale. Dette bæremateriale kan være et organisk eller uorganisk inert bæremateriale, der er egnet til enteral, perkutan eller parenteral administration, såsom vand, gelatine, gummiarabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabilske olier, polyalkylenglycoler eller vaseline. De farmaceutiske præparater kan være formuleret i fast form (fx som tabletter , dragéer, enteriske coating-tabletter, granuler, enteriske coating-granuler, suppositorier, kapsler eller enteriske kapsler), i en halvfast form (fx som salver) eller i en flydende form (fx som opløsninger, suspensioner eller emulsioner). De farmaceutiske præparater kan steriliseres og/eller kan indeholde yderligere adjuvanser såsom konserverings-, stabiliserings-, setting- eller emulgeringsmidler, smagsforbedrende midler, salte til regulering af det osmotiske tryk eller substanser, der virker som buffere. De farmaceutiske præparater kan fremstilles på konventionel måde.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes alene eller som blandinger af to eller flere forskellige forbindelser, og mængden af forbindelserne er fra ca. 0,1 til 99,5%, fortrinsvis fra 0,5 til 95% baseret på vægten af det medicinske præparat.

Det medicinske præparat ifølge den foreliggende opfindelse kan formuleres som en kombination af forbindelsen eller forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse med andre konventionelle forbindelser, der er farmaceutisk aktive.

Den daglige dosering til en patient af de hidtil ukendte 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge den foreliggende opfindelse kan varieres afhængig af hans vægt og den tilstand, der skal bedres, men generelt er den i området fra 0,5 til 700 mg pr. kg af legemsvægt, fortrinsvis fra ca. 3 til 500 mg.

Antitumorvirkningerne af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er vist som følger:

Antitumor-testning mod Sarcoma 180

Sarcoma 180-celler (2 x 10^6 celler) blev implanteret subkutant i mus (20-22 g) på dag 0. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse blev administreret oralt dagligt fra dag 1 til 7. Dyrene blev aflivet på dag 14, og tumorerne blev fjernet og vejet. Den i tabel 1 angivne procentiske inhibering af tumorvækst blev beregnet af formlen:

$$\% \text{ Inhibering} = (1 - T/C) \times 100$$

T = vægt af tumorerne fra den behandlede gruppe; C = vægt af tumorerne fra kontrolgruppen.

Tabel 1

Antitumoraktivitet mod Sarcoma 180 hos mus

Forbindelse (Eksempel nr.)	Dosis x 7 (mmol/kg/dag)	Inhibering (%)
1	1,1	56
	2,2	83
2	1,5	84
	3,0	91
5	1,1	62
	2,2	82
6	0,5	28
	1,5	76
7	1,4	57
	2,7	84
8	1,4	20
	2,7	77
9	1,4	76
	2,7	96
10	1,5	74
	3,0	97
11	0,8	69
	1,5	90
12	0,8	40
	1,5	73
13	0,8	28
	1,5	66
15	0,8	47
	1,5	62
17	1,3	75
	2,6	92
24	1,5	63
	3,0	94
41	0,5	-18
	1,5	36
42	0,5	0
	1,5	36

Antitumor-testning mod Meth A fibrosarkom

Meth A fibrosarkomceller (2 x 10^5 celler) blev implanteret subkutant i mus (21-22 g). Testning mod Meth A fibrosarkom og beregning af den procentiske inhibering af tumorvækst blev udført på en måde, som er analog med den, som er beskrevet for testning mod Sarcoma 180. Resultaterne er vist i tabel 2.

Den sammenlignende undersøgelse af antitumoraktiviteten af en repræsentativ forbindelse (eksempel 3) ifølge den foreliggende opfindelse i forhold til aktiviteten af 5'-deoxy-5-fluoruridin blev udført på en måde, der er analog med den, som er beskrevet for antitumor-testning mod Meth A fibrosarkom. Resultaterne af dette forsøg og af fækal observation på dag 8 er vist i tabel 3. De viser, at forbindelsen af eksempel 3 er mere kraftigt virkende med hensyn til antitumoraktivitet men mindre toksisk end 5'-deoxy-5-fluoruridin. I samme forsøg forårsagede forbindelsen af eksempel 3 ikke diarré, som er den dosisbegrænsende faktor for 5'-deoxy-5-fluoruridin.

Tabel 2

Antitumoraktivitet mod Meth A fibrosarkom hos mus

Forbindelse (Eksempel nr.)	Dosis x 7 (mmol/kg/dag)	Inhibering (%)
1	1,5	50
	3,0	72
3	1,5	86
	3,0	79
14	1,5	66
	3,0	94
16	0,8	38
	1,5	58
18	1,5	51
	3,0	91
19	1,5	3
	3,0	64
20	1,5	53
	3,0	84
21	0,8	17
	1,5	60
22	1,5	42
	3,0	42

Tabel 2 fortsat

Antitumoraktivitet mod Meth A fibrosarkom hos mus

Forbindelse (Eksempel nr.)	Dosis x 7 (mmol/kg/dag)	Inhibering (%)
23	0,8	56
	1,5	64
25	1,5	-6
	3,0	34
26	1,5	37
	3,0	58
27	1,5	58
	3,0	91
28	1,5	-13
	3,0	-13
29	1,5	49
	3,0	92
30	1,5	55
	3,0	58
31	1,5	55
	3,0	84
34	1,3	75
	2,6	92
36	1,5	53
	3,0	92
37	1,5	59
	3,0	86
40	0,8	41
	1,5	57
44	1,5	38
	3,0	66
45	1,5	49
	3,0	71
46	1,5	51
	3,0	66
47	1,5	29
	3,0	59
48	0,8	42
	1,5	72
49	1,5	58
	3,0	76
52	0,8	41
	1,5	51
53	1,5	48
	3,0	85

Tabel 2 fortsat

Antitumoraktivitet mod Meth A fibrosarkom hos mus

Forbindelse (Eksempel nr.)	Dosis x 7 (mmol/kg/dag)	Inhibering (%)
54	1,5	55
	3,0	85
57	1,5	28
	3,0	56
59	1,5	23
	3,0	80

Tabel 3

Antitumoraktivitet mod Meth A fibrosarkom hos mus samt fækal observation på dag 8.

Forbindelse (Eksempel nr.)	Dosis x 7 (mmol/kg/dag)	Inhibering (%)	Fækal observation*
3	0,4	-27	N
	0,8	20	N
	1,5	86	N
	3,0	79	N
5'-deoxy-5-fluoruridin	0,4	34	N
	0,8	31	N
	1,5	66	L-D
	3,0	toksisk	D
5'-deoxy-5-fluorcytidin	0,8	34	N
	1,5	48	L-D
	3,0	toksisk	D

Fækal observation

N: normal fæces

L: løs fæces

D: diarré

Sammenlignende antitumor-testning mod Lewis lungekarcinom

Antitumoraktivitet af en repræsentativ forbindelse (eksempel 1) ifølge den foreliggende opfindelse blev sammenlignet med aktiviteten af 5'-deoxy-5-fluoruridin og af et kombinationsmiddel, UFT (tegafur: uracil =

1:4). Mus blev inokuleret subkutant med Lewis lungekarcinom (10^6 celler) på dag 0.

Forbindelserne blev administreret p.o. dagligt ialt 14 gange fra dag 1. Den effektive dosis (ED_{50}), ved hvilken tumorvækst blev inhiberet med 50%, og toksiske doser blev bestemt. De på basis af forsøgene beregnede terapeutiske index-værdier (toksiske doser/ED_{50}) er vist i Tabel 4. Som det fremgår af tabel 4, har forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse højere terapeutiske index-værdier end typiske prodrugs af 5-fluoruracil, 5'-deoxy-5-fluoruridin og UFT. Den forårsager mindre toksicitet over for tarmsystemer (diarré) og over for immunkompetente organer (thymuskirtel og knoglemarv). Disse indikerer, at forbindelsen ifølge opfindelse har et højere sikkerhedspotentiel.

Tabel 4

	Terapeutiske index-værdier - Toksiske doser/ED_{50}*			
Forbindelse (Eksempel nr.)	Maks. dosis, der ikke forårsager diarré (A)**	Legemsvægt-stigning: 10%-reduktion (B)**	50 % Thymus kirtelskrumpning (C)**	50%-reduktion af antal knoglemarvsceller (D)**
1	>13	>13	11,3	10,7
5'-deoxy-5-fluoruridin	5	6,4	5 - 10	5 - 10
UFT	1,5	2,5	1,1	1,5 - 2,9

* ED_{50}-værdier for forbindelsen, eksempel 1, 5'-deoxy-5-fluoruridin og UFT bestemt 15 dage efter tumorinokulering var henholdsvis 0,15, 0,20 og 0,086 mmol/kg/dag.

** Toksicitet blev bestemt på dag 10 (A), 7 (B), 14 (C) og 14 (D).

Sammenlignende antitumor-testning mod Sarcoma 180, Meth A fibrosarkom og UV 2237 fibrosarkom

Antitumoreffektiviteten af den repræsentative forbindelse (eksempel 1) ifølge opfindelsen i tre musetumormodeller blev sammenlignet med antitumoreffektiviteten af 5'-deoxy-5-fluoruridin og 5'-deoxy-5-fluorcytidin. Mus blev inokuleret subkutant henholdsvis med Sarcoma 180, Meth A fibrosarkom og UV 2237 fibrosarkom, på dag 0. Forbindelserne blev derefter administreret oralt dagligt til musene 7 gange fra dag 1. Effektiviteten blev udtrykt som terapeutiske index-værdier (ED_{max}/ED_{50}) bestemt på dag 14

efter tumorinokuleringen, hvor ED_{max} er en dosis, der giver maksimal inhibering af tumorvækst. Forsøgsresultaterne er vist i Tabel 5.

Tabel 5

Sammenlignende antitumoraktivitet mod Sarcoma 180, Meth A fibrosarkom og UV 2237 fibrosarkom.

Forbindelse (Eksempel nr.)	Terapeutiske index-værdier		
	S180	Meth A	UV 2237
1	2,3	2,0	4,8
5'-deoxy-5-fluorcytidin	2,0	1,2	1,0
5'-deoxy-5-fluoruridin	2,4	1,1	1,6

Akut toksicitet

Den akutte toksicitet (LD_{50}) af repræsentative forbindelser (eksempler 1, 5, 9, 24, 34, 46 og 47) ifølge den foreliggende opfindelse blev undersøgt ved oral administration til mus. De respektive LD_{50}-værdier fundet fra forsøgene er større end 2.000 mg/kg.

Følgende eksempler illustrerer de foretrukne fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

Referenceeksempel

a) 5'-Deoxy-5-fluorcytidin (245 mg), tert-butyldimethylsilylchlorid (354 mg) og imidazol (284 mg) blev opløst i dimethylformamid (1,5 ml). Blandingen blev omrørt i 18 timer ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen blev derefter hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk til opnåelse af 2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (431 mg), MS 473 (M^+).

b) En opløsning af 5'-deoxy-5-fluorcytidin (490 mg), p-toluensulfonsyremonohydrat (418 mg) og 2,2-dimethoxypropan (984 µl) i acetone (10 ml) blev omrørt i 1,5 timer ved stuetemperatur. Til opløsningen blev tilsat natriumhydrogencarbonat (900 mg), og blandingen blev omrørt i 4 timer ved stuetemperatur. Bundfaldet blev frafiltreret og vasket med acetone. Det samlede filtrat blev opkoncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev

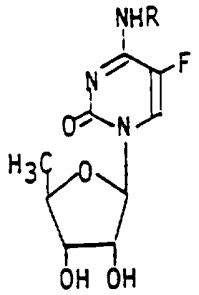
oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (dichlormethan/methanol) til opnåelse af 5'-deoxy-5-fluor-2',3'-O-isopropylidencytidin (570 mg), MS 286 (MH^+); smp. af picratet 169-171°C.

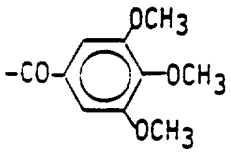
EKSEMPEL 1

1(a) 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (9,46 g) vundet i referenceeksempel a), n-butansyreanhydrid (3,48 g) og 4-dimethylaminopyridin (2,93 g) blev opløst i methylenchlorid (150 ml). Blandingen blev omrørt natten over, hvorefter den blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk til opnåelse af N^4-butyryl-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (9,75 g), MS 544 $(MH^+)^+$.

1(b) Produktet fra eksempel 1(a) (9,75 g) blev opløst i tetrahydrofuran (80 ml) indeholdende 80 mmol tetrabutylammoniumfluorid. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1,5 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (ethylacetat/methanol) efterfulgt af omkrystallisation fra methanol til opnåelse af N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin (4,5 g), smp. 156-157°C; MS 316 (MH^+).

Følgende forbindelser blev vundet på en måde, der er analog med den i eksempel 1 beskrevne:



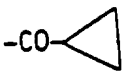
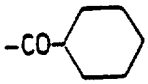
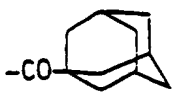
Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisations-opløsningsmiddel	MS
2	$-COCH_3$	157-159	EtOH	288 (MH^+)
3		170-171	EtOAc-Et_2O	440 (MH^+)

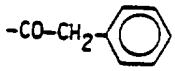
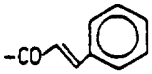
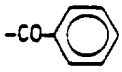
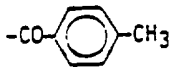
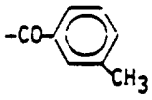
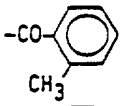
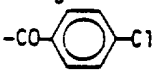
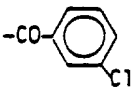
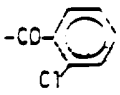
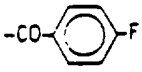
EKSEMPEL 4

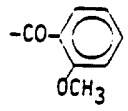
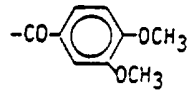
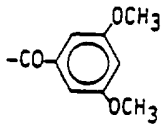
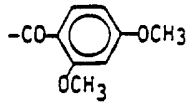
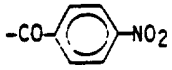
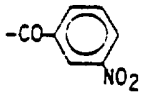
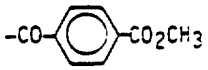
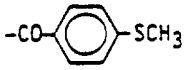
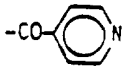
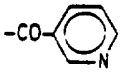
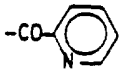
4(a) 2',3'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (14,19 g) vundet i referenceeksempel a) blev opløst i tørt pyridin (150 ml). Til opløsningen blev under omrøring dråbevis sat n-butyrylchlorid (3,84 g). Reaktionsblandingen blev omrørt natten over. Pyridin blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev fordelt mellem vand og ethylacetat. Ethylacetat-fasen blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (n-hexan/-ethylacetat) til opnåelse af N^4-butyryl-2',3'-bis-O-(tert-butyldimethyl-silyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (15,32 g).

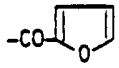
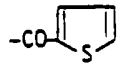
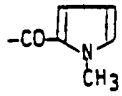
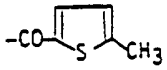
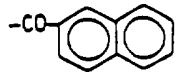
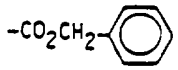
4(b) Produktet fra eksempel 4(a) blev behandlet på en måde, der er analog med den i eksempel 1(b) beskrevne til opnåelse af farveløse krystaller af N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin.

Følgende forbindelser blev vundet på en måde, der er analog med den i eksempel 4 beskrevne:

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisations-opløsnings-middel	MS
5	$-CO(CH_2)_6CH_3$	106-107	Et_{20}-MeOH	372 (MH^+)
6	$-CO(CH_2)_7CH_3$	(vundet som amorft pulver)		386 (MH^+)
7	$-CO(CH_2)_{14}CH_3$	65-66	MeOH	484 (MH^+)
8	$-CO(CH_2)_{16}CH_3$	65-66	MeOH	512 (MH^+)
9	$-COCH(CH_3)_2$	(vundet som amorft pulver)		316 (MH^+)
10	$-COC(CH_3)_3$	(vundet som amorft pulver)		330 (MH^+)
11		168-170	EtOAc-MeOH	314 (MH^+)
12		(vundet som amorft pulver)		356 (MH^+)
13		(vundet som amorft pulver)		408 (MH^+)

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisation-Opløsnings-middel	MS
14		(vundet som amorft pulver)		364 (MH^+)
15		169~171	EtOAc	376 (MH^+)
16		165~166	EtOAc	350 (MH^+)
17		158~159	MeOH	363 (M^+)
18		140~142	EtOH	364 (MH^+)
19		187~190	EtOH	364 (MH^+)
20		143~145	EtOAc	384 (MH^+)
21		164~166	EtOAc	384 (MH^+)
22		182~184 (sønderdeling)	MeOH	384 (MH^+)
23		161~163	MeOH	368 (MH^+)
24		166~167	EtOAc	379 (M^+)

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisationsopløsningsmiddel	MS
25		161~163	CH_2Cl_2	380 (MH^+)
26		153~156	MeOH	410 (MH^+)
27		159~161	CH_2Cl_2-MeOH	410 (MH^+)
28		207~210 (sønderdeling)	EtOH	410 (MH^+)
29		177~179	CH_2Cl_2	395 (MH^+)
30		177~178	EtOAc	395 (MH^+)
31		193~194	MeOH	408 (MH^+)
32		155~158	MeOH	396 (MH^+)
33		170~172	EtOH	351 (MH^+)
34		155~157	MeOH	351 (MH^+)
35		176~178	EtOH	351 (MH^+)

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisationsopløsningsmiddel	MS
36		177-179	EtOH	340 (MH^+)
37		181-183	EtOH	356 (MH^+)
38		155-156	EtOAc	353 (MH^+)
39		171-175	MeOH	370 (MH^+)
40		167-168	CH_2Cl_2	400 (MH^+)
41	$-CO_2(CH_2)_7CH_3$	107-109	Et20	402 (MH^+)
42		150-151	MeOH	380 (MH^+)

EKSEMPEL 43

5'-Deoxy-5-fluorcytidin (735 mg) og butansyreanhydrid (1,04 g) blev opløst i 75% vandig dioxan (20 ml). Blandingen blev omrørt i 18 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af opløsningsmidlet blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af farveløse krystaller af N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin (420 mg), smp. 156-157°C; MS 316 (MH^+).

EKSEMPEL 44

(1) 5'-Deoxy-5-fluorcytidin (4,9 g) og trimethylsilylchlorid (5,58 ml) blev opløst i tørt pyridin (50 ml). Blandingen blev omrørt i 2 timer. Til reaktionsblandingen blev tilsat ethylchlorthioformiat (2,09 ml). Efter omrøring af blandingen i 2,5 timer blev pyridin afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev derefter fordelt mellem vand og ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Til remanensen blev tilsat

citronsyre (5 g) og methanol (80 ml). Blandingen blev omrørt i 1 time. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (methanol/dichlormethan) efterfulgt af omkrystallisation fra dichlormethan til opnåelse af 2,66 g 5'-deoxy-N^4-[(ethylthio)carbonyl]-5-fluorcytidin, smp. 138~139°C (sønderdeling); MS 334 (MH^+).

(2)(a) Til en omrørt opløsning af 5'-deoxy-5-fluor-2',3'-0-isopropylidencytidin (1 g), der blev vundet som i referenceeksempel b), i pyridin (8 ml) blev tilsat ethylchlorthioformiat (365 µl) ved 0°C, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen blev opkoncentreret under reduceret tryk, og remanensen blev fordelt mellem ethylacetat og vand. Den organiske fase blev vasket med natriumhydrogencarbonatopløsning og vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Efter fjernelse af opløsningsmidlet blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi ($CHCl_3$) til opnåelse af 5'-deoxy-N^4-[(ethylthio)carbonyl]-5-fluor-2',3'-0-isopropylidencytidin (510 mg), MS 374 (MH^+).

(b) Til en opløsning af produktet fra eksempel 44(2)(a) (150 mg) i 50% vandig ethanol blev sat Dowex 50 (H^+) (150 mg), og blandingen blev opvarmet ved 50 - 60°C under omrøring i 4 timer. Dowex 50 blev frafiltreret, og filtratet blev inddampet til tørhed under reduceret tryk. Remanensen blev oprenset ved silicagelsøjlechromatografi ($CHCl_3$/acetone) efterfulgt af omkrystallisation fra dichlormethan til opnåelse af 5'-deoxy-N^4-[(ethylthio)carbonyl]-5-fluorcytidin; smp. 138~139°C (sønderdeling), MS 334 (MH^+).

Følgende forbindelser blev vundet på en måde, der er analog med den i eksempel 44 (1) beskrevne:

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisationsopløsningsmiddel	MS
45	$-COCH_2CH_3$	119~120	EtOAc-Et_{20}	302 (MH^+)
46	$-CO(CH_2)_3CH_3$	150~151	EtOAc	330 (MH^+)
47	$-COCH_2CH(CH_3)_2$	142~143	EtOAc	330 (MH^+)

EKSEMPEL 48

En opløsning af piperonylsyre (0,42 g) i tørt acetonitril (5 ml) indeholdende triethylamin (0,36 ml) blev behandlet med diethylchlorphosphat (0,37 ml) i 1 time. Til reaktionsblandingen blev sat 2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (1,0 g) vundet i referenceeksempel a), triethylamin (0,36 ml) og 4-dimethylaminopyridin (0,05 g). Efter omrøring af blandingen i 12 timer ved stuetemperatur blev acetonitril afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev fordelt mellem vand og ether. Den organiske fase blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Det derved vundne pulver blev opløst i tetrahydrofuran (6,3 ml) indeholdende tetrabutylammoniumfluorid (1,65 g), og reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (isopropanol/dichlormethan) efterfulgt af omkrystallisation fra ethylacetat til opnåelse af 0,5 g 5'-deoxy-5-fluor-N^4-piperonyloylcytidin, smp. 124~125°C; MS 394 (MH^+).

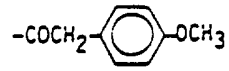
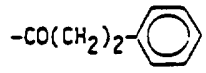
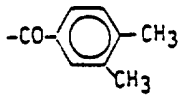
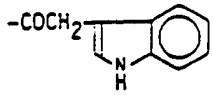
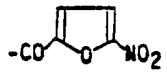
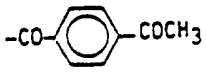
Følgende forbindelse blev vundet på en måde, der er analog med den i eksempel 48 beskrevne:

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisationsopløsningsmiddel	MS
49	$-COCH_2CH=CH_2$	137~138	EtOAc	314 (MH^+)

EKSEMPEL 50

3-Furancarboxylsyre (0,355 g) og 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylchlorid (0,96 g) blev opløst i tørt pyridin (5 ml). Blandingen blev omrørt i 1 time. Til blandingen blev sat 2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (1,0 g), der var blevet vundet i referenceeksempel a), og 4-dimethylaminopyridin (0,80 g). Efter omrøring af blandingen i 12 timer ved stuetemperatur blev pyridin afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev derefter behandlet som i eksempel 48 til opnåelse af 0,55 g 5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-furoyl)cytidin, smp. 173~174°C (ethanol); MS 340 (MH^+).

Følgende forbindelser blev vundet på en måde, der er analog med den i eksempel 50 beskrevne:

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt °C	Omkrystallisationsopløsningsmiddel	MS
51		(vundet som amorft pulver)		394 (MH^+)
52		146-148	EtOH	378 (MH^+)
53		161-162	EtOH	378 (MH^+)
54		(vundet som amorft pulver)		403 (MH^+)
55		162-163	EtOH	385 (MH^+)
56		176-178	EtOAc	392 (MH^+)

EKSEMPEL 57

(a) Til en omrørt opløsning af 5'-deoxy-5-fluoruridin (24,6 g) i tørt pyridin (150 ml) blev dråbevis sat 24,5 ml benzoylchlorid i løbet af 10 minutter ved 0°C, og blandingen blev omrørt i 5 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af pyridin under reduceret tryk blev remanensen fordelt mellem vand og ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev omkrystalliseret fra ethylacetat-n-hexan til opnåelse af 38,9 g 2',3'-di-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluoruridin, MS 455 (MH^+).

(b) Til en blanding af N-methylimidazol (0,8 ml) og phosphorylchlorid (0,28 ml) i acetonitril (20 ml) blev ved 0°C sat 2',3'-di-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluoruridin (500 mg) vundet som ovenfor. Efter omrøring af reaktionsblandingen i 1,5 timer ved stuetemperatur blev 28% ammoniumhydroxid (2,5 ml) sat til blandingen ved 0°C, og blandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Acetonitril og ammoniak blev fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev gjort sur med 1N HCl og derefter ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk.

Remanensen blev omkrystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 155 mg 2',3'-di-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin, smp. 192~194°C: MS 476 [$(M+Na)^+$)].

EKSEMPEL 58

(a) Til isafkølet eddikesyreanhydrid (0,57 ml) blev dråbevis sat 99% myresyre (286 µl). Opløsningen blev omrørt i 15 minutter ved 0°C og i 50 minutter ved 50°C og derefter afkølet til 0°C. Til opløsningen blev sat 2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin (473 mg), der var blevet vundet som i referenceeksempel a), i tørt pyridin (5 ml) ved 0°C. Reaktionsblandingen blev omrørt i 10 minutter ved 0°C og i 26 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen fordelt mellem vand og ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Ethylacetat blev afdampet under reduceret tryk, og remanensen blev oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (n-hexan/ethylacetat) efterfulgt af omkrystallisation fra n-hexan/ethylacetat til opnåelse af 144 mg 2',3'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-fluor-N^4-formylcytidin, smp. 188°C (sønderdeling); MS 502 (MH^+).

(b) Produktet fra eksempel 58(a) blev behandlet en måde, der er analog med den i eksempel 1 (b) beskrevne til opnåelse af et amorft pulver af 5'-deoxy-5-fluor-N^4-formylcytidin, MS 274 (MH^+).

EKSEMPEL 59

5'-Deoxy-5-fluorcytidin (245 mg) blev opløst i tørt pyridin (5 ml). Til opløsningen blev sat benzoylchlorid (130 µl) under omrøring ved 0°C. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time ved 0°C. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (dichlormethan/methanol) efterfulgt af omkrystallisation fra ethylacetat til opnåelse af farveløse krystaller af 3'-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin (51 mg),
smp. 127~129°C; MS 350 (MH^+).

EKSEMPEL 60

35 mg af produktet fra eksempel 59 blev opløst i tørt pyridin (0,5 ml). Til opløsningen blev sat trimethylsilylchlorid (13,8 µl). Efter omrøring i 2 timer ved stuetemperatur blev benzoylchlorid (12,6 µl) tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time. Efter fjernelse af opløsnings-

midlet under reduceret tryk blev remanensen opløst i tørt methanol (0,5 ml). Til opløsningen blev sat kaliumcarbonat (15 mg), og reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter ved 0°C. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under reduceret tryk blev remanensen fordelt mellem vand og ethylacetat. Den organiske fase blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev oprenset ved silicagelsøjlechromatografi (dichlormethan/methanol) til opnåelse af 15 mg amorft pulver af N^4,3'-0-dibenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin, MS 454 (MH^+).

EKSEMPEL 61

5'-Deoxy-5-fluorcytidin (245 mg), benzoylchlorid (400 µl) og 4-dimethylaminopyridin (122 mg) blev opløst i tørt pyridin (5 ml). Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur blev pyridin fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev fordelt mellem ethylacetat og vand. Ethylacetatfasen blev tørret over magnesiumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev omkrystalliseret fra methanol til opnåelse af N^4,2'-0,3'-0-tribenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin (280 mg), smp. 158-160°C; MS 558 (MH^+).

De følgende eksempler illustrerer farmaceutiske præparater indeholdende en forbindelse ifølge de foreliggende opfindelse.

EKSEMPEL A

Sammenlåsende gelatinekapsler hver indeholdende følgende bestanddele blev fremstillet på en *per se* kendt måde:

N^4-Butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin	100 mg
Kornstivelse	20 mg
Titandioxide	385 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Film	20 mg
PEG 6000	3 mg
Talkum	10 mg
	543 mg

EKSEMPEL B:

Tabletter hver indeholdende følgende bestanddele blev fremstillet på en *per se* kendt måde;

N^4-Butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin	100 mg
Lactose	25 mg
Kornstivelse	20,2 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	4 mg
Magnesiumstearat	0,8 mg
Film	10 mg
PEG 6000	1,5 mg
Talkum	4,5 mg
	166 mg

EKSEMPEL C:

Tørre parenterale dosisformer blev fremstillet på en *per se* kendt måde:

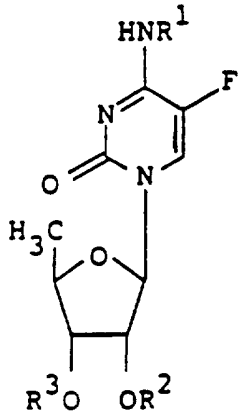
(1) I alt 5 g N^4-butyryl-5'-deoxy-5 fluorcytidin blev opløst i 75 ml destilleret vand, opløsningen underkastedes en bakteriologisk filtrering, og den blev derefter fordelt aseptisk i 10 sterile hætteglas. Opløsningen blev derefter frysetørret til opnåelse af 500 mg sterilt tørt stof pr. hætteglas.

(2) Ren N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin i en mængde på 500 mg pr. hætteglas eller ampul blev forseglet i beholderen og varmesteriliseret.

Ovennævnte tørre dosisformer blev rekonstitueret før anvendelse ved tilsætning af et egnet sterilt vandigt opløsningsmiddel såsom vand til injektion eller isotonisk natriumchlorid eller 5% dextrose til parenteral administration.

PATENTKRAV

1. 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater med den almene formel (I),



(I)

hvor R^1 er R^4CO-, R^5OCO eller R^6SCO,
R^2 og R^3 er H eller benzoyl,
R^4 er H, alkenyl; cykloalkyl; alkyl; evt. med en eller flere lavere alkyl-, lavere alkanoyl-, lavere alkoxy-, halogen-, nitro-, lavere alkoxycarbonyl-, lavere alkyltio- eller alkylendioxygrupper substitueret phenyl; naphtyl; evt. med lavere alkoxy substitueret phenyl lavere alkyl eller alkenyl; benzyl; pyridyl; en evt. med lavere alkyl eller nitro substitueret tienyl-, furyl- eller pyrrolgruppe eller en benzopyrrol-alkylgruppe,
R^5 er alkyl eller benzyl, og
R^6 er alkyl,

samt hydrater eller solvater af forbindelserne med den almene formel (I).

2. 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at de er valgt blandt:

N^4-acetyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-propionylcytidin,
N^4-butyryl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isobutyrylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylbutyryl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(2-ethylbutyryl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,3-dimethylbutyryl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-pivaloylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-valerylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isovalerylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylvaleryl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-methylvaleryl)cytidin,

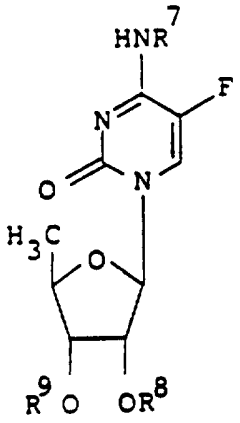
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methylvaleryl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-hexanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-heptanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-octanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-nonanoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-hexadecanoylcytidin,
N^4-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(4-ethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dimethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dimethylbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3,4,5-triethoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(4-ethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-propoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-diethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
N^4-(4-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,4-dichlorbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-N^4-(3,5-dichlorbenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-nitrobenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxycarbonylbenzoyl)cytidin,
N^4-(4-acetylbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(phenylacetyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-methoxyphenylacetyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-nicotinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-isonicotinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-picolinoylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(5-nitro-2-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-thenoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(5-methyl-2-thenoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(1-methyl-2-pyrrolcarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-indolylacetyl)cytidin,
N^4-(3-butenoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
3'-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4,3'-O-dibenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin og
5'-deoxy-N^4-(ethylthio)carbonyl-5-fluorcytidin.

3. 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de er valgt blandt:

5'-deoxy-5-fluor-N^4-octadecanoylcytidin,
N^4-cyclopropancarbonyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-cyclohexancarbonyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-(1-adamantancarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-methoxybenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-N^4-(2,4-dimethoxybenzoyl)-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-piperonyloylcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(4-fluorbenzoyl)cytidin,
N^4-(2-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4-(3-chlorbenzoyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-nitrobenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-[4-(methylthio)benzoyl]cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(2-naphthoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-furoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(3-phenylpropionyl)cytidin,
N^4-cinnamoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
2',3'-di-O-benzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
N^4,2'-O,3'-O-tribenzoyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin
5'-deoxy-5-fluor-N^4-(octyloxycarbonyl)cytidin,
N^4-(benzyloxycarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin og
5'-deoxy-5-fluor-N^4-formylcytidin.

4. 5'-Deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3 til anvendelse som terapeutisk aktive substanser, især til anvendelse som antitumoraktive substanser.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter omsætning af en forbindelse med den almene formel (II)



(II)

hvor R^7 betegner et hydrogenatom eller et aminobeskyttende radikal, R^8 og R^9 uafhængigt af hinanden er et hydrogenatom eller et hydroxybeskyttende radikal, eller R^8 og R^9 tilsammen kan udgøre et cyclisk hydroxybeskyttende radikal,

med en forbindelse med den almene formel (III)

$$XCOR^4 \quad (III)$$

hvor X betegner et fraspalteligt radikal, og R^4 er som angivet i krav 1,

eller med en forbindelse med den almene formel (IV),

$$YCOR^{10} \quad (IV)$$

hvor Y betegner et halogenatom, og R^{10} betegner et radikal med formlen

$$R^5O- \text{ eller } R^6S-$$

hvor R^5 og R^6 er som angivet i krav 1,

efterfulgt om nødvendigt af fjernelse af et beskyttende radikal.

6. Et farmaceutisk middel, især et antitumormiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder et 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivat ifølge krav 1.

7. Anvendelsen af et 5'-deoxy-5-fluorcytidinderivat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3 til fremstilling af et antitumormiddel.