

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-845

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07H 19/14 (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.11.2013**

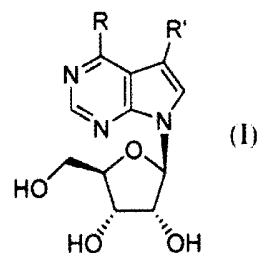
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.05.2015**

(Věstník č. 19/2015)

(71) Přihlašovatel:
Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd
České republiky, v. v. i., Praha 6, CZ
Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, CZ

(72) Původce:
doc. Ing. Michal Hocek, DSc., Praha 6, CZ
RNDr. Petr Nauš, Ph.D., Praha 3, CZ
Ing. Olga Caletková, Ph.D., Bratislava, SK
doc. MUDr. Marian Hajdúch, Ph.D., Moravský
Beroun, CZ
MUDr. Petr Džubák, Ph.D., Brodek u Přerova, CZ

(74) Zástupce:
RNDr. Ladislava Součková, CSc., Flemingovo
náměstí 2, 166 10 Praha 6



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované 7-deazapurinové
ribonukleosidy pro terapeutické použití**

(57) Anotace:
Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I, kde R je methylsulfanyl, methoxy-, methylamino- nebo dimethylamino- skupina a R' je furan-2-yl, furan-3-yl, thiofen-2-yl, thiofen-3-yl, fenyl, benzofuran-2-yl, ethynyl či jód, nebo farmaceuticky přijatelné soli takových sloučenin, jejich optický isomer či směs takových optických isomerů, za předpokladu, že pokud je R' je jód, R není methoxyskupina. Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují protivirové účinky vůči hepatitidě typu C i silné cytostatické a cytotoxické účinky na buněčných liniích preferenčně nádorového původu a to na širokém spektru nemocí zahrnujících nádory různého histogenetického původu.

Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy pro terapeutické použití

Oblast techniky

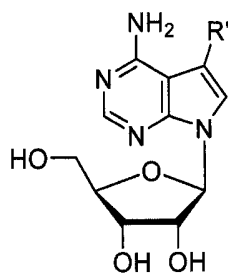
Vynález se týká nového typu látek s protinádorovou a protivirovou aktivitou a jejich terapeutického použití.

Dosavadní stav techniky

Přestože existují a jsou schváleny desítky antiproliferačních léčiv, léčba řady typů leukémií a nádorů má nízkou úspěšnost. Proto je třeba vyvíjet další nové typy protinádorových látek pro terapeutické použití.

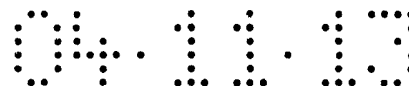
Hepatitis typu C je závažné virové onemocnění způsobené virem HCV, který patří mezi RNA viry. Pro léčbu hepatitidy C je schváleno použití kombinace ribavirinu a PEGylovaného interferonu, ale tato léčba má vážné vedlejší účinky a omezenou úspěšnost pro různé serotypy HCV. V klinických zkouškách je několik slibných preparátů, které však dosud nebyly schváleny pro klinickou praxi. Vývoj nových antivirotik aktivních proti HCV je tedy nadále významným cílem medicínské chemie.

Před několika lety byla naší skupinou objevena, patentována a později publikována nová třída cytostatických látek, 7-aryl- a 7-hetaryl-substituované 7-deazaadenosinové nukleosidy (viz níže obecný vzorec A), (Bourderieux, A.; Nauš, P.; Hocek, M., US 61/171.656 (2009), PCT/CZ2010/000050, WO2010/121576 A2; Bourderieux, A.; Nauš, P.; Perlíková, P.; Pohl, R.; Pichová, I.; Votruba, I.; Džubák, P.; Konečný, P.; Hajdúch, M.; Stray, K. M.; Wang, T.; Ray, A. S.; Feng, J. Y.; Birkus, G.; Cihlar, T.; Hocek, M., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5498-5507).



R' = aryl, heteroaryl

(A)



Uvedené látky vykazovaly nanomolární cytostatický a cytotoxický efekt proti širokému spektru leukemií a solidních nádorů. Tento typ látek se vyznačoval přítomností aminoskupiny v poloze 6 na 7-deazapurinové bázi, přičemž aminoskupina vystupuje jako donor vodíku při tvorbě vodíkových vazeb s cílovou biologickou strukturou (proteinem) a tím mimikuje vazbu přirozeného nukleosidu adenosinu (Schéma 1).

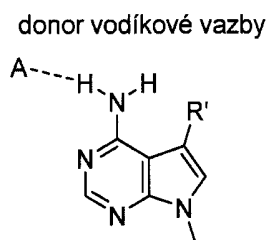


Schéma 1

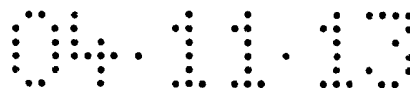
Známé jsou rovněž slabě cytostatické 7-deazapurinové ribonukleosidy substituované v poloze 6 a nefunkcionalizované v poloze 7, tedy sloučeniny postrádající v poloze 7 pravděpodobný farmakofor nyní testovaných sloučenin (Gerster, J. F.; Carpenter, B.; Robins, R. K.; Townsend, L. B., *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 326–331). V předkládané přihlášce vynálezu byly tyto sloučeniny použity jako referenční látky v SAR studiích.

U obdobných 6-substituovaných 7-deazapurinových ribonukleosidů nesoucích v poloze 7 kyanoskupinu (tj. nitrilovou skupinu) byly zjištěny antivirové účinky vůči HCV (Varaprasad, C. V. N. S.; Ramasamy, K. S.; Girardet, J. -L.; Gunic, E.; Lai, V.; Zhong, W.; An, H.; Hong, Z., *Bioorg. Chem.* **2007**, *35*, 25-34).

Připraveny byly i 6-methoxy-7-deazapurinové ribonukleosidy, substituované v poloze 7 halogenem (Seela, F.; Ming, X., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861; Zhang, L.; Zhang, Y.; Li, X.; Zhang, L., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 907-912). Nebyly však testovány vzhledem k možné biologické aktivitě. V předkládané přihlášce vynálezu byl 5-jod-4-methoxy-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin použit jen jako referenční látka v SAR studii a též jako výchozí sloučenina pro přípravu ostatních 6-methoxy-7-deazapurin ribonukleosidů.

Podstata vynálezu

Tento vynález popisuje nové 6-substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy, které vykazují nejen protivirové, ale i silné cytostatické a cytotoxické účinky na buněčných liniích



preferenčně nádorového původu a to na širokém spektru nemocí zahrnujících nádory různého histogenetického původu. Od předchozího typu 7-deazaadenosinových derivátů obecného vzorce A se zásadně liší přítomností substituentu v poloze 6 (methoxy, methylsulfanyl, dimethylamino nebo methylamino skupina), majícího charakter akceptoru a nikoli donoru vodíkové vazby (Schéma 2). Proto se u nich předpokládá jiný typ interakce s cílovým biologickým systémem.

akceptor vodíkové vazby

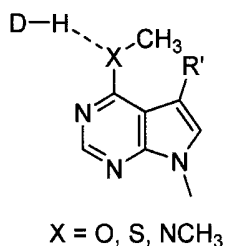
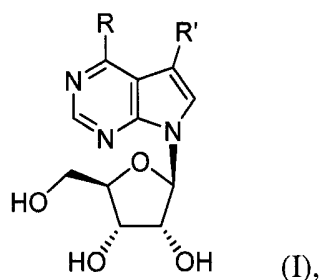


Schéma 2

Předmětem vynálezu jsou substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I



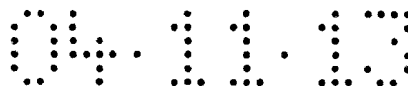
kde

R je methylsulfanyl, methoxy-, methylamino- nebo dimethylamino- skupina a

R' je furan-2-yl, furan-3-yl, thiofen-2-yl, thiofen-3-yl, fenyl, benzofuran-2-yl, ethynyl či jód, nebo farmaceuticky přijatelné soli takových sloučenin, jejich optické isomery či směs takových optických isomerů,

za předpokladu, že pokud je R' je jód, R není methoxyskupina.

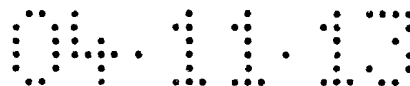
Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je zde použit, zahrnuje soli, které jsou v rámci rozumného lékařského úsudku vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, podráždění, alergické reakce a podobně a vykazují přijatelný poměr prospěchu a rizika. Farmaceuticky přijatelné soli jsou dobře známé v oboru, například P. H. Stahl a spoluautoři popsali farmaceuticky přijatelné soli podrobně v "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use" (Wiley VCH, Zunch,



Switzerland: 2002). Příklady takových solí zahrnují, nikoli výlučně, acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, diglukonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, flimarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2 - hydroxyethansulfonát (isethionát), laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, fosfát, glutamát, bikarbonát, p-toluensulfonát a undekanoát. Rovněž skupiny obsahující dusíkový atom mohou být kvarternizovány činidly jakými jsou nižší alkyhalogenidy jako methyl-, ethyl-, propyl- a butyl- chloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty jako dimethyl-, diethyl-, dibutyl- a diamylsulfáty, halogenidy s dlouhým řetězcem jako jsou decyl-, lauryl-, myristyl- a stearyl- chloridy, bromidy a jodidy; arylalkylovými halogenidy jako benzyl a fenethylbromidy a dalšími.

Ve výhodném provedení jsou předmětem vynálezu následující substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I:

5-(Furan-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-3-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methoxy-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Benzofuran-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-Ethynyl-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-Jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-3-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylthio-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-Ethynyl-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-Jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-2-yl)-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-3-yl)-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,



4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Methylamino-5-fenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
5-Ethynyl-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-5-(furan-2-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-5-(furan-3-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-5-fenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
5-(Benzofuran-2-yl)-4-dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
4-Dimethylamino-5-ethynyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou dále substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou také substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy o obecném vzorci I pro použití k inhibici patologické buněčné proliferace nádorového i nenádorového původu a/nebo k léčbě nádorového nebo nenádorového onemocnění, spojeného s buněčnou hyperproliferační.

Předmětem vynálezu jsou i substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy o obecném vzorci I pro výrobu léčiva k léčbě nádorových onemocnění, zahrnujících např. nádory epiteliálního, mesenchymálního a neuroektodermálního původu.

Předmětem vynálezu jsou dále i substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy o obecném vzorci I pro použití k léčbě virové hepatitidy typu C.

Nadto jsou předmětem vynálezu substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I pro výrobu léčiva k léčbě virové hepatitidy typu C.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.



Významem vynálezu je použití zmíněného farmaceutického prostředku pro inhibici patologické buněčné proliferace nádorového i nenádorového původu, k léčbě nádorového nebo nenádorového onemocnění spojeného s buněčnou hyperproliferaací a/nebo k léčbě virové hepatitidy typu C.

Konečně je předmětem vynálezu (známý) prostředek určený k léčbě virové hepatitidy typu C, který jako další aktivní složku obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Termín "terapeuticky účinné množství", jak se zde používá, se týká takového množství sloučeniny nebo léčiva, které je účinné při "léčení" onemocnění nebo poruchy u člověka, popřípadě savce. V případě léčby rakoviny může terapeuticky účinné množství léčiva snížit počet rakovinných buněk; snížit velikost nádoru; inhibovat (tj. do určité míry zpomalit a s výhodou zastavit) infiltraci rakovinných buněk do periferních orgánů; inhibovat (tj. zpomalit do určité míry a s výhodou zastavit) tvorbu metastáz nádoru, inhibovat, do určité míry, růst nádoru a/nebo zmírnit do určité míry jeden nebo více symptomů spojených s rakovinou. Vzhledem k tomu, léčivo může zabránit růstu a/nebo zabít existující rakovinné buňky, může být cytostatické a/nebo cytotoxické.

Výraz "farmaceutický prostředek" označuje formulaci sloučeniny a média obecně uznávanou v oboru pro dodání biologicky účinné látky savci, např. člověku. Takové médium zahrnuje všechny farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla nebo pomocné látky.

Výraz "farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo plnivo", jak se zde používá, zahrnuje bez omezení jakoukoliv pomocnou látku, nosič, kluznou látku, sladidlo, konzervant, barvivo, látku zvýrazňující chuť, povrchově aktivní činidlo, dispergační činidlo, suspenzační činidlo, stabilizátor, izotonický prostředek, rozpouštědlo, nebo emulgátor, které byly schválené pro použití u lidí nebo domácích zvířat.

Vynález dále zahrnuje sloučeniny vzorce IY pro podání ve formě jediné účinné látky farmaceuticky přijatelného prostředku, který může být vyroben pomocí obvyklých postupů, známých v oboru, například tak, že se účinná látka naváže na farmaceuticky přijatelný, terapeuticky inertní organický a/nebo anorganický nosič či excipient, nebo se s ním smíchá.

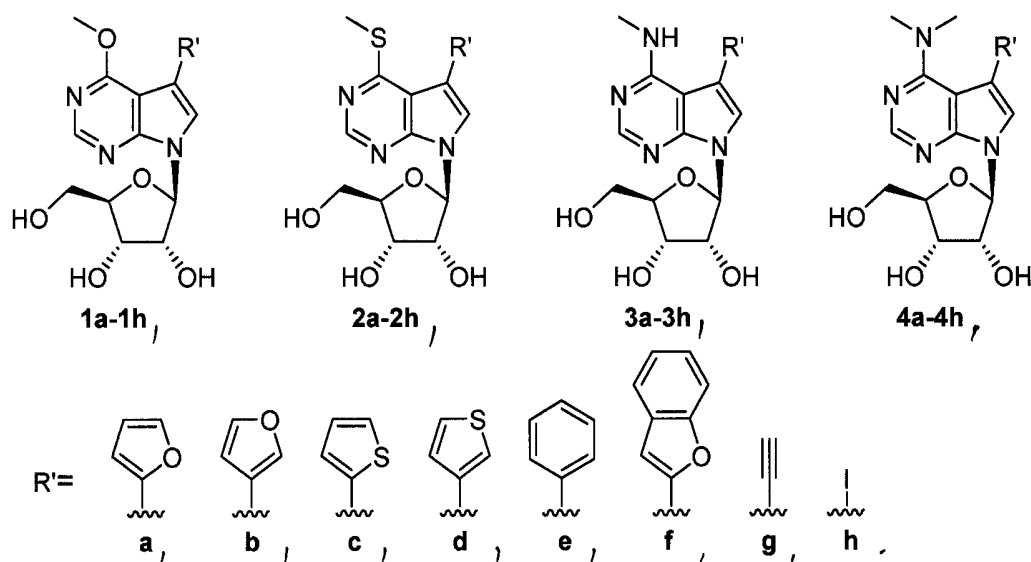
Další možností je použití sloučeniny vzorce (I) jako druhé či další aktivní složky, mající synergický účinek s jinými účinnými látkami ve známých léčivech či podávání sloučenin vzorce (I) společně s takovými léčivy.

Sloučeniny vzorce (I) podle tohoto vynálezu lze rovněž používat ve formě prekurzoru (proléčiva) nebo v jiné vhodně upravené formě, která uvolňuje aktivní látku *in vivo*.

Detailní popis vynálezu

Číslování sloučenin.

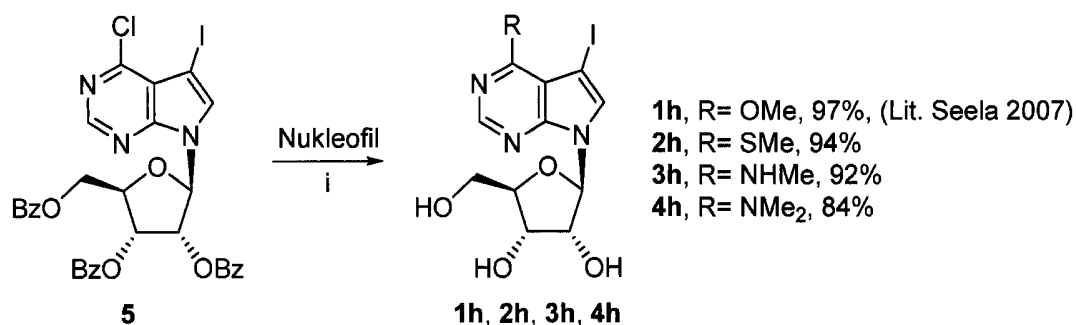
Dále je použito následující číslování uváděných sloučenin:



Příprava látek.

Potřebné výchozí 6-substituované 7-jod-7-deazapurinové ribonukleosidy **1h**, **2h**, **3h**, **4h** byly připraveny reakcí 4-chlor-5-jod-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **5** {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861} s odpovídajícími nukleofilními činidly (Schéma 3). Souběžně s nukleofilní aromatickou substitucí došlo za použitých reakčních podmínek k odstranění benzoylových skupin za vzniku volných ribofuranosidů.

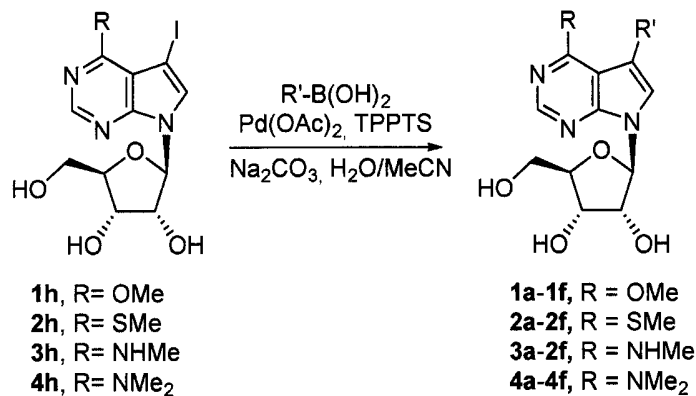
Schéma 3



i) pro **1h**: MeONa/MeOH; pro **2h**: MeSNa/EtOH; pro **3h**: MeNH₂/EtOH; pro **4h**: aq Me₂NH/dioxan.

7-(Het)aryl 7-deazapurinové ribonucleosidy 6-methoxy řady **1a-f**, 6-methylthio řady **2a-f**, 6-methylamino řady **3a-f** a 6-dimethylamino řady **4a-f** byly připraveny z příslušných jodidů **1h**, **2h**, **3h**, **4h** Suzukiho reakcí s odpovídajícími boronovými kyselinami (Schéma 4). Palladiem katalyzované reakce byly provedeny ve vodném prostředí za podmínek vyvinutých Shaughnessym {Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767-6774}.

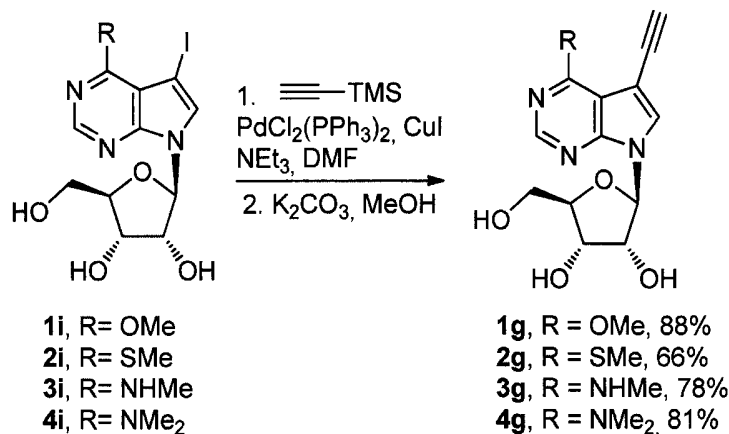
Schéma 4



R'	Produkty 1 , 2 , 3 , 4 (výtěžek)			
furan-2-yl	1a (75%)	2a (46%)	3a (86%)	4a (49%)
furan-3-yl	1b (73%)	2b (90%)	3b (96%)	4b (44%)
thiofen-2-yl	1c (86%)	2c (67%)	3c (94%)	4c (49%)
thiofen-3-yl	1d (79%)	2d (81%)	3d (98%)	4d (55%)
fenyl	1e (82%)	2e (49%)	3e (95%)	4e (42%)
benzofuran-2-yl	1f (85%)	2f (23%)	3f (64%)	4f (69%)

Ethynyl deriváty **1g**, **2g**, **3g**, **4g** byly připraveny z příslušných jodidů **1h**, **2h**, **3h**, **4h** Sonogashirovou reakcí s trimethylsilylacetylenem a následným odstraněním trimethylsilylové chránící skupiny v zásaditém prostředí (Schéma 5).

Schéma 5

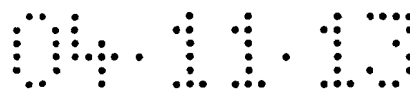


Pokud testované látky vykázaly cytotoxickou/cytostatickou aktivitu, byla prakticky vždy preferenční vůči širokému spektru nádorových linií různého histogenetického původu (mesenchymální i epiteliální nádory), s významně menší aktivitou a tudíž dobrým *in vitro* terapeutickým indexem (10-100 x) vůči liniím normálních lidských fibroblastů (BJ a MRC-5). Hodnoty IC₅₀ často dosahovaly submikromolárních koncentrací. Cytotoxická aktivita vůči nádorovým buňkám nebyla závislá na statusu genu p53, jelikož podobné aktivity jsme pozorovali jak u linií HCT116 (p53 wild type), tak u mutantní linie s deletovaným genem HCT116 (p53 -/-). Řada derivátů však vykazovala sníženou cytotoxicitu na buňkách overexprimujících transportní proteiny (*mdr-1* u linie K562-TAX a *mrp-1* u linie CEM-DNR).

Příklady provedení vynálezu

Seznam použitých zkratk a symbolů:

ATR	metoda zeslabeného vnitřního odrazu
bd	široký dublet
bq	široký kvartet
bs	široký singlet
B.t.	teplota tání
bt	široký triplet
btd	široký triplet dubletů



Bz	benzoyl
C-18	chemicky vázaná C-18 stacionární chromatografická fáze (reverzní fáze)
d	dublet
dd	dublet dubletů
ddd	dublet dubletů dubletů
dm	dublet multipletů
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
dt	dublet tripletů
EtOH	ethanol
ESI	elektrosprejová ionizace
FT	Fourierova transformace
gem	geminální
HCV	virus hepatitidy typu C
HPFC	vysokoúčinná flash chromatografie
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HR	vysoké rozlišení
<i>i</i>	ipso
IR	infračervená spektroskopie
m	multiplet
<i>m</i>	meta
Me	methyl
MeCN	acetonitril
MeOH	methanol
MeONa	methoxid sodný
MeSNa	methanthiolát sodný
MS	hmotnostní spektrometrie
v	vlnočet
naphth	naftalenyl
NMR	jaderná magnetická rezonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	fenyl
PPh ₃	trifenylfosfin

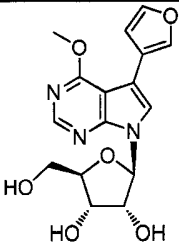
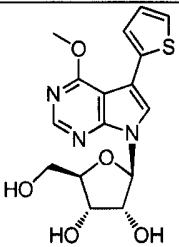
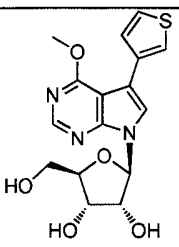
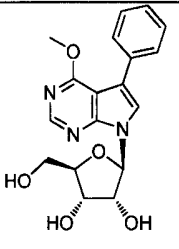
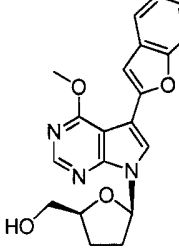
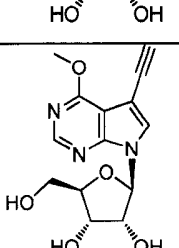
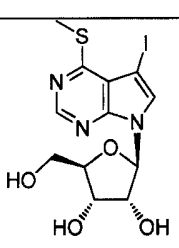
q	kvartet
s	singlet
SiO ₂	silikagel jako stacionární chromatografická fáze
t	triplet
td	triplet dubletů
TPPTS	tris(3-sulfofenyl)fosfin trisodná sůl

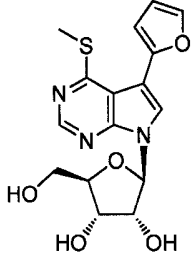
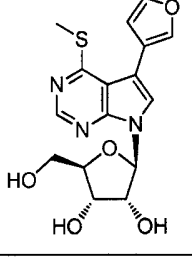
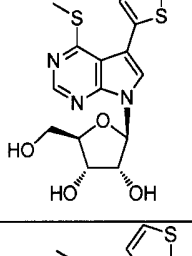
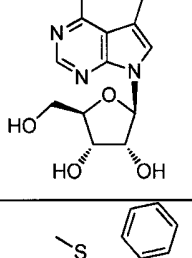
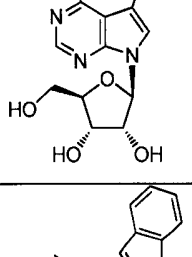
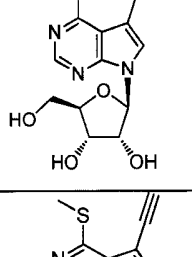
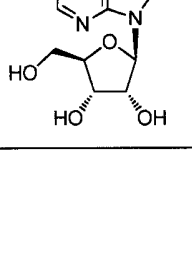
Obecná experimentální část

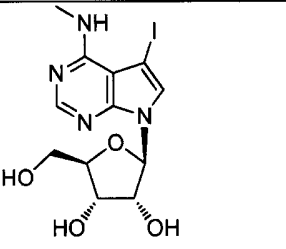
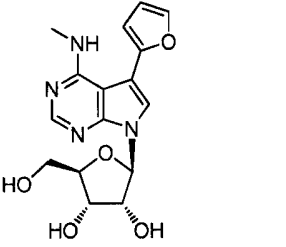
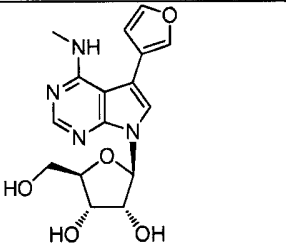
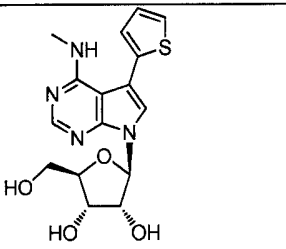
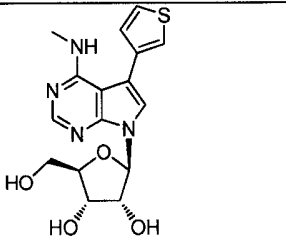
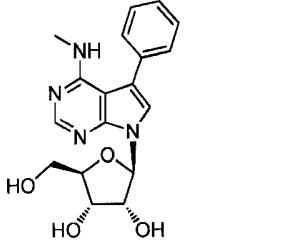
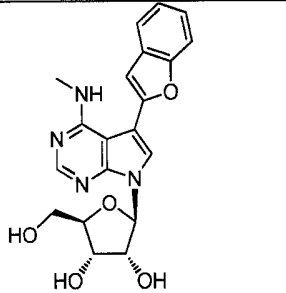
NMR spektra naměřena na spektrometrech Bruker AVANCE o pracovních frekvencích 400 MHz (¹H při 400 MHz, ¹³C při 100,6 MHz), nebo 500 MHz (¹H při 500 MHz, ¹³C při 125,7 MHz), nebo 600 MHz (¹H při 600 MHz, ¹³C při 150,9 MHz). Body tání byly stanoveny na mikrobodotávku dle Koflera a jsou nekorigované. Optické otáčivosti byly změřeny při 25 °C, hodnoty [α]_D²⁰ jsou udány v 10⁻¹ deg cm² g⁻¹. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HR MS) byla získána pomocí elektrosprejové ionizace. Separace vysokoúčinnou flash chromatografií (HPFC) na reverzní fázi byly provedeny na přístroji Biotage SP1, na kolonách KP-C18-HS. Složení mobilní fáze pro HPFC a kolonovou chromatografii je uvedeno v objemových procentech. Vzorky byly nanášeny na kolonu jako roztoky (případně řídké suspenze) nejlépe v čisté vodě, nebo ve směsi voda/DMSO (5:1). Infračervená spektra (FT IR) spektra byla zaznamenána na přístroji Bruker Alpha pomocí metody zeslabeného vnitřního odrazu (ATR). Čistota látek k biologickému testování byla ověřena elementární analýzou, případně pomocí HPLC a byla větší než 95%.

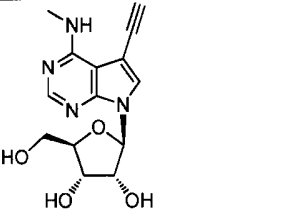
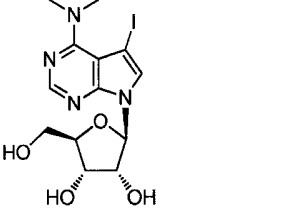
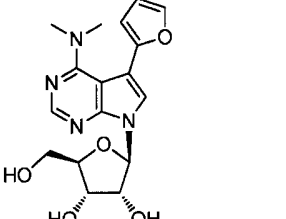
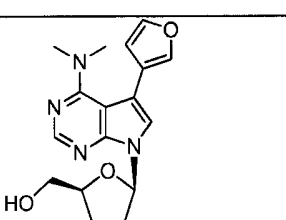
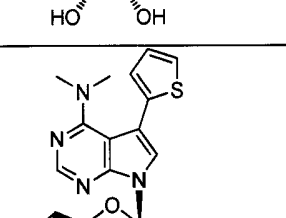
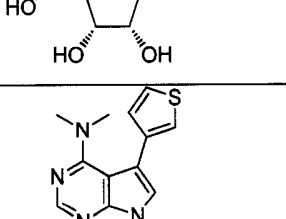
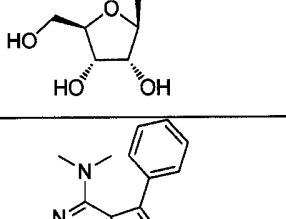
Tabulka 1: Přehled sloučenin připravených v následujících příkladech

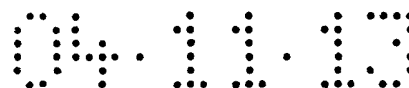
Příklad	Látka	Struktura	Systematický název
1	1a		5-(Furan-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

2	1b		5-(Furan-3-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
3	1c		4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
4	1d		4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
5	1e		4-Methoxy-5-phenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
6	1f		5-(Benzofuran-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
7	1g		5-Ethynyl-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
8	2h		5-Iodo-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

9	2a		5-(Furan-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
10	2b		5-(Furan-3-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
11	2c		4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
12	2d		4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
13	2e		4-Methylthio-5-phenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
14	2f		5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
15	2g		5-Ethynyl-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

16	3h		5-Iodo-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
17	3a		5-(Furan-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
18	3b		5-(Furan-3-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
19	3c		4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
20	3d		4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
21	3e		4-Methylamino-5-phenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
22	3f		5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

23	3g		5-Ethynyl-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
24	4h		4-Dimethylamino-5-iodo-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
25	4a		4-Dimethylamino-5-(furan-2-yl)-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
26	4b		4-Dimethylamino-5-(furan-3-yl)-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
27	4c		4-Dimethylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
28	4d		4-Dimethylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
29	4e		4-Dimethylamino-5-phenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

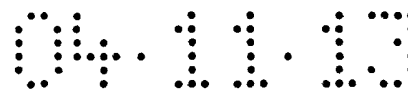


30	4f		5-(Benzofuran-2-yl)-4-dimethylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
31	4g		4-Dimethylamino-5-ethynyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Příklad 1

5-(Furan-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1a)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **1h** (794 mg, 1,95 mmol) {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861}, furan-2-boronové kyseliny (328 mg, 2,93 mmol), Na₂CO₃ (620 mg, 5,85 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 98 μmol) a TPPTS (136 mg, 0,24 mmol) ve směsi voda/MeCN (2:1, 10 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 3 h. Po ochlazení byla směs zneutralizována vodnou HCl (1 mol.l⁻¹) a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Čištění odparku reverzní HPFC (C-18, 0 až 100% MeOH ve vodě) a následné přečištění sloupcovou chromatografií (SiO₂, 2,5% MeOH v chloroformu) poskytlo produkt **1a** (507 mg, 75%) jako béžovou pevnou látku. Látka byla krystalizována ze směsi voda/MeOH. B.t. 155-157 °C. [α]_D -78,2 (c 0,317; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,58 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,9 Hz, *J*_{5'a,4'} = 3,6 Hz, H-5'a); 3,65 (dd, 1H, *J*_{gem} = 11,9 Hz, *J*_{5'b,4'} = 3,7 Hz, H-5'b); 3,94 (bq, 1H, *J*_{4':5'a} = *J*_{4':5'b} = *J*_{4':3'} = 3,5 Hz, H-4'); 4,11 (s, 3H, CH₃O); 4,13 (dd, 1H, *J*_{3':2'} = 5,0 Hz, *J*_{3':4'} = 3,2 Hz, H-3'); 4,44 (bt, 1H, *J*_{2':1'} = *J*_{2':3'} = 5,6 Hz, H-2'); 5,14 (bs, 1H, OH-5'); 5,18 (bs, 1H, OH-3'); 5,38 (bs, 1H, OH-2'); 6,22 (d, 1H, *J*_{1':2'} = 6,2 Hz, H-1'); 6,57 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 3,3 Hz, *J*_{4,5} = 1,9 Hz, H-4-furyl); 6,93 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,3 Hz, *J*_{3,5} = 0,9 Hz, H-3-furyl); 7,67 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 1,9 Hz, *J*_{5,3} = 0,9 Hz, H-5-furyl); 7,98 (s, 1H, H-6); 8,47 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 54,05 (CH₃O); 61,65 (CH₂-5'); 70,79 (CH-3'); 74,41 (CH-2'); 85,51 (CH-4'); 87,08 (CH-1'); 101,50 (C-4a); 107,17 (C-5); 107,42 (CH-3-furyl); 111,92 (CH-4-furyl); 121,09 (CH-6); 141,81 (CH-5-furyl); 148,27 (CH-2-furyl); 151,52 (CH-2); 152,54 (C-7a); 162,76 (C-4). MS (ESI) *m/z* 348 (M+H), 370 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₈N₃O₆ [M+H] vypočteno: 348,11901;



nalezeno: 348,11899. Vypočteno pro $C_{16}H_{17}N_3O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$: C 54,62; H 5,01; N 11,94.
Nalezeno: C 54,46; H 4,92; N 11,77.

Příklad 2

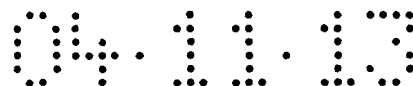
5-(Furan-3-yl)-4-methoxy-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1b)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-jod-4-methoxy-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **1h** (794 mg, 1,95 mmol) a furan-3-boronové kyseliny jako krémová pevná látka (492 mg, 73%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 190-192 °C. $[\alpha]_D$ -66,8 (c 0,265; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,56 (dd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,2$ Hz, H-5'a); 3,67 (dd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,2$ Hz, H-5'b); 3,92 (btd, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,2$ Hz, $J_{4',3'} = 3,4$ Hz, H-4'); 4,10 (s, 3H, CH₃O); 4,13 (m, 1H, H-3'); 4,44 (m, 1H, H-2'); 5,10 (bs, 1H, OH-5'); 5,18 (bs, 1H, OH-3'); 5,39 (m, 1H, OH-2'); 6,19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 6,93 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,9$ Hz, $J_{4,2} = 0,9$ Hz, H-4-furyl); 7,72 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,2} = 1,7$ Hz, H-5-furyl); 7,94 (s, 1H, H-6); 8,11 (bdd, 1H, $J_{2,5} = 1,5$ Hz, $J_{2,4} = 0,9$ Hz, H-2-furyl); 8,45 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 53,93 (CH₃O); 61,77 (CH₂-5'); 70,64 (CH-3'); 74,02 (CH-2'); 85,32 (CH-4'); 86,96 (CH-1'); 102,72 (C-4a); 107,24 (C-5); 110,25 (CH-4-furyl); 118,51 (C-3-furyl); 121,97 (CH-6); 140,05 (CH-2-furyl); 143,50 (CH-5-furyl); 151,18 (CH-2); 152,71 (C-7a); 162,74 (C-4). MS (ESI) m/z 348 (M+H), 370 (M+Na). HRMS (ESI) pro $C_{16}H_{18}N_3O_6$ [M+H] vypočteno: 348,11901; nalezeno: 348,11897. Vypočteno pro $C_{16}H_{17}N_3O_6$: C 55,33; H 4,93; N 12,10. Nalezeno: C 55,37; H 4,85; N 11,89.

Příklad 3

4-Methoxy-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiopen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1c)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-jod-4-methoxy-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **1h** (797 mg, 1,96 mmol) a thiofen-2-boronové kyseliny ve formě našedlé pevné látky (615 mg, 86%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 140-143 °C. $[\alpha]_D$ -67,8 (c 0,283; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,57 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,8$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,7$ Hz, H-5'a); 3,67 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,93 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,07 (s, 3H, CH₃O); 4,13 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,44 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,14 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,40 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,21 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 7,11 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,1$ Hz, $J_{4,3} = 3,7$ Hz, H-4-thienyl); 7,45 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,7$ Hz, $J_{3,5} = 1,1$ Hz, H-3-thienyl); 7,46 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,1$ Hz, $J_{5,3} = 1,1$ Hz, H-5-thienyl); 7,96 (s, 1H, H-



-6); 8,48 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 53,88 (CH₃O); 61,59 (CH₂-5'); 70,64 (CH-3'); 74,28 (CH-2'); 85,45 (CH-4'); 87,13 (CH-1'); 102,59 (C-4a); 109,89 (C-5); 122,52 (CH-6); 124,77 (CH-5-thienyl); 125,99 (CH-3-thienyl); 127,88 (CH-4-thienyl); 135,63 (C-2-thienyl); 151,32 (CH-2); 152,50 (C-7a); 162,81 (C-4). MS (ESI) m/z 364 (M+H), 386 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₈N₃O₅S [M+H] vypočteno: 364,0962; nalezeno: 364,09608. Vypočteno pro C₁₆H₁₇N₃O₅S· $\frac{3}{4}$ H₂O: C 50,99; H 4,95; N 11,15. Nalezeno: C 50,89; H 4,85; N 10,95.

Příklad 4

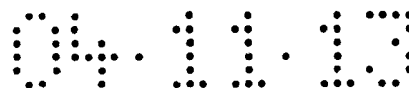
4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1d)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-jod-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **1h** (794 mg, 1,95 mmol) a thiofen-3-boronové kyseliny jako bílá pevná látka (561 mg, 79%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 169-171 °C. $[\alpha]_D$ -62,6 (c 0,254; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,57 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,8$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,1$ Hz, H-5'a); 3,67 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,1$ Hz, H-5'b); 3,93 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,8$ Hz, H-4'); 4,09 (s, 3H, CH₃O); 4,14 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,4$ Hz, H-3'); 4,45 (btd, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,11 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,6$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,39 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,21 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 7,52 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,0$ Hz, $J_{4,2} = 1,3$ Hz, H-4-thienyl); 7,59 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,0$ Hz, $J_{5,2} = 3,0$ Hz, H-5-thienyl); 7,84 (dd, 1H, $J_{2,5} = 3,0$ Hz, $J_{2,4} = 1,3$ Hz, H-2-thienyl); 7,99 (s, 1H, H-6); 8,46 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 53,93 (CH₃O); 61,72 (CH₂-5'); 70,64 (CH-3'); 74,13 (CH-2'); 85,35 (CH-4'); 87,06 (CH-1'); 102,80 (C-4a); 111,67 (C-5); 121,53 (CH-2-thienyl); 122,65 (CH-6); 125,96 (CH-5-thienyl); 128,09 (CH-4-thienyl); 134,12 (C-3-thienyl); 151,04 (CH-2); 152,62 (C-7a); 162,81 (C-4). MS (ESI) m/z 364 (M+H), 386 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₈N₃O₅S [M+H] vypočteno: 364,0962; nalezeno: 364,09609. Vypočteno pro C₁₆H₁₇N₃O₅S·H₂O: C 50,39; H 5,02; N 11,02. Nalezeno: C 50,54; H 4,97; N 10,82.

Příklad 5

4-Methoxy-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1e)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 1 z 5-jod-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **1h** (794 mg, 1,95 mmol) a fenylboronové kyseliny ve formě bílé pevné látky (573 mg, 82%). Produkt byl krystalizován z vody. B.t. 117-120 °C. $[\alpha]_D$ -63,2 (c



0,275; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,8$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,66 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,93 (btd, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 3,4$ Hz, H-4'); 4,02 (s, 3H, CH₃O); 4,14 (btd, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,4$ Hz, H-3'); 4,47 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,11 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,40 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,24 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 7,30 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,42 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,66 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,88 (s, 1H, H-6); 8,48 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 53,86 (CH₃O); 61,71 (CH₂-5'); 70,72 (CH-3'); 74,24 (CH-2'); 85,40 (CH-4'); 87,14 (CH-1'); 103,01 (C-4a); 116,62 (C-5); 122,93 (CH-6); 126,68 (CH-*p*-Ph); 128,38 (CH-*m*-Ph); 128,68 (CH-*o*-Ph); 133,95 (C-*i*-Ph); 150,96 (CH-2); 152,79 (C-7a); 162,90 (C-4). MS (ESI) m/z 358 (M+H), 380 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₈H₂₀N₃O₅ [M+H] vypočteno: 358,1397; nalezeno: 358,1394 a pro C₁₈H₁₉N₃O₅Na [M+Na] vypočteno: 380,12169; nalezeno: 380,12168. Vypočteno pro C₁₈H₁₉N₃O₅·H₂O: C 57,59; H 5,64; N 11,19. Nalezeno: C 57,55; H 5,56; N 10,97.

Příklad 6

5-(Benzofuran-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (1f)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **1h** (794 mg, 1,95 mmol) {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861}, benzofuran-2-boronové kyseliny (475 mg, 2,93 mmol), Na₂CO₃ (620 mg, 5,85 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 98 μmol) a TPPTS (136 mg, 0,24 mmol) ve směsi voda/MeCN (2:1, 10 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 3 h. Po ochlazení byla ztuhlá reakční směs naředěna vodou (40 ml) a zhomogenizována protřepáním. pH směsi byla upraveno na hodnotu 5 přidávkem vodné HCl (1 mol.l⁻¹) a vyloučená sraženina byla odsáta na fritě a promyta vodou. Sraženina byla vysušena několikanásobným spoluodpařením se směsí MeOH/toluen a následně nanesena na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform. Kolonovou chromatografií (SiO₂, 2,5% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **1f** (659 mg, 85%) ve formě bílé pevné látky. Bílé jehlice po krystalizaci z MeOH. B.t. 250-251 °C. $[\alpha]_D -88,9$ (c 0,262; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,61 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,7$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,69 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,7$ Hz, H-5'b); 3,97 (btd, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,7$ Hz, $J_{4',3'} = 3,3$ Hz, H-4'); 4,16 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,1$ Hz, $J_{3',4'} = 3,2$ Hz, H-3'); 4,20 (s, 3H, CH₃O); 4,50 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,18 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,43 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,26 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,24 (btd, 1H, $J_{5,6}$

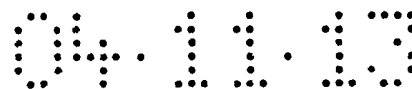


= $J_{5,4} = 7,4$ Hz, $J_{5,7} = 1,1$ Hz, H-5-benzofuryl); 7,29 (bddd, 1H, $J_{6,7} = 8,1$ Hz, $J_{6,5} = 7,3$ Hz, $J_{6,4} = 1,5$ Hz, H-6-benzofuryl); 7,44 (d, 1H, $J_{3,7} = 1,0$ Hz, H-3-benzofuryl); 7,56 (dq, 1H, $J_{7,6} = 8,1$ Hz, $J_{7,5} = J_{7,4} = J_{7,3} = 1,0$ Hz, H-7-benzofuryl); 7,66 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,6$ Hz, $J_{4,6} = 1,4$ Hz, $J_{4,7} = 0,7$ Hz, H-4-benzofuryl); 8,25 (s, 1H, H-6); 8,54 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 54,28 (CH₃O); 61,64 (CH₂-5'); 70,74 (CH-3'); 74,38 (CH-2'); 85,64 (CH-4'); 87,13 (CH-1'); 101,85 (C-4a); 103,44 (CH-3-benzofuryl); 106,54 (C-5); 110,75 (CH-7-benzofuryl); 121,11 (CH-4-benzofuryl); 123,14 a 123,22 (CH-6,CH-5-benzofuryl); 124,31 (CH-6-benzofuryl); 129,44 (C-3a-benzofuryl); 150,67 (C-2-benzofuryl); 151,89 (CH-2); 153,00 (C-7a); 153,83 (C-7a-benzofuryl); 162,81 (C-4). MS (ESI) m/z 398 (M+H), 420 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₂₀H₁₉N₃O₆Na [M+Na] vypočteno: 420,1166; nalezeno: 420,1165. Vypočteno pro C₂₀H₁₉N₃O₆·0,35H₂O: C 59,51; H 4,92; N 10,41. Nalezeno: C 59,64; H 4,72; N 10,19.

Příklad 7

5-Ethynyl-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (1g)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **1h** (407 mg, 1 mmol) {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861}, PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0,05 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), trimethylsilylacetyleny (1,4 ml, 10 mmol) a triethylaminu (0,5 ml) byla míchána v DMF (2 ml) při pokojové teplotě po dobu 16 h. Směs byla odpařena dosucha za sníženého tlaku a zbytek byl několikrát spoluodpařen se směsí EtOH/toluen. Odparek byl zakotven na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform a čištění sloupcovou chromatografií (SiO₂, 0→1,5% MeOH v chloroformu) poskytlo trimethylsilylethynylový derivát kontaminovaný triethylamonium-jodidem. Směs byla přímo odchráněna mícháním s K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) v MeOH (5 ml) při pokojové teplotě po dobu 5 h a následně spoluodpařena se silikagelem. Sloupcovou chromatografií (SiO₂, 2,5% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **1g** (268 mg, 88% ve dvou krocích) jako krémová pevná látka. Hranolky po krystalizaci z MeOH. B.t. 205-207 °C. $[\alpha]_D -78,4$ (c 0,333; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,7$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,7$ Hz, H-5'a); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,9$ Hz, H-5'b); 3,92 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,8$ Hz, $J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,06 (s, 3H, CH₃O); 4,10 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,4$ Hz, H-3'); 4,11 (d, 1H, $J_{CH,6} = 0,4$ Hz, C≡CH); 4,38 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2',3'} = 5,0$ Hz, H-2'); 5,12 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,41 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$ Hz, OH-2');



6,14 (d, 1H, $J_{1,2'} = 6,0$ Hz, H-1'); 8,05 (s, 1H, H-6); 8,47 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 54,04 (CH₃O); 61,55 (CH₂-5'); 70,63 (CH-3'); 74,45 (CH-2'); 77,17 (C≡CH); 81,80 (C≡CH); 85,56 (CH-4'); 87,31 (CH-1'); 94,82 (C-5); 105,16 (C-4a); 130,01 (CH-6); 151,43 (C-7a); 151,93 (CH-2); 162,95 (C-4). MS (ESI) m/z 306 (M+H), 328 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₄H₁₅N₃O₅Na [M+Na] vypočteno: 328,0904; nalezeno: 328,0892. Vypočteno pro C₁₄H₁₅N₃O₅·½H₂O: C 54,28; H 5,04; N 13,56. Nalezeno: C 54,40; H 4,92; N 13,45.

Příklad 8

5-Jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2h)

Směs 4-chlor-5-jod-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **5** (5,37 g, 7,42 mmol) a methanthiolátu sodného (1,1 g, 15,7 mmol) v EtOH (150 ml) byla míchána při pokojové teplotě po dobu 4 h. Směs byla odpařena dosucha za sníženého tlaku a zbytek byl několikrát spoluodpařen s vodou. Krystalizací odparku z vody byl získán produkt **2h** (2,94g, 94%) jako bílá pevná látka. B.t. 211-221 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -69,8 (c 0,242; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,63 (s, 3H, CH₃S); 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,5$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,63 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,91 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,09 (m, 1H, H-3'); 4,36 (m, 1H, H-2'); 5,09 (bt, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,18 (bd, 1H, $J_{OH,3'} = 3,9$ Hz, OH-3'); 5,40 (bs, 1H, OH-2'); 6,15 (d, 1H, $J_{1,2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 7,99 (s, 1H, H-6); 8,62 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 12,13 (CH₃S); 53,17 (C-5); 61,56 (CH₂-5'); 70,62 (CH-3'); 74,38 (CH-2'); 85,54 (CH-4'); 86,77 (CH-1'); 117,20 (C-4a); 130,87 (CH-6); 148,74 (C-7a); 150,86 (CH-2); 161,82 (C-4). IR (ATR): ν 3386, 3132, 1556, 1449, 1220, 1113, 1066, 954, 492 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 424 (M+H), 446 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₂H₁₅IN₃O₄S [M+H] vypočteno: 423,98279; nalezeno: 423,98216. Vypočteno pro C₁₂H₁₄IN₃O₄S·¾H₂O: C 33,00; H 3,58; N 9,62. Nalezeno: C 33,28; H 3,36; N 9,40.

Příklad 9

5-(Furan-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2a)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **2h** (313 mg, 0,74 mmol, Příklad 8), furan-2-boronové kyseliny (124 mg, 1,11 mmol), Na₂CO₃ (235 mg, 2,22 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 36 μmol) a TPPTS (53 mg, 93 μmol) ve směsi voda/MeCN (2:1, 4 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 1 h. Po ochlazení byla směs zneutralizována vodnou HCl (1 mol.l⁻¹) a odpařena dosucha za sníženého tlaku. Odparek

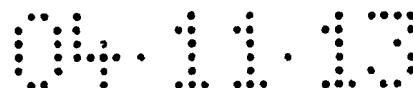


byl nanesen na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform a čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, 1 až 3% MeOH v chloroformu). Následné přečištění reverzní HPFC (C-18, 0→100% MeOH ve vodě) a konečná krystalizace ze směsi voda/MeOH poskytlo produkt **2a** (123 mg, 46%) jako nažloutlou pevnou látku. B.t. 150-152 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -70,5 (c 0,237; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,59 (s, 3H, CH₃S); 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,6$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,9$ Hz, H-5'b); 3,93 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,12 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,10 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,19 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,42 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$ Hz, OH-2'); 6,23 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 6,60 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3,3$ Hz, $J_{4,5} = 1,9$ Hz, H-4-furyl); 6,71 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,3$ Hz, $J_{3,5} = 0,9$ Hz, H-3-furyl); 7,78 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,9$ Hz, $J_{5,3} = 0,9$ Hz, H-5-furyl); 8,01 (s, 1H, H-6); 8,68 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 12,21 (CH₃S); 61,58 (CH₂-5'); 70,68 (CH-3'); 74,42 (CH-2'); 85,54 (CH-4'); 86,92 (CH-1'); 106,61 (C-5); 109,18 (CH-3-furyl); 111,68 (CH-4-furyl); 113,63 (C-4a); 125,13 (CH-6); 142,90 (CH-5-furyl); 146,82 (C-2-furyl); 148,92 (C-7a); 150,91 (CH-2); 161,69 (C-4). IR (ATR): ν 3166, 2937, 2903, 1547, 1446, 1062, 1029, 976, 594 cm⁻¹. MS (ESI) m/z 364 (M+H), 386 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₈N₃O₅S [M+H] vypočteno: 364,09672; nalezeno: 364,09609.

Příklad 10

5-(Furan-3-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2b)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 9 z 5-jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (313 mg, 0,74 mmol) a furan-3-boronové kyseliny. Po sloupcové chromatografii (SiO₂) byl produkt přečištěn krystalizací ze směsi voda/MeOH. Produkt **2b** (242 mg, 90%) byl získán jako bílá pevná látka. B.t. 121-124 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -57,3 (c 0,218; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,58 (s, 3H, CH₃); 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,7$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,9$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,9$ Hz, H-5'b); 3,92 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,7$ Hz, H-4'); 4,12 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,07 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,39 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,22 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 6,73 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, $J_{4,2} = 0,9$ Hz, H-4-furyl); 7,77 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,2} = 1,7$ Hz, H-5-furyl); 7,80 (s, 1H, H-6); 7,87 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$ Hz, $J_{2,4} = 0,9$ Hz, H-2-furyl); 8,65 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 12,05 (CH₃S); 61,68 (CH₂-5'); 70,70 (CH-3'); 74,27 (CH-2'); 85,43 (CH-



-4'); 86,79 (CH-1'); 107,03 (C-5); 113,13 (CH-4-furyl); 114,57 (C-4a); 117,72 (C-3-furyl); 124,47 (CH-6); 140,97 (CH-2-furyl); 143,27 (CH-5-furyl); 148,99 (C-7a); 150,61 (CH-2); 161,37 (C-4). IR (ATR): ν 3347, 3156, 2960, 2861, 1555, 1459, 1133, 1063, 784 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 364 (M+H), 386 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [M+H] vypočteno: 364,09672; nalezeno: 364,09611.

Příklad 11

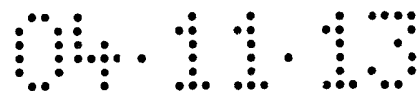
4-Methylthio-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2c)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 9 z 5-jod-4-methylthio-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (180 mg, 0,43 mmol) a thiofen-2-boronové kyseliny. Produkt po čištění chromatografiemi (SiO_2 , pak C-18 HPFC) byl následně přečištěn krystalizací ze směsi voda/MeOH. Produkt **2c** (109 mg, 67%) byl získán jako bílá pevná látka. B.t. 164-167 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -57,2 (c 0,180; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,55 (s, 3H, CH_3); 3,55 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,\text{OH}} = 5,6$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,\text{OH}} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,9$ Hz, H-5'b); 3,93 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,11 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',\text{OH}} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,43 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,09 (t, 1H, $J_{\text{OH},5'a} = J_{\text{OH},5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,41 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,23 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 7,16 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,2$ Hz, $J_{4,3} = 3,5$ Hz, H-4-thienyl); 7,22 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, $J_{3,5} = 1,2$ Hz, H-3-thienyl); 7,59 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,2$ Hz, $J_{5,3} = 1,2$ Hz, H-5-thienyl); 7,91 (s, 1H, H-6); 8,67 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 12,05 (CH_3S); 61,58 (CH_2 -5'); 70,68 (CH-3'); 74,36 (CH-2'); 85,53 (CH-4'); 86,87 (CH-1'); 108,95 (C-5); 114,51 (C-4a); 125,60 (CH-6); 126,52 (C-5-thienyl); 127,64 (CH-4-thienyl); 128,84 (CH-3-thienyl); 133,93 (C-2-thienyl); 148,75 (C-7a); 150,81 (CH-2); 161,61 (C-4). IR (ATR): ν 3399, 2931, 1540, 1332, 1100, 1036, 1024, 711 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 380 (M+H), 402 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ [M+H] vypočteno: 380,07387; nalezeno: 380,07324.

Příklad 12

4-Methylthio-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2d)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 9 z 5-jod-4-methylthio-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (313 mg, 0,74 mmol) a thiofen-3-boronové kyseliny. Sloupcovou chromatografií (SiO_2) byl získán produkt **2d** (228 mg, 81%) jako bílá pevná látka. Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 192-193 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54,7 (c 0,225; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,56 (s, 3H, CH_3S); 3,56 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz,

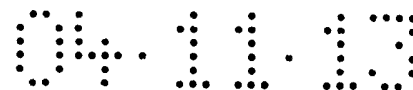


$J_{5'a,OH} = 5,7$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,92 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,7$ Hz, H-4'); 4,12 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH'} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,43 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,07 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,39 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,23 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 7,29 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,9$ Hz, $J_{4,2} = 1,3$ Hz, H-4-thienyl); 7,57 (dd, 1H, $J_{2,5} = 3,0$ Hz, $J_{2,4} = 1,3$ Hz, H-2-thienyl); 7,63 (dd, 1H, $J_{5,4} = 4,9$ Hz, $J_{5,2} = 3,0$ Hz, H-5-thienyl); 7,82 (s, 1H, H-6); 8,66 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 12,10 (CH₃S); 61,66 (CH₂-5'); 70,71 (CH-3'); 74,29 (CH-2'); 85,43 (CH-4'); 86,81 (CH-1'); 111,64 (C-5); 114,44 (C-4a); 124,08 (CH-2-thienyl); 124,47 (CH-6); 124,47 (CH-5-thienyl); 125,73 (CH-4-thienyl); 133,59 (C-3-thienyl); 148,79 (C-7a); 150,55 (CH-2); 161,37 (C-4). IR (ATR): ν 3320, 3093, 2932, 1542, 1113, 1031, 988, 786 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 380 (M+H), 402 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₈N₃O₄S₂ [M+H] vypočteno: 380,07387; nalezeno: 380,07330. Vypočteno pro C₁₆H₁₇N₃O₄S₂·¼H₂O: C 50,05; H 4,59; N 10,94. Nalezeno: C 50,40; H 4,34; N 10,63.

Příklad 13

4-Methylthio-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2e)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 9 z 5-jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (313 mg, 0,74 mmol) a fenyloboronové kyseliny. Konečné přečištění krystalizací ze směsi voda/MeOH poskytlo produkt **2e** (135 mg, 49%) jako bílou pevnou látku. B.t. 169-170 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -49,1 (c 0,330; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,54 (s, 3H, CH₃S); 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,7$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,9$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, H-5'b); 3,93 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,12 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,46 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,06 (t, 1H, $J_{O'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,40 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,25 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 7,38 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,44 (m, 2H, H-*m*-Ph); 7,51 (m, 2H, H-*o*-Ph); 7,81 (s, 1H, H-6); 8,67 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 12,16 (CH₃S); 61,67 (CH₂-5'); 70,73 (CH-3'); 74,30 (CH-2'); 85,44 (CH-4'); 86,88 (CH-1'); 114,30 (C-4a); 117,01 (C-5); 124,43 (CH-6); 127,45 (CH-*p*-Ph); 128,15 (CH-*m*-Ph); 130,19 (CH-*o*-Ph); 133,73 (C-*i*-Ph); 148,94 (C-7a); 150,52 (CH-2); 161,37 (C-4). IR (ATR): ν 3394, 2933, 1552, 1460, 1207, 1109, 1061, 699 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 374 (M+H), 396 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₈H₂₀N₃O₄S [M+H] vypočteno: 374,11745; nalezeno: 374,11688.



Příklad 14

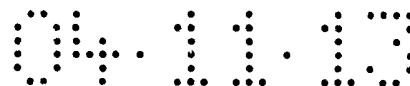
5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2f)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 9 z 5-jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (313 mg, 0,74 mmol) a benzofuran-2-boronové kyseliny. Produkt po sloupcové chromatografii (SiO₂, 3% MeOH v chloroformu) obsahoval výchozí jodid **2h**, který byl odstraněn krystalizací ze směsi voda/DMSO (5:1, 6 ml). Produkt **2f** (70 mg, 23%) byl získán ve formě žlutého prášku. B.t. 218-222 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -65,9 (c 0,317; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,62 (s, 3H, CH₃S); 3,58 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,6$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,67 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,96 (bq, 1H, $J_{4'5'a} = J_{4'5'b} = J_{4'3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,14 (td, 1H, $J_{3'2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3'4'} = 3,3$ Hz, H-3'); 4,47 (td, 1H, $J_{2'1'} = J_{2',OH} = 6,2$ Hz, $J_{2'3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,12 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,4$ Hz, OH-5'); 5,22 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,46 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$ Hz, OH-2'); 6,27 (d, 1H, $J_{1'2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 7,23 (d, 1H, $J_{3,7} = 1,0$ Hz, H-3-benzofuryl); 7,24 – 7,35 (m, 2H, H-5,6-benzofuryl); 7,62 (dq, 1H, $J_{7,6} = 8,1$ Hz, $J_{7,5} = J_{7,4} = J_{7,3} = 0,9$ Hz, H-7-benzofuryl); 7,69 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,7$ Hz, $J_{4,6} = 1,4$ Hz, $J_{4,7} = 0,7$ Hz, H-4-benzofuryl); 8,27 (s, 1H, H-6); 8,73 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 12,41 (CH₃S); 61,54 (CH₂-5'); 70,63 (CH-3'); 74,47 (CH-2'); 85,61 (CH-4'); 87,05 (CH-1'); 105,21 (CH-3-benzofuryl); 106,09 (C-5); 111,16 (CH-7-benzofuryl); 113,55 (C-4a); 121,17 (CH-4-benzofuryl); 123,28 (CH-5-benzofuryl); 124,46 (CH-6-benzofuryl); 126,43 (CH-6); 128,94 (C-3a-benzofuryl); 149,22 (C-7a); 149,71 (C-2-benzofuryl); 151,13 (CH-2); 154,31 (C-7a-benzofuryl); 161,90 (C-4). IR (ATR): ν 3401, 3223, 1547, 1439, 1258, 1034, 980, 786, 745 cm⁻¹. MS (ESI) m/z 414 (M+H), 436 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₂₀H₂₀N₃O₅S [M+H] vypočteno: 414,11237; nalezeno: 414,11176.

Příklad 15

5-Ethynyl-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (2g)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **2h** (423 mg, 1 mmol, Příklad 8), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0,05 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), trimethylsilylacetylen (1,4 ml, 10 mmol) a triethylaminu (0,4 ml) v DMF (1,6 ml) byla míchána při pokojové teplotě po dobu 16 h. Směs byla odpařena dosucha za vakua a zbytek byl několikrát spoluodpařen se směsí EtOH/toluen. Odparek byl zakotven na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform. Kolonová chromatografie (SiO₂, 0 až 3% MeOH v chloroformu) poskytla trimethylsilylethylový derivát kontaminovaný triethylamonium-jodidem. Směs byla přímo ochráněna mícháním s K₂CO₃ (207 mg, 1,5

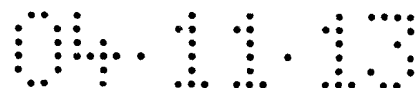


mmol) v MeOH (5 ml) při pokojové teplotě po dobu 5 h a spoluodpařena se silikagelem. Sloupcovou chromatografií (3% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **2g** (212 mg, 66% ve dvou krocích) jako okrová pevná látka. Produkt byl krystalizován z methanolu. B.t. 139–143 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -78,5 (c 0,223; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,62 (s, 3H, CH₃S); 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,6$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,3$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,9$ Hz, H-5'b); 3,92 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,7$ Hz, H-4'); 4,10 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,4$ Hz, H-3'); 4,27 (s, 1H, C≡CH); 4,37 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,0$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,12 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,19 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,43 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,2$ Hz, OH-2'); 6,15 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5,9$ Hz, H-1'); 8,13 (s, 1H, H-6); 8,65 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 11,66 (CH₃S); 61,49 (CH₂-5'); 70,58 (CH-3'); 74,52 (CH-2'); 77,01 (C≡CH); 83,58 (C≡CH); 85,59 (CH-4'); 87,15 (CH-1'); 95,34 (C-5); 115,78 (C-4a); 130,94 (CH-6); 147,85 (C-7a); 151,59 (CH-2); 162,53 (C-4). IR (ATR): ν 3273, 2933, 1558, 1451, 1236, 1031, 612 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 322 (M+H), 344 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₄H₁₆N₃O₄S [M+H] vypočteno: 322,08615; nalezeno: 322,08560.

Příklad 16

5-Jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3h)

Směs 4-chlor-5-jod-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **5** (2,4 g, 3,31 mmol) {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861} v methylaminu (33% hm./hm. v absolutním EtOH, 25 ml) byla míchána v tlakové zkumavce při 100 °C po dobu 5 h. Po ochlazení byla směs odpařena dosucha a sloupcová chromatografie zbytku (SiO₂, 3% MeOH v chloroformu) poskytla produkt **3h** (1,24 g, 92%) jako bílou pevnou látku. Bezbarvé jehlice po krystalizaci z MeOH. B.t. 218-223 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -61,3 (c 0,419; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,02 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 4,7$ Hz, CH₃); 3,52 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 6,1$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,61 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,1$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,88 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,06 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 3,1$ Hz, H-3'); 4,35 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,12 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,16 (dd, 1H, $J_{OH,5'a} = 6,1$ Hz, $J_{OH,5'b} = 5,1$ Hz, OH-5'); 5,31 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 6,03 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 6,44 (q, 1H, $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 4,7$ Hz, NH); 7,66 (s, 1H, H-6); 8,19 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 27,90 (CH₃NH); 51,25 (C-5); 61,74 (CH₂-5'); 70,70 (CH-3'); 74,10 (CH-2'); 85,37 (CH-4'); 86,99 (CH-1'); 103,73 (C-4a); 127,17 (CH-6); 149,70 (C-7a); 152,07 (CH-2); 156,62 (C-4). IR (ATR): ν 3387, 3323, 1603, 1550, 1305, 1090, 866, 596 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 407



(M+H), 429 (M+Na). HRMS (ESI) pro $C_{12}H_{16}IN_4O_4$ [M+H] vypočteno: 407,02162; nalezeno: 407,02111. Vypočteno pro $C_{12}H_{15}IN_4O_4$: C 35,48; H 3,72; N 13,79. Nalezeno: C 35,42; H 3,62; N 13,42.

Příklad 17

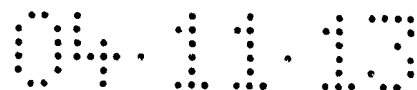
5-(Furan-2-yl)-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3a)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **3h** (300 mg, 0,74 mmol, Příklad 16), furan-2-boronové kyseliny (124 mg, 1,11 mmol), Na_2CO_3 (235 mg, 2,22 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 36 μmol) a TPPTS (53 mg, 0,093 mmol) ve směsi voda/MeCN (2:1, 4 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 1 h. Po ochlazení byla směs zneutralizována vodnou HCl (1 M) a odpařena dosucha. Odparek byl zakotven na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform a čištěním sloupcovou chromatografií (SiO_2 , 1 až 3% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **3a** (220 mg, 86%) ve formě bílé pevné látky. Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 114-117 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -70,6 (c 0,299; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,04 (d, 3H, $J_{CH_3,NH}$ = 4,8 Hz, CH_3); 3,54 (dm, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, H-5'a); 3,64 (dm, 1H, J_{gem} = 11,9 Hz, H-5'b); 3,91 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'}$ = 3,6 Hz, H-4'); 4,10 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3',OH}$ = 4,9 Hz, $J_{3',4'}$ = 3,3 Hz, H-3'); 4,41 (td, 1H, $J_{2',1'}$ = $J_{2',OH}$ = 6,3 Hz, $J_{2',3'}$ = 5,2 Hz, H-2'); 5,18 (d, 1H, $J_{OH,3'}$ = 4,8 Hz, OH-3'); 5,25 (m, 1H, OH-5'); 5,37 (d, 1H, $J_{OH,2'}$ = 6,4 Hz, OH-2'); 6,09 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6,2 Hz, H-1'); 6,61 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 3,3 Hz, $J_{4,5}$ = 1,9 Hz, H-4-furyl); 6,66 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 3,3 Hz, $J_{3,5}$ = 0,8 Hz, H-3-furyl); 6,85 (q, 1H, J_{NH,CH_3} = 4,8 Hz, NH); 7,76 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 1,9 Hz, $J_{5,3}$ = 0,8 Hz, H-5-furyl); 7,82 (s, 1H, H-6); 8,22 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,24 (CH_3NH); 61,92 (CH_2 -5'); 70,81 (CH -3'); 74,12 (CH -2'); 85,45 (CH -4'); 87,31 (CH -1'); 100,03 (C-4a); 105,59 (CH -3-furyl); 106,35 (C-5); 112,20 (CH -4-furyl); 120,52 (CH -6); 142,39 (CH -5-furyl); 148,79 (C-2-furyl); 150,34 (C-7a); 152,27 (CH -2); 156,84 (C-4). IR (ATR): ν 3649, 2934, 1624, 1319, 1021, 585, 564 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 347 (M+H), 369 (M+Na). HRMS (ESI) pro $C_{16}H_{19}N_4O_5$ [M+H] vypočteno: 347,13554; nalezeno: 347,13496.

Příklad 18

5-(Furan-3-yl)-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3b)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 17 z 5-jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **3h** (300 mg, 0,74 mmol) a furan-3-boronové kyseliny ve formě nažloutlé pěny (245 mg, 96%). B.t. 90-97 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -56,5 (c 0,354; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,95 (d, 3H, $J_{CH_3,NH}$ = 4,7 Hz, CH_3); 3,53 (ddd, 1H,

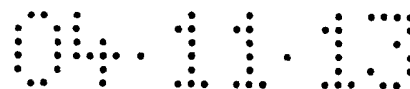


$J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 6,3$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,9$ Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,0$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,89 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,09 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,2$ Hz, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,12 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,20 (dd, 1H, $J_{OH,5'a} = 6,3$ Hz, $J_{OH,5'b} = 5,0$ Hz, OH-5'); 5,31 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 5,82 (q, 1H, $J_{NH,CH_3} = 4,7$ Hz, NH); 6,08 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 6,69 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, $J_{4,2} = 0,9$ Hz, H-4-furyl); 7,47 (s, 1H, H-6); 7,81 (t, 1H, $J_{5,2} = J_{5,4} = 1,7$ Hz, H-5-furyl); 7,83 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$ Hz, $J_{2,4} = 0,9$ Hz, H-2-furyl); 8,21 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,04 (CH₃NH); 61,90 (CH₂-5'); 70,81 (CH-3'); 73,97 (CH-2'); 85,28 (CH-4'); 87,16 (CH-1'); 101,43 (C-4a); 106,23 (C-5); 111,74 (CH-4-furyl); 118,79 (C-3-furyl); 120,94 (CH-6); 139,79 (CH-2-furyl); 144,30 (CH-5-furyl); 150,11 (C-7a); 151,83 (CH-2); 157,14 (C-4). IR (ATR): ν 3128, 2931, 2862, 1600, 1566, 1212, 1073, 1028, 874 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 347 (M+H), 369 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₉N₄O₅ [M+H] vypočteno: 347,13554; nalezeno: 347,13493.

Příklad 19

4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (3c)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 17 z 5-jod-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **3h** (150 mg, 0,37 mmol) a thiofen-2-boronové kyseliny jako bílá pevná látka (126 mg, 94%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 183-185 °C. $[\alpha]_D^{20} -52,1$ (c 0,296; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,95 (d, 3H, $J_{CH_3,NH} = 4,8$ Hz, CH₃); 3,53 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,9$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,6$ Hz, H-5'a); 3,63 (bdt, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = J_{5'b,4'} = 4,2$ Hz, H-5'b); 3,91 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,09 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 3,2$ Hz, H-3'); 4,43 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,21 (bt, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,34 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 5,83 (q, 1H, $J_{NH,CH_3} = 4,8$ Hz, NH); 6,10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,14 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, $J_{3,5} = 1,2$ Hz, H-3-thienyl); 7,18 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,2$ Hz, $J_{4,3} = 3,5$ Hz, H-4-thienyl); 7,56 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,2$ Hz, $J_{5,3} = 1,2$ Hz, H-5-thienyl); 7,59 (s, 1H, H-6); 8,24 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,02 (CH₃NH); 61,79 (CH₂-5'); 70,78 (CH-3'); 74,09 (CH-2'); 85,40 (CH-4'); 87,19 (CH-1'); 101,08 (C-4a); 108,54 (C-5); 122,00 (CH-6); 125,93 (CH-5-thienyl); 126,50 (CH-3-thienyl); 128,61 (CH-4-thienyl); 135,77 (C-2-thienyl); 150,08 (C-7a); 152,09 (CH-2); 156,96 (C-4). IR (ATR): ν 3152, 2929, 2863, 1610, 1992, 1303, 1061, 1023, 641 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 363 (M+H), 385 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₆H₁₉N₄O₄S [M+H] vypočteno: 363,11270; nalezeno: 363,11204.



Příklad 20

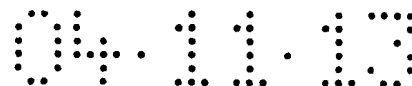
4-Methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3d)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 17 z 5-jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **3h** (300 mg, 0,74 mmol) a thiofen-3-boronové kyseliny ve formě bílé pevné látky (263 mg, 98%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 135-138 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -52,5 (c 0,402; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,94 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 4,8$ Hz, CH_3); 3,53 (dm, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$ Hz, H-5'a); 3,63 (dm, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$ Hz, H-5'b); 3,90 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,10 (m, 1H, H-3'); 4,43 (btd, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,4$ Hz, H-2'); 5,13 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,21 (bs, 1H, OH-5'); 5,32 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 5,70 (q, 1H, $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 4,8$ Hz, NH); 6,10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,27 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,9$ Hz, $J_{4,2} = 1,4$ Hz, H-4-thienyl); 7,51 (dd, 1H, $J_{2,5} = 2,9$ Hz, $J_{2,4} = 1,4$ Hz, H-2-thienyl); 7,52 (s, 1H, H-6); 7,71 (dd, 1H, $J_{5,4} = 4,9$ Hz, $J_{5,2} = 2,9$ Hz, H-5-thienyl); 8,23 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,06 (CH_3NH); 61,89 (CH_2 -5'); 70,82 (CH -3'); 74,02 (CH -2'); 85,31 (CH -4'); 87,20 (CH -1'); 101,22 (C-4a); 111,04 (C-5); 121,09 (CH -6); 122,10 (CH -2-thienyl); 127,60 (CH -5-thienyl); 128,62 (CH -4-thienyl); 135,96 (C-3-thienyl); 150,02 (C-7a); 151,77 (CH -2); 157,10 (C-4). IR (ATR): ν 3152, 2933, 2863, 1608, 1390, 1303, 1061, 785 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 363 (M+H), 385 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ [M+H] vypočteno: 363,11270; nalezeno: 363,11204.

Příklad 21

4-Methylamino-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3e)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 17 z 5-jod-4-methylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **3h** (300 mg, 0,74 mmol) a fenylboronové kyseliny jako bílá pevná látka (250 mg, 95%). Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 149-153 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -53,3 (c 0,304; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,92 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 4,8$ Hz, CH_3); 3,54 (bdm, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$ Hz, H-5'a); 3,63 (bdd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,6$ Hz, H-5'b); 3,91 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,11 (m, 1H, H-3'); 4,46 (bq, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',\text{OH}} = J_{2',3'} = 5,7$ Hz, H-2'); 5,13 (d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,21 (m, 1H, OH-5'); 5,33 (d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 5,58 (q, 1H, $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 4,8$ Hz, NH); 6,13 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,37 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,44 – 7,51 (m, 4H, H-*o,m*-Ph); 7,52 (s, 1H, H-6); 8,24 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,12 (CH_3NH); 61,88 (CH_2 -5'); 70,83 (CH -3'); 74,03 (CH -2'); 85,32 (CH -4'); 87,26 (CH -1');



100,91 (C-4a); 116,38 (C-5); 121,24 (CH-6); 127,05 (CH-*p*-Ph); 128,55 (CH-*o*-Ph); 129,27 (CH-*m*-Ph); 134,69 (C-*i*-Ph); 150,31 (C-7a); 151,72 (CH-2); 157,01 (C-4). IR (ATR): ν 3192, 2953, 1604, 1573, 1517, 1111, 1061, 648 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 357 (M+H), 379 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H] vypočteno: 357,15628; nalezeno: 357,15565.

Příklad 22

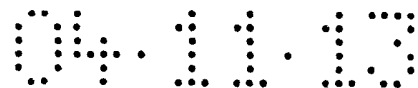
5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (3f)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 17 z 5-jod-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **3h** (300 mg, 0,74 mmol) a benzofuran-2-boronové kyseliny. Produkt po sloupcové chromatografii (SiO_2) byl přečištěn krystalizací ze směsi voda/MeOH. Produkt **3f** (187 mg, 64%) byl získán ve formě nahnědlé pevné látky. B.t. 182-203 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -65,2 (c 0,248; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 3,09 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 4,7$ Hz, CH_3); 3,58 (b_{dm}, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, H-5'a); 3,68 (b_{dt}, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,\text{OH}} = J_{5'b,4'} = 4,5$ Hz, H-5'b); 3,94 (m, 1H, H-4'); 4,14 (m, 1H, H-3'); 4,46 (m, 1H, H-2'); 5,18 (b_d, 1H, $J_{\text{OH},3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,24 (b_t, 1H, $J_{\text{OH},5'a} = J_{\text{OH},5'b} = 5,7$ Hz, OH-5'); 5,41 (b_d, 1H, $J_{\text{OH},2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,15 (b_d, 1H, $J_{1',2'} = 6,1$ Hz, H-1'); 6,99 (q, 1H, $J_{\text{NH},\text{CH}_3} = 4,7$ Hz, NH); 7,12 (d, 1H, $J_{3,7} = 0,9$ Hz, H-3-benzofuryl); 7,26 – 7,33 (m, 2H, H-5,6-benzofuryl); 7,65 (m, 1H, H-4-benzofuryl); 7,73 (m, 1H, H-7-benzofuryl); 8,09 (s, 1H, H-6); 8,28 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 28,22 (CH_3NH); 61,79 (CH_2 -5'); 70,70 (CH-3'); 74,15 (CH-2'); 85,45 (CH-4'); 87,36 (CH-1'); 100,05 (C-4a); 101,82 (CH-3-benzofuryl); 105,57 (C-5); 111,56 (CH-7-benzofuryl); 120,77 (CH-4-benzofuryl); 122,68 (CH-6); 123,63 (CH-5-benzofuryl); 123,96 (CH-6-benzofuryl); 129,05 (C-3a-benzofuryl); 150,54 (C-7a); 151,24 (C-2-benzofuryl); 152,41 (CH-2); 154,04 (C-7a-benzofuryl); 156,77 (C-4). IR (ATR): ν 3418, 2930, 1621, 1602, 1458, 1201, 1105 cm^{-1} . MS (ESI) m/z 397 (M+H), 419 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$ [M+H] vypočteno: 397,15119; nalezeno: 397,15059. Vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$: C 56,25; H 5,52; N 13,12. Nalezeno: C 56,52; H 5,16; N 12,74.

Příklad 23

5-Ethynyl-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (3g)

Argonem propláchnutá směs 5-jod-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **3h** (406 mg, 1 mmol, Příklad 16), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0,05 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), trimethylsilylacetylenu (1,4 ml, 10 mmol) a triethylaminu (0,4 ml) byla

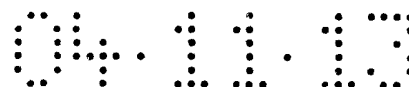


míchána v DMF (1,6 ml) při pokojové teplotě po dobu 12 h. Směs byla odpařena dosucha za vakua, odparek byl několikrát spoluodpařen se směsí EtOH/toluen a nanesen na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform. Sloupcovou chromatografií (SiO₂, 0 až 3% MeOH v chloroformu) byl získán trimethylsilylethylový derivát konatminovaný triethylamonium-jodidem. Směs byla přímo odchráněna mícháním s K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) v MeOH (5 ml) při pokojové teplotě po dobu 5 h a následně spoluodpařena se silikagelem. Sloupcovou chromatografií (3% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **3g** (237 mg, 78% ve dvou krocích) jako okrová pevná látka. Produkt byl krystalizován ze směsi MeOH/chloroform. B.t. 193-195 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -83,4 (c 0,248; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,01 (d, 3H, $J_{CH_3,NH}$ = 4,8 Hz, CH₃); 3,53 (ddd, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, $J_{5'a,OH}$ = 5,6 Hz, $J_{5'a,4'}$ = 3,8 Hz, H-5'a); 3,63 (bdt, 1H, J_{gem} = 12,0 Hz, $J_{5'b,OH}$ = $J_{5'b,4'}$ = 4,1 Hz, H-5'b); 3,90 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'}$ = 3,5 Hz, H-4'); 4,08 (bdd, 1H, $J_{3',2'}$ = 4,8 Hz, $J_{3',4'}$ = 3,5 Hz, H-3'); 4,27 (s, 1H, C≡CH); 4,37 (bt, 1H, $J_{2',1'}$ = $J_{2',3'}$ = 5,5 Hz, H-2'); 5,14 (bs, 1H, OH-3'); 5,21 (bt, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b}$ = 5,5 Hz, OH-5'); 5,35 (bs, 1H, OH-2'); 6,02 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 6,1 Hz, H-1'); 6,37 (q, 1H, J_{NH,CH_3} = 4,8 Hz, NH); 7,81 (s, 1H, H-6); 8,21 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 27,83 (CH₃NH); 61,70 (CH₂-5'); 70,69 (CH-3'); 74,20 (CH-2'); 77,36 (C≡CH); 83,50 (C≡CH); 85,47 (CH-4'); 87,42 (CH-1'); 93,84 (C-5); 102,91 (C-4a); 127,53 (CH-6); 148,92 (C-7a); 152,86 (CH-2); 157,04 (C-4). IR (ATR): ν 3298, 3273, 2948, 1618, 1516, 1326, 1031, 681, 560 cm⁻¹. MS (ESI) m/z 305 (M+H), 327 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₄H₁₇N₄O₄ [M+H] vypočteno: 305,12498; nalezeno: 364,12438. Vypočteno pro C₁₄H₁₆N₄O₄·¼H₂O: C 54,45; H 5,39; N 18,14. Nalezeno: C 54,67; H 5,31; N 17,95.

Příklad 24

4-Dimethylamino-5-jod-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4h)

Směs 4-chlor-5-jod-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **5** (5,79 g, 8 mmol) {Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861}, vodného dimethylaminu (40% hm./hm., 10 ml) v dioxanu (10 ml) byla míchána v ocelovém autoklávu při 120 °C po dobu 8 h. Po ochlazení byla směs odpařena dosucha a odparek byl několikrát spoluodpařen s vodou. Krystalizací z vody byl získán produkt **4h** (2,84 g, 84%) ve formě bílých jehlic. B.t. 195-197 °C. $[\alpha]_D$ -39,0 (c 0,290; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,16 (s, 6H, (CH₃)₂N); 3,54 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,9 Hz, $J_{5'a,OH}$ = 5,8 Hz, $J_{5'a,4'}$ = 3,8 Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, J_{gem} = 11,9 Hz, $J_{5'b,OH}$ = 5,2 Hz, $J_{5'b,4'}$ = 3,9 Hz, H-5'b); 3,89 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'}$ = 3,5 Hz, H-4'); 4,07 (td, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3',OH}$ = 5,0 Hz, $J_{3',4'}$ = 3,2 Hz, H-3'); 4,36



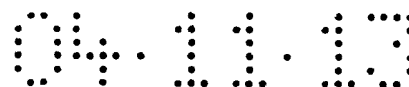
(td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,13 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,13 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,33 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,11 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,86 (s, 1H, H-6); 8,24 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 43,28 ((CH_3) $_2\text{N}$); 53,85 (C-5); 61,66 (CH_2 -5'); 70,65 (CH-3'); 74,12 (CH-2'); 85,36 (CH-4'); 86,77 (CH-1'); 106,62 (C-4a); 129,62 (CH-6); 150,46 (CH-2); 152,13 (C-7a); 160,31 (C-4). MS (ESI) m/z 421 (M+H), 443 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{I}$ [M+H] vypočteno: 421,03672; nalezeno: 421,03663. Vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{I}$: C 37,16; H 4,08; N 13,33. Nalezeno: C 37,24; H 4,04; N 13,02.

Příklad 25

4-Dimethylamino-5-(furan-2-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (4a)

Argonem propláchnutá směs 4-dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol, Příklad 24), furan-2-boronové kyseliny (168 mg, 1,5 mmol), Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 49 μmol) a TPPTS (71 mg, 0,125 mmol) ve směsi voda/MeCN (2:1, 5 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 3 h. Po ochlazení byla směs zneutralizována vodnou HCl (1 mol.l $^{-1}$) a odpařena dosucha za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn reverzní HPFC (C-18, 0 až 100% MeOH ve vodě) a následným přečištěním sloupcovou chromatografií (SiO_2 , 2,5% MeOH v chloroformu) byl získán produkt **4a** (176 mg, 49%) jako béžová pěna. B.t. 97-103 °C. $[\alpha]_D$ -42,8 (c 0,358; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,84 (s, 6H, (CH_3) $_2\text{N}$); 3,54 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 6,0$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,8$ Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,1$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,90 (btd, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,8$ Hz, $J_{4',3'} = 3,2$ Hz, H-4'); 4,10 (m, 1H, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,15 (dd, 1H, $J_{OH,5'a} = 5,9$ Hz, $J_{OH,5'b} = 5,1$ Hz, OH-5'); 5,35 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 6,17 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,4$ Hz, H-1'); 6,51 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,2$ Hz, $J_{3,5} = 0,9$ Hz, H-3-furyl); 6,58 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3,2$ Hz, $J_{4,5} = 1,9$ Hz, H-4-furyl); 7,75 (dd, 1H, $J_{5,4} = 1,9$ Hz, $J_{5,3} = 0,9$ Hz, H-5-furyl); 7,75 (s, 1H, H-6); 8,25 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 39,44 ((CH_3) $_2\text{N}$); 61,73 (CH_2 -5'); 70,74 (CH-3'); 74,10 (CH-2'); 85,35 (CH-4'); 86,98 (CH-1'); 102,05 (C-4a); 106,87 (C-5); 107,61 (CH-3-furyl); 111,74 (CH-4-furyl); 122,92 (CH-6); 142,56 (CH-5-furyl); 149,33 (C-2-furyl); 150,71 (CH-2); 152,01 (C-7a); 159,64 (C-4). MS (ESI) m/z 361 (M+H), 383 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$ [M+H] vypočteno: 361,15065; nalezeno: 361,15057.

Příklad 26



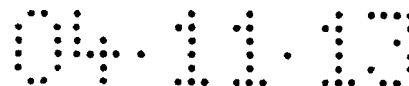
4-Dimethylamino-5-(furan-3-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4b)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 25 z 4-dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol) a furan-3-boronové kyseliny jako nažloutlá pevná pěna (159 mg, 44%). B.t. 94-97 °C. $[\alpha]_D$ -29,9 (c 0,304; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,86 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,53 (dm, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, H-5'a); 3,62 (dm, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, H-5'b); 3,90 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,9$ Hz, $J_{4',3'} = 3,3$ Hz, H-4'); 4,10 (m, 1H, H-3'); 4,42 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,3$ Hz, H-2'); 5,13 (m, 1H, OH-5'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,33 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,16 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 6,66 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, $J_{4,2} = 0,9$ Hz, H-4-furyl); 7,63 (s, 1H, H-6); 7,75 (t, 1H, $J_{5,2} = J_{5,4} = 1,7$ Hz, H-5-furyl); 7,79 (dd, 1H, $J_{2,5} = 1,6$ Hz, $J_{2,4} = 0,9$ Hz, H-2-furyl); 8,27 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 41,11 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 61,86 (CH_2 -5'); 70,78 (CH-3'); 73,96 (CH-2'); 85,27 (CH-4'); 86,85 (CH-1'); 103,41 (C-4a); 107,26 (C-5); 111,99 (CH-4-furyl); 120,25 (C-3-furyl); 121,73 (CH-6); 139,50 (CH-2-furyl); 143,75 (C-5-furyl); 150,33 (CH-2); 152,27 (C-7a); 160,61 (C-4). MS (ESI) m/z 361 (M+H), 383 (M+Na). HRMS (ESI) pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$ [M+H] vypočteno: 361,15065; nalezeno: 361,15058.

Příklad 27

4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiopen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4c)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 25 z 4-dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol) a thiofen-2-boronové kyseliny jako nahnědlá pevná pěna (183 mg, 49%). B.t. 92-99 °C. $[\alpha]_D$ -36,8 (c 0,231; DMSO). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,79 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,54 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,9$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,7$ Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,1$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,90 (bq, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,09 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 3,1$ Hz, H-3'); 4,43 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,7$ Hz, OH-3'); 5,15 (bt, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,35 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 6,17 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,4$ Hz, H-1'); 7,07 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, $J_{3,5} = 1,2$ Hz, H-3-thienyl); 7,12 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,1$ Hz, $J_{4,3} = 3,5$ Hz, H-4-thienyl); 7,53 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,1$ Hz, $J_{5,3} = 1,2$ Hz, H-5-thienyl); 7,70 (s, 1H, H-6); 8,27 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 40,61 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 61,74 (CH_2 -5'); 70,76 (CH-3'); 74,07 (CH-2'); 85,37 (CH-4'); 86,92 (CH-1'); 102,86 (C-4a); 109,55 (C-5); 122,55 (CH-6); 125,74 (CH-5-thienyl); 126,54 (CH-3-thienyl); 127,90 (CH-4-thienyl); 137,24 (C-2-thienyl); 150,58 (CH-2); 152,12 (C-7a); 160,10 (C-4). MS (ESI) m/z 377 (M+H), 399 (M+Na). HRMS (ESI) pro



$C_{17}H_{21}N_4O_4S$ [M+H] vypočteno: 377,12780; nalezeno: 377,12776.

Příklad 28

4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

(4d)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 25 z 4-dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol) a thiofen-3-boronové kyseliny ve formě bílé pevné pěny (206 mg, 55%). B.t. 99-103 °C. $[\alpha]_D$ -28,8 (c 0,184; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,78 (s, 6H, $(CH_3)_2N$); 3,53 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 6,0$ Hz, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, H-5'a); 3,62 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,90 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,9$ Hz, $J_{4',3'} = 3,2$ Hz, H-4'); 4,10 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,2$ Hz, H-3'); 4,44 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,4$ Hz, $J_{2',3'} = 5,2$ Hz, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,14 (dd, 1H, $J_{OH,5'a} = 6,0$ Hz, $J_{OH,5'b} = 5,2$ Hz, OH-5'); 5,33 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,5$ Hz, OH-2'); 6,17 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,4$ Hz, H-1'); 7,23 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,9$ Hz, $J_{4,2} = 1,3$ Hz, H-4-thienyl); 7,47 (dd, 1H, $J_{2,5} = 3,0$ Hz, $J_{2,4} = 1,3$ Hz, H-2-thienyl); 7,62 (dd, 1H, $J_{5,4} = 4,9$ Hz, $J_{5,2} = 3,0$ Hz, H-5-thienyl); 7,66 (s, 1H, H-6); 8,27 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 40,77 ($(CH_3)_2N$); 61,85 (CH_2 -5'); 70,79 (CH-3'); 73,96 (CH-2'); 85,29 (CH-4'); 86,89 (CH-1'); 102,95 (C-4a); 112,02 (C-5); 121,43 (CH-2-thienyl); 121,73 (CH-6); 126,41 (CH-5-thienyl); 128,82 (CH-4-thienyl); 136,19 (C-3-thienyl); 150,35 (CH-2); 152,13 (C-7a); 160,41 (C-4). MS (ESI) m/z 377 (M+H), 399 (M+Na). HRMS (ESI) pro $C_{17}H_{21}N_4O_4S$ [M+H] vypočteno: 377,12780; nalezeno: 377,12770.

Příklad 29

4-Dimethylamino-5-fenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (4e)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 25 z 4-dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol) a fenylboronové kyseliny jako bezbarvá pěna (156 mg, 42%). $[\alpha]_D$ -24,0 (c 0,337; DMSO). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,74 (s, 6H, $(CH_3)_2N$); 3,54 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,9$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,9$ Hz, H-5'a); 3,63 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,1$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,91 (td, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,8$ Hz, $J_{4',3'} = 3,3$ Hz, H-4'); 4,11 (m, 1H, H-3'); 4,47 (bq, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = J_{2',3'} = 5,6$ Hz, H-2'); 5,15 (bt, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,15 (m, 1H, OH-3'); 5,35 (bd, 1H, $J_{OH,2'} = 6,2$ Hz, OH-2'); 6,19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,3$ Hz, H-1'); 7,32 (m, 1H, H-*p*-Ph); 7,40 – 7,48 (m, 2×2H, H-*m*-Ph); 7,66 (s, 1H, H-6); 8,28 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125,7 MHz, DMSO- d_6): 40,84 ($(CH_3)_2N$); 61,83 (CH_2 -5'); 70,80 (CH-3'); 74,00 (CH-2');



85,31 (CH-4'); 87,00 (CH-1'); 102,29 (C-4a); 117,22 (C-5); 121,92 (CH-6); 126,59 (CH-*p*-Ph) 128,28 (CH-*o*-Ph); 128,72 (CH-*m*-Ph); 136,00 (C-*i*-Ph); 150,37 (CH-2); 152,47 (C-7a); 160,15 (C-4). MS (ESI) m/z 371 (M+H), 393 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₉H₂₃N₄O₄ [M+H] vypočteno: 371,17138; nalezeno: 371,17012.

Příklad 30

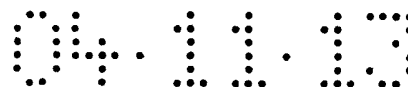
5-(Benzofuran-2-yl)-4-dimethylamino-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (4f)

Látka byla připravena dle postupu v Příkladu 25 z 4-dimethylamino-5-jod-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol) a benzofuran-2-boronové kyseliny. Reverzní HPFC byl získán produkt **4f** (283 mg, 69%) ve formě bílé pevné látky (následné přečištění sloupcovou chromatografií nebylo nutné). Produkt byl krystalizován z MeOH. B.t. 156-158 °C. $[\alpha]_D$ -36,4 (c 0,261; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2,89 (s, 6H, (CH₃)₂N); 3,56 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,9$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,7$ Hz, H-5'a); 3,65 (ddd, 1H, $J_{gem} = 12,0$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,8$ Hz, H-5'b); 3,94 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,5$ Hz, H-4'); 4,13 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,2$ Hz, H-3'); 4,46 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,3$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,17 (dd, 1H, $J_{OH,5'a} = 5,9$ Hz, $J_{OH,5'b} = 5,2$ Hz, OH-5'); 5,17 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,8$ Hz, OH-3'); 5,40 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,4$ Hz, OH-2'); 6,21 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,2$ Hz, H-1'); 7,00 (d, 1H, $J_{3,7} = 1,0$ Hz, H-3-benzofuryl); 7,26 (td, 1H, $J_{5,6} = J_{5,4} = 7,3$ Hz, $J_{5,7} = 1,3$ Hz, H-5-benzofuryl); 7,30 (bddd, 1H, $J_{6,7} = 8,1$ Hz, $J_{6,5} = 7,2$ Hz, $J_{6,4} = 1,6$ Hz, H-6-benzofuryl); 7,62 (m, 1H, H-7-benzofuryl); 7,66 (m, 1H, H-4-benzofuryl); 8,01 (s, 1H, H-6); 8,31 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*₆): 39,91 ((CH₃)₂N); 61,71 (CH₂-5'); 70,74 (CH-3'); 74,21 (CH-2'); 85,46 (CH-4'); 87,14 (CH-1'); 101,82 (C-4a); 103,72 (CH-3-benzofuryl); 106,46 (C-5); 111,15 (CH-7-benzofuryl); 121,01 (CH-4-benzofuryl); 123,28 (CH-5-benzofuryl); 124,13 (CH-6); 124,22 (CH-6-benzofuryl); 129,06 (C-3a-benzofuryl); 151,00 (C-2); 152,03 (C-2-benzofuryl); 152,38 (C-7a); 154,30 (C-7a-benzofuryl); 159,83 (C-4). MS (ESI) m/z 411 (M+H), 433 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₂₁H₂₃N₄O₅ [M+H] vypočteno: 411,16630; nalezeno: 411,16492. Vypočteno pro C₂₁H₂₂N₄O₅: C 61,45; H 5,40; N 13,65. Nalezeno: C 61,30; H 5,35; N 13,44.

Příklad 31

4-Dimethylamino-5-ethynyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (4g)

Argonem propláchnutá směs 4-dimethylamino-5-jod-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinu **4h** (420 mg, 1 mmol, Příklad 24), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0,05 mmol), CuI (19



mg, 0,1 mmol), trimethylsilylacetyleny (1,4 ml, 10 mmol) a triethylaminu (0,5 ml) byla míchána v DMF (2 ml) při pokojové teplotě po dobu 6 h. Směs byla odpařena dosucha za vakua, zbytek byl několikrát spoluodpařen se směsí EtOH/toluen a nakonec nanesen na silikagel spoluodpařením z roztoku ve směsi MeOH/chloroform. Sloupcová chromatografie (SiO₂, 0 až 2,5% MeOH v chloroformu) poskytla trimethylsilylethylový derivát kontaminovaný triethylamonium-jodidem. Směs byla přímo odchráněna mícháním s K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) v MeOH (20 ml) při pokojové teplotě po dobu 5 h. Směs byla odpařena dosucha a reverzní HPFC odparku (C-18, 0 až 100% MeOH ve vodě) poskytla produkt **4g** (257 mg, 81% ve dvou krocích) jako okrovou pevnou látku. Produkt byl krystalizován ze směsi voda/MeOH. B.t. 143-145 °C. [α]_D -75,5 (c 0,261; DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3,27 (s, 6H, (CH₃)₂N); 3,55 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'a,OH} = 5,8$ Hz, $J_{5'a,4'} = 3,6$ Hz, H-5'a); 3,64 (ddd, 1H, $J_{gem} = 11,9$ Hz, $J_{5'b,OH} = 5,1$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,7$ Hz, H-5'b); 3,90 (q, 1H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = J_{4',3'} = 3,6$ Hz, H-4'); 4,09 (td, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',OH} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,4$ Hz, H-3'); 4,21 (s, 1H, C≡CH); 4,35 (td, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',OH} = 6,1$ Hz, $J_{2',3'} = 5,1$ Hz, H-2'); 5,14 (d, 1H, $J_{OH,3'} = 4,9$ Hz, OH-3'); 5,17 (t, 1H, $J_{OH,5'a} = J_{OH,5'b} = 5,5$ Hz, OH-5'); 5,36 (d, 1H, $J_{OH,2'} = 6,3$ Hz, OH-2'); 6,12 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6,0$ Hz, H-1'); 7,98 (s, 1H, H-6); 8,21 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆): 41,00 ((CH₃)₂N); 61,58 (CH₂-5'); 70,59 (CH-3'); 74,24 (CH-2'); 79,87 (C≡CH); 82,82 (C≡CH); 85,34 (CH-4'); 87,12 (CH-1'); 95,50 (C-5); 102,91 (C-4a); 129,68 (CH-6); 151,16 (CH-2); 151,31 (C-7a); 158,47 (C-4). MS (ESI) *m/z* 319 (M+H), 341 (M+Na). HRMS (ESI) pro C₁₅H₁₉N₄O₄ [M+H] vypočteno: 319,14008; nalezeno: 319,13917. Vypočteno pro C₁₅H₁₈N₄O₄·H₂O: C 53,57; H 5,99; N 16,66. Nalezeno: C 53,76; H 5,88; N 16,53.

Příklad 32

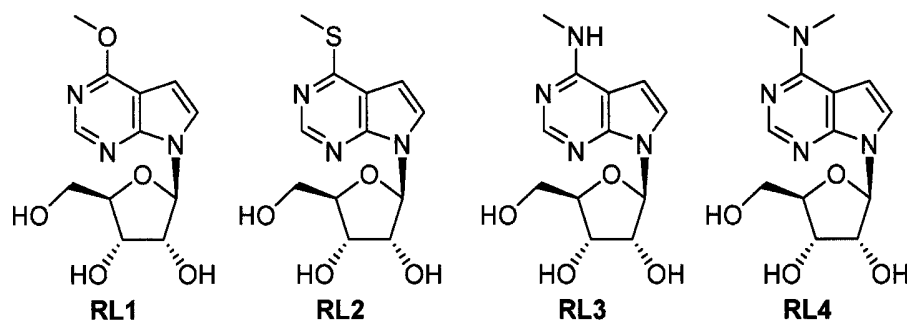
***In vitro* protinádorová aktivita**

K hodnocení protinádorové účinnosti nově připravených látek v *in vitro* podmínkách jsme použili cytotoxického MTT testu na buněčných liniích derivovaných z normálních tkání i nádorů. Konkrétně se jednalo o linii K562 (lidská myeloidní leukémie), K562-Tax (lidská myeloidní leukémie rezistentní na taxol a overexprimující protein mnohočetné lékové rezistence Pgp), CEM (T-lymfoblastická leukémie), CEM-DNR-bulk (T-lymfoblastická leukémie rezistentní na doxorubicin, postrádající expresi cílového genu pro inhibitory topoizomerázy II alfa), linie A549 (lidský adenokarcinom plic), HCT116p53 wt (lidská

rakovina tlustého střeva, wild-type), HCT116p53^{-/-} (lidská rakovina tlustého střeva, mutant p53). Expresní charakteristiky, profily vnímavosti na klasická protinádorová léčiva i metodologie cytotoxického MTT testu byly opakovaně publikovány (např. Nosková V. et al., *Neoplasma* 2002, Šarek J. et al., *J. Med. Chem.*, 2003).

Výsledky biologických testů:

V biologických testech byly použity referenční látky **RL1**, **RL2**, **RL3** a **RL4** následujících vzorců:



(Gerster, J. F.; Carpenter, B.; Robins, R. K.; Townsend, L. B., *J. Med. Chem.* 1967, 10, 326–331).

Látka **1h** je známa a do testování byla zahrnuta pouze jako referenční (Seela, F.; Ming, X., *Tetrahedron* 2007, 63, 9850-9861; Zhang, L.; Zhang, Y.; Li, X.; Zhang, L., *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 907-912).

Pokud testované látky vykázaly v in vitro cytotoxickém testu aktivitu (tabulka 2), byla prakticky vždy preferenční vůči širokému spektru nádorových linií různého histogenetického původu (mesenchymální i epiteliální nádory), s významně menší aktivitou a tudíž dobrým in vitro terapeutickým indexem (10-100 x) vůči liniím normálních lidských fibroblastů (BJ a MRC-5). Hodnoty IC_{50} často dosahovaly submikromolárních koncentrací. Cytotoxická aktivita vůči nádorovým buňkám nebyla závislá na statusu genu p53, jelikož podobné aktivity jsme pozorovali jak u linií HCT116 (p53 wild type), tak u mutantní linie s deletovaným genem HCT116 (p53^{-/-}). Řada derivátů však vykazovala sníženou cytotoxicitu na buňkách overexprimujících transportní proteiny (*mdr-1* u linie K562-TAX a *mrp-1* u linie CEM-DNR).

Tabulka 2: Sumarizace výsledků protinádorové a cytotoxické aktivity in vitro (IC_{50} v $\mu\text{mol.l}^{-1}$) u nově syntetizovaných sloučenin



Slouč. č.	CCRF- CEM	CEM- DNR	K562	K562- TAX	A549	HCT116	HCT116p53	BJ	MRC- 5
1a	0,015	0,209	0,058	0,375	0,028	0,037	0,041	0,504	1,7
1b	0,126	>10	0,149	3,5	1,2	0,105	0,153	>10	>10
1c	0,087	>10	0,068	6,2	5,8	0,074	0,453	>10	>10
1d	1,9	7,6	0,093	4,7	5,2	0,127	0,136	>10	>10
1e	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
1f	3,6	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
1g	>10	3,5	0,355	0,646	8,2	6,1	5,1	>10	>10
1h	1,1	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
RL1	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
2a	0,054	0,199	0,04	0,213	0,047	0,024	0,013	0,259	>10
2b	>10	>10	0,056	3,5	1,8	0,04	0,097	>10	>10
2c	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
2d	>10	>10	0,794	>10	>10	>10	>10	>10	>10
2e	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
2f	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
2g	>10	0,144	0,029	0,073	0,214	0,035	0,095	>10	>10
2h	>10	>10	>10	7,7	>10	>10	>10	>10	>10
RL2	>10	2,487	>10	0,124	>10	>10	>10	>10	>10
3a	0,179	>10	0,224	>10	2,6	0,224	0,657	7,2	>10
3b	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
3c	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
3d	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
3e	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
3f	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
3g	>10	>10	>10	1,14	>10	>10	>10	>10	>10
3h	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
RL3	>10	5,7	>10	0,979	>10	>10	>10	>10	>10
4a	2,5	3,1	0,134	1,66	4,6	0,228	0,32	>10	>10
4b	>10	>10	1,5	>10	>10	>10	>10	>10	>10
4c	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
4d	2,6	>10	0,532	>10	>10	>10	>10	>10	>10
4e	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
4f	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
4g	0,081	0,239	0,098	0,262	0,39	0,239	0,234	0,803	>10
4h	1,8	0,095	0,072	0,054	0,354	0,119	0,124	>10	>10
RL4	2,3	2,6	9,4	0,885	>10	>10	6,7	>10	>10

Příklad 33

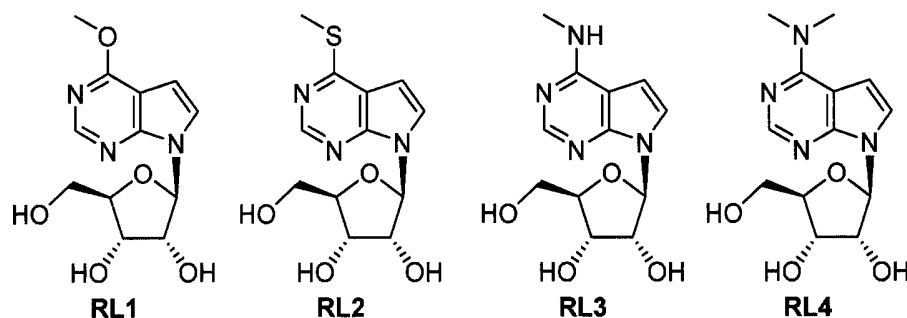
Protivirová aktivita

Připravené látky vykázaly protivirovou aktivitu vůči viru hepatitidy typu C (HCV).
Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3. Byly testovány genotypy 1B, 2A a částečně 1A viru.

Inhibice replikace HCV RNA byla stanovena v replikonovém testu a je vyjádřena jako EC₅₀ (Stuyver, L. J.; Whitaker, T.; McBrayer, T. R.; Hernandez-Santiago, B. I.; Lostia, S.; Tharnish, P. M.; Ramesh, M.; Chu, C. K.; Jordan, R.; Shi, J. X.; Rachakonda, S.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Schinazi, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 244-254). Příslušná cytotoxicita látek je vyjádřena jako CC₅₀.

Výsledky biologických testů:

V biologických testech byly použity referenční látky **RL1**, **RL2**, **RL3** a **RL4** následujících vzorců:

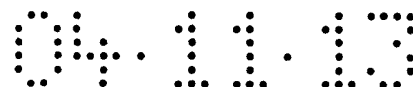


(Gerster, J. F.; Carpenter, B.; Robins, R. K.; Townsend, L. B., *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 326–331).

Látka **1h** je známa a do testování byla zahrnuta pouze jako referenční (Seela, F.; Ming, X., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850-9861; Zhang, L.; Zhang, Y.; Li, X.; Zhang, L., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 907-912).

Tabulka 3: Protivirová aktivita vůči HCV (virus hepatitidy typu C)

Slouč. č.	Replikon 1B EC ₅₀ *)	Replikon 1B CC ₅₀ *)	Replikon 2A EC ₅₀ **)	Replikon 2A CC ₅₀ **)
1a	0,02	>44,44	27,51	>44444,4
1b	0,33	>44,44	8278,33	>44444,4
1c	1,08	>44,44	>44444,4	>44444,4
1d	0,55	>44,44	>44444,4	>44444,4
1e	20,98	>44,4	>44444,4	>44444,4
1f	2,64	>44,4	10229,10	>44444,4
1g	0,18	>44,4	>44444,4	>44444,4
1h	>44,4	>44,4	>44444,4	>44444,4
RL1	43,23	>44,4	>44444,4	>44444,4
2a	0,07	38,58	49,51	>44444,4
2b	4,72	>44,4	>44444,4	>44444,4
2c	5,42	>44,4	>44444,4	>44444,4
2d	10,93	>44,4	>44444,4	>44444,4



2e	23,27	>44,4	>44444,4	>44444,4
2f	8,03	>44,4	29638,20	>44444,4
2g	0,21	>44,4	>44444,4	>44444,4
2h	19,21	>44,4	>44444,4	>44444,4
RL2	29,89	>44,4	>44444,4	>44444,4
3a	0,06	>44,4	142,86	>44444,4
3b	35,93	>44,4	>44444,4	>44444,4
3c	>44,4	>44,4	>44444,4	>44444,4
3d	>44,4	>44,4	>44444,4	>44444,4
3e	>44,4	>44,4	>44444,4	>44444,4
3f	2,05	>44,4	13573,30	>44444,4
3g	0,35	>44,4	>44444,4	>44444,4
3h	>44,4	>44,4	>44444,4	>44444,4
RL3	0,82	>44,4	>44444,4	>44444,4
4a	1,49	>44,4	1350,58	>44444,4
4b	7,88	>44,4	>44444,4	>44444,4
4c	16,76	>44,4	>44444,4	>44444,4
4d	38,41	>44,4	>44444,4	>44444,4
4e	26,88	>44,4	>44444,4	>44444,4
4f	19,20	>44,4	>44444,4	>44444,4
4g	0,07	>44,4	98,45	>44444,4
4h	0,69	>44,4	>44444,4	>44444,4
RL4	0,27	>44,4	974,57	>44444,4

*^o) $\mu\text{mol.l}^{-1}$

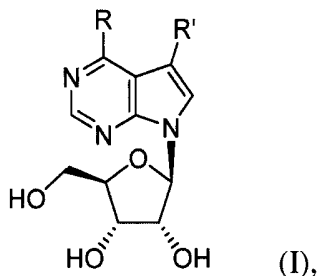
* *) nmol.l^{-1}

Průmyslová využitelnost

Látky uvedené v tomto patentu jsou použitelné jako léčiva nebo složky léčiv proti rakovině, leukemiím anebo proti virové hepatitidě typu C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I



kde

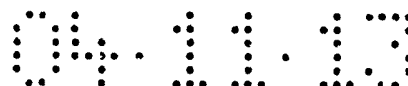
R je methylsulfanyl, methoxy-, methylamino- nebo dimethylamino- skupina a

R' je furan-2-yl, furan-3-yl, thiofen-2-yl, thiofen-3-yl, fenyl, benzofuran-2-yl, ethynyl či jód, nebo farmaceuticky přijatelné soli takových sloučenin, jejich optické isomery či směs takových optických isomerů,

za předpokladu, že pokud je R' je jód, R není methoxyskupina.

2. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy obecného vzorce I podle nároku 1, kterými jsou:

- 5-(Furan-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-(Furan-3-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methoxy-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-(Benzofuran-2-yl)-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-Ethynyl-4-methoxy-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-Jod-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-(Furan-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-(Furan-3-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 4-Methylthio-5-fenyl-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 5-Ethynyl-4-methylthio-7-(β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,



5-Jod-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Furan-3-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Methylamino-5-fenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Benzofuran-2-yl)-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-Ethynyl-4-methylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-5-(furan-2-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-5-(furan-3-yl)-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-5-(thiofen-3-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-5-fenyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 5-(Benzofuran-2-yl)-4-dimethylamino-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
 4-Dimethylamino-5-ethynyl-7-(β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin .

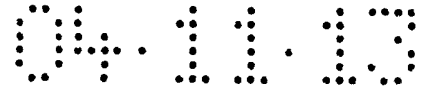
3. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy podle nároku 1 nebo 2 pro použití jako léčiva.

4. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy podle nároku 1 nebo 2 pro použití k inhibici patologické buněčné proliferace nádorového i nenádorového původu a/nebo k léčbě nádorového nebo nenádorového onemocnění spojeného s buněčnou hyperproliferaací.

5. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léčiva k léčbě nádorových onemocnění, zahrnujících nádory epiteliálního, mesenchymálního i neuroektodermálního původu.

6. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy podle nároku 1 nebo 2 pro použití k léčbě virové hepatitidy typu C.

7. Substituované 7-deazapurinové ribonukleosidy podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léčiva k léčbě virové hepatitidy typu C.



8. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a případně alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, plnivo a/nebo ředidlo.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8 pro použití k inhibici patologické buněčné proliferace nádorového i nenádorového původu, k léčbě nádorového nebo nenádorového onemocnění spojeného s buněčnou hyperproliferaací a/nebo k léčbě virové hepatitidy typu C.

10. Farmaceutický prostředek určený k léčbě virové hepatitidy typu C, vyznačující se tím, že obsahuje jako další aktivní složku terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.