

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

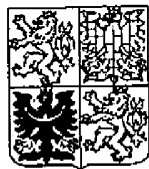
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1675-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 05. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/97108791**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 19/067
A 61 K 31/70

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Hattori Kazuo, Chigasaki-shi, JP;

Ishikawa Tohru, Kanagawa-ken, JP;

Ishitsuka Hideo, Yokohama-shi, JP;

Kohchi Yasunori, Fujisawa-shi, JP;

Oikawa Nobuhiro, Yokohama-shi, JP;

Shimma Nobuo, Chigasaki-shi, JP;

Suda Hitomi, Fujisawa-shi, JP;

(74) Zástupce:

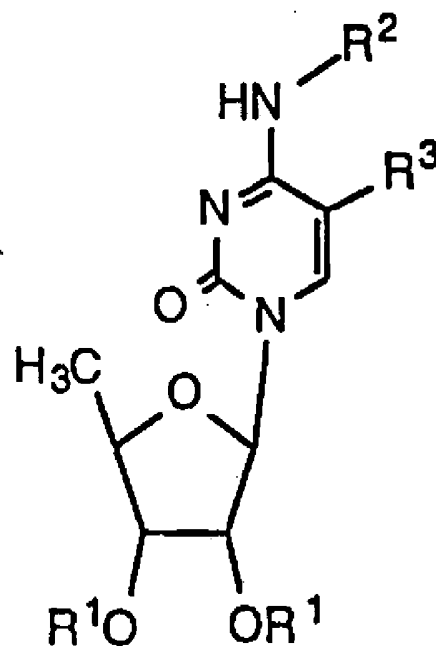
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

5 -Deoxycytidinové deriváty

(57) Anotace:

5 -deoxycytidinové deriváty obecného vzorce I, kde R^1 je atom vodíku nebo skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologických podmínek, R^2 je atom vodíku nebo -CO-OR⁴ skupina, kde R^4 je nasycená nebo nenasycená rozvětvená nebo nerozvětvená uhlovodíková skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, nebo skupina vzorce -/CH₂/_n-Y, kde Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4, R^3 je atom vodíku, brom, jod, kyan, C₁₋₄alkylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, vinylová nebo ethinylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C₁₋₄alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů, nebo aralkylová skupina, která může být substituována. Pro použití v lékařské terapii, zejména terapii nádorů.



CZ 1675-98 A3

5'-Deoxycytidinové deriváty

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových 5'-deoxycytidinových derivátů, farmaceutických kompozic, jejich souprav pro pomoc dodávání 5-fluoruracilu selektivně do nádorových tkání a způsobu výroby nových 5'-deoxycytidinových derivátů.

Dosavadní stav techniky

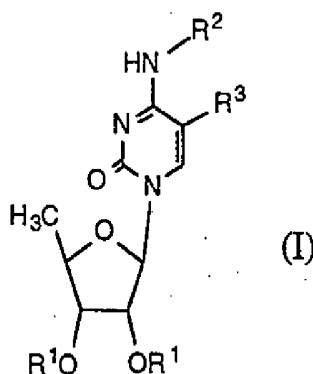
Ačkoli 5-fluoruracil (5-FU) nebo jejich deriváty jsou klinicky užitečnými protinádorovými prostředky pro léčení různých závažných nádorů, obecně nejsou ještě dostatečnými, pokud jde o jejich účinnost a bezpečnost. Tyto nevýhody jsou zejména způsobeny rychlou inaktivací 5-FU dihydropyrimidin-dehydrogenasou (DPD) a/nebo nedostatečného dodání 5-FU do nádorových tkání s ohledem na nádorovou selektivitu. Pokusy zvýšit protinádorovou účinnost 5-FU nebo jeho derivátů inhibicí DPD již byly uváděny: současné podávání 5-FU nebo jeho derivátu s DPD inhibitorem jako je uracil (US patent 4 328 229), 5-ethinyluracil (WO92/04901), 5-chlor-2,4-dihydroxypyridin (US patent 5 525 603) atd. Takovéto současné podávání vedlo ke zvýšení protinádorové účinnosti 5-FU nebo jeho derivátů, ale bezpečnostní profil nebyl dost zvýšen vlivem nedostatečné selektivity v dodávání DPD inhibitoru do nádorových tkání (jako důsledek se zvýšila hladina 5-FU jak v nádoru tak v plasmě).

Na rozdíl od toho, u předloženého vynálezu bylo zjištěno, že současné podávání nového 5'-deoxycytidinového derivátu představeného obecným vzorcem I s 5-FU nebo jeho derivátem vede k významně zvýšené dodávce 5-FU selektivně do nádorových

tkání ve srovnání s kombinací 5-FU nebo jeho derivátu se známým DPD inhibitorem jako je 5-ethinyluracil, a ukazuje významně zvýšenou protinádorovou účinnost u lidských rakovinných xenoimplantátových modelů.

Podstata vynálezu

Vynález se zejména týká nových 5-deoxycytidinových derivátů představených obecným vzorcem I



kde

- R^1 je atom vodíku nebo skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologických podmínek¹⁾
- R^2 je atom vodíku nebo $-CO-OR^4$ skupina (kde R^4 je nasycená nebo nenasycená přímá nebo rozvětvená uhlovodíková skupina sestávající z 1 až 15 uhlíkových atomů nebo skupina vzorce $-(CH_2)_n-Y$ (kde Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4)),
- R^3 je atom vodíku, brom, jod, kyan, C_{1-4} alkylová skupina (která může být substituována atomy halogenu), vinylová skupina nebo ethinylová skupina (které mohou být substituovány atomy halogenu), C_{1-4} alkylem, cykloalkylem,

aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů) nebo aralakylová skupina, která může být substituována,

za předpokladu, že R^2 a R^3 neznamení současně atom vodíku.

Příslušné skupiny obecného vzorce I jsou vysvětleny detailněji následovně.

Vysvětlení R^1 :

R^1 je atom vodíku nebo skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologického stavu.

Ve výše uvedeném výraz "skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologického stavu" výhodně znamená acetyl, propionyl, benzoyl, toluoyl, glycyl, alanyl, beta-alanyl, valyl, lysyl a podobně.

Vysvětlení R^2 :

R^2 je atom vodíku nebo $-CO-OR^4$ skupina /kde R^4 je nasycená nebo nenasyčená přímá nebo rozvětvená uhlovodíková skupina sestávající z 1 až 15 atomů uhlíku nebo skupina vzorce $-(CH_2)_n-Y$ (kde Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4)/.

Ve výše uvedené skupině R^4 výraz "nasycená nebo nenasyčená přímá nebo rozvětvená uhlovodíková skupina sestávající z 1 až 15 atomů uhlíku" výhodně znamená methyl, ethyl, n-propyl, 1-isopropyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, n-butyl, isobutyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 2-propylpentyl, n-hexyl, 2-ethylhexyl, n-heptyl,

n-oktyl, allyl, 2-buten-1-yl, 3-buten-1-yl, 3-penten-1-yl, 4-penten-1-yl, 3-hexen-1-yl, 4-hexen-1-yl, 5-hexen-1-yl, n-tridecyl a podobně.

Výraz "skupina vzorce $-(CH_2)_n-Y$ (ve které Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4)" výhodně znamená cyklohexyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklohexylethyl, 3-cyklohexylpropyl, 4-cyklohexylbutyl, fenyl, benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl a podobně. V nejvýhodnějších provedeních sloučenin podle předloženého vynálezu R^4 znamená n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, fenylethyl a cyklohexylmethyl.

Vysvětlení R^3 :

R^3 je atom vodíku, brom, jod, kyan, C_{1-4} alkylová skupina, (která může být substituována atomem nebo atomy halogenů), vinylová nebo ethinylová skupina (která může být substituována atomem nebo atomy halogenů, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů) nebo aralkylová skupina, která může být substituována, za předpokladu, že R^2 a R^3 neznamenaají současně atom vodíku.

Výše, výraz " C_{1-4} alkylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenů" výhodně znamená methyl, trifluormethyl, ethyl, propyl a podobně.

Výraz "vinylová nebo ethinylová skupina (která může být substituována atomem nebo atomy halogenů, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů)" výhodně znamená vinyl, 1-chlorvinyl, 2-bromvinyl, 2-brom-1-chlorvinyl, ethinyl, prop-1-ynyl,

but-1-ynyl, pent-1-ynyl, hex-1-ynyl, 3,3-dimethyl-but-1-ynyl, cyklopentylethynyl, cyklohexylethynyl, fenylethynyl, 3-fenyl-prop-1-ynyl, pyrid-2-ylethynyl, imidazol-2-ylethynyl a pod. Nejvýhodnější skupina je ethynyl a jod.

Výraz "aralkylová skupina, která může být substituována" výhodně znamená 3-(benzyloxy)benzyl, 3-methoxybenzyl, 3-brom-benzyl, 3-methylbenzyl, 3-hydroxybenzyl a podobně.

Výhodné 5'-deoxycytidinové deriváty tohoto vynálezu jsou:

5'-deoxy-5-ethynylcytidin,
5'-deoxy-5-prop-1-ynylcytidin,
5-but-1-ynyl-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-5-pent-1-ynylcytidin,
5'-deoxy-5-hex-1-ynylcytidin,
5'-deoxy-5-jodcytidin,
5-brom-5'-deoxycytidin,
5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-5-trifluormethylcytidin,
5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxycytidin,
5-kyan-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-prop-1-ynylcytidin,
5-but-1-ynyl-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-pent-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5-brom-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(ethoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-propoxykarbonyl)-5-vinylcytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-vinylcytidin,

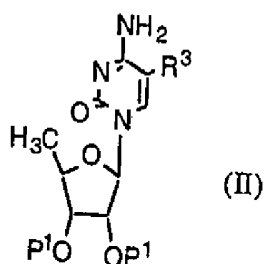
N^4 -(benzyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 5'-deoxy- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)-5-trifluormethylcytidin,
 5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxy- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5-kyan-5'-deoxy- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(methoxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy- N^4 -(ethoxykarbonyl)-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(n-propoxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(isopropoxykarbonyl)cytidin,
 N^4 -(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(isobutoxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -[(2-propylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(isopentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -[(2-methylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -[(3-methylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(n-hexyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy- N^4 -[(2-ethylbutyl)oxykarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy- N^4 -[(2-ethylhexyl)oxykarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -[(2-fenylethoxy)karbonyl]cytidin,
 N^4 -(cyklohexyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 N^4 -[(cyklohexylmethoxy)karbonyl]-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(neopentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy- N^4 -[(3,3-dimethylbutoxy)karbonyl]-5-ethinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(n-propoxykarbonyl)-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl- N^4 -(ethoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy- N^4 -(n-propoxykarbonyl)-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl- N^4 -(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)-5-vinyl-
 cytidin,

2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(benzyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-decyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2,6-dimethylcyklohexyloxy)karbonyl]-
 cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(1-isopropyl-2-methylpropoxy)karbonyl]-
 cytidin a
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(3-methoxybenzyloxy)karbonyl/cytidin.

Nové 5'-deoxycytidinové deriváty představené vzorcem I mohou být vytvořeny následujícími postupy. V následujícím postupu A až F, P¹ představuje hydroxy chránicí skupinu jako je acetyl, benzoyl, trimethylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, a podobně.

Postup A

Sloučeniny představené vzorcem I, kde R¹, R² a R³ jsou tytéž jak jsou definovány výše, mohou být připraveny reakcí sloučeniny představenou vzorcem II



(kde P¹ je hydroxy-chránící skupina, a R³ je stejný jak je výše definováno), se sloučeninou představenou obecným vzorcem III

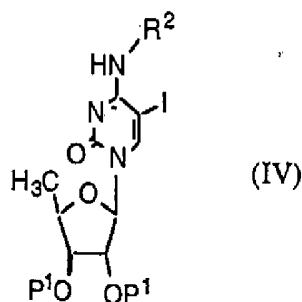


(kde R^4 je stejný jak je definováno výše, X je chlor nebo brom),

v přítomnosti akceptoru kyseliny, načež následuje, když je to nutné, odstranění chránicí skupiny nebo skupin.

Postup B

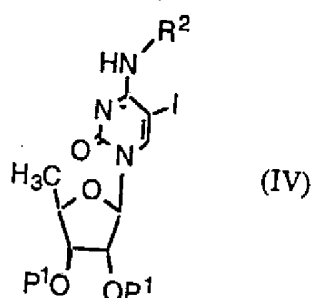
Sloučeniny představené vzorcem I, kde R^1 a R^2 jsou stejné jak jsou výše definovány a R^3 je ethylová nebo vinylová skupina, (která může být substituována halogenovým atomem nebo atomy, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů/, mohou být připraveny reakcí sloučeniny představené vzorcem IV



(kde P^1 a R^2 jsou stejné jak jsou výše definovány), s acetylenovým nebo vinylovým derivátem v přítomnosti palladiového katalyzátoru, načež následuje, když je třeba, odstranění chránicí skupiny nebo skupin.

Postup C

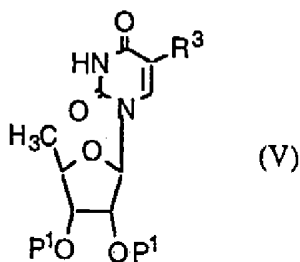
Sloučeniny představené vzorcem I, kde R^1 a R^2 jsou stejné, jak jsou výše definovány a R^3 je kyanová skupina, mohou být připraveny reakcí sloučeniny představené vzorcem IV



(kde P^1 a R^2 jsou stejné jak jsou výše definovány), s kyanidem alkalického kovu, načež následuje, když je třeba, odstranění chránicí skupiny nebo skupin.

Postup D

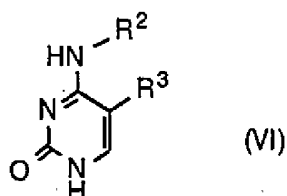
Sloučeniny představené vzorcem I, kde R^1 a R^3 jsou stejné jak jsou definovány výše a R^2 je atom vodíku, mohou být připraveny reakcí sloučeniny představené vzorcem V



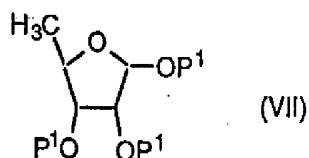
(kde P^1 a R^3 jsou stejné jak jsou definovány výše),
s fosforylchloridem v přítomnosti akceptoru kyseliny, načež
následuje zpracování s amoniakem, které je následováno, když
je třeba, odstraněním chránicí skupiny nebo skupin.

Postup E

Sloučeniny představené vzorcem I, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou
stejně jak je výše definováno, mohou být připraveny slouče-
ním sloučeniny představené vzorcem VI



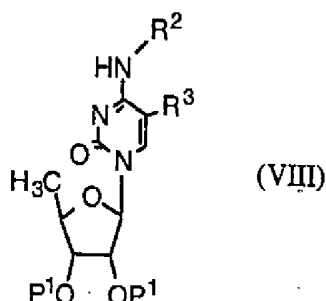
(kde R^2 a R^3 jsou stejné jak je definováno výše),
se sloučeninou představenou vzorcem VII



(kde P^1 je stejný jak je definován výše),
v přítomnosti katalyzátoru Lewisovy kyseliny, načež následuje,
když je třeba, odstranění chránicí skupiny nebo skupin.

Postup F

Sloučeniny představené vzorcem I, kde R^3 je vinylová skupina (která může být substituována atomem halogenů nebo atomy halogenů, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů), R^1 a R^2 jsou stejné jak jsou definovány výše, mohou být připraveny katalytickou hydrogenací sloučeniny představené vzorcem VIII



(kde P^1 je hydroxy-chránicí skupina, R^3 je ethinylová skupina, (která může být substituována halogenovým atomem nebo atomy, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů), a R^2 je stejný jak je definován výše),

s Lindlarovým katalyzátorem, načež následuje, když je to nutné, odstranění chránicí skupiny nebo skupin.

Dále bude postup pro přípravu 5'-deoxycytidinových derivátů představených vzorcem I podle tohoto vynálezu, vysvětlen detailněji.

Postup A

Specifické příklady sloučenin představených obecným vzorcem II zahrnují

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-prop-1-ynylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-prop-1-ynylcytidin
 2',3'-di-O-acetyl-5-but-1-ynyl-5'-deoxycytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-but-1-ynyl-5'-deoxy-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-pent-1-ynylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-pent-1-ynyl-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-hex-1-ynylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jodcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jodcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5-brom-5'-deoxycytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-brom-5'-deoxycitidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxycytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxy-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-trifluormethylcytidin,
 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-trifluor-
 methylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxycytidin,
 5-(3-benzyloxybenzyl)-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-
 deoxycytidin,

2',3'-di-O-acetyl-5-kyan-5'-deoxycytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5-kyan-5'-deoxycytidin,
a podobně.

Reakce sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce II se sloučeninou výše uvedeného vzorce III může být prováděna v rozpouštědle jako je pyridin, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, dichlormethan a podobně v přítomnosti akceptoru kyseliny jako je triethylamin, pyridin, pikolin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, lutidin, a podobně. Reakce může být prováděna při teplotě 0 až 30 °C.

Chránicí skupina nebo skupiny mohou být odstraněny, když je to nutné, po reakci postupy známými odborníkům v oboru, například zásaditou nebo kyselou hydrolýzou nebo zpracováním fluoridovým aniontem.

Postup B

Specifické příklady sloučenin představených obecným vzorcem IV zahrnují

2'3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(methoxykarbonyl)cytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5'-deoxy-N⁴-(ethoxykarbonyl)-5-jodcytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,

N⁴-(n-butoxykarbonyl)-2',3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jodcytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butyl dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,

2',-3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-
(isopentyloxykarbonyl)cytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-
(n-hexyloxykarbonyl)cytidin,

2'3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-N⁴-/(2-ethyl-
butyl)oxykarbonyl/-5-jodcytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-
/(2-fenylethoxy)karbonyl/cytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-N⁴-/(cyklohexylmethoxy)-
karbonyl/-5'-deoxy-5-jodcytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(neo-
pentyloxykarbonyl)cytidin,

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-N⁴-/(3,3-di-
methylbutoxy)karbonyl/-5-jodcytidin,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(ethoxykarbonyl)cytidin,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,

2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-jodcytidin,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-
cytidin,

a podobně.

Specifickými příklady acetylenových nebo vinylových
derivátů použitých pro tuto slučovací reakci jsou trimethyl-
acetylen, terc.butylldimethylsilylacetylen, 1-butin, 1-pentin,
1-hektin, 1-hexin, 3-methyl-1-butin, 3,3-dimethyl-1-butin,
cyklohexylacetylen, fenylacetylen, 3-fenyl-1-propin, 3-n-butyl-
(vinyl)stanan a podobně.

Slučovací reakce sloučeniny představené vzorcem IV s acetylenovým derivátem může být prováděna v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je bis(trifenylfosfin)chlorid palladnatý-jodid měďný, bis(bis(trifenylfosfin)octan palladnatý-jodid měďný a podobně.

Slučovací reakce sloučeniny představené vzorcem IV s vinylovým derivátem může být prováděna v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, bis(acetonitril)chlorid palladnatý v přítomnosti tri-2-furylfosfinu, trifenylfosfinu a podobně.

Tyto reakce mohou být prováděny v rozpouštědle jako je chloroform, dichloremthan, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidon, N,N-dimethylformamid, a podobně.

Reakce může být prováděna při teplotě mezi 0 až 80 °C, výhodně mezi 10 až 60 °C.-

Postup C

Reakce sloučeniny výše uvedeného vzorce IV s kyanidem alkalického kovu jako je kyanid sodný, kyanid draselný atd. může být prováděna v rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril a podobně. Reakce může být prováděna při teplotě mezi 0 až 100 °C, výhodně mezi 10 až 30 °C.

Postup D

Specifické příklady sloučenin představených obecným vzorcem V zahrnují

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethinyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-prop-1-ynyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-but-1-ynyl-5'-deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-pent-1-ynyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-hex-1-ynyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-joduridin,

5-brom-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-vinyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-trifluor-methyluridin,

5-(3-benzyloxybenzyl)-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-kyan-5'-deoxyuridin

a podobně.

Výchozí materiály, které jsou uvedeny výše, mohou být připraveny ze známých 5-substituovaných uracilových derivátů způsobem podobným postupu E, kde 5-substituovaný uracilový derivát je použit místo 5-substituovaného cytosinového derivátu.

Reakce sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce V s fosforylchloridem může být prováděna v rozpouštědle jako je pyridin, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, dichlormethan a podobně v přítomnosti akceptoru kyseliny jako je triethylamin, pyridin, pikolin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, lutidin, imidazol, N-methylimidazol, triazol a podobně při teplotě mezi 0 až 30 °C, načež následuje zpracování vodným amoniakem nebo plynným amoniakem v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, acetonitril, N,N-dimethylformamid a podobně při teplotě mezi 0 až 30 °C.

Postup E

Specifickými příklady sloučenin představených obecným vzorcem VI jsou 5-ethinylcytosin, 5-prop-1-ynylcytosin, 5-prop-1-ynylcytosin, 5-but-1-ynyl-5'-deoxycytosin, 5-pent-1-ynylcytosin, 5-hex-1-ynylcytosin, 5-jodcytosin, 5-bromcytosin, 5-(1-chlorvinyl)cytosin, 5-vinylcytosin, 5-trifluormethylcytosin, 5-(3-benzyloxybenzyl)cytosin, 5-kyancytosin, 5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytosin, a podobně.

Specifické příklady sloučenin představených obecným vzorcem VII zahrnují známý 5-deoxy-1,2,3-O-triacetyl-D-ribofuranosid, 5-deoxy-1,2,3-O-tribenzoyl-D-ribofuranosid a podobně.

Sloučenina vzorce VI může být nejdříve převedena na trimethylsilylový derivát silylačním prostředkem jako je hexamethyldisilazan, načež následuje kondenzační reakce se sloučeninou představenou vzorcem VII v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, jako je chlorid cíničitý, chlorid titaničitý a podobně. Tato kondenzační reakce probíhá v rozpouštědle jako je acetonitril, dichlormethan, chloroform,

1,2-dichlorethan, nitromethan, toluen a podobně při teplotě mezi 0. až 30 °C, výhodně mezi 0 až 10 °C.

Postup F

Specifické příklady sloučenin představených obecným vzorcem VIII zahrnují

5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(ethoxykarbonyl)-5-ethinylcytidin,
5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(benzyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(ethoxykarbonyl)cytidin,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxykarbonyl)-
cytidin,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbo-
nyl)cytidin,
a podobně.

Katalytická hydrogenace ethinylové skupiny sloučeniny vzorce VIII může být prováděna za použití Lindlarova katalyzátoru způsobem známým odborníkům v oboru (viz Synthetic Methods, 1952, sv. 7, P38 (Interscience Publishers, Inc., New York)).

Nové 5'-deoxycytidinové deriváty tohoto vynálezu mohou být použity jako protinádorové prostředky spolu se známými fyziologicky akceptovatelnými farmaceutickými nosiči.

Předložený vynález také zajišťuje farmaceutickou kompozici obsahující 5'-deoxycytidinový derivát představený obecným vzorcem I a 5-fluoruracyl (5-FU) nebo jeho derivát.

U této kompozice 5'-deoxycytidinový derivát potenciuje protinádorový účinek 5-fluoruracylu nebo jeho derivátu dodáním významně vyššího množství 5-FU selektivně do nádorových tkání bez významného vzrůstu 5-FU koncentrace v plasmě.

Pro kombinaci 5-deoxycytidinového derivátu představeného obecným vzorcem I s 5-FU nebo jeho derivátem pro léčení rakoviny se zvýšenou účinností a bezpečnostním profilem, je 5-FU derivát výhodně vybrán ze skupiny zahrnující

5-fluor-1-(2-tetrahydrofuryl)uracyl,
1-(n-hexyloxykarbonyl)-5-fluoruracyl,
5'-deoxy-5-fluoruridin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(isopentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-hexyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(2-ethylbutyl)oxykarbonyl/-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(2-fenylethoxy)karbonyl/cytidin,
N⁴-(cyklohexylmethoxy)karbonyl/-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(neopentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(3,3-dimethylbutoxy)karbonyl/-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dimethylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dichlorbenzoyl)cytidin,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-
cytidin
a podobně.

Sloučenina vzorce I může být podávána buď samotná nebo současně s 5-FU nebo jeho derivátem.

Tudíž farmaceutická kompozice tohoto vynálezu může být získána formulací sloučeniny vzorce I a 5-FU nebo jeho derivátu do jediného přípravku nebo může být opatřena ve formě dvou oddělených individuálních přípravků.

Farmaceutická kompozice vzorce I může být podávána před nebo současně s podáváním 5-FU nebo jeho derivátu, výhodně ve 3 hodinách před nebo současně s podáváním 5-FU nebo jeho derivátu.

Ve farmaceutické kompozici tohoto vynálezu obsahující 5-FU nebo jeho derivát a 5'-deoxycytidinový derivát představený obecným vzorcem I, vhodný molární poměr těchto dvou složek je asi 0,001 až 10 molů, výhodně 0,002 až 0,5 molu sloučeniny vzorce I na mol 5-FU nebo jeho derivát.

Předložený vynález také zajišťuje soupravu farmaceutické kompozice (složka A) obsahující sloučeninu vzorce I a farmaceutické kompozice (složka B) obsahující 5-FU nebo jeho derivát.

Takto se předložený vynález také týká farmaceutických kompozic sloučeniny vzorce I a případně 5-FU nebo jeho derivátu a jejich souprav pro léčení kolorektální rakoviny, rakoviny prsu, rakoviny žaludku, rakoviny plic, cervikální rakoviny, rakovin měchýře a jiných zhoubných nemocí a podobně.

Farmaceutické směsi a složky A a B soupravy tohoto vynálezu mohou být podávány jakýmkoli způsobem například jako tablety, pilulky, čípky, tobolky, granule, prášky nebo emulze a podobně. Farmaceuticky akceptovatelné nosiče a excipienty výhodné při formulaci farmaceutické kompozice tohoto vynálezu jsou takové, které jsou běžně používány.

Farmaceuticky akceptovatelné materiály mohou být organické nebo anorganické inertní nosiče vhodné pro enterální, perkutánní nebo parenterální podávání jako je voda, želatina, arabská guma, škrob, stearan hořečnatý, talek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly a ropná vazelína.

Farmaceutická kompozice vytvořená podle předloženého vynálezu může být podávána orálně například ve formě tablet, tobolek, pilulek, prášků, granulí, roztoků, sirupů, suspenzí nebo elixírů. Podávání může být také prováděno paranterálně například ve formě sterilních roztoků, suspenzí nebo emulzí, nebo lokálně například ve formě roztoků, suspenzí, mastí, prášků nebo aerosolu.

Farmaceutická kompozice může být sterilizována a/nebo může obsahovat další adjuvans jako jsou konzervační, stabilizační, ztužovací, emulgační prostředky, aromatizační prostředky, soli pro úpravu osmotického tlaku nebo látky působící jako pufry.

Farmaceutická kompozice může být připravena konvenčním způsobem.

Dávková rozmezí pro farmaceutickou kompozici tohoto vynálezu závisejí na způsobu podávání, věku, hmotnosti a stavu pacienta a na příslušné nemoci, která má být léčena. V případě orálního, rektálního nebo paranterálního podávání pro dospělé jsou přibližné denní dávky v rozmezí od 1 mg do asi 2000 mg sloučeniny vzorce I a od 10 mg do asi 4000 mg 5-FU nebo jeho derivátu v závislosti na druhu použitého 5-FU derivátu. Orální podávání je preferovaný způsob podávání farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu.

Selektivní dodávka 5-FU do nádoru vzhledem k selektivní inhibici nádorové DPD sloučeninou vzorce I je evidentní z dále popsaného testu.

1. Selektivní inhibice nádorové DPD sloučeninou A z příkladu 6

Aktivita sloučeniny A z příkladu 6 inhibovat účinek DPD byla srovnána s aktivitou známého DPD inhibitoru 5-ethinyl-uracilu (5-EU) u BALB/c holých myší nesoucích xenoimplantát PC-3 lidské rakoviny prostaty. Játra a nádorové tkáně byly resektovány z každé skupiny 3 myší po 2 a 8 hodinách po podání sloučeniny A (0,5 mmol/kg) a 5-EU (0,05 mikromol/kg). DPD aktivita v těchto tkáních pak byla měřena jak je popsáno jinde (Naguib a j., Cancer. Research 45, 5405-5412, 1985). 5-EU inhiboval DPD aktivitu jak v játrech, tak v nádorové tkáni, zatímco sloučenina A silně inhibovala aktivitu jen v nádorové tkáni (tabulka 1). Tyto výsledky naznačují, že sloučenina A z příkladu 6 inhibuje DPD aktivitu selektivně v nádorové tkáni.

Tabulka 1

Inhibice DPD aktivity sloučeninou A z příkladu 6

tkáně	DPD aktivity (pmol/mg proteinu/min)					
	kontrola		5-EU		sloučenina A	
	2h	8 h	2 h	8 h	2 h	8 h
játra	288	162	46	88	177	326
nádor	31	29	17	13	9	9

2. Selektivní zvýšení hladin 5-FU v nádorech sloučeninou A z příkladu 6 u myší ošetřených fluorpyrimidiny

Experiment znázorněný v tabulce 2 demonstruje, že sloučenina A z příkladu 6 zvyšuje 5-FU AUC (o vlas pod křivkou) selektivně v nádoru u myší ošetřených fluorpyrimidiny. V této studii fluorpyrimidiny jako je 5-FU, doxifluoridin (5'-deoxy-5-fluoruridin) a capecitabin (5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin) byly podávány BALB/c holým myším nesoucím lidský žaludeční rakovinný xenoimplantát MKN28 v kombinaci s buď sloučeninou A nebo 5-EU. Pak byly měřeny hladiny 5-FU v plasmě a nádorových tkáních v 0,25, 0,5, 2, 4 a 7 hodinách po každém podání fluorpyrimidinu (n=3 myši) a byly vypočteny 5-FU AUC. Známý DPD inhibitor 5-EU značně zvýšil 5-FU AUC jak v plasmě tak v nádorových tkáních u myší ošetřených buď 5-FU, capecitabinem nebo doxifluoridinem. Protože vzrůst 5-FU hladin v plasmě má za následek systemickou toxicitu 5-FU, by zvýšil jak účinek, tak toxicitu fluorpyrimidinu.

V kontrastu s tím sloučenina A značně zvyšuje 5-FU AUC jen v nádorových tkáních pravděpodobně jako výsledek nádorové selektivní inhibice DPD aktivity sloučeninou A, která katabolizuje 5-FU. Sloučenina A z příkladu 6 tudíž zvyšuje účinek fluorpyrimidinů s malým zvýšením jejich toxicity.

Tabulka 2

5-FU AUC v plasmě a nádorech u myší ošetřených fluorpyrimidiny

Testované sloučeniny ($\mu\text{mol/kg}$)	Fluorpyrimidiny (mmol/kg)	5-FU AUC (nmol/hr/ml)	
		plasma	nádor
Exp. 1			
-	5-FU (0,3)	9,3	1,3
sloučenina A	5-FU (0,3)	9,5	6,0
5-EU (1)	5-FU (0,3)	75	48
-	capecitabin (1,5)	1,3	30
sloučenina A (2)	capecitabin (1,5)	3,1	67
5-EU (1)	capecitabin (1,5)	53	120
Exp. 2			
-	doxifluoridin (0,75)	2,6	8,0
sloučenina A(2)	doxifluoridin (0,75)	11	30
5-EU (1)	doxifluoridin (0,75)	86	73
-	capecitabin (1,5)	1,5	30
slouč. A (2)	capecitabin (1,5)	3,8	76
5-EU (1)	capecitabin (1,5)	54	120

3. Zvýšení protinádorového účinku capecitabinu sloučeninou A z příkladu 6

Sloučenina A z příkladu 6 byla zkoušena na svůj účinek k zvýšení účinnosti capecitabinu u BALB/c holých myší nesoucích rakovinný implantát PC-3 rakoviny lidské prostaty. Sloučenina A a capecitabin byly podávány orálně simultánně nebo postupně 5 po sobě jdoucích dnů v týdnu po dobu 3 týdnů začínající v den 53 po nádorové inokulaci, když se nádor stal hmatným. V den 75 byl vypočten objemový přírůstek a procentáž inhibice nádorového růstu.

Jak tabulka 3 ukazuje, capecitabin inhibuje růst nádoru ve větší míře, když je přidána sloučenina A v kombinaci buď současně nebo následně. Protože sloučenina A sama o sobě není cytotoxická (údaje nejsou uvedeny), zvyšuje účinnost capecitabinu inhibicí DPD aktivity.

Tabulka 3

Zvýšení účinnosti capecitabinu sloučeninou A z příkladu 6

capecitabin (mmol/kg/d)	sloučenina A (μ m/kg/d)	změna objemu nádoru (mm ³)	inhibice růstu nádoru (%)	změna přežití těles. hmotn. (g)	75. den
		den 53-75	den 75	den 75	
-	-	981	-	- 3,6	5/5
1,0	-	757	23	- 3,4	5/5
1,0	1,0	323 ^{x)}	67	- 1,8	5/5
1,0	1,0 ^{xx)}	201 ^{x)}	80	- 0,3	4/5

x) p menší než 0,05 ve srovnání s kontrolní skupinou

xx) sloučenina A byla podána 1 hodinu před podáním capecitabinu

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou určeny k podrobnější ilustraci předloženého vynálezu, ale nejsou určeny k jakémukoli omezení jeho rozsahu.

Referenční příklad 1

a) Příprava 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyluridinu

5-Ethinyluracil (12 g, 88,2 mmol) byl suspendován v roztoku síranu amonného (570 mg, 4,3 mmol) v hexamethyldisilazanu (240 ml). Suspenze byla refluxována po dobu 6 hodin. Po koncentraci reakční směsi za sníženého tlaku byl ke zbytku přidán roztok 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofranosidu (27,5 g, 105,8 mmol) v acetonitrilu (300 ml). Pak byl do směsi po kapkách přidán roztok bezvodého chloridu cíničitého (27,6 g, 105,8 mmol) v nitromethanu (60 ml) při udržování teploty pod 0 °C. Po míchání směsi při 0 °C po další 4 hodiny byl přidán hydrogenuhlíčan sodný a následoval přídavek vody po kapkách. Po míchání směsi po dobu 2 hodin byla reakční směs zfiltrována k odstranění nerozpustného materiálu, který byl promyt ethylacetatem. Filtrát a výplachy byly sloučeny a vysušeny nad $MgSO_4$ a zfiltrovány. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Vyčištění zbytku silikagelovou chromatografií (za použití n-hexan:ethylacetat = 1:2 jako eluentu) poskytlo 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyluridin (13,7 g, 48%ní výtěžek).

MALDI-MS : (m/z) 359[M+Na]⁺, 375[M+K]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 1,47 (3H, d, J = 6,6), 2,10 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,23 (1H, s), 4,19-4,28 (1H, m), 5,01-5,05 (1H, m), 5,30-5,34 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 4,95), 7,57 (1H, s), 8,34 (1H, br,s)

b) Příprava 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethynyluridinu

Do roztoku 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethynyluridinu (13,7 g, 4,7 mmol) rozpuštěného v methanolu (100 ml) byl přidán po kapkách roztok hydroxidu sodného (3,3 g, 81,4 mmol) ve vodě (10 ml) za míchání při 0 °C. Po míchání při 0 °C dalších 30 minut byla reakční směs nastavena na pH 7 vodným roztokem 1N chlorovodíkové kyseliny. Pak byla směs odpařena za sníženého tlaku.

Zbytek byl rozpuštěn v DMF (250 ml) a do roztoku byl přidán imidazol (41,6 g, 610 mmol) a terc.butyldimethylchlor-silan (30,7 g, 203 mmol) za míchání. Míchání směsi pokračovalo po dobu 23 hodin. Reakční směs byla rozdělena mezi ethyl-acetat a vodu. Vodná vrstva byla zpětně extrahována ethylacetatem. Sloučené organické vrstvy byly promyty solankou, vysušeny nad síranem sodným, zfiltrvány a odpařeny za sníženého tlaku.

Vyčištění zbytku silikagelovou chromatografií (za použití eluentu n-hexan:ethylacetat = 3:1) poskytlo 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethynyluridin (14,9 g, 76%ní výtěžek).

FAB-MS : (m/z) 481[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,10-0,13 (12H, m), 0,91 (18H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,6), 3,21(1H, s), 3,58 (1H, dd, J = 4,29, 6,6), 4,08-4,17 (2H, m), 5,62(1H, d, J = 2,64), 7,68(1H, s), 8,24(1H, br,s)

Následující sloučeniny byly připraveny stejným způsobem jak je popsáno výše za použití odpovídajících známých 5-substituovaných uracilových derivátů.

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-joduridin,

FAB-MS: (m/z) 583[M+H]⁺, 605[M+Na]⁺

¹H-NMR: (270MHz;DMSO-d₆): δ -0,09 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,75 (9H,s), 0,81 (9H,s), 1,24 (3H, d, J = 6,6), 3,75 (1H,dd, J = 4,6, 4,0), 3,86 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,3, 5,0), 5,59 (1H, d, J = 5,6), 7,91 (1H, s), 11,69 (1H, br,s)

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-trifluoromethyluridin,

FAB-MS: (m/z) 525 [M+H]⁺

¹H-NMR: (400MHz;CDCl₃): δ 0,00 (6H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 5,9), 3,47 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,16 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 2,2), 7,84 (1H, s), 8,43 (1H, br,s)

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxyuridin,

FAB-MS: (m/z) 653 [M+H]⁺

¹H-NMR: (270MHz;CDCl₃): δ -0,09-0,01 (12H, m), 0,77-0,82 (18H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,3), 3,27 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 16,5), 3,61 (1H, d, J = 16,5), 3,86 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,94 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 2,0), 6,68-6,78 (4H, m), 7,12-7,34 (6H, m), 8,54 (1H, br,s)

Následující sloučeniny mohou být připraveny stejným způsobem jak je výše popsáno za použití odpovídajících známých 5-substituovaných uracilových derivátů.

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)5'-deoxy-5-prop-1-ynyl-
uridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-but-1-ynyl-5'-
deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-pent-1-
ynyluridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-
uridin,

5-brom-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-
deoxyuridin,

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-vinyluridin.

Příklad 1

Příprava 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-
ethinyloctidinu

Do roztoku dimethylaminopyridinu (19,0 g, 155,5 mmol) v acetonitrilu (120 ml) a pyridinu (12,6 ml, 155,5 mmol) byl přidán fosforylchlorid (14,4 g, 93,8 mmol) po kapkách v ledové lázni pod atmosférou argonu. Po míchání směsi po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti byl přidán roztok 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethinyluridinu (14,9 g, 31,1 mmol) v acetonitrilu (80 ml) při teplotě 5 °C za chlazení v ledové lázni. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Pak byl přidán 25%ní vodný roztok amoniaku (10 ml) v 1 podílu do reakční směsi, přičemž se udržovala teplota pod 10 °C. Druhý podíl 25%ního vodného roztoku amoniaku (65 ml) byl přidán do reakční směsi, zatímco byla udržována teplota pod 10 °C.

Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut.- Pak byla reakční směs zředěna vodou (200 ml) při teplotě místnosti a extrahována třikrát ethylacetatem. Sloučené organické vrstvy byly promyty postupně vodným roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové, vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva byla vysušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Vyčištění zbytku silikagelovou chromatografií (za použití eluentu n-hexan:ethylacetat = 2:1) poskytlo 2',3'-bis-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin (14,8 g, 99%ní výtěžek).

MALDI-MS : (m/z) 502[M+Na]⁺, 518[M+K]⁺

¹H-NMR : (400MHz;CDCl₃) : δ 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,24 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,92 (9H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,35), 3,36 (1H, s), 3,46 (1H, dd, J = 3,91,7,81), 4,19-4,26 (2H, m), 5,57 (1H, s), 5,79 (1H, br,s), 7,57 (1H, br,s), 7,80(1H, s)

Následující sloučeniny byly získány způsobem analogickým způsobu z příkladu 1.

Příklad 2

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jodcytidin

FAB-MS : (m/z) 582[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) δ 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,6), 3,78 (1H, dd, J = 4,6, 4,3), 3,93 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 4,9, 4,6), 5,67 (1H, d, J = 5,0), 6,67(1H, br,s), 7,87(2H, br,s)

Příklad 3

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-trifluor-methylcytidin

FAB-MS : (m/z) 524 [M+H]⁺

¹H-NMR : (400MHz;CDCl₃) : δ 0,00 (6H, s), 0,08 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,84 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6), 3,38 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,21 (1H, m), 5,51 (1H, s), 7,97 (1H, s)

Příklad 4

5-(3-benzyloxybenzyl)-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxycytidin

FAB-MS : (m/z) 652 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ -0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,22 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,90 (9H, s), 1,10 (3H, d, J = 6,6), 3,37 (1H, m), 3,57 (2H, s), 4,08-4,18 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,75-6,90 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,31-7,44 (5H, m)

Příklad 5

2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-kyan-5'-deoxycytidin

FAB-MS : (m/z) 481[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ -0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H,s), 0,76 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3), 3,81 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 5,0), 4,71 (1H, t, J = 5,0), 5,65 (1H, d, J = 5,3), 6,41 (1H, s), 7,69 (1H, br,s), 7,85 (1H, br,s)

Následující sloučeniny mohou být získány způsobem analogickým způsobu z příkladu 5.

2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-prop-1-ynyl-
cytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5-but-1-ynyl-5'-deoxy-
cytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-pent-1-ynyl-
cytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-
cytidin,
5-brom-2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxycytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5-(1-chlorvinyl)-5'-
deoxycytidin,
2',3'-bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin.

Příklad 6

Příprava 5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidinu

a) 2',3'-Bis-O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethynyl-
cytidin (45 mg, 0,09 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu
(1 ml a pyridinu (33 mikrol., 0,42 mM). Do směsi byl přidán
n-pentylchlorformat (42,0 mg, 0,28 mmol) po kapkách v ledové
lázni pod argonem. Reakční směs byla míchána při teplotě míst-
nosti po dobu 2 hodin. Byla přidána voda a reakční směs byla
míchána po dobu 30 minut. Reakční směs rozdělena mezi dichlor-
methan a vodu. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem.
Sloučené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zfiltró-
vány. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Vyčištění zbytku silikagelovou chromatografií (za po-
užití eluentu n-hexan:ethylacetat = 4:1) poskytlo 2',3'-bis-
O-(terc.butylldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(n-pentyl-
oxykarbonyl)cytidin (40 mg, 72%ní výtěžek).

FAB-MS : (m/z) 594[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,12-0,27 (12H, m), 0,90-0,92 (21H, m), 1,26-1,42 (7H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 3,25-3,51 (2H, m), 4,15-4,23 (4H, m), 5,55-5,60 (1H, m), 7,62 (0,5H, br,s), 7,73 (0,5H, br,s), 8,00 (0,5H, br,s), 12,3 (0,5H, br,s)

b) Do roztoku 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidinu (19 mg, 0,03 mmol) v tetrahydrofuranu (500 μm) byl po kapkách přidán tetrabutylamoniumfluorid (93 μm, 0,09 mmol)(1,0M tetrahydrofuranový roztok) při teplotě místnosti pod argonovou atmosférou. Po míchání směsi při teplotě místnosti po dobu 2 hodin byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla zpětně extrahována dichlormethanem. Sloučené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrvány a odpařeny za sníženého tlaku.

Vyčištění zbytku silikagelovou chromatografií (za použití eluentu dichlormethan:methanol = 20:1) poskytlo 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin (sloučenina A) (9 mg, 81%ní výtěžek).

FAB-MS : (m/z) 366[M+H]⁺

¹H-NMR : (400MHz;DMSO-d₆) : δ 0,88 (3H, t, J=6,84), 1,30-1,32 (7H, m), 1,59-1,63 (2H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,90-4,46 (5H, m), 5,07 (1H, m), 5,42 (1H, m), 5,66 (1H, m), 7,89 (0,5H, br,s), 8,14 (0,5H, br,s), 9,53 (0,5H, br,s), 11,7 (0,5H, br,s)

Následující sloučeniny (příklady 7 až 35) byly získány způsobem analogickým způsobu z příkladu 6.

Příklad 7

5'-deoxy-5-ethyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 370[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,91(3H, t, J = 6,93), 1,16 (3H, t, J = 7,5),
1,36 (4H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,6), 1,72 (2H, m), 2,47 (2H, q, J = 7,5), 3,22
(1H, br,s), 3,93 (1H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,93), 4,28 (2H, m), 4,49 (1H, br,s),
5,66 (1H, d, J = 3,63), 7,37 (1H, br,s), 12,46(1H, br,s)

Příklad 8

5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 468 [M+H]⁺, 490[M+Na]⁺

¹H-NMR : (270 MHz; DMSO-d₆) : δ 1,36 (3H, t, J = 7,0), 1,76-1,78 (7H, m),
2,09 (2H, m), 4,18 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,54 (2H, t, J = 5,9), 5,54 (1H, br,d,
J = 5,0), 5,84 (1H, br,d, J = 5,0), 6,09 (1H, d, J = 4,3), 8,47 (1H, s), 12,24
(1H, br,s)

Příklad 9

5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-trifluormethylcytidin

FAB-MS : (m/z) 410[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,88-0,94 (3H, m), 1,32-1,39 (4H, m), 1,42
(3H, d, J = 6,6), 1,68-1,75 (2H, m), 3,09-3,30 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,15-
4,27 (5H, m), 5,67 (1H, d, J = 3,3), 8,05-8,31 (1H, m), 12,6 (1H, br,s)

Příklad 10

5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 538 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,90 (3H, t, J = 6,9), 1,04 (3H, d, J = 6,6),
1,26-1,39 (4H, m), 1,72 (2H, m), 3,16 (1H, br,s), 3,67 (1H, d, J = 16,5), 3,71
(1H, m), 3,75 (1H, d, J = 16,5), 4,10 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,9), 4,40 (1H,
br,s), 5,04 (2H, s), 5,62 (1H, d, J = 3,3), 6,79 (1H, d, J = 7,6), 6,84-6,89 (2H,
m), 6,97 (1H, br,s), 7,22-7,43 (6H, m), 12,41 (1H, br,s)

Příklad 11

5-kyan-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 367[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,88 (3H, t, J = 6,9), 1,30 (4H, s),
1,31 (3H, d, J = 6,3), 1,62 (2H, m), 3,81 (1H, kvín., J = 6,3), 3,91 (1H, kvín., J
= 6,3), 4,13 (2H, t, J = 6,6), 4,39 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 6,3), 5,31 (1H, d,
J = 5,3), 5,83 (1H, d, J = 4,0), 7,57 (1H, s), 11,23 (1H, br,s)

Příklad 12

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 338[M+H]⁺, 360[M+Na]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,91 (3H, t, J = 7,3), 1,31 (3H, d, J = 6,3),
1,63 (2H, sextet, J = 7,3), 3,69 (1H, dt, J = 5,9,5,3), 3,91 (1H, kvín., J = 5,9),
4,03 (2H, t, J = 6,6), 4,13 (1H, dt, J = 5,0,4,3), 4,35 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J
= 5,9), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,01 (1H, br,s)

Příklad 13

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopropoxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 338[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 1,24 (6H, d, J = 5,9), 1,31 (3H, d, J = 6,6),
3,68 (1H, dt, J = 5,9,5,6), 3,90 (1H, kvín., J = 5,9), 4,12 (1H, m), 4,30 (1H, s),
4,85 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,40 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J =
3,6), 8,02 (1H, br,s)

Příklad 14

N⁴-(isobutoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS : (m/z) 352[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,91 (6H, d, J = 6,6), 1,30 (3H, d, J = 6,3),
1,91 (2H, m), 3,68 (1H, dt, J = 5,9,5,3), 3,84 (2H, d, J = 6,6), 3,89 (1H, kvín.
6,3), 4,11 (1H, m), 4,30 (1H, s), 5,03 (1H, d, J = 5,9), 5,38 (1H, d, J = 5,3),
5,66 (1H, d, J = 4,0), 7,96 (1H, s)

Příklad 15

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(2-methylpentyloxy)karbonyl/cytidin

FAB-MS : (m/z) 380[M+H]⁺, 402[M+Na]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,85-0,93 (7H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3),
1,28-1,37 (3H, m), 1,77 (1H, m), 3,69 (1H, dt, J = 5,9, 5,6), 3,88(2H, m),
3,92(1H, m), 4,13 (1H, dt, J = 4,9, 4,6), 4,37(1H, br,s), 5,06 (1H, d, J = 5,9),
5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H,d,J = 4,0), 8,02 (1H, br,s),

Příklad 16

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(3-methylpentyloxy)karbonyl/cytidin

FAB-MS : (m/z) 380[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,86-0,98 (6H, m), 1,15-1,80 (8H, m), 3,25-
3,26 (1H, m), 3,53 (1H, brs), 3,90-3,95 (1H, m), 4,25-4,37 (4H, m), 5,33 (1H,
brs), 5,71 (1H, d, J = 4,28), 7,69 (1H, br,s), 8,13 (1H, br,s),

Příklad 17

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(2-propylpentyloxy)karbonyl/cytidin

MALDI-MS : (m/z) 408,5[M+H]⁺, 430,5[M+Na]⁺, 446[M+K]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,87 (6H, br.m), 1,29 (11H, br,m), 1,66
(1H, br,m), 3,69 (1H, br,m), 3,94-4,5 (5H, br,m), 5,06 (1H, br,m), 5,42 (1H,
br,m), 5,66 (1H, br,m), 7,90 (0,5H, br,s), 8,14 (0,5H, br,s), 9,53 (0,5H, br,s)

Příklad 18

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(n-oktyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 408[M+H]⁺, 430[M+Na]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,86 (3H, t, J = 5,0), 1,26 (10H, m), 1,31
(3H, d, J = 6,0), 1,60 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 5,9,5,6), 3,90 (1H, kvín; J =
6,3), 4,06 (2H, t, J = 6,3), 4,13 (1H, m), 4,35 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,9),
5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,02 (1H, br,s)

Příklad 19

5'-deoxy-N⁴-/(2-ethylhexyl)oxykarbonyl/-5-ethinylcytidin

FAB-MS : (m/z) 408[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;CDCl₃) : δ 0,88-0,94 (6H, m), 1,30-1,41 (12H, m), 3,25 (1H, d, J = 3,63), 3,53 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,15-4,37 (4H, m), 5,32 (1H, m), 5,70 (1H, dt, J = 4,61), 7,86 (1H, br,s), 8,14 (1H, br,s)

Příklad 20

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-/(2-fenylethoxy)karbonyl/cytidin :

FAB-MS : (m/z) 400[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 1,31 (3H, d, J = 6,3), 2,94 (2H, t, J = 6,9), 3,69 (1H, dt, J = 5,9,5,6), 3,90 (1H, kvint., J = 6,3), 4,14 (1H, m), 4,28 (2H, t, J = 6,9), 4,31 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,41 (1H, d, J = 4,9), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 7,27 (5H, m), 8,01 (1H, br,s),

Příklad 21

N⁴-(cyklohexyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS : (m/z) 378[M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 1,06-1,48 (9H, m), 1,69 (2H, m), 1,86 (2H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,13-4,61 (3H, m), 5,06 (1H, d, J = 6,27), 5,42 (1H, d, J = 4,95), 5,66 (1H, d, J = 3,63), 7,9-8,1 (1H, m), 9,4 (0,5H, br,s), 11,8(0,5H, br,s)

Příklad 22

N⁴-/(cyklohexylmethoxy)karbonyl/-5'-deoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS : (m/z) 392[M+H]⁺, 414[M+Na]⁺

¹H-NMR : (270MHz;DMSO-d₆) : δ 0,86-1,25 (5H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3), 1,61-1,72 (6H, m), 3,69 (1H, dt, J = 5,9,5,6), 3,89 (2H, d, J = 6,3), 3,90 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,36 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,02 (1H, br,s).

Příklad 23

5'-deoxy-5-ethinyl-N4-(neopentyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS: (m/z) 366[M+H]⁺, 388[M+Na]⁺

¹H-NMR: (270MHz;DMSO-d₆): δ 0,93 (9H, s), 1,30 (3H, br,d), 3,67-4,27 (5,5H, br,m), 4,47 (0,5H, br,s), 5,06 (1H, br,m), 5,39 (1H, br,m), 5,43 (1H, br,m), 7,88 (0,5H, br,s), 8,16 (0,5H, br,s), 9,56 (0,5H, br,s), 11,69 (0,5H, br,s)

Příklad 24

5'-deoxy-N4-[(3,3-dimethylbutoxy)karbonyl]-5-ethinylcytidin

FAB-MS: (m/z) 380[M+H]⁺

¹H-NMR: (270MHz;DMSO-d₆): δ 1,01 (9H, s), 1,39 (3H, br,d), 1,63 (2H, br,t), 3,77 (1H, br,m), 3,98-4,32 (4,5H, br,m), 4,56 (0,5H, br,s), 5,13 (1H, br,m), 5,45-5,51 (1H, br,m), 5,73-5,75 (1H, br,m), 7,96 (0,5H, br,s), 8,23 (0,5H, br,s), 9,57 (0,5H, br,s), 11,76 (0,5H, br,s)

Příklad 25

5'-deoxy-5-ethinyl-N4-(tridecyloxykarbonyl)cytidin

MALDI-MS: (m/z) 478[M+H]⁺, 516[M+K]⁺

¹H-NMR: (270MHz;DMSO-d₆): δ 0,85(3H, d, J = 4,6), 1,24(20H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,3), 1,60 (2H, m), 3,68 (1H, dt, J = 5,9,5,6), 3,90 (1H, kvín. J = 6,3), 4,05 (2H, t, J = 6,6), 4,13 (1H, dt, J = 5,0,4,3), 4,34 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,40 (1H, d, J = 5,3), 5,65 (1H, d, J = 3,6), 8,00 (1H, br,s)

Příklad 26

N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin

FAB-MS: (m/z) 352 [M+H]⁺, 374 [M+Na]⁺

¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d₆): δ 0,89 (3H, t, J = 7,2), 1,28 - 1,41 (5H, m), 1,53 - 1,64 (2H, m), 3,64 - 3,71 (1H, m), 3,85 - 3,92 (1H, m), 4,03 - 4,15 (3H, m), 4,34 (1H, s), 5,04 (1H, d, J = 5,9), 5,39 (1H, d, J = 5,3), 5,64 (1H, d, J = 3,6), 8,06 (1H, br,s)

Příklad 27

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-hexyloxykarbonyl)cytidin

FAB-MS : (m/z) 380 [M+H]⁺, 402 [M+Na]⁺

¹H-NMR : (270 MHz; DMSO-d₆) : δ 0,95 (3H, t, J = 6,6), 1,38 - 1,40 (9H, m), 1,63 - 1,71 (2H, m), 3,74 - 3,80 (1H, m), 3,94 - 4,03 (1H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,6), 4,19 - 4,24 (1H, m), 4,43 (1H, s), 5,13 (1H, d, J = 5,9), 5,49 (1H, d, J = 5,3), 5,74 (1H, d, J = 4,0), 8,09 (1H, br,s)

Příklad 28

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-decyloxykarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 436 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 0,85 (3H, t, J = 6,4), 1,15 - 1,42 (17H, m), 1,60 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,6), 4,13 (1H, m), 4,34 (1H, br,s), 5,04 (1H, d, J = 5,6), 5,40 (1H, d, J = 4,9), 5,66 (1H, d, J = 3,6), 8,01 (1H, br,s)

Příklad 29

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(2,6-dimethylcyklohexyloxy)karbonyl/-cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 406 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 0,83 (36H, d, J = 6,3), 1,20 - 1,50 (9H, m), 1,55 - 1,75 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,12 - 4,20 (2H, m), 4,45 (0,7H, s), 4,86 (0,3H, s), 5,04 (1H, d, J = 5,6), 5,43 (1H, br,s), 5,67 (1H, br,s), 7,96 (0,3H, br,s), 8,14 (0,7H, br,s), 9,50 (0,7H, br,s), 12,00 (0,3H, br,s)

Příklad 30

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzyloxykarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 386 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,69 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,35 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,14 (2H, s), 5,41 (1H, d, J = 5,3), 5,66 (1H, d, J = 3,6), 7,31 - 7,45 (5H, m), 8,01 (1H, br,s)

Příklad 31

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)karbonyl-
cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 394 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : d 0,93 (12H, d, J = 6,6), 1,40 (3H, d, J = 6,6), 1,97 (2H, m), 3,33 (1H, d, J = 3,6), 3,55 (1H, s), 3,91 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,62 (1H, m), 5,40 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 4,3), 7,69 (1H, s), 8,11 (1H, s)

Příklad 32

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(3-methylbenzyloxy)karbonyl/cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 416 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,31 (3H, d, J = 6,0), 3,70 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,26 (0,5H, br,s), 4,44 (0,5H, br,s), 5,06 (2H, s), 5,16 (1H, br,s), 5,41 (1H, br,s), 5,66 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9), 7,00 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 7,9), 7,89 (0,5H, br,s), 8,14 (0,5H, br,s), 9,72 (0,5H, br,s), 11,7 (0,5H, br,s)

Příklad 33

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(methoxykarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 310 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : d 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,66 (3H, s), 3,70 (1H, m), 3,90 (1H, ~~qu~~in., J = 6,3), 4,13 (1H, m), 4,34 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,40 (1H, d, J = 5,3) 5,66 (1H, d, J = 4,0), 8,00 (1H, br,s)

Příklad 34

5'-deoxy-5-ethynyl-N⁴-(ethyloxykarbonyl)cytidin

MS:FAB-MS : (m/z) 324 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : d 1,23 (3H, t, J = 6,93), 1,31 (3H, d, J = 6,27), 3,69 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,08 - 4,14 (3H, m), 4,35 (1H, br,s), 5,05 (1H, d, J = 5,94), 5,40 (1H, d, J = 5,27), 5,66 (1H, d, J = 3,63), 8,02 (1H, br,s)

Příklad 35

5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidinFAB-MS : (m/z) 342[M+H]⁺,

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 0,88 (3H, t, J=6,9), 1,31 (4H, m), 1,32 (3H, d, J=6,3), 1,55-1,63 (2H, m), 3,63 (1H, dt, J=5,6, 5,6), 3,93 (1H, kvín., J=6,3), 3,98 (1H, m), 4,01 (2H, t, J=6,9), 5,04 (1H, d, J=5,9), 5,42 (1H, d, J=4,6), 5,73 (1H, d, J=3,0), 7,07 (1H, d, J=7,6), 7,97 (1H, d, J=7,6), 10,66 (1H, br, s)

Příklad 36

5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykabonyl)-5-vinylcytidinMS:LC-MS : (m/z) 368 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 0,88 (3H, t, J = 7,1), 1,31 (7H, m), 1,61 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,4), 4,22 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 5,3), 5,20 (1H, d, J = 11,3), 5,40 (1H, d, J = 4,9), 5,69 (1H, d, J = 4,0), 5,88 (1H, d, J = 17,9), 6,57 (1H, dd, J = 11,3, 17,9), 7,78 (1H, s), 11,88 (1H, s)

Příklad 37

5'-deoxy-N⁴-(benzyloxykarbonyl)-5-vinylcytidinMS:FAB-MS : (m/z) 388 [M+H]⁺, 410 [M+Na]⁺,

¹H-NMR : (270 MHz; DMSO-d₆) : δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 3,73 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,23 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,04-5,22 (2H, m), 5,42 (1H, d, J = 5,3), 5,69 (1H, d, J = 4,3), 5,69 (1H, dd, J = 15,8, 2,0), 6,55 (1H, dd, J = 11,2, 15,8), 7,36-7,42 (5H, m), 7,78 (1H, s), 11,87 (1H, s).

Příklad 38

N⁴-(ethoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidinMS:FAB-MS : (M/Z) 326 [M+H]⁺, 348 [M+NA]⁺

¹H-NMR : (270 MHz; DMSO-D₆) : Δ 1,23 (3H, T, J = 7,26), 1,32 (3H, D, J = 6,27), 3,70-3,76 (1H, M), 3,89-3,94 (1H, M), 4,11 (2H, Q, J = 7,26), 4,22 (1H, M), 5,09 (1H, D, J = 5,61), 5,18-5,22 (1H, M), 5,42 (1H, D, J = 5,61), 5,69 (1H, D, J = 3,96), 5,85-5,92 (1H, M), 6,57 (1H, DD, J = 11,88, 17,82), 7,79 (1H, S), 11,88 (1H, BR,S)

Příklad 39

5'-deoxy-5-jod-N⁴-(2-fenylethoxy)karbonylcytidinMS:FAB-MS : (m/z) 502 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,30 (3H, d, J = 6,3), 2,96 (2H, t, J = 7,1),
 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,29 (2H, t, J = 7,1), 5,07 (1H, d, J =
 5,9), 5,38 (1H, d, J = 5,3), 5,62 (1H, d, J = 4,6), 7,19 - 7,35 (5H, m), 8,01 (1H,
 s), 11,70 (1H, br,s)

Příklad 40

5'-deoxy-5-jod-N⁴-(isopropoxykarbonyl)cytidinMS:MALDI-TOF : (m/z) 462.5 [M+Na]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,24 (6H, d, J = 6,3), 1,30 (3H, d, J = 6,3),
 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,87 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,6),
 5,38 (1H, d, J = 5,3), 5,62 (1H, d, J = 4,3), 8,02 (1H, s), 11,77 (1H, br,s)

Příklad 41

N⁴-(cyklohexyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-jodcytidinMS:LC-MS : (m/z) 479.9 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,23-1,42 (6H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3),
 1,70 (2H, m), 1,89 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,60 (1H,
 m), 5,05 (1H, d, J = 5,9), 5,37 (1H, d, J = 5,3), 5,62 (1H, d, J = 4,3), 8,00 (1H, s)

Následující sloučeniny mohou být také získány způsobem
 analogickým způsobu z příkladu 6.

5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-prop-1-ynylcytidin,
 5-but-1-ynyl-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin
 5'-deoxy-5-pent-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-brom-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-(1-chlorvinyl)-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-vinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopentyloxykarbonyl)cytidin, a
 5'-deoxy-N⁴-(2-ethylbutyl)oxykarbonyl-5-ethinylcytidin.

Příklad 42

Příprava 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jodcytidinu

5-Jodcytosin (1,0 g, 4,22 mmol) a katalytické množství $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ byly suspendovány v roztoku toluenu (10 ml) a hexamethyldisilazanu (20 ml). Suspenze byla zahřívána při 110 °C po dobu 18 hodin, čímž vznikl čirý roztok. Po zkoncentrování reakčního roztoku za sníženého tlaku byl přidán ke zbytku acetonitril (25 ml) a 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid (1,32 g, 5,06 mmol). Pak byl po kapkách přidán bezvodý chlorid cínitý (1,58 ml, 5,06 mmol) v nitromethanu (5 ml) do směsi během 5 minut. Během přidavku byla směs udržována pod 0 °C za chlazení ledem. Po míchání směsi při 0 až 5 °C po dobu 2 hodin byly přidány 2 g hydrogenuhličitanu sodného, načež následoval přidavek vody po kapkách (0,7 ml). Po tomto přidavku byla směs živě míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs byla zfiltrována, čímž se odstranil nerozpustný materiál, který byl promyt CH_2Cl_2 . Filtrát a výplachy byly sloučeny a promyty vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogen, uhličitanu sodného a pak vysušeny nad síranem sodným a zfiltrovány. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Surový produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií na SiO_2 (eluent: 5% MeOH/ CH_2Cl_2), čímž se získal 5'-deoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-jodcytidin jako bezbarvá tuhá látka (1,22 g, (66%ní výtěžek).

FAB-MS: (m/z) 438[M+H]⁺, 460[M+Na]⁺

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d₆): δ 1,32(3H, d, J = 6,3), 2,04(3H, s), 2,06(3H, s), 4,02(1H, kvin, J = 6,3), 5,14(1H, t, J = 6,6), 5,48(1H, dd, J = 6,6, 4,3), 5,69(1H, d, J = 4,0), 6,78(1H, br,s), 8,01(1H, br,s), 8,11(1H, s)

Příklad 43

Příprava 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidinu

a) 5'-deoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-jodcytidin (200 mg, 0,46 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (5 ml). Do tohoto roztoku byl po kapkách přidán při 0 °C roztok 1 mol/l hydroxidu sodného. Po míchání po dobu 10 minut byla reakční směs nastavena na pH 7 roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku.

Ke zbytku byla přidána směs imidazolu (467 mg, 6,9 mmol) v DMF (5 ml). Pak byl ke směsi přidán terc.butyldimethylchlor-silan (345 mg, 2,29 mmol). Reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla extrahována dichlormethanem, promyta vodou a pak vysušena nad síranem sodným a zfiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Surový produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií na SiO₂ (eluent: 70 % EtOAc/n-hexan do 100 % EtOAc), čímž se získal 5'-deoxy-2',3'-di-O-terc.-butyldimethylsilyl-5-jodcytidin jako bezbarvá tuhá látka (176,5 mg, 66%ní výtěžek).

FAB-MS: (m/z) 582[M+H]⁺

¹H-NMR: (270MHz;DMSO-d₆) δ 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,6), 3,78 (1H, dd, J = 4,6, 4,3), 3,93 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 4,9, 4,6), 5,67 (1H, d, J = 5,0), 6,67(1H, br,s), 7,87(2H, br,s)

b) Do míchaného roztoku 5'-deoxy-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-jodcytidinu (116 mg, 0,200 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml), pyridinu(84 mikrol., 1,0 mmol), N,N-dimethylaminopyridinu(6 mg, 0,05 mmol) a n-pentylchlorformat (95 mikrol., 0,600 mmol) byl přidán při teplotě místnosti pod argonem.

Po míchání po dobu 30 minut byla reakční směs rozdělena dichlormethanem a vodou a organická fáze byla separována a vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (4x15 ml). Sloučená organická fáze byla promyta vodou a solankou, vysušena nad síranem sodným a zfiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Surový produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií na SiO_2 (20 % EtOAc/n-hexan), čímž se získal 2',3'-bis-O-terc.butyl-dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin jako bezbarvá amorfnní tuhá látka (132,4 mg, 91%ní výtěžek).

FAB-MS: (m/z) 696 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$: (270MHz; DMSO- d_6) : δ 0,00 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,77 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,20-1,27 (10H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 4,6, 4,6$), 3,89-4,01 (3H, m), 4,37 (1H, dd, $J = 4,5, 4,6$), 5,55 (1H, d, $J = 4,6$), 7,92 (1H, s), 11,70 (1H, br,s)

Příklad 44

Příprava 2',3'-bis-O-(terc.butyl-dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidinu

Do roztoku 2',3'-bis-O-(terc.butyl-dimethylsilyl)-5'-deoxy-5-jod- N^4 -(n-pentyloxykarbonyl)cytidinu (130 mg, 0,18 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) a Et_3N (2 ml) CuI (10,7 mg, 0,1056 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,6 mg, 0,0036 mmol) a trimethylsilylacetylen (58,6 mikrol., 0,40 mmol) byly přidány a míchány po dobu 2 hodin při teplotě místnosti pod argonem ve tmě. Reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl rozpouštěn v EtOAc (3x25 ml), promyta 2%ním vodným EDTAo2Na (2x10 ml), vodou a solankou, vysušena Na_2SO_4 a zfiltrována.

Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Surový produkt byl vyčištěn mžikovou chromatografií na SiO_2 (eluent: 10%ní EtOAc/n-hexan), čímž se získal 2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5'-deoxy-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin jako bezbarvá amorfnní tuhá látka. (30,2 mg, 26%ní výtěžek.)

FAB-MS: (m/z) 666[M+H]⁺, 688[M+Na]⁺

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d₆): δ -0,18 (3H, s), -0,16 (3H, s), -0,14 (3H, s), -0,12 (3H, s), 0,00 (9H, s), 0,64 (9H, s), 0,65 (3H, s), 0,67 (9H, s), 1,01 (4H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,6), 1,40 (2H, m), 3,58 (1H, t, J = 4,9), 3,79 (1H, m), 3,87 (2H, m), 4,20 (1H, m), 5,43 (1H, d, J = 3,6), 7,88 (1H, br, s)

Příklad 45

5'-Deoxy-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-kyancytidin

Do míchaného roztoku 5'-deoxy-2',3'-bis-(O+terc.butyl-dimethylsilyloxy)-5-jodcytidinu (153 mg, 0,263 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán NaCN (34,3 mg, 0,70 mmol) při teplotě místnosti. Po míchání po dobu 1 dne byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Surový produkt byl rozpuštěn v EtOAc a pak promyt vodou a solankou. Extrakt byl vysušen nad síram sodným a zfiltrován. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku.

Surový produkt byl vyčištěn mžikovu chromatografií na SiO_2 (eluent: EtOAc), čímž se získal 5'-deoxy-2',3'-bis-O-(terc.butyldimethylsilyl)-5-kyancytidin jako bleděžlutá tuhá látka. (71,1 mg, 56%ní výtěžek.)

FAB-MS: (m/z) 481[M+H]⁺

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d₆): δ -0,04 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,76 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3), 3,81 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 5,0), 4,71 (1H, t, J = 5,0), 5,65 (1H, d, J = 5,3), 6,41 (1H, s), 7,69 (1H, br, s), 7,85 (1H, br, s)

Příklad 46

Příprava 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-jodcytidinu, Ro 09-4620, (1,6 g, 3,66 mmol) v 10 ml DMFd byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67 mg, 0,073 mmol) a tri-2-furylfosfin (85 mg, 0,366 mmol) a tri-n-butyl(vinyl)stanan (2,1 ml, 7,318 mmol) pod argonovou atmosférou při teplotě místnosti. Po míchání po dobu 19 hodin byl do reakční směsi přidán tri-n-butyl(vinyl)stanan (2,1 ml, 7,318 mmol) a pak byla reakční směs zahřívána na 40 °C za míchání po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl vyčištěn na sloupci silikagelu (eluent: ethylacetat ~ VH_2Cl_2 : MeOH = 95:5), čímž se získal 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-vinylcytidin (1,13 g, 92 %) jako bezbarvá tuhá látka.

MS:FABMS : (m/z) 338 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : δ 1,33 (3H, d, J=6,3), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 4,05 (1H, kvín., J=6,3), 5,14 (1H, d, J=10,8), 5,16 (1H, t, J=6,6), 5,54 (1H, d, J=17,2), 5,53 (1H, dd, J=6,9, 5,9), 5,73 (1H, d, J=4,3), 6,55 (1H, dd, J=17,2, 10,8), 7,20 (1H, br, s), 7,57 (1H, br, s), 7,88 (1H, s)

Příklad 47

Příprava 5'-deoxy-5-vinylcytidinu

Do roztoku 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-vinylcytidinu (111 mg, 3,29 mmol) v 5 ml methanolu byl přidán 1N NaOH (0,32 ml, 0,32 mmol) při teplotě místnosti. Po míchání po dobu 1 hodiny byla do reakční směsi přidána 1N HCl a pak byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl vyčištěn extrakcí tuhé fáze (MEGA Bond Elute LRC, eluent: H_2O ~ H_2O :MeOH = 1:1, stupňový gradient), čímž se získal 5'-deoxy-5-vinyl-

cytidin (82 mg, 98 %) jako bezbarvá tuhá látka.

MS:LC-MS : (m/z) 253,9 [M+H]⁺

¹H-NMR : (270MHz; DMSO-d₆) : d 1,29 (3H, d, J = 6,3), 3,68 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 5,9), 5,12 (1H, d, J = 11,1), 5,28 (1H, d, J = 5,3), 5,50 (1H, d, J = 17,2), 5,70 (1H, d, J = 3,6), 6,58 (1H, dd, J = 11,1, 17,2), 7,10 (1H, br,s), 7,42 (1H, br,s), 7,64 (1H, s)

Následující příklady znázorňují farmaceutické přípravky, obsahující sloučeninu vytvořenou tímto vynálezem.

Příklad A

Do sebe zapadající želatinové tobolky, každá obsahující následující složky, byly vyrobeny o sobě známým způsobem.

5'-deoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	40 mg
laktosa	70 mg
kukuřičný škrob	25 mg
stearan hořečnatý	1 mg
crospovidon	4 mg

140 mg

Příklad B

Do sebe zapadající želatinové tobolky, každá obsahující následující složky, byly vyrobeny o sobě známým způsobem.

5'-deoxy-5-fluor-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	100 mg
5'-deoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	10 mg
laktosa	70 mg
kukuřičný škrob	25 mg
stearan hořečnatý	1 mg
crospovidon	4 mg

210 mg

Příklad C

Tablety, každá obsahující následující složky, byly vyrobeny o sobě známým způsobem.

5'-deoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	40 mg
laktosa	70 mg
stearan hořečnatý	3 mg
crospovidon	7 mg
povidon	10 mg

130 mg

Když je to nutné, tableta je pokryta filmem s hydroxypropylmethylcelulosou, talkem a barvivem.

Příklad D

Tablety, každá obsahující následující složky, byly vyrobeny o sobě známým způsobem.

5'-deoxy-5-fluor-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	300 mg
5'-deoxy-5-ethinyl-N ⁴ -(n-pentyloxykarbonyl)cytidin	20 mg
laktosa	70 mg
stearan hořečnatý	3 mg
crospovidon	7 mg
povidon	10 mg

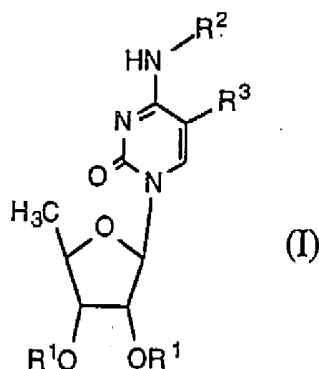
186 mg

Když je to nutné, tableta je povlečena filmem s hydroxypropylmethylcelulosou, talkem a barvivem.

Chy

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina představená obecným vzorcem I



kde

R^1 je atom vodíku nebo skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologických podmínek,

R^2 je atom vodíku nebo $-CO-OR^4$ skupina, kde R^4 je nasycená nebo nenasycená rozvětvená nebo nerozvětvená uhlovodíková skupina sestávající z 1 až 15 atomů uhlíku nebo skupina vzorce $-(CH_2)_n-Y$, ve které Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4,

R^3 je atom vodíku, brom, jod, kyan, C_{1-4} alkylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, vinylová nebo ethinylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, aralkyl nebo aromatický kruh, který může mít 1 nebo více heteroatomů, nebo aralakylová skupina, která může být substituována,

za předpokladu, že R^2 a R^3 neznamenaají současně atom vodíku.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 je atom vodíku, brom, jod, trifluormethyl, ethyl, propyl, kyan, vinyl, 1-chlorvinyl, ethinyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl, hex-1-ynyl, nebo bromethinyl.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 vybraná ze skupiny zahrnující

5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
5'-deoxy-5-prop-1-ynylcytidin,
5-but-1-ynyl-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-5-pent-1-ynylcytidin,
5'-deoxy-5-hex-1-ynylcytidin,
5'-deoxy-5-jodcytidin,
5-brom-5'-deoxycytidin,
5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-5-trifluormethylcytidin,
5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxycytidin,
5-kyan-5'-deoxycytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-prop-1-ynylcytidin,
5-but-1-ynyl-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-pent-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-hex-1-ynyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-jod-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5-brom-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5-(1-chlorvinyl)-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(ethoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-propoxykarbonyl)-5-vinylcytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-vinylcytidin,
N⁴-(benzyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-trifluormethylcytidin,
5-(3-benzyloxybenzyl)-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5-kyan-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(methoxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(ethoxykarbonyl)-5-ethinylcytidin,
5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopropoxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,

5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(isobutoxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-propylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(isopentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-methylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(3-methylpentyloxy)karbonyl]cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-hexyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-N⁴-[(2-ethylbutyl)oxykarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-N⁴-[(2-ethylhexyl)oxykarbonyl]-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2-fenylethoxy)karbonyl]cytidin,
 N⁴-(cyklohexyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 N⁴-[(cyklohexylmethoxy)karbonyl]-5'-deoxy-5-ethinylcytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(neopentyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-N⁴-[(3,3-dimethylbutoxy)karbonyl]-5-ethinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(ethoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinylcytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-N⁴-(n-propoxykarbonyl)-5-vinyl-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-5-vinyl-
 cytidin,
 2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(benzyloxykarbonyl)-5'-deoxy-5-vinyl-
 cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(n-decyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(2,6-dimethylcyklohexyloxy)karbonyl]-
 cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-(benzyloxykarbonyl)cytidin,
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(1-isopropyl-2-methylpropoxy)karbonyl]-
 cytidin a
 5'-deoxy-5-ethinyl-N⁴-[(3-methoxybenzyloxy)karbonyl]cytidin.

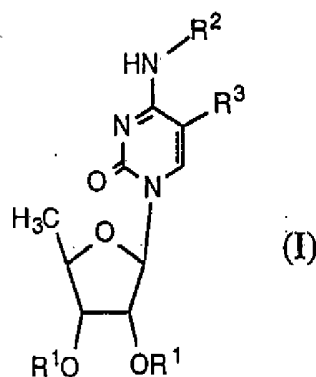
4. Sloučenina podle nároku 1, 2 nebo 3 pro použití v lékařské terapii.
5. Sloučenina podle nároku 1, 2 nebo 3 pro použití při léčení nádoru.
6. Farmaceutická směs vyznačená tím, že obsahuje sloučeninu definovanou v nároku 1, 2 nebo 3 jako aktivní složku.
7. Farmaceutická kompozice pro léčení nádoru obsahující sloučeninu definovanou v nároku 1, 2 nebo 3 a aktivní složku.
8. Farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu z nároku 1, 2 nebo 3 a 5-fluoruracil nebo jeho derivát.
9. Kompozice podle nároku 8 vyznačená tím, že 5-fluoruracil nebo jeho derivát je vybrán ze skupiny zahrnující
5-fluor-1-(2-tetrahydrofuryl)uracil,
1-(n-hexyloxykarbonyl)-5-fluoruracil,
5'-deoxy-5-fluoruridin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-propoxykarbonyl)cytidin,
N⁴-(n-butoxykarbonyl)-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(isopentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-hexyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(2-ethylbutyl)oxykarbonyl-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(2-fenylethoxy)karbonylcytidin,
N⁴-(cyklohexylmethoxy)karbonyl-5'-deoxy-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(neopentyloxykarbonyl)cytidin,
5'-deoxy-N⁴-(3,3-dimethylbutoxy)karbonyl-5-fluorcytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dimethylbenzoyl)cytidin,
5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(3,5-dichlorbenzoyl)cytidin a
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluor-N⁴-(n-pentyloxykarbonyl)-
cytidin.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 8 pro léčení nádoru.

11. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2 nebo 3 při výrobě léčiva pro léčení nádoru.

12-. Sestava vyznačená tím, že obsahuje farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu podle nároku 1, 2 nebo 3 jako aktivní složku a farmaceutickou kompozici obsahující 5-fluoruracil nebo jeho derivát jako aktivní složku.

13. Způsob výroby sloučeniny představené obecným vzorcem I



kde R^1 je atom vodíku nebo skupina snadno hydrolyzovatelná za fyziologických podmínek,

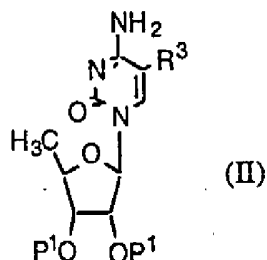
R^2 je atom vodíku nebo $-CO-OR^4$ skupina, kde R^4 je nasycená nebo nenasycená rozvětvená nebo nerozvětvená uhlovodíková skupina sestávající z 1 až 15 atomů uhlíku ůnebo skupina vzorce $-(CH_2)_n-Y$, ve které Y je cyklohexyl nebo fenyl, n je celé číslo od 0 do 4,

R^3 je atom vodíku, bom, jod, kyan, C_{1-4} alkylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu¹¹ vinylová nebo ethinylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, aralkyl nebo aromatický kruh, který může mít 1 nebo více heteroatomů, nebo aralkylová skupina, která může být substituována,

za předpokladu, že R^2 a R^3 neznamenaají současně atom vodíku,

vyznačený tím, že

(A) pro sloučeninu obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné jak byly výše definovány, se nechá reagovat sloučenina představená vzorcem II



kde P^1 je hydroxy chránicí skupina a R^3 je stejný jak je výše definován,

se sloučeninou představenou obecným vzorcem III

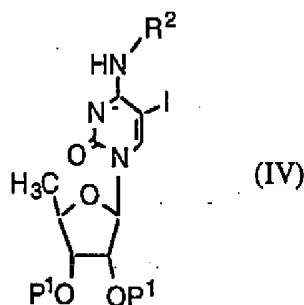


kde R^4 je stejný jak je výše definován,

X je chlor nebo brom,

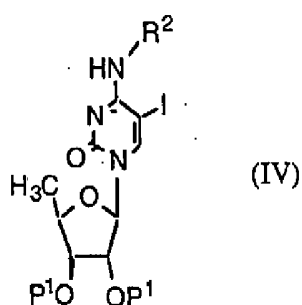
v přítomnosti akceptoru kyseliny, načež následuje, když je třeba, odstranění chránicí skupiny nebo skupin,

(B) pro sloučeninu představenou vzorcem I, kde R^1 a R^2 jsou stejné jak jsou výše definovány a R^3 je ethynylová nebo vinylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, aralkyl nebo aromatický kruh, který může mít 1 nebo více heteroatomů, se nechá reagovat sloučenina představená vzorcem IV,



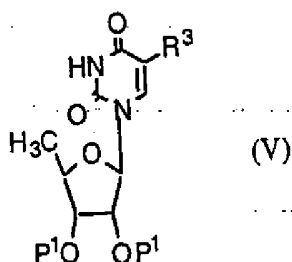
kde P^1 a R^2 jsou stejné jak jsou definovány výše,
s acetylenem nebo vinylovým derivátem v přítomnosti palladio-
vého katalyzátoru, načež následuje, když je třeba, odstra-
nění chránicí skupiny nebo skupin,

(C) pro sloučeninu představenou vzorcem I, kde
 R^1 a R^2 mají výše uvedený význam a R^3 je kyanová skupina,
se nechá reagovat sloučenina představená vzorcem IV



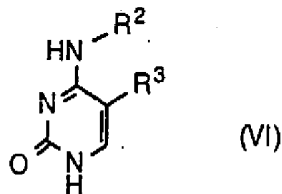
kde P^1 a R^2 mají výše uvedený význam,
s kyanidem alkalického kovu, načež následuje, když je třeba,
odstranění chránicí skupiny nebo skupin,

(D) pro sloučeninu představenou vzorcem I, kde
 R^1 a R^3 mají výše uvedený význam a R^2 je atom vodíku,
se nechá reagovat sloučenina představená vzorcem V

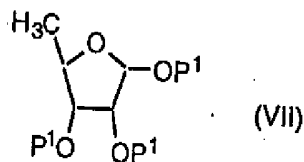


kde P^1 a R^3 mají výše uvedený význam,
s fosforylchloridem v přítomnosti akceptoru kyseliny, načež
následuje zpracování s amoniakem, načež následuje, když je
třeba, odstranění chránicí skupiny nebo skupin,

(E) pro sloučeninu představenou vzorcem I, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné jak jsou definovány výše, se sloučí sloučenina představená vzorcem VI

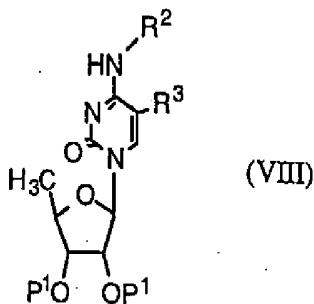


kde R^2 a R^3 jsou stejné jak jsou definovány výše, se sloučeninou představenou vzorcem VII



kde P^1 má stejný význam jak je definován výše,
v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, načež následuje, když je to nutné, odstranění chránicí skupiny nebo skupin,

(F) pro sloučeninu představenou vzorcem I, kde R^3 je vinylová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít 1 nebo více heteroatomů, R^1 a R^2 mají stejný význam jak je definován výše, se provede katalytická hydrogenace sloučeniny představené vzorcem VIII



kde P^1 je hydroxy chránicí skupina,

R^3 je ethynlová skupina, která může být substituována atomem nebo atomy halogenu, C_{1-4} alkylem, cykloalkylem, aralkylem nebo aromatickým kruhem, který může mít jeden nebo více heteroatomů, a

R^2 má stejný význam jak je definován výše,

s Lindlarovým katalyzátorem, načež následuje, když je to nutné, odstranění chránicí skupiny nebo chránicích skupin.

14. Sloučenina podle nároku 1 kdykoli připravená způsobem podle nároku 13.

Zastupuje: JUDr. Ing.  Hořejš