PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1424-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 05. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 09.05.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: 97/970239

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 239/54
C 07 D 401/12
C 07 D 239/46
C 07 D 493/04
C 07 D 489/04
A 61 K 31/505

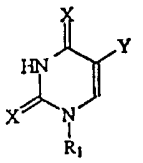
(71) Přihlášovatel:
HERBOS D. T., Sisak, HR;

(72) Původce:
Žinič Biserka Dr., Zagreb, HR;
Žinič Mladen Dr., Zagreb, HR;
Krizmanič Irena, Sisak, HR;

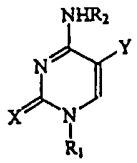
(74) Zástupce:
Halaxová Zdeňka RNDr., Třída Svobody 22, Olomouc, 77200;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Syntéza derivátů sulfonylpyrimidinu s protirakovinným účinkem

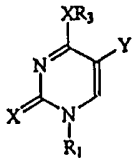
(57) Anotace:
Řešení se týká derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce I až VI a způsobu jejich přípravy. Příprava spočívá v reakci sulfonylchloridů R1-SO2C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu po dobu 0,5 až 48 hodin při teplotě 20 až 80°C.



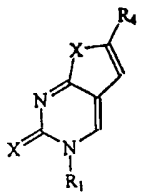
I



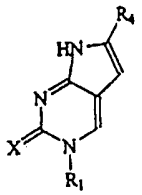
II



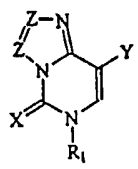
III



IV



V



VI

CZ 1424-98 A3

1424-98

14.05.99

Syntéza derivátů sulfonylpyrimidinu s protirakovinným účinkem

Oblast techniky

Vynález se týká N-1 sulfonylových derivátů na bázi pyrimidinového jádra, které mají protirakovinné vlastnosti, jejich přípravy a jejich protirakovinového účinku.

Dosavadní stav techniky

Aplikace derivátů sulfonylurey je známá v lékařské chemii a zemědělské chemii. Tyto sloučeniny vykazují zajímavé biologické účinky: antidiabetické, antibakteriální a protirakovinové účinky a rovněž velmi silný herbicidní účinek. V současnosti herbicidy typu sulfonylurea představují výrazný pokrok z důvodu jejich vysoké aktivity a téměř žádné toxicity vůči lidem a zvířatům.

Na druhé straně je zde docela velký počet biologicky aktivních nukleosidových derivátů s antibiotickými, rakovinu zpomalujícími a virostatickými účinky. Upravené nukleosidy jsou jedinými sloučeninami, které mají in vitro a in vivo antivirový a anti - HIV účinek.

Úkolem vynálezu je vytvoření nových N-1 sulfonylových derivátů na bázi pyrimidinového jádra, které by představovaly nový druh sulfonylcyklourey, což by umožnilo nové kombinace farmak s antivirovými a protrakovinovými účinky a vývoj nových chemoterapeutik.

Podstata vynálezu

Sulfonylurey jsou sloučeniny se silným antibakteriálním (F. Kurzer, Chem. Rev. 50 (1952) 1.) a hypoglykemickým účinkem (Chem. Abstr. 102 (1985) 214964r; G. Levitt, US 4.435.206; Chem. Abstr. 100 (1984) 34458d; Chem. Abstr. 100 (1984) 34459e; L. Aguilar- Bryan, D. A. Nelson, Q. A. Vu, M. B. Humphrey, a A. E. Boyd,. J. Biol. Chenz.

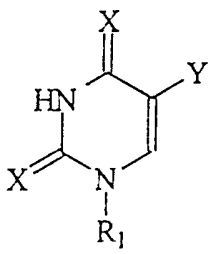
14.05.99

265 (1990) 8218.; Chem. Abstr. 108 (1988) 161258d; Chem. Abstr. 106 (1987) 149243w; A. G. Hatzidimitriou, D. P. Kessissoglou, a G. E. Manoussakis, J. Inorg. Biochem. 49 (1993) 157.). Jsou to silné diuretika (Chem. Abstr. 103 (1985) 215193w, EP-AI-I51.451), protinádorové účinné látky (Chem. Abstr. 108 (1988) 94225a, EP-AI-222.475; F. Mohamadi, M. M. Spels, a G. B. Grindey, J. Med. Chem. 35 (1992) 3012.; J. J. Howbert, C. S. Grossman, T. A. Crowell, B. J. Rieder, R. W. Harper, K. E. Kramer, E. V. Tao, J. Aikins, G. A. Poore, a další, J. Med. Chem. 33 (1990) 2393; Chem. Abstr.120 (1994) 245006a, EP-A2-2.583.960) a anticholesterolika (D. R. Slišković, B. R. Krause, J. A. Picard, M. Anderson, R. F. Bousley, K. L. Hamelehle, R. Homan, T. N. Julian, Z. A. Rashidbaigi, a R. L. Stanfield, J. Med. Chem. (1994) 560; Chem Abstr.119 (1993) 138915j, WO-AI-9.308.16I; P. R. Carter, D. H. Hey, a D. S. Morris, J. Chem Soc. (1948) 143.). Sulfonylurey, které mají heteroaromatické (Het) skupiny vázané na NH sulfonylureového mostu (R-SO_2-NH-CO-NH-Het), jsou mimořádně účinnými herbicidy. Nové sulfonylcyclourey, t.j. N-1 sulfonylové deriváty uracilu and cytosinu, nejsou známé a nejsou známé ani jejich biologické účinky. Pouze Martirosyan (Z. A. Martirosyan, V. I. Gundar, a S. L. Zav'yalov, Izv. Akad Nauk SSSR, Ser. Khim. 8 (1970) 1841) izoloval 1-p-toluensulfonyluracil jako vedlejší (nechtěný) produkt v transformaci C-4 keto- skupiny uracilu. Z hlediska biologické účinnosti jsou N-1 sulfonylové deriváty na bázi pyrimidinového jádra velice zajímavé sloučeniny, jelikož mají kombinaci biologicky aktivních složek: sulfonylureový fragment a jádrovou (nukleovou) bázi. Nové, neznámé sulfonylcyclourey jsme připravili spojením sulfonylového fragmentu na N- 1 atom pyrimidinové báze (uracil, cytosin nebo 1,3,5-triazin). Tyto sloučeniny by mohly mít potenciálně biologické vlastnosti z hlediska jejich podobných strukturálních vlastností jako aktivní sulfonylurey, které asi mají šestiprvkový vodíkem vázaný pseodocyklus.

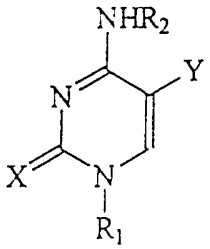
14.05.99

Na druhé straně lze u sloučenin modifikovaných nukleosidů zvažovat jejich možný protirakovinový účinek (Chemistry, Biology, and Clinical Uses of Nucleoside Analogs, A. Bloch (Ed.), New York,1975, str. 185.), a rovněž antivirový účinek (E. de Clercq, v: Design of Anti-AIDS Drugs, E. de Clercq (Ed.), Amsterdam, Elsevier Science Publishers, B. V., 1990, p.l; H. Mitsuya, T. Shirasaka, a S. Broder, v: Design of Anti-AIDS Drugs, E. de Clercq (Ed.), Amsterdam, Elsevier Science Publishers, B. V.,1990, str. 25.).

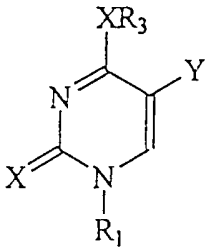
Tento vynález ukazuje, že N-1 sulfonylové deriváty na bázi pyrimidinového jádra mají význačný protirakovinový účinek in vitro na různé druhy nádorových buněk. Vytčený úkol splňuje vynález, kterým jsou N-1 sulfonylové deriváty na bázi pyrimidinového jádra s obecným vzorcem I, II, III, IV, V a VI způsob jejich přípravy a jejich biologická účinnost.



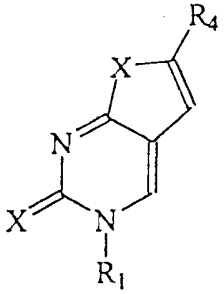
I



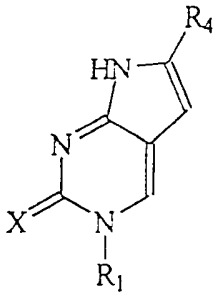
II



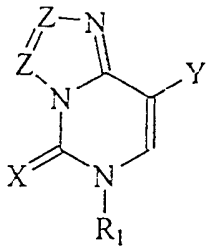
III



IV



V



VI

14.05.99

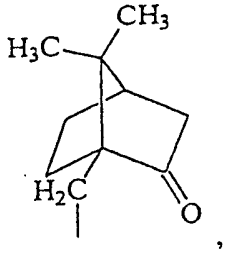
V obecném vzorci I je:

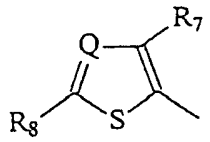
X = O,S;

Y = H, F, Cl, Br, I, C_1-C_5 alkyl, NO_2, NH_2, substituovaný alkynyl ($C{=}CR_4$; R_4 = H, $Si(CH_3)_3$, C_1- C_3 alkyl, halogen, CO-alkyl); substituovaný alkenyl ($CH{=}CR_5$; R_5 = H, F, Cl, Br, I, C_1- C_3 alkyl, CN, $COCH_3$, CO_2CH_3);

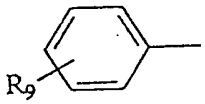
$R_1 = SO_2$-R_6;

R_6 = C_1- C_3 (rozvětvený) alkyl , C_1- C_3 (rozvětvený) haloalkyl, C_1- C_3 alkyl substituovaný C_1- C_3 (halo)alkoxy skupinou, C_2-acyl,

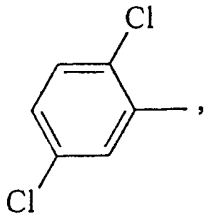


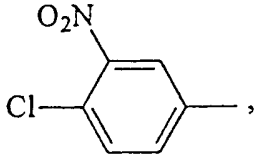
,


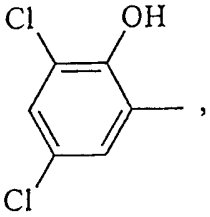
(Q = C,N; R_7 = H, CH_3; R_8 = H, $NHCOCH_3$),



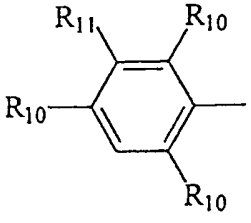
(R_9 = F_5; *p*-H, F, Cl, Br, I, CH_3, OCH_3, -N=N-C_6H_4-*p*-$N(CH_3)_2$, -C_6H_4-*p*-SO_2Cl, NO_2; *o*-NO_2; *m*-NO_2, CF_3, OCF_3),



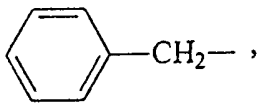
,


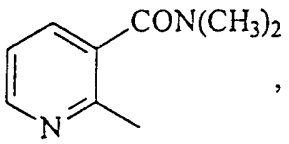
,


,

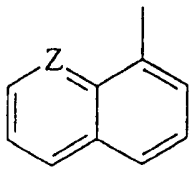


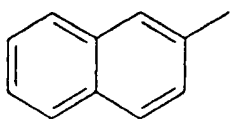
(R_{10} = CH_3 and R_{11}= H, SO_2Cl; R_{10} = $CH(CH_3)_2$ and R_{11} = H),



,


,



(Z = N,C),

;

14.05.99

V obecném vzorci II je:

X = jak v I;

Y = jak v I;

$R_1 = R_2 = H$, SO_2-R_6; (R_6 = jak v I)

$R_1 \neq R_2$ kombinace - SO_2-R_6 (R_6 = jak v I)

$R_1 = SO_2$-R_6 je li $R_2 = H$;

V obecném vzorci III je:

X = O, S, N;

Y = jak v I;

R_1 = jak v I;

$R_3 = CH_3$, C_2H_5;

V obecném vzorci IV je:

X = jak v I;

R_1 = jak I;

R_4 = jak v I se substituovaným alkinylem;

V obecném vzorci V je:

X = jak v I;

R_1 = jak I;

R_4 = jak v I se substituovaným alkinylem;

V obecném vzorci VI je:

X = jak v I;

Y = H, alkyl;

R_1 = jak I;

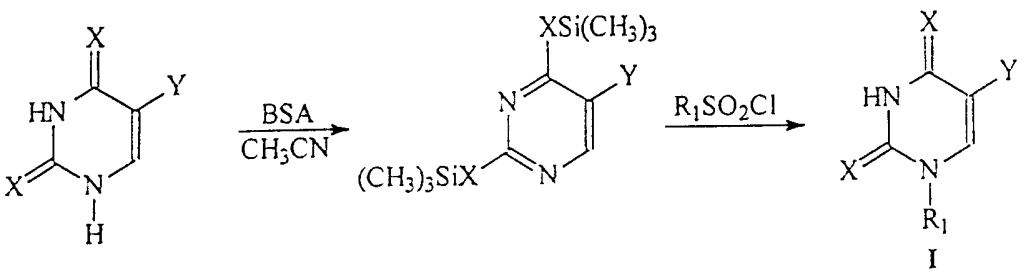
Z = C, N.

14.05.99

Pro syntézu derivátů sulfonylpyrimidinu jsou použity dvě metody:

a) kondenzace silylované pyrimidinové báze s různými chloridy sulfonylu v acetonitrilu;

b) reakce pyrimidinových bází s chloridy sulfonylu v pyridinu.



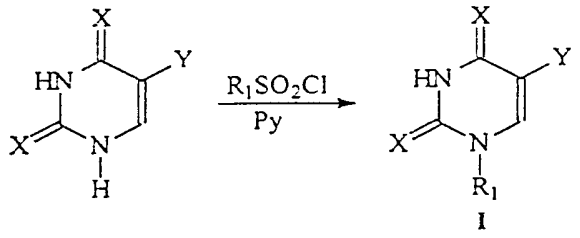
Rovnice 1a

Většina sloučenin z obecného vzorce I se připraví dle rovnice 1a.

Deriváty uracilu jsou silylované N,O-bis (trimetylsilyl) acetamidem (BSA) v suchém acetonitrilu pod refluxem po 60 minut J.R. Hanson, A. Hough a A.T. White, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1968) 466) dle metody a). Takto aktivované sloučeniny reagují s vhodnými chloridy sulfonylu (1,2-2,0 eq.), při pokojové teplotě na reflux, po 1 až 24 hodin, čímž se získají N - 1 substituované deriváty obecného vzorce I s 75 - 95% výtěžkem.

Stejné sloučeniny se získají metodou b); při reakci derivátů uracilu s chloridy sulfonylu v pyridinu, při pokojové teplotě, po 20 hodin, při 70% výtěžku, rovnice 1b:

14.05.99

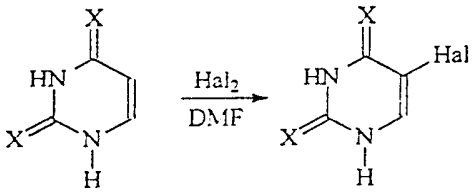


I

Rovnice 1b

Před kondenzací s chloridy sulfonylu (sulfurylu) se zavádějí různé substituce nukleového jádra.

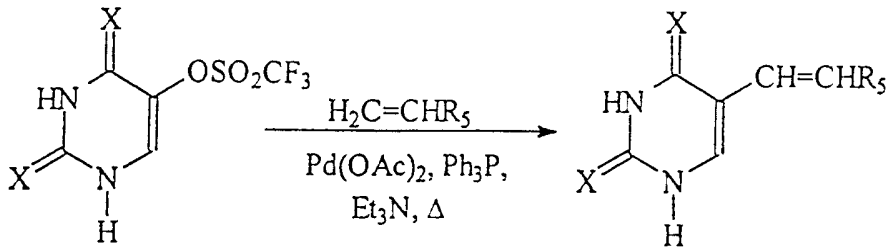
Zavedení halogenu na pozici C - 5 nukleového jádra pyrimidinu je vědě již známé (A.M. Michelson, v: Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, vol.1, W,W, Zorbach a R.S. Tipson (Eds.), New York, John Wiley +Sons, 1968, str. 491.) podle rovnice 2:.



Rovnice 2

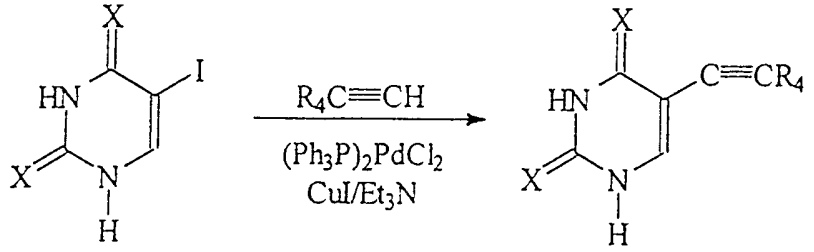
Zavedení alkenylových náhrad na pozici C - 5 nukleového jádra pyrimidinu je rovněž známé v oboru (H. Eirota, Y. Kitade, Y. Isobe, Y. Maki, Heterocycles 26 (1987) 355.), rovnice 3a:.

14.05.99



Rovnice 3a

Zavedení alkinylových náhrad na pozici C - 5 nukleového jádra pyrimidinu je rovněž známé v oboru (T. Ueda, v :Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, L.B. Townsend (Ed.), New York, Plenum Press, 1988, str. 25.). Prekurzorem je 5-jodo derivát nukleového jádra pyrimidinu, rovnice 3b.



Rovnice 3b

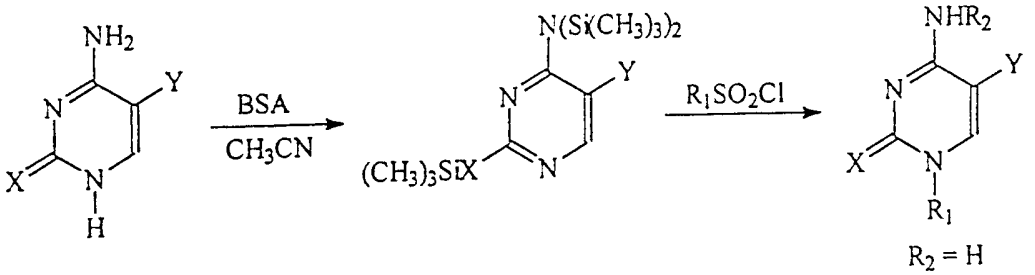
C-5 bromový derivát pyrimidinu lze čpavkem transformovat na C-5 amino derivát nukleového jádra pyrimidinu (M. Roberts a D. W. Visser, .I. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 668.).

C-5 dusíkový derivát lze připravit nitrací nukleového jádra pyrimidinu s HNO_3 (I. Wempen, I. L. Doerr, L. Kaplan, a J. J. Fox, J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 1624.).

Sloučeniny obecného vzorce II se připraví podobným způsobem jako sloučeniny obecného vzorce I (J. R. Hanson, A. Hough, a A. T. White, J. Chem. Soc. ; Chem. Commun. (1968) 466; J. J. de Koning, H. J. Kooreman. H. S. Tan, a J. Verweij, .I. Org. Chem. 40

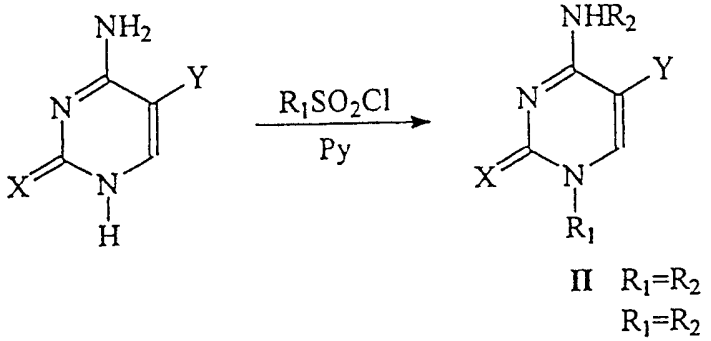
14.05.99

(1975) 1346.). Deriváty cytosinu jsou silylované s BSA v suchém acetonitrilu, pod refluxem po dobu 30 minut, dle metody a). Tyto aktivované sloučeniny reagují s příslušným chloridem sulfonylu při 20° C na reflux, po dobu 1 hodiny, a získává se N - 1 sulfonylový derivát obecného vzorce II s výtěžkem 10 - 80 %, rovnice 4a:



Rovnice 4a

N - 1, NH - 4 disulfonylové deriváty cytosinu II lze získat dle metody b) (Rovnice 4b): $R_1 = R_2 = SO_2R_6$ (R_6 = jak v I), $R_1 \neq R_2$ je kombinací SO_2R_6 (R_6 = jak v I). V reakci cytosinu s 2 eq. chloridů sulfonylu Cl SO_2R_6 (R_6 = jak v I) v pyridinu se získaly sloučeniny obecné formule II s $R_1 = R_2$. V reakci N-1 sulfonylových derivátů cytosinu s různými chloridy sulfonylu Cl SO_2R_6 (R_6 = jak v I) se získaly sloučeniny obecného vzorce II s $R_1 \neq R_2$.



Rovnice 4b

C-5 Halogenové deriváty cytosinu lze připravit dle známých postupů (J. Duval a J. P. Ebel, Bull. Soc. Chim. Biol. 46 (1964) 1059; P. K. Chang, v: Nucleic Acid Chemistry,

14.05.99

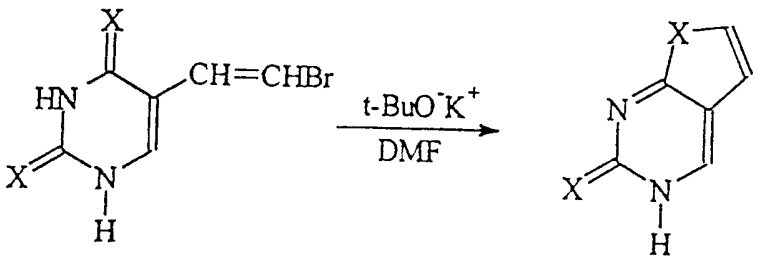
část 2, L. B. Townsend a R. S. Tipson (Eds.), New York, John Wiley & Sons, 1978, str. 779.).

Sloučeniny obecného vzorce III, IV, V a VI se připraví transformací nukleového jádra pyrimidinu s následující kondenzací s vhodnými chloridy sulfonylu (podobně ke sloučeninám obecného vzorce I a II, t.j. dle metody a): kondenzace silylovaných derivátů pyrimidinu s vhodnými chloridy sulfonylu v acetonitrilu nebo dle metody b): kondenzace nukleového jádra pyrimidinu s vhodnými chloridy sulfonylu v pyridinu).

Transformace nukleového jádra pyrimidinu pro syntézu sloučenin III, IV, V a VI se připraví dle následujícího:

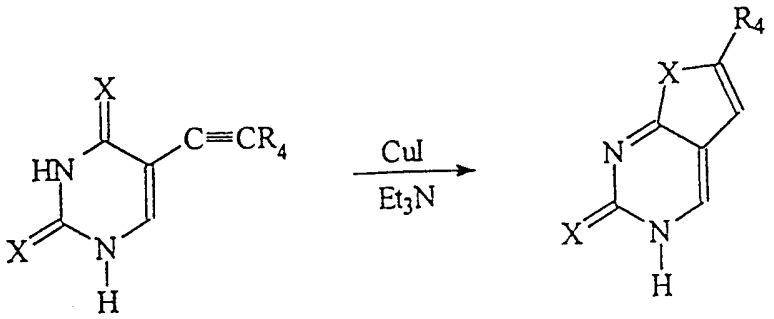
Alkylaci na pozici C-4 nukleového jádra pyrimidinu (N-1 ochranná skupina, X = O, S ve sloučenině III) lze provést diazometanem resp. diazoetanem. Jako vedlejší produkt byly v případě X= O získány O- Alkylové deriváty,a v případě X = S S-alkylové deriváty jako hlavní produkt. (N. K. Kochetkov a E. I. Budovskij v: Organic Chemistry of Nucleic Acids, část B, Plenum Press, London and New York,1972, str. 370.).

Prekurzory pro syntézu sloučenin obecného vzorce IV (X=O,S) se připraví cyklizací derivátů C-5 alkenyl uracilu s t-BuO$^-$K$^+$ (rovnice 5a), R. C. Bleackley, A. S. Jones, a R. T. Walker, Tetrahedron 32 (1976) 2797.) nebo reakcí cyklizace derivátů C-5 alkynyl uracilu s CuI/Et_3N (M. J. Robins a P. J. Barr, Tetrahedron Lett. 22 (1981) 421.), dle rovnice 5b.



Rovnice 5a

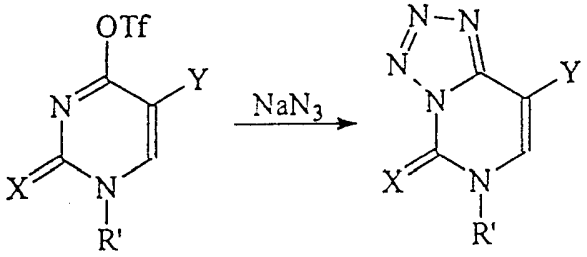
14.05.99



Rovnice 5b

Prekurzory pro syntézu sloučenin obecného vzorce V se připraví podobným způsobem.

Prekurzory pro syntézu sloučenin obecného vzorce VI (Z=N) se připraví z N-1 chráněného uracilu, transformací C-4 keto skupiny na C-4 imidazoyl nebo C-4-O-trifluorometylsulfonát, což dá, v reakci s azidem sodným bicyclický produkt (rovnice 6a), A. Matasuda, et al., Chem. Pharm. Bull. 33 (1985) 2575.), rovnice 6a:

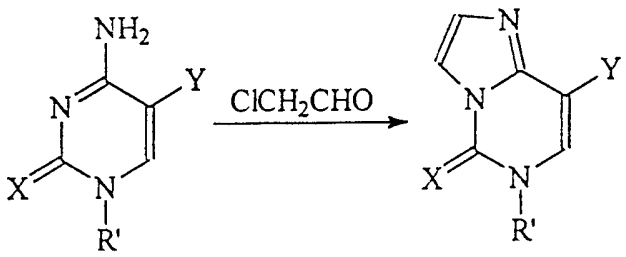


Rovnice 6a

Prekurzory pro syntézu sloučenin obecného vzorce VI (Z=C) se připraví z N-1 chráněného uracilu, v reakci s chlóroacetaldehydem (Schéma (6b), N.K. Kochetkov, V. N. Shibaev, a A. A. Kost, v: Nucleic Acid Chemistry, část 3, L. B.Townsend a R. S. Tipson

(Eds.), New York, John Wiley & Sons, 1986, str. 279), rovnice 6b:

14.05.99



Rovnice 6b

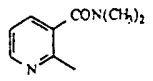
Sloučeniny 1, 2, 3 a 4, jak je znázorněno rovnicí 7:

sloučeniny obecného vzorce I:

1 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = H),

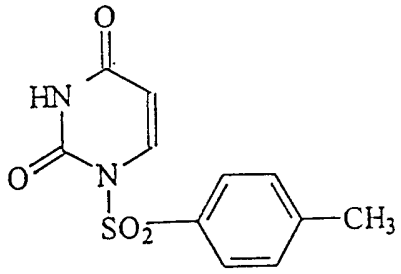
2 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = Br),

a sloučeniny obecného vzorce II: 3 (R_1 =

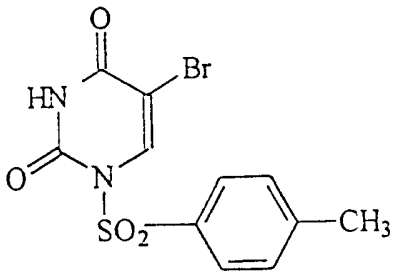


X = O, Y = H), a 4 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 – p - CH_3, X = O, Y = H)), byly zkoušeny in vitro na lidských nádorových buňkách slinivky (MiaPaCa2), na lidských nádorových buňkách děložního čípku HeLa), na buňkách rakoviny hrtanu (Hep 2) a běžných lidských vazivových buňkách (Hef 2).

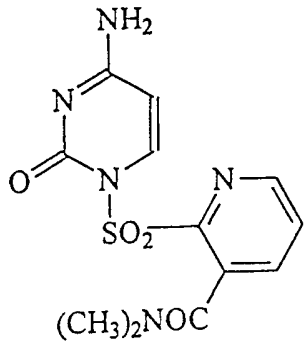
14.05.99



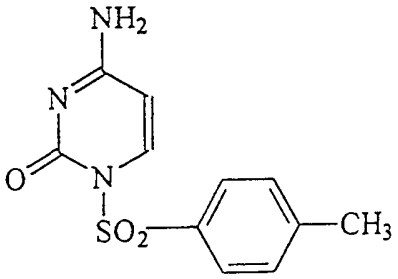
1



2



3



4

Rovnice 7

Všechny zkoušené sloučeniny vykazují významný účinek zpomalující růst rakovinových buněk typu MiaPaCa2 a HeLa (60 - 90% v koncentraci 10^{-5} M) a výrazně menší zpomalovací účinek na normální typy buněk (20 - 35%). Nejvýznamnější zpomalující vliv na typ buněk Hep 2 byl zjištěn pro sloučeninu 3 (80%) v koncentraci 10^{-5} M.

Příklady provedení vynálezu

Za účelem objasnění vynálezu uvádíme následující příklady provedení vynálezu:

PŘÍKLAD 1. 1-Methansulfonyluracil

Směs uracilu (500 mg, 4.45 mmol) a N, O-bis(trimethylsilyl)acetamidu (2.3 ml, 8.90 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (15 ml) po dobu 30 minut. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se chlorid methansulfonylu (0.69 ml, 8.90 mmol). Po

14.05.99

ohřívání pod refluxem např. přes noc se získaná bílá suspenze ochladí a pevná fáze se oddělí filtrací. Po rekrystalizaci se z horkého methanolu získají bílé krystaly (630 mg, 75%), mp 228-231 °C; UV (MeOH): λ_{max} /nm 210.8 a 245.1 (log ε 3.86 a 3.93); IR (KBr) ν_{max} /cm^{-1}: 3200 (m), 3080 (m), 2950 (w), 2850 (w),1725-1695 (s),1640 (m),1440 (s),1360 (s),1275 (s), 1 180 (s), 1170 (s); ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm: 11.87 (s, 1 H, NH), 7.87 (d, 1 H, H-6, J= 8.3 Hz), 5.80 (d, 1 H, H-5, J= 8.3 Hz), 3.70 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm: 163.28 (s, C-4), 148.76 (s, C-2), 138.23 (d, C-6), 103.41 (d, C-5), 41.62 (q, CH_3); Anal. počítáno pro $C_5H_6N_2O_4S$ (M_r = 190.18): C (31.58), H (3.18), N (14.73), zjištěno: C (31.81), H (3.06), N (14.89).

PŘÍKLAD 2. 1 - p – toluensulfonyluracil

Směs uracilu (1 g, 8.90 mmol) a BSA (4.6 ml, 17.80 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (30 ml) po dobu 1 hodiny. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se p-toluensulfonylchlorid (3.39 g, 17.80 mmol). Po ohřívání pod refluxem např. přes noc se získaná bílá suspenze ochladí a profiltruje. Získaná pevná fáze se rekrystalizuje z horkého etanolu, čímž vzniknou bílé krystaly produktu (2.25 g, 95%), t.t. 259 °C; UV (MeOH): λ_{max} /nm : 234.8 a 249.3 (log ε : 3.78 a 3.81); IR (KBr) ν_{max} / cm^{-1}: 3120 (w), 3030 (w), 2830 (w), 1730 (s), 1700 (s),1615 (w), 1595 (w), 1405 (m), 1355 (m), 1190 (s), 1170 (s); ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm: 11.74 (s, 1 H, NH), 8.15 (d, 1H, H-6, J= 8.3 Hz), 7.93 (d, 2H, Ph, J= 8.3 Hz), 7.50 (d, 2H, Ph, J= 8.3 Hz), 5.86 (d,1H, H-5, J= 8.3 Hz), 2.43 (s,3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm: 163.07 (s, C-4), 147.54 (s, C-2), 146.64 (d, C-6),138.26 (s, Ph),133.42 (s, Ph),130.18 (d, Ph),129.19 (d, Ph),104.05 (d, C-5), 21.27 (q, CH_3); Anal. počítáno pro C_{11},$H_{10}N_2O_4S$ (M_r= 266.22): C (49.63), H (3.79), N (10.53), zjištěno: C (49.62), H (3.65), N (10.51).

14.05.98

PŘÍKLAD 3. 1- (2-Sulfonyl-3-N,N dimethylaminokarbonylpyridin) uracil

Syntéza pyridinsulfonylchloridu.

Směs 2-fenylmethylthio-3-N,N dimethylaminokarbonylpyridinu (950 mg, 3.49 mmol), methylenchloridu (16 ml), vody (8 ml) a koncentrované HCl (1.1 ml) se ochladí na -7 °C. Při teplotě udržované pod 0 °C se po kapkách po dobu 15 minut přidává 5%-ní NaOCl (14 ml, 10.50 mmol). Získaná žlutá emulze se při °C míchá dalších 30 minut. Reakční směs se pak extrahuje methylenchloridem, a organický extrakt se propere roztokem $Na_2S_2O_5$ a suší nad Na_2SO_4 (teplota se přitom udržuje blízko °C). Organická vrstva se pak filtruje a odpařuje pod sníženým tlakem bez vnějšího zahřívání. Získaný surový sulfonylchlorid se ihned použije v kondenzační reakci s uracilem.

Kondenzace uracilu sulfonylchloridem

Směs uracilu (104 mg, 0.93 mmol) a BSA (0.46 ml,1.85 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (3 ml) po dobu 50 minut. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a položí se na sulfonylchlorid. Po míchaní při pokojové teplotě po dobu 1.5 hodiny se rozpouštědlo odpaří pod sníženým tlakem bez vnějšího zahřívání. Ke zbytku se přidá methanol a získá se pevná bílá fáze. Produkt se rekrystalizuje z methanolu (300 mg,100%), t.t. 226 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 211.8 a 244.8 (log ε 4.21 a 4.06); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3210 (w), 3090 (m), 2940 (w), 2860 (w), 1730 (s), 1690 (s), 1650 (s), 1630 (s),1585 (m),1550 (w),1510 (w),1415 (s),1365 (s),1265 (s),1180 (s);^{1}H-NMR (d_6- DMSO) δ/ppm: 11.91 (s, 1 H, NH), 8.77 (d, 1H, H-6', J= 4.6 Hz), 8.15 (d, 1H, H-4', J= 7.8 Hz), 8.11 (d,1H, H-6, J= 8.3 Hz), 7.87 (dd,1H, H-5', $J_{5'6'}$=4.6 Hz, , $J_{5'4'}$=7.8 Hz), 5.93 (d,1H, H-5, J= 8.3 Hz), 3.01 (s, 3H, NCH_3), 2.87 (s, 3H, NCH_3); ^{13}C-NMR NMR (d_6- DMSO) δ/ppm: 165.04 (s, C-2'),162.96 (s, C-4),150.70 (d, C-6'),149.99 (s, C=O),148.27 (s, C - 2),139.39 (d, C-4'), 138.20 (d, C-6), 133.44 (s, C-3'), 129.43 (d, C-5'), 104.38 (d, C-5), 38.60 (q, NCH_3), 34.85 (q, NCH_3); Anal.

14.05.99

výpočet pro $C_{12}H_{12}N_4O_5S$ (M_r= 324.33): C (44.44), H (3.73), N (17.28), zjištěno: C (44.54), H (3.92), N (17.25).

PŘÍKLAD 4. 5-Bromo-1-p-toluensulfonyluracil

1- p-toluensulfonyluracil (200 mg, 0.75 mmol) se rozpustí v suchém N,N - dimethylformamidu (13 ml), a přidá se roztok bromu (2.2 ml, 1.65 mmol) v methylenchloridu. Rudá reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří a do zbytku se přidá etanol. Pevná bílá fáze produktu se filtruje a rekrystalizuje z vody (140 mg, 54%), t.t. 248-250 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 232.8 a 269.6 (log ε 3.05 a 3.02); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3150 (w), 3050 (w), 2920 (w), 2840 (w),1750 (m-s),1675 (s),1610 (m),1590 (m),1420 (m),1320 (w),1250 (s),1175 (s);^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm:12.12 (s,1 H, NH), 8.43 (s,1 H, H-6), 8.00 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.51 (d, 2H, Ph, J=8.1 Hz), 2.44 (s, 3H, CH_3),^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm: 159.06 (s, C-4), 146.77 (s, C-2), 136.88 (d, C-6), 146.65 (s, Ph), 132.86 (s, Ph), 129.94 (d, Ph), 129.35 (d, Ph), 98.91 (s, C-5), 21.32 (q, CH_3); Anal. vypočteno pro $C_{11}H_9N_2O_4SBr$(M_r= 345.17): C (38.27), H (2.63), N (8.12), zjištěno: C (38.34), H (2.47), N (8.10).

PŘÍKLAD 5. 5-Bromo-1-methanasulfonyluracil

1-Methansulfonyluracil (200 mg, 1.05 mmol) se rozpustí v suchém DMF (18 ml), a přidá se roztok brómu (3 ml, 2.31 mmol) v methylenchloridu. Rudá reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří a do zbytku se přidá ethanol. Pevná bílá fáze produktu se filtruje a rekrystalizuje z vody (171 mg, 60%), t.t. 235 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 264.1 (log ε 3.86); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3150 (m), 3100 (s), 3050-3010 (br, s), 2940 (m), 2860 (m),1730 (s),1680 (br, s), 1610 (s),1420 (s),1370 (s),1325 (s),1255 (s), 1 180 (s);^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.35 (s,1H, NH), 8.10 (s,1H, H-6), 3.71 (s, 3H,

14.05.99

CH_3);^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm :159.19 (s, C- 4), 147.94 (s, C-2), 137.02 (d, C-6), 98.10 (d, C-5), 41.55 (q, CH_3); Anal. vypočteno pro $C_5H_5N_2O_4SBr$ (M_r= 269.08): C (22.32), H (1.87), N (10.41), zjištěno: C (22.37), H (I.77), N (10.23).

PŘÍKLAD 6. 5-Jodo-1-methansulfonyluracil

Směs 5-jodouracilu (300 mg,1.27 mmol) a BSA (0.63 ml, 2.53 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (4 ml) po dobu 45 minut. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se MsCl (0.30 ml, 3.80 mmol). Po ohřívání pod refluxem např. přes noc se získaná bílá suspenze ochladí a filtruje. Bílá pevná fáze se rekrystalizuje z methanolu a získají se bílé krystaly produktu (365 mg, 92%), mp 234-237 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 212.8 a 272.4 (log ε 3.67 a 3.49); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3140 (m), 3100 (w), 3030 (s), 2930 (m), 2850 (m), 1725 (s), 1675 (s), 1600 (s), 1420 (s), 1370 (s), 1260 (s), 1 180 (s); ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.21 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, H-6), 3.69 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 160.81 (s, C-4), 148.47 (s, C-2), 141.47 (d, C-6), 72.48 (s, C-5), 41.49 (q, CH_3); Anal. vypočteno pro $C_5H_5N_2O_4SI$ (M_r= 316.09): C (19.00), H (1.59), N (8.86), zjištěno: C (19.16), H (1.66), N (8.73).

PŘÍKLAD 7. 5-jodo-1-p –toluensulfonyluracil

A) Směs 5-jodouracilu (200 mg, 0,84 mmol) a BSA (0.44 ml,1.69 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (3 ml) po dobu 1 hodiny. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se TsCl (322 mg, 1.69 mmol). Po ohřívání pod refluxem např. přes noc se získaná bílá suspenze ochladí a filtruje. Bílá pevná fáze se rekrystalizuje z horkého methanolu a získají se bílé krystaly (360 mg, 90%).

14.05.99

B) Do suspenze 5-jodouracilu (200 mg, 0.84 mmol) v suchém pyridinu (9 ml) se přidá TsCl (320 mg,1.68 mmol). Po promíchaní při pokojové teplotě např. přes noc se rozpouštědlo odpaří pod sníženým tlakem. Přidá se ethanol a výsledná pevná fáze se filtruje a rekrystalizuje z methanolu a získají se bílé krystaly produktu (230 mg, 71%), t.t. 237 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 230.8 a 273.9 (log ε 4.05 a 3.87); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3460-3410 (br, w), 3140 (w), 3060 (w), 2930 (w), 2850 (w),1765 (s),1670 (s),1600 (s),1410 (m), 1250 (s), 1180 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.06 (s, 1 H, NH), 8.40 (s, 1H, H-6), 7.99 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.50 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 2.43 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 160.64 (s, C-4), 147.29 (s, C-2), 141.24 (d, C-6), 146.75 (s, Ph), 133.07 (s, Ph), 130.07 (d, Ph), 129.43 (d, Ph), 73.41 (s, C-5), 21.25 (q, CH_3); Anal. vypočteno pro $C_{11}H_9N_2O_4SI$ (M_r= 392.11): C (33.69), H (2.31), N (7.15), zjištěno: C (33.73), H (2.53), N (7.08).

PŘÍKLAD 8. 1-p-toluensulfonylcytosin

Směs cytosinu (222 mg, 2.00 mmol) a BSA (1.48 ml, 6.00 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (7 ml) po dobu 30 minut. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se TsCl (457 mg, 2.40 mmol). Po ohřívání pod refluxem po dobu 45 minut se rozpouštědlo odpaří. Do zbytku se přidá ethanol a získaná pevná fáze se odfiltruje a rekrystalizuje z horkého ethanolu a získají se bílé krystaly produktu (421 mg, 80%), t.t. 216 °C; UV (MeOH):): λ_{max}/nm 209.1 a 248.0 (log ε 3.52 a 3.57); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3360 (s), 3100 (s),1660 (s, br),1550 (s),1490 (s),1380 (s),1355 (s),1285 (s),1185 (s), 1 175 (s);); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 8.12 (d, 1H, H-6, J=7.94 Hz), 7.94 (s, 2H, NH_2), 7.86 (d, 2H, Ph, J=8.24 Hz), 7.45 (d, 2H, Ph, J=8.17 Hz), 5.96 (d, 1H, H-5, J=7.94 Hz), 2.41 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm :166.27 (s, C-4),151.22 (s, C-2),145.61 (d, C-6),139.73 (s, Ph),134.47 (s, Ph),129.80 (d, Ph), 129.02 (d, Ph), 97.50 (d, C-5), 21.20 (q, CH_3); Anal. vypočteno pro

14.05.99

$C_{11}H_{11}N_3O_3S$ (M_r= 265.30): C (49.80), H (4.18), N (15.84), zjištěno: C (50.09), H (4.02), N (15.89).

PŘÍKLAD 9. 1-(2-Sulfonyl-3-N,N dimetylaminokarbonylpyridin)cytosin

Kondenzace cytosinu se sulfonylchloridem

Směs cytosinu (191 mg, 1.71 mmol) a BSA (1.28 ml, 5.15 mmol) se zahřívá v suchém acetonitrilu (6 ml) pod refluxem po dobu 30 minut. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a dá na sulfonylchlorid [připravený jako pro uracilový derivát, začínajíc 1.06 g (3.89 mmol) 2-fenylmethylthio-3-N,N dimethylaminokarbonylpyridinem]. Po míchání při pokojové teplotě po době 2 hodin se pod sníženým tlakem odpaří rozpouštědlo bez vnějšího zahřívání. Ke zbytku se přidá methanol a bílá pevná fáze produktu se odfiltruje a rekrystalizuje z methanolu (290 mg, 53%), t.t. 218°C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 246.1 (log ε 4.07); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3400 (m), 3140 (v, br), 2920 (vw), 1700 (s), 1510 (m), 1490 (s), 1390 (s), 1360 (s), 1280 (m), 1170 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 8.68 (d, 1H, H-6', J = 4.6 Hz), 8.06 (m, 4H, H-4', H-6, NH_2), 7.78 (dd, 1 H, H-5', $J_{5'6'}$ = 4.6 Hz, $J_{5'4'}$ = 7.6 Hz), 6.04 (d, 1H, H-5, J= 7.9 Hz), 2.99 (s, 3H, NCH_3), 2.89 (s, 3H, NCH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 166.43 (s, C-2'), 165.47 (s, C-4), 151.96 (s, C=O), 150.86 (s, C-2), 149.92 (d, C-6'), 140.49 (d, C-4'), 137.44 (d, C-6), 133.20 (s, C-3'),128.27 (d, C-5'), 97.61 (d, C-5), 38.38 (q, NCH_3), 34.52 (q, NCH_3); Anal. vypočteno pro $C_{12}H_{13}N_4O_4S$, (M_r = 322.34): C (44.71), H (3.75), N (21.73), zjištěno: C (44.72), H (3.87), N (21.79).

PŘÍKLAD 10. 1-Methansulfonylcytosin a 4-N methansulfonylcytosin

Směs cytosinu (500 mg, 4.50 mmol) a BSA (3.3 ml, 13.50 mmol) se zahřívá v suchém acetonitrilu (15 ml) pod refluxem po dobu 30 minut. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se MsCl (0.42 ml, 5.40 mmol). Roztok se zahřívá např. přes noc pod refluxem .

14.05.99

Rozpouštědlo se pak odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií (metylenchlorid: metanol 9:1). Jako bílé krystaly se izoluje 1-Metansulfonylcytosin (91 mg, 11.5 %) a 4-N metansulfonylcytosin (226 mg, 26.5%). Výtěžnost reakce je kolem 38%.

1-Methansulfonylcytosin: t.t. 222 °C; UV(MeOH): λ_{max}/nm 218.1 a 283.7 (log ε 4.29 a 4.45); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3410 (s), 3380 (s), 3100 (s), 2950 (m),1680-1640 (br, s),1520 (s), 1485 (s), 1350 (s), 1320 (s), 1290 (s), 1170 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 7.92 (d, 2H, NH_2, J= 8.7 Hz), 7.86 (d, I H, H-6, J= 7.8 Hz), 5.91 (d,1 H, H-5, J= 7.8 Hz), 3.64 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 166.23 (s, C-4),152.20 (s, C-2), 139.26 (d, C-6), 96.76 (d, C-5), 41.16 (q, CH_3); Anal. Výpočet pro $C_5H_7N_3O_3S$ (M_r= 189.20): C (31.74), H (3.73), N (22.21), zjištěno: C (31.92), H (4.01), N (22.02).

4-N Methansulfonylcytosin: t.t. 281-282 °C; UV(MeOH): λ_{max}/nm 220.8 a 286.4 (log ε 3.38 a 3.74); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3200 (br, m), 3100 (m), 2930 (m), 1730 (s), 1640 (s), 1565 (s), 1450 (m), 1400 (m), 1380 (s), 1300 (s), 1130 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 11.64 (s, 2H, NH-SO_2- a NH), 7.60 (d, 1H, H-6, J= 7.6 Hz), 6.35 (d, 1H, H-5, J= 7.6 Hz), 2.95 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm :160.37 (s, C-4),
149.70 (s, C-2),144.13 (d, C-6), 95.48 (d, C-5), 42.21 (q, CH_3); Anal. výpočet pro $C_5H_7N_3O_3S$ (M_r= 189.20): C (31.74), H (3.73), N (22.21), zjištěno: C (31.92), H (3.71), N (22.12).

PŘÍKLAD 11. 5-Bromo-1- p –toluensulfoncytosin

A) Směs 5-bromocytosinu (110 mg, 0.58 mmol) a BSA (0.43 ml,1.74 mmol) v suchém acetonitrilu (2 ml) se ohřívá pod refluxem po dobu 45 minut. Bezbarvý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se TsCl (133 mg, 0.70 mmol). Po 30 minutách refluxování se pod sníženým tlakem bez vnějšího ohřívání rozpouštědlo odpaří. Do zbytku se přidá ethanol a odfiltruje se

14.05.99

pevná fáze 5-bromcytosinu. Filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí preparativní chromatografií (metylenchloride : metanol 9:1), získal se produkt (48 mg, 24%) a 1- p- toluensulfonylcytosin (8 mg, 5%).

B) Do suspense 5-bromocytosinu (150 mg, 0.79 mmol) v suchém pyridinu (8 ml) se přidá TsCl (300 mg, 1.58 mmol). Po míchání při pokojové teplotě např. přes noc se odpaří rozpouštědlo pod refluxem bez vnějšího ohřívání. Přidá se ethanol a odfiltruje se pevný 5-bromocytosin. Filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí preparativní chromatografií ethylenchlorid : methanol 9:1). Produkt se získá po rekrystalizaci z methanolu (50 mg, 18%), t.t. 213 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 234.7 a 254.0 (log ε 3.98 a 3.95); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3450 (s), 3070 (m), 2960 (w), 2920 (w), 1680 (s), 1640 (s), 1600 (m), 1490-1475 (s), 1370 (s), 1170 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 8.61 (s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, H-6), 7.95 (d, 2H, Ph, *J=8.1* Hz), 7.72 (s, 1H, NH), 7.46 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 2.42 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 162.85 (s, C-4), 149.94 (s, C- 2), 146.08 (s, Ph), 139.74 (d, C-6), 133.83 (s, Ph), 129.89 (d, Ph), 129.44 (d, Ph), 90.27 (s, C-5), 21.27 (q, CH_3); *Anal.* výpočet pro $C_{11}H_{10}N_3O_3SBr$ (M_r=344.19): C (38.39), H (2.93), N (12.21), zjištěno: C(38.19), H (2.94), N (12.44).

PŘÍKLAD 12: 5 - Jodo-1 - p-toluensulfonylcytosin

A) Směs 5-jodocytosinu (250 mg, 1.06 mmol) a BSA (0.78 ml, 3.17 mmol)) v suchém acetonitrilu (3.5 ml) se ohřívala pod refluxem po dobu 45 minut. Do získaného červeného roztoku se přidal TsCI (242 mg, 1.27 mmol). Po ohřátí pod refluxem po dobu 45 minut se rozpouštědlo odpařilo a zbytek se vyčistil preparativní chromatografií (methylenchlorid : methanol 9:1). Produkt se získal po rekrystalizaci z metanolu (20 mg, 5%), t.t. 210 °C; a rovněž se izoluje 1-*p*-toluensulfonylcytosin,, 8 mg (3%).

B) Do suspenze 5-jodocytosine (200 mg, 0.84 mmol) v suchém pyridinu (9 ml) se přidá

14.09.99

TsCl (322 mg, 1.69 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se rozpouštědlo odpaří pod sníženým tlakem bez vnějšího zahřívání. Do zbytku se přidá ethanol a bílá pevná fáze produktu se odfiltruje a rekrystalizuje z ethanolu (171 mg, 52%), UV (MeOH): λ_{max}/nm 228.9 a 289.4 (log ε 4.15 a 3.67); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3480 (m), 3310(m), 3200(w), 2920 (vw), 2850 (vw), 1640 (s), 1560 (s), 1525 (m), 1390 (s), 1370 (s), 1190 (s), 1170 (s); ^{1}H - NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 9.18 (s, 1H, NH), 8.82 (s, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, H-6), 7.53 (d, 2H, Ph, *J*=8.0 Hz), 7.16 (d, 2H, Ph, *J*=7.8 Hz), 2.31(s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 160.32 (s, C-4), 153.52 (d, C-6), 142.55 (s, C-2), 147.51 (s, Ph), 138.57 (s, Ph), 128.56 (d, Ph), 125.76 (d, Ph), 54.99 (s, C-5), 20.91 (q, CH_3). *Anal.*výpočet pro $C_{11}H_{10}N_3O_3SBI$ (M_r=391.19): C (33.77), H (2.58), N (10.74), zjištěno C (33.94), H (2.75), N (10.71).

PŘÍKLAD 13. 4-N-Metansulfonvl-1-p-toluensulfonylcytosin

A) Do studené suspenze 1-*p*- toluensulfonylcytosinu (50 mg, 0.19 mmol) v suchém pyridinu (2 ml) se přidá MsCl (0.029 ml, 0.38 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se rozpouštědlo odpaří pod sníženým tlakem. Do zbytku se přidá ethanol a bílá pevná fáze produktu se odfiltruje a rekrystalizuje z ethanolu (20 mg, 31%).

B) Do suspenze *4-N*- metansulfonylcytosinu (63 mg, 0.33 mmol) v suchém pyridinu (3.5 ml) se přidá TsCl (127 mg, 0.67 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se rozpouštědlo odpaří pod sníženým tlakem. Do zbytku se přidá ethanol a bílá pevná fáze produktu se odfiltruje a rekrystalizuje z ethanolu (11 mg). Zbytek se vyčistí preparativní chromatografií (methylenchlorid: metanol 20:1), a izoluje se dalších 30 mg produktu. Celkový výtěžek je asi 38,5%; t.t.=229 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 234.4 a 276.5 (log ε 3.51 a 3.68); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3200 (m), 3100 (m), 2920 (m), 2850 (m), 1730 (s), 1640-1630

14.05.99

(s), 1570 (m), 1460 (m), 1410-1390 (m), 1280 (s), 1175 (s), 1115(m); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.28 (brs, 1H, NH), 8.26 (d, 1H, H-6, J=8.4 Hz), 7.93 (d, 2H, Ph, *J*=8.1 Hz), 7.51 (d, 2H, Ph, *J*=8.1 Hz), 6.69 (d, 1H, H-5, *J*=8.4 Hz), 3.02 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 158.86 (s, C-4), 146.78 (s, C-2), 146.22 (s, Ph), 139.06 (d, C-6), 132.68 (s, Ph), 130:03 (d, Ph), 129.29 (d, Ph), 98.65 (s, C-5), 41.00 (q, CH_3), 21.33 (q, CH_3). Anal. výpočet pro $C_{12}H_{13}N_3O_5S_2$ (M_r= 343.39): C (41.97), H (3.82), N (12.24), zjištěno: C (41.98), H (4.00), N (12.06).

PŘÍKLAD 14. 1-Methansulfonyl-4-N –toluensulfonylcytosin

A) Směs 1-metansulfonylcytosinu (32 mg, 0.17 mmol) a BSA (0.084 ml, 0.34 mmol) se ohřívá pod refluxem v suchém acetonitrilu (1 ml) pod dobu 45 minut. Přidá se TsCl (39 mg, 0.20 mmol), a po ohřívání pod refluxem po dobu 2 hodin se odpaří rozpouštědlo a zbytek se vyčistí preparativní chromatografií (methylenchlorid : metanol 3:1). Po rekrystalizaci z etanolu se získají bílé krystaly produktu (28 mg, 48%).

B) Do suspenze 1-methansulfonylcytosinu (52 mg, 028 mmol) v suchém pyridinu (3 ml) se přidá TsCl (63 mg, 0.33 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se odpaří rozpouštědlo pod sníženým tlakem. Do zbytku se přidá etanol a bílá pevná fáze produktu se filtruje a rekrystalizuje z etanolu (85 mg, 90%); t.t.=206-208 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 234.5 a 277.2 (log ε 3.89 a 4.06); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3220 (m), 3100 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1730 (s), 1640 (s), 1590-1570 (s, dublet), 1480-1450 (s, br), 1400 (s, dublet), 1370 (s), 1330 (s), 1275-1255 (s, dublet), 1190 (s),1170 (s); ^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.30 (s, 1H, NH), 8.27 (d,1H, H-6, J=8.4 Hz), 7.94 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.51 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 6.69 (d,1H, H-5, J= 8.4 Hz), 3.03 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 158.99 (s, C-4),146.98 (s, C- 2),146.36 (s, Ph),139.26 (d, C-6),132.84 (s, Ph),130.20

14.05.99

(d, Ph),129.45 (d, Ph), 98.70 (s, C-5), 42.39 (q, CH_3), 21.30 (q, CH_3). Anal. vypočteno pro $C_{12}H_{13}N_3O_5S_2$ (M_r= 343.39): C (41.97), H (3.82), N (12.24), zjištěno: C (42.01), H (3.47), N (12.46).

PŘÍKLAD 15. 1,4-N Dimetansulfonylcytosin

Do studené suspenze cytosinu (500 mg, 4.50 mmol) v suchém pyridinu (15 ml) se přidá MsCl (0.7 ml, 9.00 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se odpaří rozpouštědlo pod sníženým tlakem. Do zbytku se přidá ethanol a bílá pevná fáze produktu se filtruje a rekrystalizuje z etanolu (825 mg, 69%); t.t.=220 °C ; UV (MeOH): λ_{max}/nm 220.0 a 2732 (log ε 3.84 a 4.19); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3260 (m), 3030 (w), 2940 (w), 1790-1760 (s), 1640 (s), 1575 (m), 1465-1455 (m, dublet), 1390 (s), 1350 (s),1290-1260 (s),1150 (s),1125 (s); ^{1}H - NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.40 (s,1H, NH), 7.99 (d, 1H, H-6, J= 8.4 Hz), 6.64 (d, 1H, H-5, J= 8.4 Hz), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm :163.98 (s, C-4),152.38 (s, C-2),144.20 (d, C-6),102.98 (s, C-5), 47.27 (q, CH_3), 46.39 (q, CH_3). Anal. vypočteno pro $C_6H_9N_3O_5S_2$ (M_r= 267.29): C (26.96), H (3.39), N (15.72), zjištěno: C (27.05), H (3.30), N (15.61).

PŘÍKLAD 16. 1,4-N Di-p –toluensulfonylcytosin

A) Do suspenze 1- p -toluensulfonylcytosinu (200 mg, 0.81 mmol) v suchém pyridinu (8.5 ml) se přidá TsCl (185 mg, 0.97 mmol). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se odpaří rozpouštědlo pod sníženým tlakem. Zbytek se vyčistí preparativní chromatografií (methylenchlorid/metanol 9:1). Po rekrystalizaci z ethanolu se získá produkt (295 mg, 87%); t.t.=182 °C; UV (MeOH): λ_{max}/nm 227.2 a 283.0 (log ε 4.39 a 4.45); IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1}: 3200 (w), 3090 (w), 3030 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1730-1715 (s, dvojice), 1630 (s), 1570 (s, dvojice), 1450 (m, dvojice), 1400 (s, dublet), 1370 (m), 1290 (s), 1260 (m), 1175 (s), 1155 (s);

14.05.99

^{1}H -NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 12.10 (brs,1H, NH), 8.26 (d, 1H, H-6, J= 8.4 Hz), 6.76 (d, 1H, H-5, J= 8.4 Hz), 7.93 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.73 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.49 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 7.37 (d, 2H, Ph, J= 8.1 Hz), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3); ^{13}C-NMR (d_6-DMSO) δ /ppm : 159.79 (s, C-4), 146.79 (s, Ph),146.42 (s, C-2),142.94 (s, Ph),139.52 (d, C-6),132.91 (s, Ph),132.90 (s, Ph), 130.06 (d, Ph),129.63 (d, Ph),129.38 (d, Ph),126.47 (d, Ph), 98.78 (s, C-5), 21.21 (q, CH_3), 20.95 (q, CH3). Anal. vypočteno pro $C_{18}H_{17}N_3O_5S_2$ (M_r= 419.48): C (51.54), H (4.09), N (10.02), zjištěno: C (51.26), H (4.20), N (10.00).

B) Do suspenze cytosinu (100 mg, 0.90 mmol) v suchém pyridinu (9.5 ml) se přidá TsCl (343 mg, 1.80 mmol). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 48 hodin se odpaří rozpouštědlo pod sníženým tlakem. Zbytek se vyčistí preparativní chromatografií (methylenchlorid/metanol 15:1). Po rekrystalizaci z ethanolu se získá produkt,106 mg (44.4%) 1-p-toluensulfonylcytosinu a 92 mg (24.4%) 1,4-N di - p- toluensulfonylcytosinu.

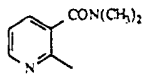
PŘÍKLAD 17. Růst zpomalující účinek

Sloučeniny 1, 2, 3 a 4, dle znázornění v rovnici 7 :

sloučeniny obecného vzorce I:

1 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = H), 2 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = Br),

a sloučeniny obecného vzorce II: 3 (R_1 =



X = O, Y = H), a 4 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = H byly testovány na účinky proti rakovině in vitro s použitím lidských nádorových buněk slinivky břišní (MiaPaCa 2), na lidských nádorových buňkách děložního čípku (HeLa), na lidských nádorových buňkách hrtanu (Hep 2) a běžných lidských vazivových buňkách (Hef 2).

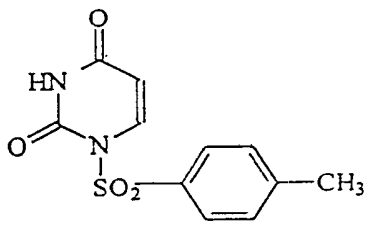
14.05.99

Buněční výstelky. Nechaly se růst lidské nádorové buňky slinivky břišní (MiaPaCa 2), hrtanu (Hep 2), děložního čípku (HeLa) a běžné vazivové lidské buňky (Hef 2) v jedné vrstvě při 37 °C ve vlhčené atmosféře s 5% CO_2 v DMEM doplněným s 10% plodovým hovězím sérem, 2 mM glutaminu,100 U/ml penicilinu a 100 mg/ml streptomycinu. Byly rutinně kontrolovány na mykoplasmickou kontaminaci metodou Hoechst 33250 fluorochromovým barvením a technikami aerobních a anaerobních kultur.

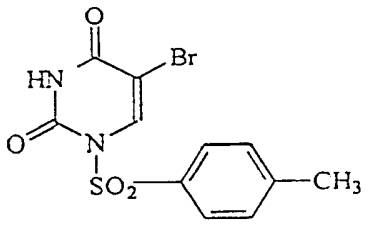
Buněční cytotoxicita. Pro potřeby experimentů byly buňky (200 ml; $2x10^4$ buněk /ml) umístěny na 96 sklíček pro mikromanipulaci. Po 24 hodinách se do buněk přidaly zkoušené sloučeniny různých koncentrací (10^{-4} - 10^{-8} M). Po třech dnech se určila životaschopnost buněk pomocí vyloučení trypanové modře. Kontrolní buňky se nechaly růst za stejných podmínek bez přidání zkoušených sloučenin.. Růst buněk byl určen barvící procedurou MTT (Mickisch et al., 1989). Tato metoda závisí na proměně vodou rozpustné tetrazoliové soli (MTT) v nachově zbarvenou formazanovou sraženinu. Reakce vyvolaná enzymy dehydrogenázy probíhá pouze v živých buňkách. Zkoušky byly prováděny na 96 sklíčcích pro mikrokultury. Bylo použito 104 živých nádorových buněk na sklíčko, po 4 h inkubační době 20 μg MTT7100, μ l celkový střední objem. Krystaly formazanu se rozpustily v DMSO a sklíčka se ihned měřila na čtečce mikrokultur při 540 nm.

Výsledky. Růst inhibičních účinků zkoumaných sloučenin l, 2, 3 a 4, rovnice 7, pro různé buněčné výstelky lidských nádorových buněk a normální buněčné výstelky je zobrazen v tabulkách I, II, III a IV.

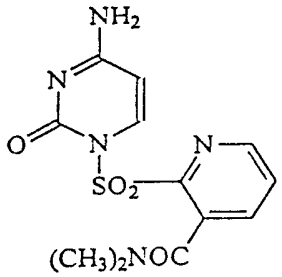
14.05.99



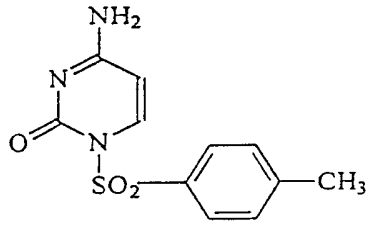
1



2



3



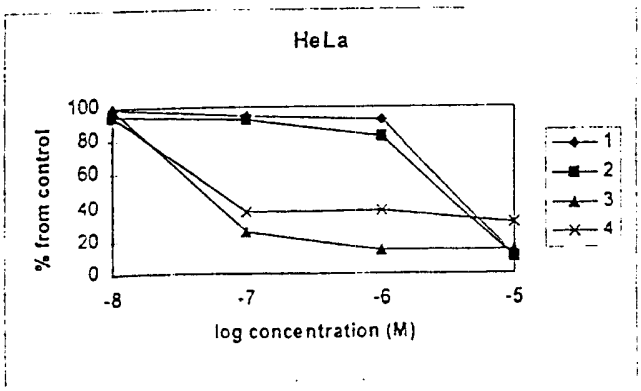
4

Rovnice 7

Na buňkách HeLa (lidských rakovinných buněk děložního čípku) se zjistil velice silný inhibiční účinek pro látky 1, 2, 3 a 4 při koncentraci 10^{-5} M. Tato koncentrace zpomalila buněčný růst o 85% (Tabulka I).

TABULKA I

HeLa	Log koncentrace (M)			
látka	-8	-7	-6	-5
1.	98.7	94.5	92.3	11.2
2.	94.5	92.4	82.2	10.3
3.	98.9	25.5	14.8	14.8
4.	94.5	37.4	38.3	30.5



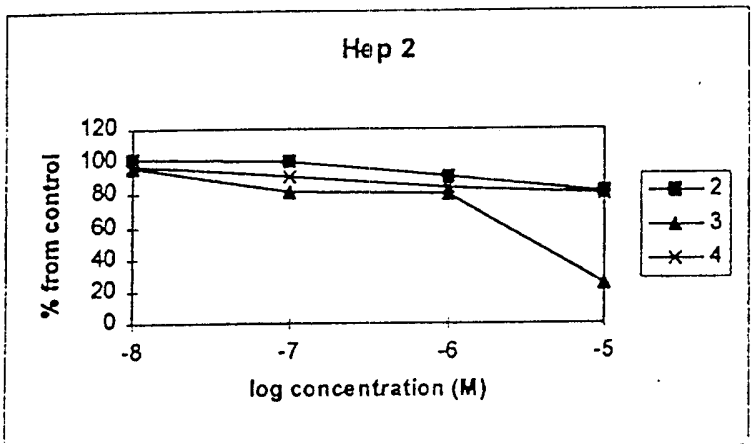
14.05.99

Legenda: % from control = % z kontrol. vzorku, log concentration = logaritmus koncentrace

Nejvýraznější růst inhibičních účinků na Hep 2 (rakovinné buňky hrtanu) byl pozorován u látky 3, při koncentrace 10^{-5} M. Tato koncentrace zpomalila růst o 80%. Látky 1, 2 a 4 prokázaly méně výrazný inhibiční účinek, o 20%, při koncentraci 10^{-5} M (Tabulka 2).

TABULKA II

Hep 2	Log koncentrace (M)			
látka	-8	-7	-6	-5
1.	-	-	-	-
2.	101.3	100.2	90.4	81.3
3.	95.9	81.4	80.3	25.4
4.	97.7	91.5	84.3	80.7



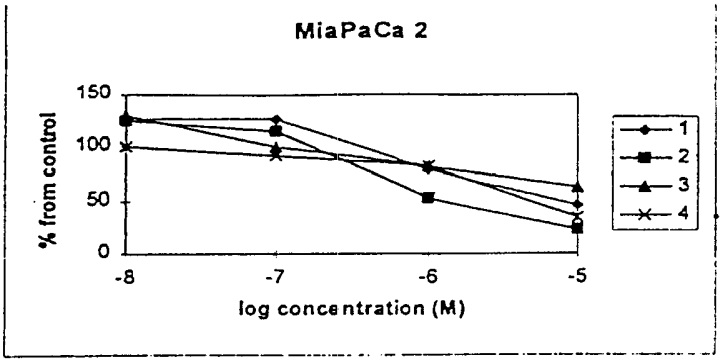
Legenda: % from control = % z kontrol. vzorku, log concentration = logaritmus koncentrace

Na MiaPaCa 2 (rakovinné buňky slinivky břišní) byl zpomalující-inhibiční účinek na buňkách zjištěn při koncentraci 10^{-5} M. Látka 1 zpomalila růst buněk o 55%, látka 2 o 80%, látka 3 o 40% a látka 4 o 65% (Tabulka III).

TABULKA III

MiaPaCa 2	Log koncentrace (M)			
látka	-8	-7	-6	-5
1.	127.0	127.1	79.2	45.4
2.	126.0	114.6	52.1	23.1
3.	130.4	101.3	82.5	62.3
4.	101.0	91.5	82.5	35.2

14.05.99



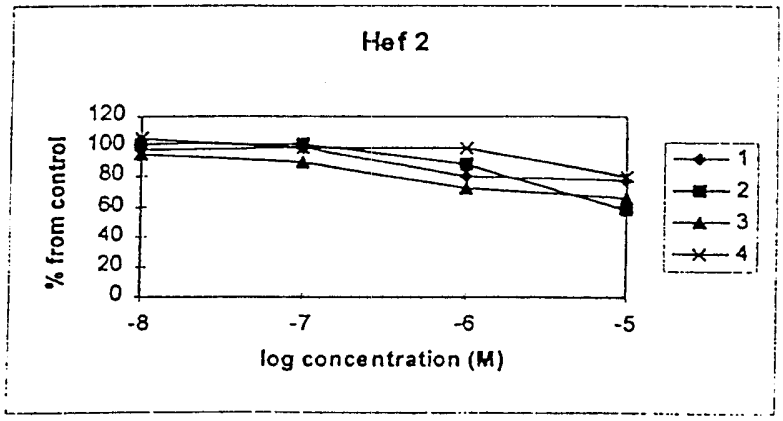
21

Legenda: % from control = % z kontrol. vzorku, log concentration = logaritmus koncentrace

Zpomalující účinky zkoušených sulfonylových derivátů na běžné lidské buňky jsou slabé v porovnání s rakovinovým buňkami. Koncentrace 10^{-5} M všech zkoušených látek zpomaluje růst buněk o více než 50% u nádorových buněk (MiaPaCa 2, Hela), ale účinek na normální řady buněk byl menší než 40% (Tabulka IV).

TABULKA IV

Hef 2	Log koncentrace (M)			
látka	-8	-7	-6	-5
1.	98.0	98.4	80.4	77.7
2.	102.0	101.8	89.0	58.3
3.	95.2	89.3	71.9	65.4
4.	105.0	99.2	98.4	80.3



Legenda: % from control = % z kontrol. vzorku, log concentration = logaritmus koncentrace

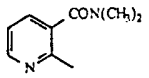
Nejvýraznější účinek proti zhoubnému bujení byl u zkoumaných sulfonylových derivátů (1, 2,3 a 4) získán u koncentrace 10^{-5} M. Inhibiční účinek zkoumaných

14.05.99

sulfonylureových derivátů byl výrazně nižší na normálních lidských vazivových buňkách v porovnání s k rakovinovým buňkám. Například látka 1 vykázala téměř 90% zpomalení u HeLa buněk a pouze 20% u Hef 2 buněk. Látka 3 vykázala 75% zpomalující účinek na Hep2 a pouze 35% růst zpomalující účinek na Hef 2. Rovněž sloučenina 4 zpomalila růst o 70% u HeLa a MiaPaCa 2 buněk a pouze o 20% u Hef 2.

Průmyslová využitelnost

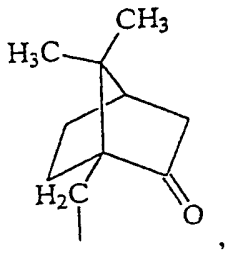
Tento vynález se využije při procesu výroby (přípravy) N-1 sulfonylových a N-1, NH-4 sulfonylových derivátů báze jádra pyrimidinu (uracilu a cytosinu) podle vynálezu a jejich modifikací dle obecných rovnic I, II, III, IV, V a VI. Látky 1, 2, 3 a 4 představené rovnicí 7 (sloučeniny obecné formule I: 1 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = H), 2 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = Br), a sloučeniny obecného vzorce II: 3 (R_1 =

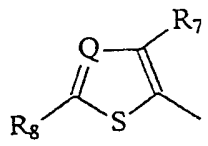


X = O, Y = H), a 4 (R_1 = - SO_2-C_6H_5 - p-CH_3, X = O, Y = H), vykazují in vitro protirakovinový účinek. Sloučeniny předvedené v tomto vynálezu jsou předmětem pro rozvoj protirakovinových léků.

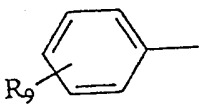
Patentové nároky

1. Sloučeniny obecného vzorce I, kde :
X = O,S;
Y = H, F, Cl, Br, I, C1-C5 alkyl, NO2, NH2, substituovaný alkynyl (C=CR4; R4 = H, Si(CH3)3, C1- C3 alkyl, halogen, CO-alkyl); substituovaný alkenyl (CH= CR5; R5 = H, F, Cl, Br, I, C1-C3 alkyl, CN, COCH3, CO2CH3);
R1 = SO2-R6;
R6 = C1- C3 (rozvětvený) alkyl , Č1- C3 (rozvětvený) haloalkyl, C1- C3 alkyl substituovaný C1-C3 (halo)alkoxy skupinou, C2-acyl,

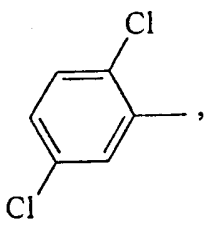


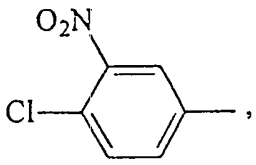


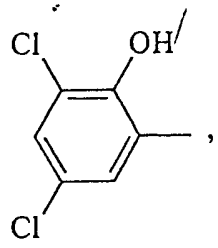
(Q = C,N; R_7 = H, CH_3; R_8 = H, $NHCOCH_3$),

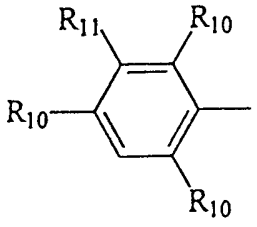


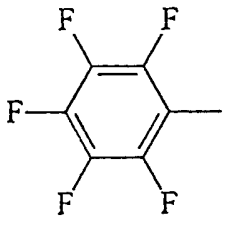
(R_9 = F_5; *p*-H, F, Cl, Br, I, CH_3, OCH_3, -N=N-C_6H_4-*p*-$N(CH_3)_2$, -C_6H_4-*p*-SO_2Cl, NO_2; *o*-NO_2; *m*-NO_2, CF_3, OCF_3),



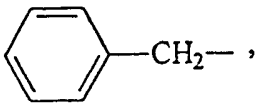




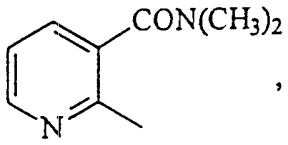




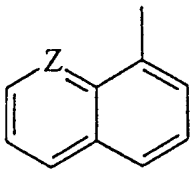
(R_{10} = CH_3 and R_{11}= H, SO_2Cl;
R_{10} = $CH(CH_3)_2$ and R_{11} = H),



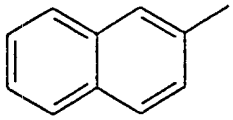
,



,



(Z = N,C),


;

2. Sloučeniny obecného vzorce II, kde:
X = jak v I;
Y = jak v I;
R1 = R2 = H, SO2-R6; (R6 = jak v I)
R1 ≠ R2 kombinace - SO2-R6 (R6 = jak v I)
R1 = SO2-R6 je li R2 = H;

3. Sloučeniny obecného vzorce III, kde:
X = O, S, N;
Y = jak v I;
R1 = jak v I;
R3 = CH3, C2H5 ;

4. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde:
X = jak v I;
R1 = jak I;
R4 = jak v I se substituovaným alkynylem;

5. Sloučeniny obecného vzorce V, kde:
X = jak v I;
R1 = jak I;
R4 = jak v I se substituovaným alkynylem;

6. Sloučeniny obecného vzorce VI, kde:
X = jak v I;
Y = H, alkyl;
R1 = jak I;
Z = C, N.

7. Sloučenina podle nároku l, 1-Methansulfonyluracil (1-metanesulfonylpyrimidin- 2,4(3H)-dion).

8. Sloučenina podle nároku 1, 1- p-toluensulfonyluracil (1- p-toluensulfonylpyrimidin- 2,4(3H)-dion).

9. Sloučenina podle nároku 1, 1-(2-sulfonyl-3-N,N-dimethylaminocarbonylpiridin)uracil 1-(2-sulfonyl-3-N,N dimethylaminocarbonylpiridin)pyrimidin-2,4(3H)-dion).

10. Sloučenina podle nároku 1, 5-bromo-1 p-toluensulfonyluracil (5-bromo-1 p-toluensulfonylpyrimidin-2,4(3H)-dion).

11. Sloučenina podle nároku l, 5-bromo-1-methansulfonyluracil (5-bromo-1-methansulfonylpyrimidin-2,4(3H)-dion).

12. Sloučenina podle nároku l, 5-jodo-1-metansulfonyluracil (5-jodo-1-methansulfonylpyrimidin-2,4(3H)-dion).

13. Sloučenina podle nároku 1, 5-jodo-1- p-toluensulfonyluracil (5-jodo-1-1- p-toluensulfonylpyrimidin-2,4(3H)-dion).

14. Sloučenina podle nároku 2, 1- p-toluensulfonylcytosin (4-amino-1- p-toluensulfonylpyrimidin- 2-on).

15. Sloučenina podle nároku 2, 1,4-N- Di- p-toluensulfonylcytosin (4-N- p-toluensulfonylamino-1- p-toluensulfonylpyrimidin-2-on).

16. Sloučenina podle nároku 2, 1-(2-sulfonyl-3-N,N dimethylaminocarbonylpiridin)cytosin 1-(2-sulfonyl-3-N,N- dimethylaminocarbonylpiridin) pyrimidin-2-on).

17. Sloučenina podle nároku 2, 1-methansulfonylcytosin (4-amino-1-methansulfonylpyrimidin-2-on).

18. Sloučenina podle nároku 2, 4-N - methansulfonylcytosin(4-N-methansulfonylaminopyrimidin-2(1 H)-on).

19. Sloučenina podle nároku 2, 1,4-N - dimethansulfonylcytosin (4-N methansulfonyl-1-methansulfonylpyrimidin-2-on).

20. Sloučenina podle nároku 2, 4-N - methansulfonyl-I p-toluensulfonylcytosin (4-N - methansulfonylamino-1- p-toluensulfonylpyrimidin-2-on).

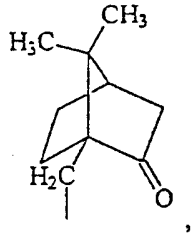
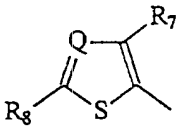
21. Sloučenina podle nároku 2, 1-methansulfonyl-4-N p-toluensulfonylcytosin (1-methansulfonyl-4-N- p-toluensulfonylaminopyrimidin-2-on).

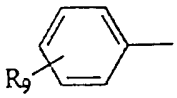
22. Sloučenina podle nároku 2, 5-bromo-1 p-toluensulfonylcytosin (4-amino-5-bromo-1 p-toluensulfonylpyrimidin-2-on).

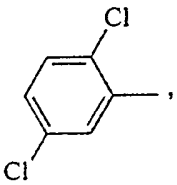
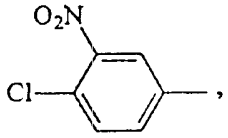
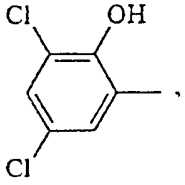
14.05.99

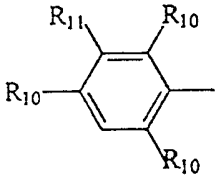
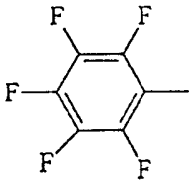
23. Sloučenina podle nároku 2, 5-jodo-1 p-toluensulfonylcytosin (4-amino-5-jodo-1 - p-toluensulfonylpyrimidin-2-on).

24. Způsob přípravy derivátů sulfonyl pyrimidinu obecného vzorce I, dle nároku 1, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu; R1=C1-C3 (rozvětvený) alkyl, C1-C3 haloalkyl, C1-C3 alkyl substituovaný s C1-C3 (halo)alkoxy skupinou, C2-acyl,

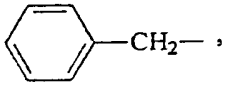
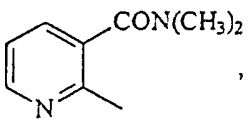

,

(Q = C,N; R_7 = H, CH_3; R_8 = H, $NHCOCH_3$),

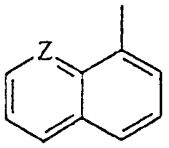
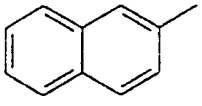

(R_9 = ; *p*-H, F, Cl, Br, I, CH_3, OCH_3, -N=N-C_6H_4-*p*-$N(CH_3)_2$, -C_6H_4-*p*-SO_2Cl, NO_2; *o*-NO_2; *m*-NO_2, CF_3, OCF_3),


,

,

,


,

,

R_{10} = CH_3 and R_{11} = H, SO_2Cl
R_{10} = $CH(CH_3)_2$ and R_{11} = H


,

,


(Z = N,C),

;

1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

25. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce II, dle nároku 2, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24 a H;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

26. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce III, dle nároku 3, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24 ;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

27. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce IV, dle nároku 4, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

28. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce V, dle nároku 5, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

29. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce VI, dle nároku 6, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s řádně aktivovanými deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v organickém rozpouštědlu, 0,5 - 24 hodin, 20 – 80°C.

30. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce I, dle nároku 1, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

31. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce II, dle nároku 2, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

32. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce III, dle nároku 3, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

33. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce IV, dle nároku 4, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

34. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce V, dle nároku 5, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

35. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce VI, dle nároku 6, reakcí sulfonylchloridů R1-S02C1 s deriváty nukleového jádra pyrimidinu;
R1= jak v nároku 24;
1,2 – 2,0 ekvivalenty v pyrimidinu, 1- 48 hodin, 20°C.

36. Způsob přípravy derivátů sulfonylpyrimidinu obecného vzorce I, II, III, IV, V a VI, dle nároků 1 - 35, přičemž některé z nich mají protirakovinové účinky.