



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 170884

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 405/04, 405/14, 409/14,
C 07 H 19/06

Styret for det industrielle rettsvern

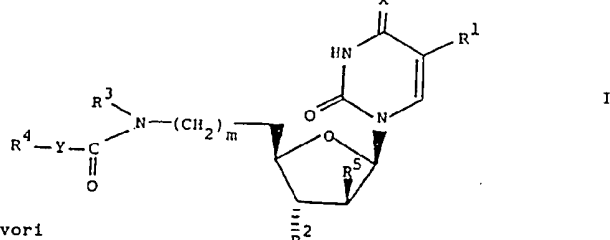
(21) Søknadsnr	872961	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	15.07.87	(85) Videreføringssdag	
(24) Løpedag	15.07.87	(30) Prioritet	18.08.86, GB, 8620070
(41) Alm. tilgj.	19.02.88		14.05.87, GB, 8711336
(44) Utlegningsdato	14.09.92		

(71) Patentsøker	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Robert Wilson Lambert, Welwyn, Hertfordshire, England, GB Joseph Armstrong Martin, Harpenden, Hertfordshire, England, GB Gareth John Thomas, Welwyn, Hertfordshire, England, GB
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyrimidinderivater

(56) **Anførte publikasjoner** J. Med. Chem. 1984, vol. 27, s. 680-684, J. Med. Chem. 1986, vol. 29, s. 1052-1056, Chem. Abs. vol. 98 (1983), nr. 137209t.

(57) **Sammendrag** Terapeutiske aktive forbindelser med den generelle formel



hvor

R¹ betyr halogen, C₁₋₄-Alkyl, halo-(C₁₋₄-alkyl) eller C₂₋₄-alkanoyl;

R² betyr hydrogen, hydroksey, C₁₋₄-Alkoksey, C₁₋₄-Alkyltio eller fenyl-(C₁₋₄-alkoksey), eller hvis X er oksygen også acyloksy;

R³ betyr hydrogen eller C₁₋₄-Alkyl;

R⁴ betyr en karbocyklisk eller heterocyklisk gruppe;

R⁵ betyr hydrogen eller fluor;

m betyr 0, 1 eller 2;

X betyr oksygen eller NH;

Y betyr en binding, -CH=CH-, -C=C- eller en gruppe med formel

(Z)_n-A-

(a)

hvor A betyr C₁₋₈-Alkylengruppe som kan være substituert med en eller to fenylgrupper,

Z betyr oksygen, svovel, SO eller SO₂ og n betyr 0 eller 1, med den forutsetning at R¹ er forskjellig fra jod når

R² betyr hydroksey eller benzoyloksy, R³ betyr hydrogen,

R⁴ betyr usubstituert fenyl, R⁵ betyr hydrogen, m betyr

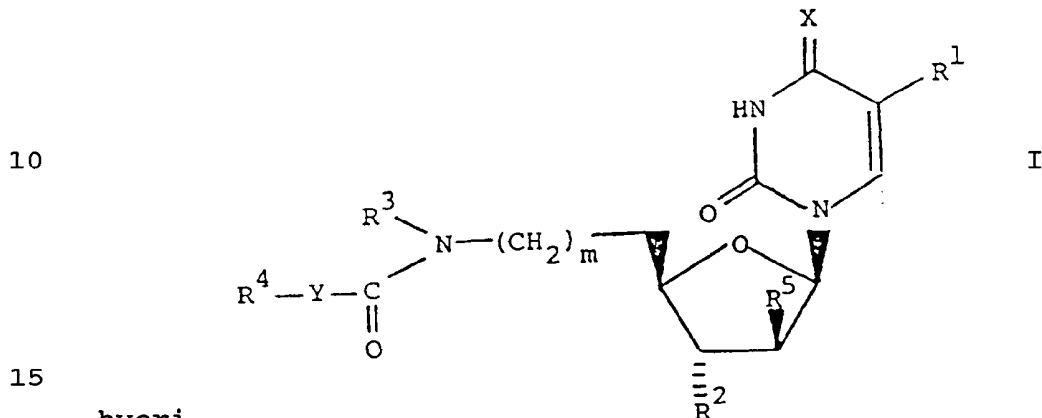
0, X betyr oksygen og Y er en direkte binding,

og deres tautomere.

Fremgangsmåten ved fremstilling derav er beskrevet.

Føreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyrimidinderivater.

5 Pyrimidinderivatene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er forbindelser med den generelle formel



hvor

R¹ betyr halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-(C₁₋₄-alkyl) eller C₂₋₄-alkanoyl;

20 R² betyr hydrogen, hydroksey, C₁₋₄-alkoksey, C₁₋₄-alkyltio, fenyl-(C₁₋₄-alkoksey) eller C₂₋₄-alkanoyl-oksey;

R³ betyr hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

25 R⁴ betyr en karbocyklisk gruppe valgt fra gruppen som består av 2-bifenyl, 4-bifenyl, 3-klor-4-bifenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, syklopentyl, sykloheksyl, adamantyl, indanyl, fluorenyl og fenyl som kan være substituert med en eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksey, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksey, trifluormetyl, fenyl, C₁₋₄-alkylfenyl, halogenfenyl, nitro, amino, C₂₋₄-alkanoylamino, benzyloxy og o-fosfat, eller betyr en heterocyklisk gruppe valgt fra gruppen som består av

30 2-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-benzofuranyl, 2,3-dihydro-2-benzofuranyl, 2-benzotienyl, 2-kinolyl og 2-benzopyranyl;

R⁵ betyr hydrogen eller fluor;

m betyr 0, 1 eller 2;

X betyr oksygen;

Y betyr en direkte binding, $-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{C}=\text{C}-$ eller en gruppe med formel



5

hvor A betyr en C_{1-8} -alkylengruppe som kan være substituert med en eller to fenylgrupper,

Z betyr oksygen, svovel, SO eller SO_2 og n betyr 0

eller 1, med den forutsetning at R^1 er forskjellig

10 fra jod når R^2 betyr hydroksy eller benzoyloksy, R^3

betyr hydrogen, R^4 betyr usubstituert fenyl, R^5

betyr hydrogen, m betyr 0, X betyr oksygen og Y er en direkte binding,

og deres tautomere.

15

Det her anvendte uttrykk " C_{1-4} -alkyl" betyr alene eller i kombinasjon rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper som metyl, etyl, propyl, isopropyl eller t-Butyl. Eksempler på "halogen- $(\text{C}_{1-4}$ -alkylgrupper)" er trifluormetyl og 2-

20 kloretyl. Eksempler på " C_{1-4} -alkyltiogruupper" er metyltio og etyltio. Eksempler på " C_{1-4} -alkoksygrupper" er metoksy og etoksy. Eksempler på " C_{2-4} -alkanoylgrupper" er acetyl,

propionyl og butyryl. Benzoyloksy kan nevnes som et eksempel

på en fenyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkoksygruppe).

25

Eksempler på " C_{1-8} -alkylengruupper" er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -

$\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

30 Alt etter betydningen av A i formel I kan forbindelsene,

fremstilt i henhold til oppfinnelsen, foreligge som

diastereomere, og fremstillingen er disse er likeledes er gjenstand for oppfinnelsen.

35

I formel I ovenfor er R^1 fortrinnsvis C_{1-4} -alkyl, særlig

etyl eller propyl. R^2 er fortrinnsvis hydroksy, R^3 er

fortrinnsvis hydrogen, R^4 er fortrinnsvis fenyl som kan være substituert med en eller flere av substituentene fra gruppen

halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, trifluormetyl, fenyl og nitro. m er fortrinnsvis 0, og Y er fortrinnsvis en gruppe (a).

- 5 Særlig foretrukne forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse er de hvori R¹ betyr etyl, R² betyr hydroksy, R³ betyr hydrogen, R⁴ betyr 2-bromfenyl, 2,6-diklorfenyl eller 4-bifenylyl, m er lik 0, X betyr oksygen og Y er en gruppe med formel (a) i hvilken A betyr -CH₂- eller -CH(CH₃)- og n er like 0. Andre foretrukne forbindelser i henhold til oppfinnelsen er de hvori R¹ betyr etyl eller propyl, R² betyr hydroksy, R³ betyr hydrogen, R⁴ betyr 2-bifenylyl, 2,4-diklorfenyl, 2,4,5-triklorfenyl, 4-klor-2-nitrofenyl eller 2,4-diklor-5-metoksyfenyl, m er lik 0, X betyr 15 oksygen, Y betyr en gruppe med formel (a) hvori A betyr -CH(CH₃)- eller -CH(Fenyl)-, Z betyr oksygen og n er lik 1.

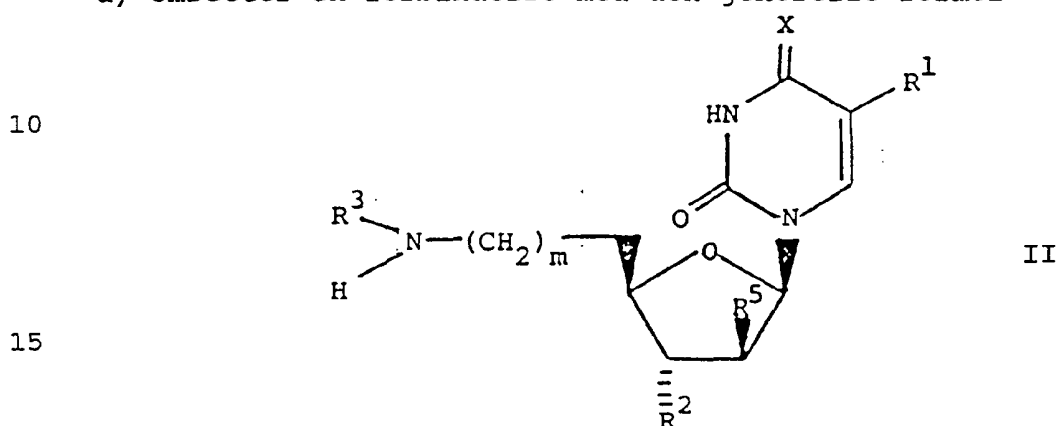
Særlig foretrukne forbindelser i henhold til oppfinnelsen er:

- 20 5'-[2-(2-Bromfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
25 5'-[2-(4-bifenylyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-fenylfenoksy)-propionamido]uridin,
1-[5-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2,5-dideoksy-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl]-5-etyluracil,
30 5'-[2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
5'-[2(RS)-(4-klor-2-nitrofenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
35 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-2-fenylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
5'-[2(RS)-(2,4-diklor-5-metoksyfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin og

5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideokso-5-propyluridin.

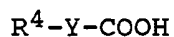
Forbindelsene med formel I og deres tautomere kan i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved at man

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m og X har de ovenfor anførte betydninger eller en tautomer derav, med et reaktivt derivat av en syre med den generelle formel

20



III

hvor R^4 og Y har de ovenfor oppførte betydninger, og

25 i) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med formel I eller en tautomer derav, hvor X betyr oksygen, R^2 betyr acyloksy, acylerer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvor X er oksygen og R^2 er hydrokso, eller

30

ii) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvor X betyr oksygen og R^2 betyr hydrokso, deacylerer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvor X betyr oksygen og R^2 betyr acyloksy, eller

35

iii) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med

formel I eller en tautomer derav hvori Y er en gruppe med formel (a), Z betyr SO eller SO₂ og n er 1, oksyderer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori Y er en gruppe med formel (a), Z betyr svovel og n er 1, eller

5

iv) hvis ønsket, omdanner funksjonelt en i R⁴ foreliggende reaktiv substituent, dvs. reduserer katalytisk en nitrogruppe til en aminogruppe, acylerer en aminogruppe til en acylaminogruppe, omvandler en benzyloksygruppe til en hydroksygruppe ved debenzylering ved hjelp av katalytisk hydrering, eller omvandler en hydroksygruppe til et o-fosfat ved behandling med dibenzylfosforylchlorid og påfølgende debenzylering ved katalytisk hydrering.

10

15 Det reaktive derivat av en syre med formel III kan være et hvert konversjonelt reaktivt derivat, eksempelvis et syrehalogenid, syreanhydrid eller et reaktivt derivat som dannes ved aktivering av syren med de cyklohexylkarbodiimid eller et lignende aktiverende reagens. Fortrinnsvis anvendes syre-

20 halogenider, særlig syreklorider som reaktive derivater.

20

Omsetningen i henhold til fremgangsmåtevariant a) kan gjennomføres på i og for seg kjent måte. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær eller i fravær av et inært organisk

25 løsningsmiddel. Når det anvendes et slikt løsningsmiddel, er dette hensiktsmessig en eter som dietyleter eller en aromatisk hydrokarbon som benzen.

25

Omsetningen gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av en

30 uorganisk base som et alkalimetallhydroksyd (f.eks. natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd) eller en tertsær organisk base (f.eks. pyridin). Hensiktsmessig gjennomføres reaksjonen med temperaturer mellom ca. 0°C og romtemperatur.

30

35 Acyleringen i henhold til fremgangsmåte variant i) kan likeledes gjennomføres på i og for seg kjent måte, eksempelvis under anvendelse av et egnet reaktivt derivat av en

35

syre, som et syrehalogenid, f.eks. syrekloridet eller et syreanhydrid. Hensiktsmessig gjennomføres acyleringen i nærvær av en base, f.eks. en tertiær organisk base som pyridin eller 4-dimetylaminopyridin og ved temperaturer mellom ca. 0°C og romtemperatur.

Deacyleringen i henhold til fremgangsmåte variant ii) kan likeledes gjennomføres på i og for seg kjent måte eksempelvis under anvendelse av en alkoholisk ammoniakk-oppløsning, f.eks. metanolisk ammoniakk-oppløsning ved f.eks. romtemperatur.

Oksydasjonen i henhold til fremgangsmåte variant iii) kan likeledes gjennomføres på i og for seg kjent måte. Eksempelvis kan oksydasjonen gjennomføres ved hjelp av en organisk persyre som pereddiksyre, perbenzoesyre, m-klorperbenzoesyre eller pertalsyre, hensiktsmessig i et egnet løsningsmiddel som en halogenert hydrokarbon, f.eks. kloroform eller en alkankarboksylsyre, f.eks. eddiksyre over temperaturer mellom omtrent 0°C og romtemperatur. Hvis det anvendes pereddiksyre for oksydasjonen, fremstilles denne hensiktsmessig in situ fra iseddik og hydrogenperoksyd. Når det anvendes en ekvivalent av en organisk persyre erholder man en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori Z utgjør -SO-, mens anvendelsen av to ekvivalenter av en organisk gruppe persyre fører til forbindelser med formel I eller tautomer derav i hvilke Z er -SO₂-.

I henhold til fremgangsmåte variant iv) kan en reaktiv substituent i R⁴ omdannes funksjonelt. Slike omdannelser kan gjennomføres i henhold til kjente fremgangsmåter. Hvis f.eks. R⁴ inneholder en nitrogruppe, kan denne reduseres katalytisk til en aminogruppe. Hvis R⁴ inneholder en amino- gruppe kan denne acyleres til en acylaminogruppe. Hvis R⁴ inneholder en benzyloksygruppe, kan denne omdannes til en hydroksygruppe ved debenzylering ved hjelp av katalytisk hydrogenering. Hvis R⁴ inneholder en hydroksygruppe, kan

denne omdannes i et O-fosfat ved behandling med debenzylfosforylchlorid og etterfølgende debenzylering ved katalytisk hydrogenering.

5 Utgangsmaterialene som anvendes i fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er kjente forbindelser eller analoger til kjente forbindelser som kan fremstilles på lignende måte som de kjente forbindelser. Videre inneholder visse av de etterfølgende eksempler detaljerte informasjon over fremstilling
10 av de tilsvarende utgangsmaterialer.

Forbindelsene med formel I og deres tautomere er aktive mot virus og kan anvendes for kontrollering eller forebyggelse av virus-infeksjoner, eksempelvis virus Herpes simplex-
15 infeksjoner.

In vitro-aktiviteten til forbindelsene med formel I og deres tautomere ved hemming av Herpes simplex-virus Type 2 (HSV-2)-tymidinkinase kan vises ved hjelp av følgende forsøks-
20 fremgangsmåte:

I dette forsøk inneholder en forsøksblanding 50 mM Tris-HCl, pH 8, 5 mM magnesiumklorid, 5 mM ATP, 0,3 μM ^3H -Tymidin (50 Ci/mMol), på egnet måte fortynnet tymidinkinase-ekstrakt og
25 forskjellige konsentrasjoner av forbindelser med formel I eller tautomere derav i et samlet volume på 100 μl . Forsøksoppløsningen inkuberes til 30 minutter ved 37°C og reaksjonen avsluttes ved neddykking i kokende vann i 2 minutter. Av hver forsøksoppløsning tørkes deretter 85 μl på cellulose-
30 papirskiver og det ufosforylerte ^3H -tymidin fjernes ved vasking i 4 mM ammoniumformiat. Radioaktiviteten som forblir bundet på skivene måles deretter ved scintillasjonsspektrometri. Graden av hemning ved hver konsentrasjon av forbindelsen med formel I uttrykkes som % av kontroll-reaksjonen
35 (100 %) etter at en målt blindverdi er trukket fra, hvilket utgjør den mengde radioaktivitet som bindes til skivene i et forsøk med varme-inaktiverede enzymer. IC_{50} -verdien, nemlig

den konsentrasjon av forbindelsen med formel I eller dennes tautomer, som hemmer enzym-aktiviteten 50 % beregnes deretter. Resultatene som ble oppnådd med representative forbindelser med formel I er oppført i den følgende tabell:

5

Tabell

	Forbindelse med formel I	IC ₅₀ (µM)
10	A	0,02
	B	0,003
	C	0,0037
	D	0,07
	E	0,005
15	F	0,004
	G	0,0013
	H	0,0027
	I	0,0047
	J	0,0012
20	K	0,0035

Forbindelse A: 5'-[2-(2-Bromfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin.

25 Forbindelse B: 5'-[2-(2,6-Diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin.

Forbindelse C: 5'-[2(RS)-(2,4-Diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin.

30 Forbindelse D: 5'-[2-(4-Bifenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin.

Forbindelse E: 2',5'-Dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-fenylfenoksy)propionamido]uridin.

35 Forbindelse F: 1-[5-2(RS)-(2,4-Diklorfenoksy)propionamido]-2,5-dideoksy-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl]-5-etylluracil.

Forbindelse G: 5'-[2(RS)-(2,4,5-Triklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin.

Forbindelse H: 5'-[2(RS)-(4-Klor-2-nitrofenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin.

Forbindelse I: 5'-[2(RS)-(2,4-Diklorfenoksy)-2-fenylacetamido]-2',5'-deoksy-5-etyluridin.

5 Forbindelse J: 5'-[2(RS)-(2,4-Diklor-5-metoksyfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin.

Forbindelse K: 5'-[2(RS)-(2,4-Diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-propyluridin.

10 Fysiologiske data for komplettering av tabellen og for å underbygge de krevde substituenten i formel I er angitt nedenfor. Foreliggende forbindelser er overlegne sammenlignet med de nærmest beslektede 5'-amido-2',5'-dideoksy-5-joduridinderivater fra Antiviral Research 2, 1982, 319 (jfr. 15 Chem. Abs. 98, 1983, 137209t). Dette fremgår klart av f.eks. sammenligningen mellom IC₅₀-verdiene i tabellen og nedestående data på den ene side, og på den annen side den 20 erholdte IC₅₀-verdi på 3,5 µM i samme test for forbindelse 22 på side 326 i ovennevnte artikkel.

Fysiologiske data

	<u>Forbindelse fra eksempel</u>	<u>IC₅₀ (µM)</u>
	3A	0,003
	3Ba	0,008
5	3Bc	0,07
	3Bd	0,02
	3Bf	0,045
	3Bg	0,13
	3Bh	0,015
10	3Bj	0,07
	3Bl	0,3
	4A	0,41
	4Bd	0,012
	4Be	0,002
15	4Bf	0,004
	5A	0,12
	5Ba	0,11
	6A	0,014
	7A	0,034
20	8	0,08
	9	0,16
	11	0,4
	12a	0,82
	12b	2,2
25	12d	1,8
	13	0,018
	14	0,056
	17	0,13
	18a	1,2
30	18Ba	0,2
	18Bb	0,8
	18Bc	0,2
	18Bd	0,9
	18Be	0,89
35	18Bf	0,6
	19A	0,17
	19Ba	0,1

	<u>Forbindelse fra eksempel</u>	<u>IC₅₀ (µM)</u>
	19Bb	0,77
	21	0,7
	24C	0,036
5	25	0,02
	26A	0,07
	26Ba	0,4
	26Bc	0,84
	28	0,23
10	29	0,054
	30A	0,004
	30B2	0,064
	30B4	0,21
	30B6	0,27
15	30B7	0,17
	30B8	0,28
	30B9	0,29
	30B10	0,01
	30B11	0,051
20		

Forbindelsene med formel I og deres tautomere kan anvendes som medikamenter i form av farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser sammen med en akseptabel farmasøytisk bærer. Bærerne kan være organiske eller uorganiske materialer som er egnet for enteral, f.eks. oral eller parenteral administrering. Eksempler på slike bærere er vann, gelantin, gummi arabicum, laktose, stivelse, magnesium-stearat, talkum, vegetabiliske oljer, polyalkylen-glykoler og vaselin. De farmasøytiske preparater kan også foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragees, suppositorer eller kapsler eller i flytende form, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner: De kan underkastes vanlig farmasøytiske arbeidstrinn, f.eks. sterilisering og/eller inneholde hjelpestoffer, f.eks. konserveringsstabiliserings-, fuktmidler eller emuleringsmidler, salter for forandringer av det osmotiske trykk eller buffere. De kan også inneholde andre terapeutiske verdifulle substanser.

Forbindelsen med formel I og deres tautomere kan administreres til voksne i daglig dosering på ca. 1-1000 mg, fortrinnsvis ca. 5-500 mg. Den daglige dose kan administreres i en enkelt dose eller i del-doser. Det ovenfor nevnte doseringsområde er kun nevnt som et eksempel og kan varieres oppover og nedover avhengig av faktorer som de enkelte forbindelser, administreringsmåten, styrken av sykdommen som skal behandles og pasientens tilstand.

Eksempel 1

A) En oppløsning av 219 mg 4-brombenzoylchlorid i 5 ml dietyleter ble tilsatt en oppløsning av 241 mg, 5'-amino-5'-deoksytymidin i 4 ml 0,025 M natriumhydroksy-oppløsning og blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter. Blandingen ble filtrert, faststoffet ble vasket med 10 ml vann og 4ml dietyleter og omkrystallisert fra etanol. Man erholder 195 mg 5'-(4-brombenzamido)-5'-deoksytymidin med smeltepunkt 250,5-252°C.

B) På analog måte ble det fremstilt:

a) fra 4-nitrobenzoylchlorid og 5'-amino-5'-deoksytymidin fikk man 5'-deoksy-5'-(4-nitrobenzamido)tymidin, smeltepunkt 230°C.

b) fra benzoylchlorid og 5'-amino-5'-deoksytymidin fikk man 5'-benzamido-5'-deoksytymidin, smeltepunkt 234-235°C.

c) fra 2-fluorbenzoylchlorid og 5'-amino-5'-deoksytymidin fikk man 5'-Deoksy-5'-(2-fluorbenzamido)tymidin, smeltepunkt 228-228,5°C; og

d) fra 2-nitrobenzoylchlorid og 5'-amino-5'-deoksytymidin fikk man 5'-Deoksy-5'-(2-nitrobenzamido)tymidin, smeltepunkt 190-191°C.

Eksempel 2

5 A) 140 mg benzoylchlorid ble tilsatt en oppløsning av 255 mg
5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 3 ml, 0,33 M natrium-
hydrosidoppløsning. Blandingen ble ristet kraftig i 5
minutter, filtrert og faststoffet ble vasket med 5 ml vann
og 5 ml dietyleter. Etter omkrystallisering i etanol ble det
10 beholdt 140 mg 5'-benzamido-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med
smeltepunkt 246-247°C.

B) På analog måte ble det fremstilt:

- 15 a) fra 2-fluorbenzoylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-
5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2-
fluorbenzamido)uridin, smeltepunkt 216-216,5°C;
- 20 b) fra 2-brombenzoylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-
5-etyluridin fikk man 5'-(2-brombenzamido)-2',5'-
dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 237-238°C;
- 25 c) fra 4-nitrobenzoylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-
5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(4-
nitrobenzamido)uridin, smeltepunkt 250-250,5°C; og
- 30 d) fra 2-trifluormetylbenzoylchlorid og 5'-amino-2',5'-
dideoksy-5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-
etyl-5'-(2-trifluormetylbenzamido)uridin, smeltepunkt
262-264°C.

Eksempel 3

15 A) En oppløsning av 1,12 g (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid i
15 ml dietyleter ble tilsatt en oppløsning av 1,275 g 5'-
35 amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 15 ml 0,33M natrium-
hydroksydoppløsning. Blandingen ble ristet kraftig i 10
minutter og deretter filtrert. Faststoffet ble vasket med

150 ml vann, 20 ml etanol og 40 ml etyleter og omkrystallisert av 2,5 liter etanol. Man erholdt 1,53 g 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 296-197°C.

5

B) På analog måte ble det fremstilt:

a) fra (2,6-dimetylfenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

10 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-[2-(2,6-dimetylfenyl)acetamido]-uridin, smeltepunkt 282°C;

b) fra 2(RS)-(2-bromfenyl)propionchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

15 5'-[2(RS)-(2-bromfenyl)propionamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin, smeltepunkt 236-236,5°C;

c) fra 4-bifenylacetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

20 5'-[2-(4-bifenyl)acetamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin, smeltepunkt 244°C;

d) fra (2-klor-3-nitrofenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

25 5'-[2-(2-klor-3-nitrofenyl)acetamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin, smeltepunkt 240-241,5°C;

e) fra 2(RS)-(2,6-diklorfenyl)propionchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

30 5'-[2(RS)-(2,6-diklorfenyl)propionamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin, smeltepunkt 193-194°C;

f) fra (3,5-dimetylfenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin fikk man

35 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-[2-(3,5-dimetylfenyl)acetamido]-uridin, smeltepunkt 234-236°C;

h) fra (2,3,5,6-tetrametylfenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)-acetamido]uridin, smeltepunkt 288°C;

5

i) fra (2-bromfenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin fikk man 5'-[2-(2-bromfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 247-248°C;

10

j) fra (2-metoksyfenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(2-metoksyfenyl)acetamido]-uridin, smeltepunkt 222-224°C;

15

k) fra (2-nitrofenyl)acetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(2-nitrofenyl)acetamido]-uridin, smeltepunkt 240-241°C;

20

l) fra fenylacetylchlorid og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin fikk man 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2-fenylacetamido)uridin, smeltepunkt 218-219°C; og

25

m) fra 2,6-diklorfenylacetylchlorid og 5'-amino-5'-deoksytymidin fikk man 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-5'-deoksytymidin, smeltepunkt 276°C.

30

Eksempel 4

A) En suspensjon av 108 mg (2-bromfenyl)eddiksyre og 1 ml oxalyklorid i 2,5 ml benzen ble rørt under tilsetning av en dråpe dimetylformamid. Blandingen ble rørt 1,5 time ved romtemperatur og deretter dampet inn. Resten ble tatt opp i 3 ml dietyleter og tilsatt en oppløsning 153 mg 5'-amino-5-

35

brom-2',5'-dideoksyuridin i 4,5 ml 0,11M natriumhydroksyd-oppløsning. Blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter og deretter filtrert. Faststoffet ble omkrystallisert fra etanol og ga 75 mg 5-brom-5'-[2-(2-bromfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksyuridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 222-223°C.

B) På analog måte ble det fremstilt :

- 10 a) fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-5-brom-2',5'-dideoksyuridin ble det erholdt 5-brom-5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksyuridin, smeltepunkt 171-172°C;
- 15 b) fra 2,6-diklorfenyleddiksyre og 5'-amino-5-brom-2',5'-dideoksyuridin ble det erholdt 5-brom-5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksyuridin, smeltepunkt 232-233°C;
- 20 c) fra benzosyre og 5'-amino-5-brom-2',5'-dideoksyuridin ble det erholdt 5'-benzamido-5-brom-2',5'-dideoksyuridin, smeltepunkt 221-222°C;
- 25 d) fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ioduridin ble det erholdt 5'-[2(RS)-(2,4-Diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-ioduridin, smeltepunkt 205-207°C;
- 30 e) fra 2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ioduridun ble det erholdt 5'-[2(RS)-(2,4,5-Triklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-ioduridin, smeltepunkt 214-215°C; og
- 35 f) fra 2,6-diklorfenyleddiksyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ioduridin ble det erholdt 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-ioduridin, smeltepunkt 225°C.

Eksempel 5

5 A) En blanding av 400 mg 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-
2',5'-dideoksy-5-etyluridin, 0,15 ml butyrylchlorid og 1 ml
dimetylaminopyridin i 50 ml pyridin ble oppbevart over natt
ved romtemperatur og deretter dampet inn. Resten ble renset
over Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med diklor-
10 metan/metanol (24:1), hvorved det ble oppnådd 175 mg 3'-O-
Butyryl-5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-
etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 130-132°C.

B) På analog måte ble det oppnådd:

- 15 a) fra 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-
etyluridin og 3,3-dimetylbutyrylchlorid fikk man
2',5'-dideoksy-5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-3'-O-
(3,3-dimetylbutyryl)-5-etyluridin, smeltepunkt 77-79°C;
- 20 b) fra 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-
etyluridin og palmitoylchlorid fikk man
5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyl-
3'-O-palmitoyluridin, smeltepunkt 150°C; og
- 25 c) fra 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-
etyluridin og acetylchlorid fikk man
3'-O-acetyl-5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-
dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 193-194°C.

30 Eksempel 6

A) En oppløsning av (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid (fremstilt
av 103 ml av syren) i 2 ml dietyleter ble tilsatt en
oppløsning av 173 mg 5'-amino-3'-O-benzyl-2',5'-dideoksy-5-
35 etyluridin i 4,5 ml 0,11M natriumhydroksid-oppløsning.
Blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter og deretter
filtrert. Faststoffet ble omkrystallisert fra etanol og ga

120 mg 3'-O-benzyl-5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoxy-5-etylluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 174-177°C.

- 5 B) Det som utgangsmateriale anvendte 5'-amino-3'-O-benzyl-2',5'-dideoxy-5-etylluridin ble fremstilt som følger:

En blanding av 6,5 g 2'-deoksi-5-etyl-5'-O-tritylluridin, 19 g pulverisert kaliumhydroksid og 9,5 ml benzyklorid i en
10 blanding av 60 ml benzen og 21 ml dioxan ble kokt under tilbakeløp i 4 timer med omrøring. Etter avkjøling ble det tilsatt 65 ml vann og 20 ml eddiksyre og fasene ble adskilt. Den organiske fase ble vasket to ganger med henholdsvis 90 ml vann, tørket over natriumsulfat og fordampet og ga 4,5 g
15 3'-O-benzyl-2'-deoksi-5-etyl-5'-O-tritylluridin som klebrig faststoff.

En oppløsning av det forutnevnte produkt i en blanding av 32 ml eddiksyre og 8 ml vann ble oppvarmet til koking under
20 tilbakeløp med omrøring i 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til 0°C og filtrert og filtratet ble rørt med 100 ml vann. Det slik dannede klebrige faststoff ble rensed ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med etylacetat. Produktet ble krystallisert av en blanding av aceton og
25 petroeter (kokepunkt 60-80°C). Man oppnådde 1,25 g 3'-O-benzyl-2'-deoksi-5-etylluridin som farveløs, glassaktig faststoff.

En blanding av 1,2 g av dette produkt, 929 mg trifenyloffin, 1,131 g natriumazid og 1,179 g karbontetrabromid i 14
30 ml dimetylformamid ble rørt 20 timer ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt 8 ml metanol, blandingen ble rørt i 30 minutter og deretter inndampet. Resten ble suspendert i 80 ml vann og ekstrahert tre ganger med henholdsvis 60 ml
35 etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann, tørket med natriumsulfat og fordampet. Resten ble renses ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med etylacetat/-

hexan (2:1). Man oppnådde 1,20 g 5'-Azido-3'-O-benzyl-2',5'-dideokso-5-etyluridin i form av en farveløs gummi.

En oppløsning av 1,4 g av det ovenfor nevnte produkt og
5 1,582 g trifenylfosfin i 48 ml pyridin ble rørt 100 minutter
ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt 5 ml ammonium-
hydroksid-oppløsning, blandingen ble rørt i ytterligere 3
timer ved romtemperatur og deretter fordampet til tøtthet.
10 Resten ble krystallisert fra en blanding av etylacetat og
hexan, hvorved det ble oppnådd et lysegrått faststoff. Dette
faststoff ble suspendert i 30 ml dietyleter, suspensjonen
ble rørt 1,5 time og filtrert, hvorved det ble oppnådd 0,45
g 5'-amino-3'-O-benzyl-2',5'-dideokso-5-etyluridin som et
hvitt faststoff med smeltepunkt 95°C (spaltnig).

15

Eksempel 7

A) En oppløsning av (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid (fremstilt
av 103 mg av syren) i 2 ml dietyleter ble tilsatt til en
20 oppløsning av 140 mg 5'-amino-2',5'-dideokso-3'-O-etyl-5-
etyluridin i 2,5 ml 0,2M natriumhydroksid-oppløsning.
Blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter og deretter
filtrert. Faststoffet ble vasket med 5 ml vann og 50 ml
dietyleter og omkrystallisert av aceton, hvorved det ble
25 oppnådd 60 mg 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-
dideokso-3'-O-etyl-5-etyluridin som hvitt faststoff med
smeltepunkt 249-250°C.

B) På analog måte ble det av 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-
30 propionchlorid (fremstilt fra syren) og 5'-amino-2',5'-
dideokso-3'-O-etyl-5-etyluridin fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-
diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideokso-3'-O-etyl-5-
etyluridin med smeltepunkt 121-124°C.

35 Det som utgangsmateriale anvendte 5'-amino-2',5'-dideokso-
3'-O-etyl-5-etyluridin ble fremstilt som følger:

En blanding av 6 g 2'-deoksy-5-etyl-5'-O-trityluridin, 1,347 g pulverisert kaliumhydroksid og 1,95 ml etyljodid i en blanding av 60 ml benzen og 20 ml dioxan ble kokt 14 timer med røring under tilbakeløp. Løsningsmiddelet ble fordampet, 5 resten ble tatt opp i 6 ml metanol og oppløsningen ble helt i 250 ml vann. Den slik dannende blanding ble ekstrahert fire ganger med henholdsvis 150 kloroform og de samlede kloroform-ekstrakter ble fordampet, hvorved det ble oppnådd 2'-deoksy-3'-O-etyl-5-etyl-5'-O-trityluridin som bel anvendt 10 direkte inn i neste trinn.

En oppløsning av dette produkt i en blanding av 52 ml eddiksyre og 13 ml vann ble kokt under tilbakeløp i 1 time med omrøring og deretter fordampet til tørrhet. Resten ble 15 renset ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med etylacetat, hvorved det ble erholdt 1,57 g 2'-deoksy-3'-O-etyl-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 157°C.

En blanding av 1,40 g 2'-deoksy-3'-O-etyl-5-etyluridin, 1,3 20 g trifenyfosfin, 1,59 g natriumazid og 1,66 g karbontetra-bromid i 19 ml dimetylformamid ble rørt i 20 timer ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt 11 ml metanol, blandingen ble rørt i 30 minutter og deretter fordampet. Resten ble suspendert i 110 ml vann og ekstrahert tre ganger med 25 henholdsvis 70 ml etylacetat. De samlede etylacetat-ekstrakter ble fordampet og resten ble renset ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med etylacetat/hexan (2:1). Det ble dannet 1,26 g 5'-Azido-2',5'-dideoksy-3'-O-etyl-5-etyluridin som farveløs olje.

30 En oppløsning av 1,26 g av den ovenfor nevnte olje i 100 ml metanol ble hydrogenert 4,5 timer ved romtemperatur og atmosfære-trykk over 10 % palladium/kull. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble fordampet. Resten ble omkrystallisert i en blanding av etylacetat og hexan og gav 780 mg 35 5'-amino-2',5'-dideoksy-3'-O-etyl-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 122-123°C.

Eksempel 8

5 En oppløsning av (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid (fremstilt av
146 mg av syren) i 1 ml dietyleter ble tilsatt en oppløsning
av 170 mg 5'-amino-2',3',5'-trideoksy-5-etyluridin i 2,72 ml
0,26M natriumhydroksid-oppløsning. Blandingen ble ristet i
10 minutter, filtrert og faststoffet ble omkrystallisert i
20 ml etanol. Man erholder 150 mg 2',3',5'-trideoksy-5'-[2-
10 (2,6-diklorfenyl)acetamido]-5-etyluridin i form av et hvitt
faststoff med smeltepunkt 237-238°C.

Det som utgangsmateriale anvendte 5'-amino-2',3',5'-tride-
oksy-5-etyluridin ble fremstilt som følger:

15

En oppløsning av 16,0 g 2'-deoksy-5-etyl-5'-O-trityluridin
og 6,8 ml metansulfonylchlorid i 140 ml pyridin ble oppbevart
over natt ved 0°C. Etter tilsetning av 3 g is ble blandingen
holdt ved 0°C i ytterligere 1 time og deretter helt på 1500
20 ml isvann. Det slikt fremstilte faststoff ble vasket med 500
ml vann og tørket, hvorved det ble beholdt 17,35 g 2'-
deoksy-5-etyl-3'-O-metansulfonyl-5'-O-trityluridin som hvitt
faststoff hvilket uten videre rensing ble anvendt i neste
trinn.

25

En blanding av 1,2 g av ovenfor nevnte produkt og 681 mg
natriumjodid ble kokt under tilbakeløp med omrøring i 10 ml
etylmetylketon i 7 timer. Blandingen ble avkjølt og deretter
filtrert. Filtratet ble fordampet til en farveløs gummi som
30 ble rensed ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med
etylacetat/hexan (2:1). Produktet ble krystallisert fra en
blanding av etylacetat og hexan og gav 360 mg 2',3'-dide-
oksy-5-etyl-3'-jod-5'-O-trityluridin som hvite krystaller
med smeltepunkt 93-98°C.

35

En oppløsning av 720 mg 2',3'-dideoksy-5-etyl-3'-jod-5'-O-
trityluridin i en blanding av 16 ml eddiksyre og 5 ml vann

ble oppvarmet i 1 time under omrøring til koking med
tilbakeløp. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble
krystallisert fra en blanding av etylacetat og hexan,
hvorved det ble erholdt 180 mg 2',3'-dideoksey-5-etyl-3'-
5 joduridin i form av et hvitt faststoff med smeltepunkt
161,5-163°C.

En oppløsning av 2,50 g 2',3'-dideoksey-5-etyl-3'-joduridin i
en blanding av 90 ml etanolisk ammoniakk og 17 ml vann ble
10 hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk 3 timer over
5 % palladium/bariumsulfat. Blandingen ble filtrert og
filtratet fordampet. Resten ble ekstrahert to ganger med
henholdsvis 250 ml varm etylacetat og de samlede ekstrakter
ble fordampet. Resten ble kromatografert på en kort silica-
15 gel-søyle med etylacetat og produktet ble krystallisert fra
en blanding av etylacetat og hexan. Man fikk 1,17 g av
2',3'-dideoksey-5-etyluridin som hvitt faststoff med smelte-
punkt 109-113°C.

20 En blanding av 350 mg 2',3'-dideoksey-5-etyluridin, 391 mg
trifenylfosfin, 475 mg natriumazid og 496 mg karbontetra-
bromid ble rørt i 20 timer ved romtemperatur. Deretter ble 3
ml metanol tilsatt, blandingen ble rørt i ytterligere 1 time
og deretter fordampet. Resten ble suspendert i 30 ml vann og
25 ekstrahert to ganger med henholdsvis 50 ml etylacetat. De
samlede etylacetat-ekstrakter ble vasket med 20 ml vann og
fordampet. Resten ble rensset ved Flash-kromatografi på en
silicagel-søyle med etylacetat. Produktet ble krystallisert
fra en blanding av etylacetat og hexan og ga 200 mg 5'-
30 Azido-2',3',5'-trideoksey-5-etyluridin som hvitt faststoff
som ble omsatt videre uten ytterligere rensing.

En oppløsning av 190 mg av produktet ovenfor, i 25 ml
metanol, ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfære-
35 trykk 4 timer over 100 mg 10% palladium/kull. Katalysatoren
ble filtrert og filtratet fordampet, hvorved det ble erholdt
180 mg 5'-amino-2',3',5'-trideoksey-5-etyluridin som en

farveløs gummi.

Eksempel 9

5 En oppløsning av 0,2 g 2',5'-dideoksey-5-etyl-5'-[2-(2-nitrofenyl)acetamido]uridin i 100 ml etanol ble hydrogenert over 0,1 g 10% palladium/kull ved romtemperatur og atmosfæretrykk, inntil det ikke ble tappet opp mer hydrogen. Blandingen ble filtrert og filtratet ble inndampet til en
10 olje, denne olje ga ved omkrystallisering fra etanol 0,1 g 5'-[2-(2-aminofenyl)acetamido]-2',5'-dideoksey-5-etyluridin som et hvitt faststoff med smeltepunkt 190-196°C.

Eksempel 10

15 En oppløsning av 0,2 g 5'-[2-(2-aminofenyl)acetamido]-2',5'-dideoksey-5-etyluridin i 5 ml tørr pyridin fikk stå ved romtemperatur med 0,5 g av acetanhydrid i 17 timer. Blandingen ble deretter inndampet til en olje og omkrystallisert fra
20 etanol ga 0,13 g 5'-[2-(2-acetamidofenyl)acetamido-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5-etyluridin som faststoff med smeltepunkt 143-145°C.

Eksempel 11

25 En oppløsning av 0,2 g 5'-[2-(2-acetamidfenyl)acetamido]-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5-etyluridin i 20 ml metanol ble det tilsatt 20 ml metanol som var mettet med ammoniakk. Blandingen fikk stå 17 timer ved romtemperatur. Det utfelte hvite
30 faststoff ble filtrert, vasket to ganger med henholdsvis 5 ml etanol og 5 ml dietyleter og deretter tørket. Man fikk 5'-[2-(2-acetamidofenyl)acetamido]-2',5'-dideoksey-5-etyluridin med smeltepunkt 266-267°C.

35 Eksempel 14

På analog måte som beskrevet i eksempel 1 ble det fremstilt:

- a) av 5'-amino-5'-deoksytymidin og (2-bromfenyl)-acetyl-
klorid ble det erholdt
5'-[2-(2-bromfenyl)acetamido]-5'-deoksytymidin,
5 smeltepunkt 232-233°C;
- b) av 5'-amino-5'-deoksytymidin og (4-nitrofenyl)-
acetyl-klorid ble det erholdt
5'-deoksy-5'-[2-(4-nitrofenyl)acetamido]tymidin,
10 smeltepunkt 240-241°C;
- c) av 5'-amino-5'-deoksytymidin og fenylacetylklorid ble
det erholdt
5'-deoksy-5'-(2-fenylacetamido)tymidin, smeltepunkt
15 221-222°C; og
- d) av 5'-amino-5'-deoksytymidin og (4-trifluormetyl-
fenyl)-acetylklorid ble det erholdt
5'-deoksy-5'-[2-(4-trifluormetylfenyl)acetamido]-
20 tymidin, smeltepunkt 252-253°C.

Eksempel 13

0,2 g (4-hydroksy-2,6-dimetylfenyl)eddiksyre i 10 ml benzen
25 ble tilsatt 0,15 g oxalylklorid og en dråpe dimetylformamid
og rørt i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet, resten
ble avkjølt ved -20°C og løst i 6 ml tørr pyridin. Deretter
ble det tilsatt 0,26 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etylluridin
og blandingen ble rørt i 4 timer ved 0°C og fikk stå over
30 natt ved 4°C. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten med
toluen og vann ble igjen fordampet. Resten ble malt med vann
ved 0°C og det dannede faststoff filtrert og tørket under
forminsket trykk. Det ble dannet 0,175 g råprodukt med
smeltepunkt 232-238°C (spaltning). Omkrystallisering fra 6
35 ml metanol ga 0,06 g rent 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(4-
hydroksy-2,6-dimetylfenyl)acetamido]uridin med smeltepunkt
240-243°C (spaltning).

Eksempel 14

0,32 g 5'-amino-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideoksyuridin-hydro-
5 klorid ble løst i en blanding av 5 ml vann og 2,5 ml 1M
natriumhydroksid-oppløsning. Blandingen ble tilsatt en
benzenoppløsning av (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid (fremstilt
fra 0,22 g av syren ved behandling med oxalyklorid) og
10 ristet kraftig i 25 minutter. Det dannede faststoff ble
filtrert og vasket med vann og dietyleter, hvorved det ble
fremstilt 0,29 g råprodukt med smeltepunkt 248-249°C
(spaltning). 0,1 g av dette faststoff ble rørt etter
hverandre, henholdsvis 1 time, med 1 ml vann, 2 ml etanol og
2 ml metanol, hvorved det ble dannet 0,03 g 5-(2-kloretyl)-
15 5'-[2-(2-2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksyuridin med
smeltepunkt 253-254°C (spaltning).

Det som utgangsmateriale anvendte 5'-amino-5-(2-kloretyl)-
2',5'-dideoksyuridinhydroklorid ble fremstilt som følger:

20

1,4 g 5-(2-kloretyl)-2'-deoksyuridin og 1,3 g trifenyfosfin
ble løst i 20 ml dimetylformamid og under omrøring tilsatt
1,2 g litiumazid, hvorved som i løpet av 5 minutter ved rom-
temperatur ble oppløst. Deretter ble det tilsatt 1,7 g
25 karbontetrabromid i løpet av 5 minutter slik at det ble
oppnådd en uklar orange oppløsning som ble rørt ved rom-
temperatur i 17 timer. Deretter ble det tilsatt 5 ml metanol
hvorved oppløsningen ble klar. Etter 0,5 timer ble løsnings-
middelet fordampet i oljepumpe-vakum og den dannede gummi
30 ble fordelt mellom 30 ml etylacetat og 20 ml vann. Det
dannede hvite faststoff ble filtrert og man oppnådde 0,64 g
av et råprodukt med smeltepunkt 179-182°C (spaltning). Dette
råprodukt ble rørt med metanol og filtrert, hvorved det ble
oppnådd 0,48 g av rent 5'-azido-2',5'-dideoksy-5-(2-klor-
35 etyl)uridin med smeltepunkt 197-199°C (spaltning).

0,16 g 5'-azido-2',5'-dideoksy-5-(2-kloretyl)uridin ble løst

i 100 ml metanol og tilsatt en oppløsning 1,9 ml 0,27M HCl metanol. Under nitrogen-atmosfære ble en oppslemming av 25 mg 5 % palladium/kull i 10 ml etanol tilsatt og blandingen ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i 2 timer. Katalysatoren ble filtrert og filtratet ble fordampet til et faststoff som ble omkrystallisert av en blanding av 15 ml metanol og 30 ml dietyleter og det ga 0,13 g 5'-amino-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideoksyuridinhydroklorid med smeltepunkt 229-230°C (spaltning).

10

Eksempel 15

0,72 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin i 25 ml tørr pyridin ble under omrøring ved 0°C tilsatt en oppløsning av (2-bromfenyl)acetylchlorid i 7 ml benzen (fremstilt av 0,65 g av syren ved behandling med tionylchlorid i benzen ved koking under tilbakeløp). Blandingene ble rørt 1/2 time ved 0°C og deretter oppbevart over natt ved 4°C.

15

Løsningsmiddelet ble fordampet og resten med toluen ble fordampet, hvorved det ble oppnådd en gummi som ved maling med dietyleter ga et faststoff. Dette faststoff ble tatt opp i 5 ml metylenklorid/metanol (9:1) og kromatografert på en silicagel-søyle med metylenklorid/metanol (9:1). Fraksjonene som inneholdt produktet ble samlet opp og fordampet. Resten ble fordampet med etanol og omkrystallisert fra metanol og ga 0,18 g 5'-[2-(2-bromfenyl)-N-metylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt 182-185°C.

20

25

På analog måte ble det av (2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-propionklorid og 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-N-metylpropionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt 167-177°C (spaltning).

30

35

Det som utgangsmateriale anvendte 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin ble fremstilt som følger:

26 g 2'-deoksy-5-etyluridin ble løst i 400 ml tørr pyridin. Oppløsningen ble avkjølt ved 0°C og under omrøring tilsatt 20 g paratoluensulfonylchlorid litt etter litt. Blandingen ble deretter rørt enda en time ved 0°C og fikk stå over natt
5 ved 4°C. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordampet med toluen. Resten ble ristet med 200 ml metanol og fikk stå i kjøleskap 2 1/2 time. Det slik fremstilte faststoff ble filtrert, vasket med metanol og tørket under senket trykk, hvorved det ble oppnådd 18 g råprodukt med
10 smeltepunkt 183°C (spaltning). Omkrystallisering fra 450 ml etanol ga 13 g rent 2'-deoksy-5-etyl-5'-O-(p-toluensulfonyl)uridin med smeltepunkt 189-190°C (spaltning).

1,8 g av det forutgående produkt ble løst i 10 ml tørr
15 dimetylformamid og oppløsningen ble tilsatt 1,2 ml N-benzylmetylamin. Blandingen ble rørt under nitrogen og oppvarmet til 80°C i 5 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordampet med toluen. Resten ble rørt med dietyleter og filtrert og ga 2,6 g faststoff med smelte-
20 punkt 110-115°C. Dette faststoff ble tatt opp i 10 ml metylenklorid/metanol (9:1) og kromatografert på en silica-gel-søyle med samme løsningsmiddel. De fraksjoner som inneholdt produktet ble samlet og fordampet. Resten ble rørt med dietyleter og ga 1,2 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(N-
25 metyl-N-benzylamino)uridin med smeltepunkt 135-137°C.

1,1 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(N-metyl-N-benzylamino)-
uridin ble tatt opp i 75 ml etanol og under nitrogen tilsatt
30 1 g 5 % palladium/kull i 25 ml etanol. Blandingen ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk. Katalysatoren ble filtrert og filtratet ble fordampet. Man oppnådde 0,84 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin med smeltepunkt 145-147°C.

35 Eksempel 16

På analog måte som beskrevet i eksempel 15 ble det oppnådd:

a) av (2,6-diklorfenyl)acetylchlorid (fremstilt fra 0,29 g av syren ved behandling med oxalyklorid) og 0,35 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin etter kromatografi og omkrystallisering fra en blanding av 8 ml etanol og 24 ml dietyleter. 0,19 g 5'[2-(2,6-diklorfenyl)-N-metylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt 209-210°C.

b) fra 2(RS)-(2-bromfenyl)propionchlorid (fremstilt fra 0,32 g av syren ved behandling med oxalyklorid) og 0,35 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-metylaminouridin etter kromatografi på silicagel med metylenklorid/metanol (9:1), 0,19 g 5'-[2(RS)-(2-bromfenyl)-N-metylpropionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt 80-90°C (spaltning).

15

Eksempel 17

0,05 g 5'-[2-(2-bromfenyl)-N-metylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble løst i 2 ml tørr pyridin og oppløsningen ble tilsatt 0,12 ml acetanhydrid. Blandingen ble rørt 5 timer ved romtemperatur og deretter fordampet. Resten ble fordampet med toluen og ga et faststoff som rørt med dietyleter og filtrert. Det ble dannet 0,03 g 3'-O-acetyl-5'-[2-(2-bromfenyl)-N-metylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt på ca. 170°C.

25

Eksempel 18

A) 1,2 ml av 1M natriumhydroksid-oppløsning ble tilsatt 0,255 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 5 ml vann og oppløsningen ble tilsatt 0,21 g naftaoylchlorid. Blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter hvorefter det ble utfelt et hvitt faststoff. Dette faststoff ble filtrert, og vasket tre ganger med henholdsvis 5 ml vann og deretter tørket under forminskett trykk. Omkrystallisering fra etanol ga 0,2 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(naftalamido)uridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 242-244°C.

35

B) På analog måte ble det fremstilt

- 5 a) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og 2-Fenyl-
benzoylchlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(2-fenylbenzamido)uridin,
smeltepunkt 246-247°C;
- 10 b) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og 3-fenyl-
propionchlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(3-fenylpropionamido)uridin,
smeltepunkt 225-226°C;
- 15 c) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og 4-fenyl-
butyrylchlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(2-fenylbutyramido)uridin
smeltepunkt 215°C;
- 20 d) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og cinnamoyl-
chlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-cinnamamido-5-etyluridin,
smeltepunkt 252-254°C;
- 25 e) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og fenylpropion-
chlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(3-fenyl-2-propynamido)uridin,
smeltepunkt 234-236°C;
- 30 f) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og 3-(fenylsul-
fonyl)propionchlorid ble det erholdt
2',5'-dideokso-5-etyl-5'-[3-(fenylsulfonyl)propionamido]-
uridin, smeltepunkt 190-192°C; og
- 35 g) fra 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og 2-bromcin-
namoylchlorid ble det erholdt
5'-(2-bromcinnamamido)-2',5'-dideokso-5-etyluridin,
smeltepunkt 202-204°C.

Eksempel 19

5 A) 5 g oxalylchlorid i 40 ml tørr benzen ble tilsatt en
blanding av 5 g 2-Tiofeneddiksyre og en dråpe dimetylforma-
mid. Etter 2 timers omrøring ble benzenet fordampet og det
rå 2-tiofenacetylchlorid renses ved destillasjon.

10 0,18 g 2-tiofenacetylchlorid ble tilsatt en oppløsning av
0,255 g 5'-amino-2',5'-dideoksey-5-etyluridin i 5 ml vann,
som inneholdt 1,2 1M natriumhydroksid og den dannede
blanding ble ristet kraftig i 10 minutter. Det dannede hvite
faststoff ble filtrert og vasket med vann og tørket over
fosforpentoksid ved 50°C under forminsket trykk og omkrys-
15 tallisert fra etanol. Man fikk dannet 0,2 g 2',5'-dideoksey-
5-etyl-5'-[2-(2-tienyl)acetamido]uridin med smeltepunkt 215-
217°C.

20 B) På analog måte ble det fremstilt :

a) fra 5'-amino-2',5'-dideoksey-5-etyluridin og 3-tiofen-
eddiksyre ble det erholdt
2',5'-dideoksey-5-etyl-5'-[2-(3-tienyl)acetamido]uridin,
smeltepunkt 220-222°C; og

25 b) fra 5'-amino-2',5'-dideoksey-5-etyluridin og 1-adamantan-
karbonylchlorid ble det erholdt
5'-(1-adamantylkarboksamido)-2',5'-dideoksey-5-etyluridin,
smeltepunkt 160-162°C.

30

Eksempel 20

35 A) En oppløsning 0,255 g 5'-amino-2',5'-dideoksey-5-etyluri-
din i en blanding av 5 ml vann og 1,1 1M natriumhydroksid-
oppløsning ble tilsatt 0,14 g picolinoylchlorid. Reaksjons-
blandingen ble ristet kraftig i 15 minutter og den slik
dannede mørkebrune oppløsning ble ekstrahert to ganger med

henholdsvis 10 ml n-Butanol. Ekstraktene ble vasket med mettet natriumklorid-oppløsning og tørket over natriumsulfat og fordampet. Faststoffet ble rensset ved Flashkromatografi på en silicagel-søyle med dietylacetat. De fraksjoner som inneholdt produktet, ble samlet og fordampet, og det dannede lysebrune faststoff ble omkrystallisert fra etanol/dietyleter. Man fikk dannet 0,12 g 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(2-pyridylkarboksamido)uridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 196-198°C.

B) På analog måte ble det av 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin og nicotinoylchlorid fremstilt 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-(3-pyridylkarboksamido)uridin med smeltepunkt 223-225°C.

Eksempel 21

En blanding av 0,26 g 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin, 0,2 g fenylsulfonyleddiksyre og 1,2 g dicyklohexylkarbodiimid i 10 ml tørr pyridin ble rørt over natt ved romtemperatur, løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordampet tre ganger med toluen og to ganger med dietyleter. Resten ble rørt med dietyleter og fikk stå ved romtemperatur. Det dannede faststoff ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket under forminskett trykk. Etter omkrystallisering av produktet (0,66 g) fra 15 ml etanol ble det oppnådd 0,40 g produkt med smeltepunkt 213-217°C. Videre omkrystallisering av 0,2 g av produktet fra 15 ml etanol ga 0,09 g 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-[2-(fenylsulfonyl)acetamido]uridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 218-219°C.

Eksempel 22

0,23 g 9-fluorkarboksylysyre ble i 10 ml benzen ved 25°C tilsatt 0,15 g oxalylchlorid og en dråpe dimetylformamid. Blandingen fikk stå i 1,5 timer og deretter fordampet. Resten ble løst i 1,5 ml benzen og tilsatt en oppløsning av

0,26 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 5 ml vann og 1,5 ml 1M natriumhydroksid. Blandingen ble ristet kraftig i 15 minutter og deretter delvis fordampet. Det dannede faststoff ble filtrert og etter hverandre vasket med vann, 5 etanol og dietyleter hvorved det ble oppnådd 0,22 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin med smeltepunkt 275-278°C (spaltning).

Eksempel 23

10

En oppslemming av 0,45 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin i 9 ml tørr pyridin ble under omrøring tilsatt 0,6 ml acetanhydrid. Blandingen ble rørt i 4 timer ved romtemperatur og deretter fikk den stå over 15 natt. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordampet med toluen. Resten ble rørt dietyleter og ga 0,4 g råprodukt med smeltepunkt 240-255°C (spaltning). Omkrystallisering av råproduktet fra en blanding av 10 ml kloroform og 50 ml dietyleter ga 0,21 rent 3'-O-acetyl-2',5'-dideoksy-5-etyl-20 5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin med smeltepunkt 263-265°C (spaltning).

Eksempel 24

25 På analog måte som i eksempel 23 ble det fremstilt:

A) fra 2,75 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin og 1 ml butyrylchlorid etter kromatografi på silicagel med metylenklorid/metanol (19:1) 0,98 g 3'-O-Butyryl-2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboksamido)-uridin med smeltepunkt 208-210°C (spaltning). 30

B) fra 0,45 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin og 0,22 g tert. Butylacetylchlorid etter kromatografi på silicagel med metylenklorid og maling med petrol-eter (kokepunkt 40-60°C) 0,14 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-3'-O-(3,3-dimetylbutyryl)-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin med 35

smeltepunkt 100-110°C (spaltning).

C) fra 0,45 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(9-fluorenylkarboks-
amido)uridin og 0,3 g palmitoyklorid ble etter omkrystallis-
5 ering med en blanding av 12 ml etylacetat og 48 ml petrol-
eter (kokepunkt 40-60°C), 0,14 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-
(9-fluorenylkarboksamido)-3'-O-(hexadekanoyl)uridin med
smeltepunkt 154-157°C (spaltning).

10 Eksempel 25

En oppslemming av 5,5 g 9-fluorenkarboksylsyre i 100 ml
benzen ble under omrøring ved 25°C omsatt med 3,6 g oxalyl-
klorid og deretter ble det tilsatt 0,1 ml dimetylformamid.
15 Blandingen ble rørt i 1,5 timer og deretter dampet inn,
hvorved syrekloridet ble beholdt i form av en gummi. Denne
gummi ble avkjølt til -15°C og omsatt med 90 ml kald (-10°C)
pyridin, 3,3 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin og
blandingen ble rørt i 2,5 timer ved en temperatur på under
20 0°C. Den lysegule oppløsningen fikk stå ved 4°C over natt.
Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordampet med
toluen. Resten ble malt med 70 ml vann og deretter med 70 ml
etanol, hvorved det ble beholdt 3,4 g av et fast, rent
produkt med smeltepunkt 240-245°C (spaltning). Omkrystal-
25 lisering i en blanding av 110 ml metylenklorid og 110 ml
dietyleter ga 2,3 g av et rent 2',5'-dideoksy-5-etyl-3'-O-
(9-fluorenylkarbonyl)-5'-(9-fluorenylkarboksamido)uridin med
smeltepunkt 240-245°C (spaltning).

30 Eksempel 26

A) 1,25 g 1M natriumhydroksidoppløsning ble tilsatt 0,255 g
5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 5 ml vann. Deretter
ble det tilsatt 0,2 g 2-fenylbutyrylklorid og den beholdte
35 blanding ble ristet i 10 minutter, hvorved det ble utfelt et
hvitt faststoff. Dette faststoff ble filtrert, vasket tre
ganger med henholdsvis 5 ml vann og tørket under senket

trykk over fosforpentoksid og omkrystallisert i etanol. Man fikk 0,28 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2-fenylbutyramido)-uridin med smeltepunkt 235-236°C.

5 B) På analog måte ble det fremstilt:

a) fra 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ethyluridin og 3-fenylbutyrylchlorid ble det erholdt
2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(3-fenylbutyramido)uridin,
10 smeltepunkt 222-223°C;

b) fra 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ethyluridin og difenylacetylchlorid ble det erholdt
2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2,2-difenylacetamido)uridin,
15 smeltepunkt 208-210°C; og

c) fra 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ethyluridin og cyklohexylfenylacetylchlorid ble det erholdt
5'-(2-Cyklohexyl-2-fenylacetamido)-2',5'-dideoksy-5-ethyluridin med smeltepunkt 130-132°C.
20

Eksempel 27

En oppslemming av 0,4 g trifenyleddiksyre i 10 ml benzen ble
25 under omrøring ved 25°C omsatt med 0,2 g oxalylchlorid og en dråpe dimetylformamid. Etter 30 minutter sluttet gassutviklingen og det ble oppnådd en oppløsning. Denne oppløsning fikk stå ved romtemperatur i 1,5 timer og ble deretter fordampet, hvorved det ble erholdt trifenylacetylchlorid som olje. Syrekloridet ble avkjølt til -10°C og
30 tilsatt 10 ml tørr pyridin og 0,36 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-ethyluridin. Denne blanding ble ristet 15 minutter, hvorved syrekloridet løste seg og temperaturen steg til 0°C. Oppløsningen ble deretter rørt 4 timer ved 0°C og fordampet.
35 Resten ble fordampet tre ganger med toluen, hvorved det ble oppnådd en gummi som ble malt med 20 ml vann og ga 0,76 g av et faststoff med smeltepunkt 110-114°C. Omkrystallisering

fra 12 ml metanol og etterfølgende kromatografi på en silicagel-søyle med metylenklorid/metanol (9:1) og omkrystallisering i en blanding av 5 ml toluen, 10 ml cyklohexan og 0,1 ml etylenacetat ga 0,25 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(trifenylacetamido)uridin med smeltepunkt på 110-120°C (spaltning).

Eksempele 28

10 På analog måte som i eksempel 27 ble det fra 0,66 2-fenylisosmørsyre og 0,89 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin etter kromatografi og maling med dietyleter fremstilt 0,23 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2-metyl-2-fenylpropionamido)-uridin med smeltepunkt 156-158°C.

15

Eksempele 29

På analog måte som i eksempel 27 ble det under anvendelse av tionylklorid ved fremstilling av syrekloridet fra 0,55 ml 20 2(RS)-fenylpropionsyre og 0,89 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin etter omkrystallisering i etanol fremstilt 0,59 g 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-fenylpropionamido]uridin med smeltepunkt 237-239°C.

25 Eksempele 30

A) En suspensjon av 2,35 g 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre i en blanding av 50 ml benzen, 20 ml oxalylklorid og 0,1 ml dimetylformamid ble rørt 1,5 timer ved 30 romtemperatur. Blandingen ble fordampet til tørrhet og resten ble løst i 50 ml dietyleter og tilsatt en oppløsning av 2,55 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 40 ml 0,25M natriumhydroksyd-oppløsning. Blandingen ble ristet kraftig i 10 minutter og deretter filtrert. Faststoffet ble vasket med 35 100 ml vann og 50 ml dietyleter og omkrystallisert i 1 liter etanol og ga 2,31 g 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamid]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin som et hvitt faststoff med

smeltepunkt 240-243°C.

B) På analog måte ble det fremstilt:

- 1) fra 2(RS)-(2,6-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-
5 2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-
(2,6-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 206°C;
- 2) fra 2(RS)-(3,5-diklorfenoksy)propionsyre og 5-amino-
10 2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-
(3,5-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 224-226°C;
- 3) fra 2(RS)-(2-klorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-
15 dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2-
klorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 204-206°C;
- 4) fra 2-(2,6-diklorfenoksy)eddiksyre og 5'-amino-2',5'-
20 dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2-(2,6-diklor-
fenoksy)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 193,5-194°C;
- 5) fra 2-(2,4-diklorfenoksy)eddiksyre og 5'-amino-2',5'-
25 dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2-(2,4-diklor-
fenoksy)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 191-193°C;
- 6) fra 4-(2,6-diklorfenoksy)smørsyre og 5'-amino-2',5'-
30 dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[4-(2,6-diklor-
fenoksy)butyramido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 218-220°C;
- 7) fra 6-(2,6-diklorfenoksy)hexansyre og 5'-amino-2',5'-
35 dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[6-(2,6-diklor-
fenoksy)hexanamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 219-221°C;

- 8) fra 5-(2,6-diklorfenoksy)pentansyre og 5'-amino-2',5'-
dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[5-(2,6-diklor-
fenoksy)valeramido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt
5 215-217°C;
- 9) fra 3-(2,6-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-
dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[3-(2,6-diklor-
fenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smelte-
10 punkt 217-218°C;
- 10) fra [2(RS)-(2-klor-4-nitrofenoksy)]propionsyre og 5'-
amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-
[2(RS)-(2-klor-4-nitrofenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-
15 5-etyluridin, smeltepunkt 214-216°C;
- 11) fra [2(RS)-(2-klor-4-fenylfenoksy)]propionsyre og 5'-
amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-
[2(RS)-(2-klor-4-fenylfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-
20 5-etyluridin, smeltepunkt 219-228°C;
- 12) fra 2(R)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-
2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(R)-(2,4-
diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
25 smeltepunkt 230-231°C;
- 13) fra 2(S)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-
2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(S)-(2,4-
diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,
30 smeltepunkt 260,5-261°C;
- 14) fra (2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)propionsyre og 5'-
amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-
[2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-
35 etyluridin, smeltepunkt 255-257°C;
- 15) fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)smørsyre og 5'-amino-2',5'-

dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)butyramido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 223-227°C;

- 5 16) fra 2(RS)-(4-klor-2-nitrofenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(4-klor-3-nitrofenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 199-201°C;
- 10 17) fra 2(RS)-(4-acetamido-2-klorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(4-acetamido-2-klorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 234-236°C;
- 15 18) fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-2-fenyleddiksyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-2-fenylacetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 120-125°C;
- 20 19) fra 2(RS)-(2,4-diklor-5-metoksyfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-diklor-5-metoksyfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 191-194°C;
- 25 20) fra 2(RS)-(2-klor-4-metoksyfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2-klor-4-metoksyfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 215-221°C;
- 30 21) fra 2(RS)-(2-metylbifenyloksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-metylbifenylyloksy)-propionamido]uridin, smeltepunkt 216-217°C;
- 35 22) fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-5'-deoksytymidin ble det fremstilt 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-5'-deoksytymidin, smeltepunkt 208-210°C;

- 23) fra 2-(2,4-diklorfenoksy)-2-metylpropionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 5'-[2-(2,4-diklorfenoksy)-2-metylpropionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 188-190°C;
- 24) fra 2(RS)-fenoksypropionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-fenoksypropionamido]uridin, smeltepunkt 214-216°C;
- 25) fra 2(RS)-(2-fluorfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-fluorfenoksy)propionamido]uridin, smeltepunkt 205-207°C;
- 26) fra 2(RS)-(2-trifluormetylfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-trifluormetylfenoksy)-propionamido]uridin, smeltepunkt 221-225°C; og
- 27) fra 2(RS)-(2-fenylfenoksy)propionsyre og 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin ble det fremstilt 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2(RS)-(2-fenylfenoksy)propionamido]uridin, smeltepunkt 206-207°C.
- 4-(2,6-diklorfenoksy)smørsyre ble fremstilt som følger:
- 353 g natrium ble i små stykker tilsatt en rørt oppløsning av 2,5 g 2,6-diklorfenol i 10 ml etanol. Blandingen ble rørt ved romtemperatur inntil gassutviklingen opphørte. Deretter ble det tilsatt 2,715 g 4-bromsmørsyremetylester og blandingen ble kokt under tilbakeløp med omrøring i 4 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og filtratet ble fordampet til tørrhet. Resten ble løst i 50 ml diklormetan og oppløsningen ble vasket med 10 % natriumkarbonat-oppløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet. Man fikk 3,62 g av en farveløs olje.

Denne olje ble løst i 20 ml etanol og oppløsningen ble tilsatt en oppløsning av 0,5 g kaliumhydroksid i 10 ml vann. Blandingen ble kokt under tilbakesløp med omrøring i 3 timer og deretter inndampet til tørrhet. Resten ble tatt opp i 50 ml mettet natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og oppløsningen ble vasket to ganger med henholdsvis 50 ml diklormetan, gjort sur med 2M saltsyre og ekstrahert med 50 ml diklormetan. Diklormetan-ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og fordampet og ga 1,3 g 4-(2,6-diklorfenoksy)smørsyre i form av et hvitt krystallint faststoff med smeltepunkt 66-67°C.

På analog måte ble det fra 2,6-diklorfenol og 6-bromhexansyremetylester fremstilt 6-(2,6-diklorfenoksy)hexansyre og fra 2,6-diklorfenol og 5-brompentansyremetylester 5-(2,6-diklorfenoksy)pentansyre.

Eksempel 31

På analog måte som i eksempel 30 ble det fra 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 1-(5-amino-2,5-dideokso-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl)-5-etylluracil fremstilt 1-[5-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2,5-dideokso-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl]-5-etylluracil med smeltepunkt 194-214°C.

Det som utgangsmateriale anvendte 1-(5-amino-2,5-dideokso-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl)-5-etylluracil ble fremstilt som følger:

En blanding av 0,4 g 1-(2-deokso-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl)-5-etylluracil, 0,44 trifenylfosfin, 0,48 g natriumazid og 6 ml tørr dimetylformamid ble rørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur hvorved det litt etter litt ble tilsatt 0,48 g karbontetrabromid. Blandingen ble rørt i 20 timer under nitrogen ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt 3 ml metanol og blandingen ble rørt 0,5 time og

deretter fordampet. Resten ble rørt 0,5 time med 8 ml 0,5M natriumlut. Den dannede suspensjon ble filtrert og det uløselige trifenylofosfinoksid ble vasket med vann. Filtratet ble gjort surt til pH 5 med saltsyre og ekstrahert tre
5 ganger med 20 ml metylacetat. Ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Det som rest
erholdte faststoff ble vasket på filteret med 10 ml dietyl-
eter/petroeter (1:1) og deretter tørket under forminsket
trykk. Man erholder 0,4 g 1-(5-azido-2,5-dideokso-2-fluor-
10 β -D-arabinofuranosyl)-5-etyluracil som hvitt faststoff med
smeltepunkt 185-188°C.

En oppløsning av 0,4 g 1-(5-azido-2,5-dideokso-2-fluor- β -D-
arabinofuranosyl)-5-etyluracil i 20 ml etanol ble hydrogen-
15 ert i nærvær av 0,1 g palladium/kull i 24 timer under
atmosfære-trykk ved romtemperatur. Katalysatoren ble
filtrert fra og filtratet ble fordampet. Resten ble malt med
dietyleter og faststoffet ble filtrert, vasket med etylace-
tat og tørket under forminsket trykk. Man erholder 0,3 g 1-
20 (5-amino-2,5-dideokso-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-5-
etyluracil som hvitt faststoff.

Eksempel 32

25 På analog måte som i eksempel 30 ble det fra 2(RS)-(2,4-
diklorfenoksy)propionsyre og 1-(5-amino-2,5-dideokso-2-
fluor- β -D-arabinofuranosyl)tymin fremstilt 1-[5-[2(RS)-(2,4-
diklorfenoksy)propionamido]-2,5-dideokso-2-fluor- β -D-
arabinofuranosyl]tymidin med smeltepunkt 147-155°C.

30

Det som utgangsmateriale anvendte 1-(5-amino-2,5-dideokso-2-
fluor- β -D-arabinofuranosyl)tymin ble fremstilt av 1-(2-
deokso-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)tymin på analog måte som
den i eksempel 33 beskrevende fremstilling av 1-(5-amino-
35 2,5-dideokso-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-5-etyluracil.

Eksempel 33

En suspensjon av 3,0 g 2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)propionsyre i en blanding av 50 ml toluen, 5 ml oxalylchlorid og 1,0 ml
5 dimetylformamid ble rørt 2,5 timer ved romtemperatur. Blandingen ble fordampet til tørrhet og en oppløsning av resten i 20 ml dietyleter ble tilsatt en oppløsning av 3,05 g 5'-amino-2',5'-dideokso-5-etyluridin i 32 ml 0,375M natriumhydroksidoppløsning. Blandingen ble ristet kraftig i
10 5 minutter og deretter filtrert. Faststoffet ble vasket med vann og omkrystallisert i 600 ml etanol, hvorved det ble oppnådd 3,0 g 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)propionamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin som lysegult faststoff med smeltepunkt 218-220°C.

15

Det som utgangsmateriale anvendte 2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)propionsyre ble fremstilt som følger:

En blanding av 11,78 g 2,4-diklortiofenol og 12,0 g kaliumhydroksid i 50 ml aceton ble under omrøring oppvarmet til
20 koking med tilbakeløp. Litt etter litt ble det tilsatt 11,77 g 2-brompropionsyreetyleter og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 22 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen filtrert og filtratet ble fordampet til tørrhet.
25 Resten ble tatt opp i 400 ml dietyleter og oppløsningen ble vasket med 400 ml vann og 400 ml 10 % natriumkarbonatoppløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til tørrhet. En oppløsning av resten i en blanding av 30 ml etanol og 17 ml av en 10 % kaliumhydroksidoppløsning ble kokt
30 under tilbakeløp i 21 timer. Oppløsningen ble fordampet til tørrhet og resten ble løst i 50 ml vann. Den dannede oppløsning ble vasket to ganger med henholdsvis 50 ml dietyleter og deretter gjort sur med konsentrert saltsyre og ekstrahert to ganger med henholdsvis 150 ml etylacetat. De
35 samlede organiske ekstrakter ble vasket to ganger med henholdsvis 200 ml vann, tørket over natriumsulfat og fordampet til tørrhet. Resten ble krystallisert fra dietyleter og ga

4,08 g 2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)propionsyre i form av et gult faststoff med smeltepunkt 95-98°C.

Eksempel 34

5

En suspensjon av 250 mg 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)-propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 10 ml eddiksyre ble avkjølt til 0°C og omsatt med 60 mg 30 % hydrogenperoksyd. Blandingen ble rørt 1/2 time ved 0°C og deretter over 10 natt ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt ytterligere 60 mg 30 % hydrogenperoksyd og blandingen ble rørt i 24 timer. Deretter ble det tilsatt ytterligere 30 mg 30 % hydrogenperoksyd og blandingen ble rørt i 4 timer og fordampet til tørrhet. Resten ble malt med metanol og det 15 fremstilte faststoff filtrert og omkrystallisert i metanol. Man erholder 90 mg 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenylsulfinyl)-propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i form av et hvitt faststoff med smeltepunkt 208-209°C.

20

Eksempel 35

En suspensjon av 250 mg 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenyltio)-propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin i 10 ml eddiksyre ble avkjølt til 0°C og tilsatt 800 mg 30 % ydrogenperoksyd. 25 Blandingen ble rørt 1/2 time ved 0°C og deretter over natt ved romtemperatur. Blandingen ble fordampet til tørrhet og resten ble omkrystallisert i metanol. Man erholder 140 mg 5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenylsulfonyl)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 30 183-184°C.

Eksempel 36

A) En suspensjon av 51 mg 2,6-diklorfenyleddiksyre i en 35 blanding av 10 ml toluen, 100 mg oxalyklorid og en dråpe dimetylformamid ble rørt 1/2 time ved romtemperatur. Blandingen ble fordampet til tørrhet og en oppløsning av

resten i 2 ml dietyleter ble tilsatt en oppløsning av 70 g 5'-(2-aminoetyl)-2',5'-dideoksy-5-etylluridin i 5 ml 0,1M natronlut. Blandingen ble ristet kraftig i 5 minutter og deretter filtrert. Faststoffet ble vasket etter hverandre med vann, etanol, dietyleter og tørket over natriumsulfat. Man får 90 mg 5'-[2-(2,6-diklorfenylacetamido)etyl]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin som et hvitt faststoff med smeltepunkt 227-229°C.

10 B) På analog måte ble det fremstilt:

a) fra 5'-[2-(aminoetyl)]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin og 2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)propionsyre ble det fremstilt 5'-[2-[2(RS)-(2,4,5-triklorfenoksy)-propionamido]etyl]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin, smeltepunkt 184-185°C; og

b) fra 5'-[2-(aminoetyl)]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin og 2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre ble det fremstilt 5'-[2-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)-propionamido]etyl]-2',5'-dideoksy-5-etylluridin, smeltepunkt 170-172°C.

25 Det som utgangsmateriale anvendte 5'-(2-aminoetyl)-2',5'-dideoksy-5-etylluridin ble fremstilt som følger:

1,9 g dikloreddiksyre ble tilsatt en blanding av 8,95 g 3'-O-acetyl-2',5'-dideoksy-5-etylluridin og 18,6 g dicyklohexylkarbodiimid i 75 ml dimetyldulfoksid. Blandingen ble rørt 24 timer ved romtemperatur, deretter ble det tilsatt 1,2 ml pyridin og 10,5 g karbetoksymetylen-trifenylfosforan. Blandingen ble rørt ytterligere i 24 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet under forminsket trykk og resten ble løst i 300 ml etylacetat. Løsningen ble vasket med 300 ml vann, tørket over natriumsulfat og fordampet til en gul olje. Denne olje ble rensset ved Flash-kromatografi på en silica-gel-søyle med 5 % metanol/diklormetan. Produktet

ble omkrystallisert fra etanol og ga 7,3 g trans-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5'-(etoksykarbonylmetylen)-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 132-133°C.

5 En oppløsning av 7,3 g trans-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5'-(etoksykarbonylmetylen)-5-etyluridin i 150 ml etanol ble hydrogenert 6 timer over 0,5 g 10 % palladium/kull. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble fordampet til tørrhet. Resten ble omkrystallisert i etanol og ga 5,8 g 3'-
10 O-acetyl-2',5'-dideoksey-5'-(etoksykarbonylmetyl)-5-etyluridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 137-138°C.

0,4 g litiumborhydrid ble tilsatt en oppløsning av 5,6 g 3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5'-(etoksykarbonylmetyl)-5-etyluridin i 100 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt 4 timer ved romtemperatur og omsatt med ytterligere 0,2 g litiumborhydrid, rørt over natt ved romtemperatur og deretter kokt 1 time med tilbakeløp. Løsningsmiddelet ble fordampet under forminsket trykk og resten ble løst i metanol. Etter noen
15 minutters henstand ved romtemperatur ble løsningsmiddelet fordampet og resten ble tatt opp i 40 ml pyridin. Deretter ble det tilsatt 5 g acetanhydrid og blandingen ble rørt over natt ved romtemperatur. Pyridinet ble fordampet og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Den vanndige oppløsning ble fordampet til tørrhet og resten ble rensset ved
25 Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med 10 % metanol/diklormetan. Man får dannet 1,3 g 5'-(2-acetoksyetyl)-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5-etyluridin som farveløs olje som krystalliserer ved henstand.

30 0,10 g 5'-(2-acetoksyetyl)-3'-O-acetyl-2',5'-dideoksey-5-etyluridin ble tilsatt en fortennet oppløsning av natriummetoksid i metanol. Etter 2 timer henstand i romtemperatur ble oppløsningen nøytralisert ved tilsetning av et tverrfornett polystyren-divinyl-kationbytterharpiks med sulfonsyregrupper (H⁺-form) og deretter filtrert. Filtratet ble fordampet til tørrhet og ga 0,045 g 2',5'-dideoksey-5-etyl-

5'-(2-hydroksyetyl)uridin som hvitt faststoff med smeltepunkt 113-115°C.

5 En blanding av 1,25 g 2',5'-dideoksey-5-etyl-5'-(2-hydroksyetyl)uridin, 1,18 g trifenylofosfin, 1,49 g natriumazid og 1,55 g karbontetrabromid i 30 ml dimetylformamid ble rørt over natt ved romtemperatur. Blandingen ble fordampet til tørrhet og resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetat-oppløsningen ble fordampet til tørrhet og resten 10 ble resten ved Flash-kromatografi på en silicagel-søyle med 1 % metanol/diklormetan. Man oppnår 0,28 g 5'-(2-Azidoetyl)-2',5'-dideoksey-5-etyluridin som farveløs olje som krystalliserer ved henstand.

15 En oppløsning av 0,28 g 5'-(2-azidoetyl)-2',5'-dideoksey-5-etyluridin i 50 ml etanol ble hydrogenert 2 timer over 50 mg 10 % palladium/kull. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble fordampet til tørrhet. Man erholder 0,23 g 5'-(2-aminoetyl)-2',5'-dideoksey-5-etyluridin som farveløs olje 20 som krystalliserer ved henstand.

Eksempel 37

25 0,175 g 2(RS)-(2,6-diklorbenzyl)propionsyre ble løst i 5 ml tørr benzen som inneholdt en dråpe dimetylformamid. Oppløsningen ble omsatt med 96 mg oxalyloklorid og etter 1 time ble løsningsmiddelet dampet av. Resten ble omsatt med 5'-amino-2',5'-dideoksey-5-etyluridin i 5 ml av en vanndig oppløsning som inneholdt 3 ml 2M natriumhydroksid-oppløsning. Blandingen 30 ble ristet i 15 minutter og bunnfallet ble filtrert, tørket over natriumsulfat og omkrystallisert i en blanding av etanol og dietyleter. Man erholder 0,11 g 5'-[2(RS)-(2,6-diklorbenzyl)propionamido]-2',5'-dideoksey-5-etyluridin med smeltepunkt 194-197°C.

35

Det som utgangsmateriale anvendte 2(RS)-(2,6-diklorbenzyl)propionsyre ble fremstilt som følger:

2,4 g trietyl-2-fosfinpropionat og 1,75 g 2,6-diklorbenzal-
dehyd ble løst i 15 ml tørr dimetylformamid. Oppløsningen
ble litt etter litt tilsatt 0,29 g av en 80-dig % dispensjon
5 av natriumhydrid i mineralolje og blandingen ble rørt 2
timer.

Deretter ble det tilsatt 100 ml vann og blandingen ble
ekstrahert tre ganger med henholdsvis 40 % metylenklorid. De
samlede metylenklorid-ekstrakter ble vasket to ganger med
10 henholdsvis 50 ml natriumklorid-oppløsning og løsningsmid-
delet ble fordampet. Man erholder 2,4 g 2,6-diklor-2-metyl-
kanelsyreetyler som olje. 0,26 g 2,6-diklor-2-metyl-
kanelsyreetyler ble løst i 10 ml metanol og oppløsningen
ble tilsatt 0,96 g magnesiumspon og rørt. Blandingen ble
15 avkjølt til -15°C og holdt 1 time ved denne temperatur og 4
timer ved romtemperatur. Deretter ble det tilsatt dråpevis i
løpet av 20 minutter 25 ml 6M saltsyre, hvorved det oppstå
en klar oppløsning. Oppløsningen ble ekstrahert tre ganger
med henholdsvis 15 ml dietyler, de samlede ekstrakter ble
20 tørket over natriumsulfat og fordampet. Man erholder 0,21 g
av en farveløs olje som i henhold til MNR-spektroskopi er
2:1-blanding av metyl- og etylesteren til 2(RS)-(2,6-diklor-
benzyl)propionsyre.

25 0,20 g av blandingen ovenfor ble løst i en blanding av 5 ml
10 % kalilut og 5 ml etanol. Oppløsningen ble kokt under
tilbakeløp i 2 timer, etanolet ble fordampet og resten ble
avkjølt og gjort sur med konsentrert saltsyre. Etter
ekstraksjon med tre ganger 10 ml etylacetat, vasking med
30 natriumklorid og tørking over natriumsulfat og fordamping av
løsningsmiddelet ble det erholdt 0,18 g 2(RS)-(2,6-diklor-
benzyl)propionsyre som olje.

Eksempel 38

35

På analog måte som i eksempel 37 ble det fremstilt :

A) fra 0,21 g 2(RS)-(2,4-diklorbenzyl)propionsyre og 0,20 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin:
0,35 g 5'-[2(RS)-(2,4-diklorbenzyl)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 243-245°C,

5

B) fra 0,20 g 5-klor-2,3-Dihydro-2(RS)-benzofurankarboksylsyre og 0,26 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin:
0,10 g 5'-[5-klor-2,3-dihydro-2(RS)-benzofuranylkarboksamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 204-206°C,

10

C) fra 0,10 g 6-klorkroman-2-karboksylsyre og 0,12 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin:
20 mg 5-(6-klor-2H-1-benzopyran-2-ylkarboksamido)-2',5'-dideoksy-5-etyluridin, smeltepunkt 171-176°C.

15

Eksempel 39

På analog måte som i eksempel 13 ble det av 0,335 g 2-(4-benzyloksy-2,6-dimetylfenyl)eddiksyre og 0,28 g 5'-amino-2',5'-dideoksy-5-etyluridin etter omkrystallisering i en blanding av 2-metoksyetanol og vann fremstilt 0,33 g 5'-[2-(4-benzyloksy-2,6-dimetylfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin med smeltepunkt 259-260°C.

25

Det som utgangsmateriale anvendte 2-(4-benzyloksy-2,6-dimetylfenyl)eddiksyre ble fremstilt som følger:

0,36 g 2-(4-hydroksy-2,6-dimetylfenyl)eddiksyre ble omsatt med 184 mg av en 60 %-dig dispersjon av natriumhydrid i mineralolje og 0,72 g benzylbromid i 10 ml tørr dimetylformamid. Løsningsmiddelet ble fordampet og resten ble fordelt mellom vann og metylenklorid. Den organiske fase ble fordampet og ga 0,63 g råprodukt med smeltepunkt 54-57°C.
Omkrystallisering i vanddig metanol ga 0,58 g av rent benzyll-2-(4-benzyloksy-2,6-dimetylfenyl)acetat med smeltepunkt 62-64°C.

35

0,35 g benzyl-2-(4-benzyloksi-2,6-dimetylfenyl)acetat ble
ristet med en blanding av 7 ml metanol, 0,7 ml vann og 0,28
g fast natriumhydroksid over natt. Den dannede oppløsning
5 ble fordampet og resten ble fordelt mellom 50 ml metylen-
klorid og 25 ml 2M saltsyre. Den organiske fase ble tørket
over natriumsulfat og fordampet. Den faste rest ble omkrys-
tallisert i 3 ml metanol og 3 ml vann og ga 0,21 g 2-(4-
benzyloksi-2,6-dimetylfenyl)eddiksyre med smeltepunkt 149-
10 150°C.

Eksempel 40

0,25 g 5'-[2-(4-benzyloksi-2,6-dimetylfenyl)acetaamido]--
15 2',5'-dideokso-5-etyluridin ble rørt i en oppslemming med 5
ml tørr pyridin og 0,4 ml acetanhydrid i 72 timer. Den
dannede oppløsning ble fordampet under forminsket trykk og
resten ble fordampet tre ganger med toluen. Etter maling med
dietyleter og filtrering ble det oppnådd 0,22 g råprodukt
20 med smeltepunkt 188-191°C. Omkrystallisering i en blanding
av 4 ml metylenklorid og 4 ml petroleter ga 0,20 g rent 3'-
O-acetyl-5'-[2-(4-benzyloksi-2,6-dimetylfenyl)acetamido]-
2',5'-dideokso-5-etyluridin med smeltepunkt 194-196°C
(spaltning).

25

Eksempel 41

0,165 g 3'-O-acetyl-5'-[2-(4-benzyloksi-2,6-dimetylfenyl)-
acetamido]-2',5'-dideokso-5-etyluridin ble løst i 25 ml
30 metanol. Oppløsningen ble tilsatt en oppslemming av 0,1 g
5 % palladium/karbon i etanol og blandingen ble hydrogenert
2 timer ved romtemperatur under atmosfæretrykk. Katalysa-
toren ble filtrert fra og filtratet fordampet, hvorved
det ble oppnådd 0,25 g av et faststoff med smeltepunkt 234-
35 237°C. Omkrystallisering fra en blanding av 10 ml aceton og
20 ml petroleter ga 80 mg 3'-O-acetyl-2',5'-dideokso-5-etyl-
5'-[2-(4-hydrokso-2,6-dimetylfenyl)acetamido]uridin med

smeltepunkt 240-241°C (spaltning).

Eksempel 42

5 24 mg 5'-[2-(4-benzyloksy-2,6-dimetylfenyl)acetamido]-2',5'-
dideoksy-5-etylluridin ble løst i 50 ml metanol og oppløsning-
gen ble hydrogenert 72 timer over 15 mg 5 % palladium/karbon
ved romtemperatur under atmosfæretrykk. Katalysatoren ble
filtrert fra og filtratet ble fordampet, hvorved det ble
10 oppnådd 15 mg 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(4-hydroksy-2,6-
dimetylfenyl)acetamido]uridin med smeltepunkt 221-225°C
(spaltning).

Eksempel 43

15 95 mg 3'-O-acetyl-2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(4-hydroksy-
2,6-dimetylfenyl)acetamido]uridin ble løst i 5 ml tørr
dimetylformamid under omrøring ved romtemperatur. Oppløsning-
gen ble tilsatt 69 mg av en 60 %-dig dispersjon av natrium-
20 hydrid i mineralolje og blandingen ble rørt i 1 time.
Deretter ble det tilsatt 68 mg frisk fremstilt dibenzylfos-
forylklorid i 2 ml tørr benzen og blandingen ble rørt ved
romtemperatur i 18 timer. Blandingens ble helt i 30 ml mettet
vanndig natriumbikarbonat-oppløsning og ekstrahert med
25 etylacetat. Ekstraktet ble fordampet og den dannede olje ble
renset ved Flash-kromatografi på silicagel med 5 % metanol/
diklormetan. Løsningsmiddelet ble fordampet og man får 65
mgN av et produkt som etter maling med petroleter (kokepunkt
60-80°C) ga 3'-O-acetyl-2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-(2,6-
30 dimetyl-4-(dibenzylfosforyloksy)fenyl]acetamido]uridin
som hvitt krystallint faststoff.

Det ovenfor nevnte faststoff ble tatt opp i 10 ml av en
mettet oppløsning av ammoniakk i metanol ved romtemperatur
35 og fikk stå over natt. Løsningsmiddelet ble fordampet og man
fikk 2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-[2-[2,6-dimetyl-4-(dibenzyl-
oksyfosforyloksy)fenyl]acetamido]uridin som faststoff.

60 mg av det ovenfor nevnte faststoff ble suspendert i 10 ml etanol og etter tilsetning av 10 mg 10 % palladium/kull ble det hydrogenert 4 timer ved romtemperatur og atmosfæretrykk.

5 Katalysatoren ble filtrert fra og vasket med flere porsjoner varm etanol. De samlede filtrater ble fordampet og ga 40 mg 2',5'-dideokso-5-etyl-5'-[2-(2,6-dimetyl-4-fosfatfenyl)-acetamido]uridin med smeltepunkt 214-216°C.

10 Eksempel 44

A) På analog måte som i eksempel 14 ble det fra 0,22 g (RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 0,27 g 5'-amino-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideokso-uridinhydroklorid etter omkrystallisering i en blanding av 2-metoksyetanol og vann fremstilt 0,13 g 5-(2-kloretyl)-2',5'-dideokso-5'-[2-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]uridin med smeltepunkt 214-216°C.

20 B) Fra 55 mg benzoylchlorid og 115 mg 5'-amino-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideokso-uridinhydroklorid ble det etter omkrystallisering i en blanding av 2-metoksyetanol og vann fremstilt 70 mg 5'-benzamido-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideokso-uridin med smeltepunkt 249-250°C (spaltning).

25 C) Fra 104 mg 2-(2,4,5-triklorfenoksy)propionsyre og 115 mg 5'-amino-5-(2-kloretyl)-2',5'-dideokso-uridinhydroklorid etter omkrystallisering en blanding av 2-metoksyetanol og vann fremstilt 95 mg 5-(2-kloretyl)-5-[2-(2,4,5-triklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideokso-uridin med smeltepunkt 223-225°C.

30 D) Fra 136 mg 2,6-diklorfenyleddiksyre og 0,16 g 5'-amino-2',5'-dideokso-5-n-propyluridin etter omkrystallisering en blanding av 2-metoksyetanol og vann, ble det fremstilt 0,21 g 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideokso-5-propyl-uridin med smeltepunkt 297-298°C (spaltning).

Det som utgangsmateriale anvendte 5'-amino-2',5'-dideokso-5-n-propyluridin ble fremstilt som følger:

5 0,57 g 2'-deoksy-5-n-propyluridin, 0,6 g trifenylfosfin og
0,69 g natriumazid ble rørt i 20 ml tørr dimetylformamid og
i løpet av 5 minutter omsatt med 0,77 g karbontetrabromid.
Blandingen ble rørt 72 timer ved romtemperatur, deretter ble
10 det tilsatt 20 ml metanol og blandingen ble rørt i ytterlig-
ere 1/2 time. Blandingen ble fordampet og resten ble rørt
med en blanding av 25 ml diklormetan/metanol (8:2). Et
uoppløselig faststoff ble filtrert fra og filtratet ble
kromatografert på 200 g silciagel med samme løsningsmiddel.
15 Man oppnådde 0,41 g 5'-Azido-2',5'-dideokso-5-n-propyluridin
med smeltepunkt 177-179°C (spaltning).
0,38 g 5'-Azido-2',5'-dideokso-5-n-propyluridin ble løst i
100 ml etanol og hydrogenert i nærvær av 0,1 g 10 % pal-
ladium/karbon i 2 timer ved romtemperatur og atmosfære-
trykk. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble
20 fordampet. Man erholder 5'-amino-2',5'-dideokso-5-n-propyl-
uridin som faststoff, hvilket uten ytterligere rensing ble
anvendt videre.

Eksempel 45

25 På analog måte som i eksempel 44D ble det fra 155 mg 2(RS)-
(2,4-diklorfenoksy)propionsyre og 0,16 g 5'-amino-2',5'-
dideokso-5-n-propyluridin fremstilt 0,20 g 5-[2(RS)-(2,4-
diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideokso-5-propyluridin
30 med smeltepunkt 232-243°C (spaltning).

Eksempel 46

35 På analog måte som i eksempel 14 ble det fra 0,23 g 2,6-
diklorfenyleddiksyre og 0,31 g 5-acetyl-5'-amino-2',5'-
dideoksyuridinhydroklorid etter omkrystallisering en
blanding av etanol og petroleter fremstilt 60 mg 5-acetyl-

5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]-2',5'-dideoksyuridin med smeltepunkt 210-212°C (spaltning).

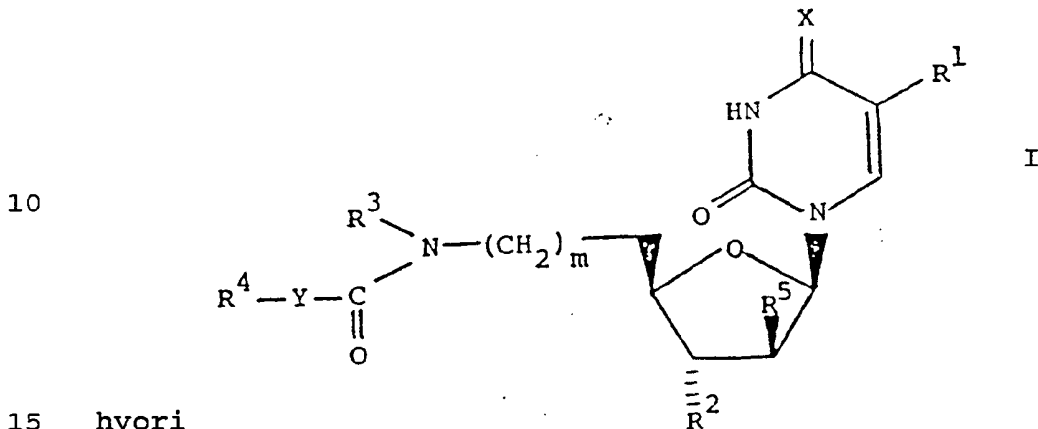
5 Det som utgangsmateriale anvendte 5-acetyl-5'-amino-2',5'-dideoksyuridinhydroklorid ble fremstilt som følger:

1,26 g 5-acetyl-2'-deoksyuridin, 1,35 g trifenyfosfin, 1,52 g natriumazid og 1,7 g karbontetrabromid ble omsatt i 40 ml dimetylformamid som i eksempel 54. Produktet ble renset ved 10 kromatografi på 400 g silicagel med diklormetan/metanol (9:1) og ga 0,80 g 5-acetyl-5'-azido-2',5'-dideoksyuridin med smeltepunkt 159-162°C (spaltning).

0,80 g 5-acetyl-5'-azido-2',5'-dideoksyuridin ble løst i 100 15 ml metanol og tilsatt 10 ml 0,27M HCl i metano. Deretter ble det tilsatt 0,1 g 5 % palladium/kull som oppslemming i etanol og blandingen ble hydrogenert 3 timer ved romtemperatur under atmosfæretrykk. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble fordampet. Man oppnådde 0,91 g hydroskopisk 5- 20 -acetyl-5'-amino-2',5'-dideoksyuridinklorid med smeltepunkt 73-85°C (spaltning).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I:



15 hvori

R¹ betyr halogen, C₁₋₄-alkyl, halogen-(C₁₋₄-alkyl) eller C₂₋₄-alkanoyl;

R² betyr hydrogen, hydroksy, C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-alkyltio, fenyl-(C₁₋₄-alkoksy) eller C₂₋₄-alkanoyl-oksy;

20

R³ betyr hydrogen eller C₁₋₄-alkyl;

R⁴ betyr en karbocyklisk gruppe valgt fra gruppen som består av 2-bifenylyl, 4-bifenylyl, 3-klor-4-bifenylyl, 1-naftyl, 2-naftyl, cyklopentyl, cykloheksyl, adamantyl, indanyl, fluorenyl og fenyl som kan være substituert med en eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksy, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, trifluormetyl, fenyl, C₁₋₄-alkylfenyl, halogenfenyl, nitro, amino, C₂₋₄-alkanoylamino, benzyloksy og o-fosfat, eller betyr en heterocyklisk gruppe valgt fra gruppen som består av 2-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-benzofuranyl, 2,3-dihydro-2-benzofuranyl, 2-benzotienyl, 2-kinolyl og 2-benzopyranyl;

25

30

35 R⁵ betyr hydrogen eller fluor;

m betyr 0, 1 eller 2;

x betyr oksygen;

Y betyr en direkte binding, $-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ eller en gruppe med formel



5

hvor A betyr en C_{1-8} -alkylengruppe som kan være substituert med en eller to fenylgrupper,

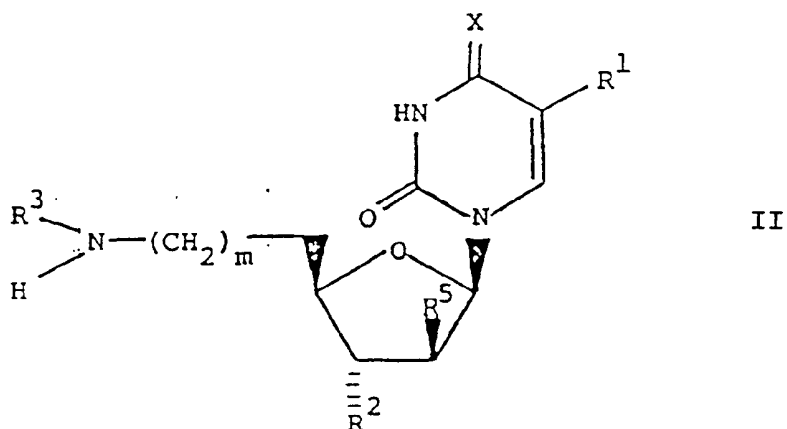
Z betyr oksygen, svovel, SO eller SO_2 og n betyr 0 eller 1, med den forutsetning at R^1 er forskjellig fra jod når R^2 betyr hydroksey eller benzoyloksy, R^3 betyr hydrogen, R^4 betyr usubstituert fenyl, R^5 betyr hydrogen, m betyr 0, X betyr oksygen og Y er en direkte binding,

og deres tautomere,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel

20



25

30 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m og X har de ovenfor anførte betydninger eller en tautomer derav, med et reaktivt derivat av en syre med den generelle formel



35 hvori R^4 og Y har de ovenfor oppførte betydninger, og

i) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med

formel I eller en tautomer derav, hvori X betyr oksygen, R^2 betyr acyloksy, acylerer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori X er oksygen og R^2 er hydroksy, eller

5

ii) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori X betyr oksygen og R^2 betyr hydroksy, deacylerer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori X betyr oksygen og R^2 betyr acyloksy, eller

10

iii) hvis ønsket, ved fremstilling av en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori Y er en gruppe med formel (a), Z betyr SO eller SO_2 og n er 1, oksyderer en forbindelse med formel I eller en tautomer derav hvori Y er en gruppe med formel (a), Z betyr svovel og n er 1, eller

15

iv) hvis ønsket, omdanner funksjonelt en i R^4 foreliggende reaktiv substituent, dvs. reduserer katalytisk en nitrogruppe til en aminogruppe, acylerer en aminogruppe til en acylaminogruppe, omvandler en benzyloksygruppe til en hydroksygruppe ved debenzylering ved hjelp av katalytisk hydrering, eller omvandler en hydroksygruppe til et o-fosfat ved behandling med dibenzylfosforylchlorid og påfølgende debenzylering ved katalytisk hydrering.

20

25

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 ved fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^1 er fluor, klor, brom, C_{1-4} -alkyl eller halogen- $(C_{1-4}$ -alkyl), R^5 er hydrogen og m er 0, k a r a k t e r i s e r t v e d at man utgår fra passende substituerte utgangsforbindelser.

30

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 ved fremstilling av forbindelsene

35

5'-[2-(2-bromfenyl)acetamido]-2',5'-dideokso-5-etylluridin, 5'-[2-(2,6-diklorfenyl)acetamido]2',5'-dideokso-5-etylluridin,

5'-[2(RS)-(2,4-diklorfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,

5'-[2-(4-bifenylyl)acetamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,

2',5'-dideoksy-5-etyl-5'-(2-fenylacetamido)uridin, og

5 5'-[2(RS)-(2-klor-4-fenylfenoksy)propionamido]-2',5'-dideoksy-5-etyluridin,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man utgår fra tilsvarende substituerede utgangsmaterialer.