

(11) Patent numeris: **3115**

(51) Int.Cl.⁵: **C07H 19/06,**
A61K 31/505

(21) Paraiškos numeris: **IP1627**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 12 25**

(31,32,33) Prioritetas: **92121538.0, 1992 12 18, EP**

(72) Išradėjas:

Motohiro Arasaki, JP
Hideo Ishitsuka, JP
Isami Kuruma, JP
Masanori Miwa, JP
Chikako Murasaki, JP
Nobuo Shimma, JP
Isao Umeda, JP

(73) Patent savininkas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(74) Patentinis patikėtinis:

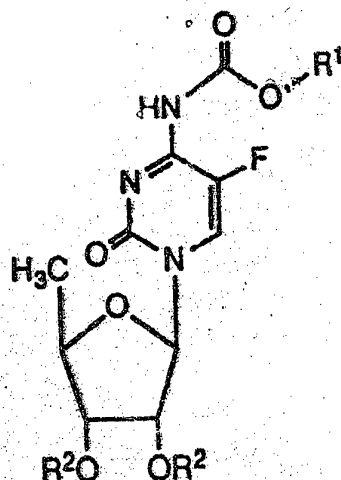
Liudmila Gerasimovič, 9, J.Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-oksikarbonilpakeisti 5'-dezoksi-5-fluorцитidiniai

(57) Referatas:

Junginiai, turintys bendrą formulę (I),

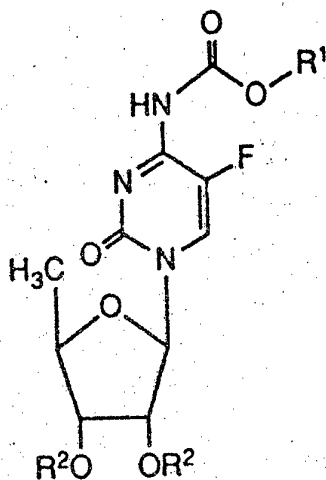


I

kurioje R^1 yra sotus arba nesotus, tiesus arba šakotas angliavandenilinis radikalas [kai anglies atomų skaičius ilgiausioje nešakotoje grandinėje yra nuo 3 iki 7], arba radikalas, kurio formulė - $(CH_2)_n-Y$ [kur n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 4, kai Y yra cikloheksilo radikalas, arba n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4, kai Y yra žemesnysis alkoksiradikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų arba fenilo radikalas], ir R^2 yra vandenilio atomas arba radikalas, lengvai hidrolizuojamas esant fiziologinėms sąlygoms, taip pat junginių, turinčių bendrą formulę (I), hidratų arba solvatai, kurie gali būti panaudoti auglių gydymui. Juos galima pagaminti reaguojant junginiams, kurių formulė yra $R^1-OCOCI$ su N-4-nepakeistais 5'-dezoksi-5-fluorocitidinais, kurių formulė (I) nurodyta aukščiau, kai R^2 yra apsauginė grupė, kuri, kai reikia, gali būti pašalinta.

Šiame išradime aprašomi N⁴-oksikarbonilpakeisti 5'-dezoksi-5-fluorцитидино dariniai ir juos turinti farmacinė kompozicija, skirta auglių gydymui.

5 Kalbant detaliau, šiame išradime aprašomi N⁴-oksikarbonilpakeisti 5'-dezoksi-5-fluorцитидино dariniai, turintys bendrą formulę (I):



(I),

20 kurioje R¹ yra sotus arba nesotus, tiesus arba šakotas angliavandenilių radikalas [kai anglies atomų skaičius ilgiausioje nešakotoje grandinėje yra nuo 3 iki 7], arba radikalas, kurio formulė - (CH₂)_n-Y [kurioje n yra
25 sveikas skaičius nuo 0 iki 4, kai Y yra cikloheksilo radikalas, arba n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4, kai Y yra žemesnysis alkoksiradikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų arba fenilo radikalas], ir R² yra vandenilio atomas arba radikalas, lengvai
30 hidrolizuojamas esant fiziologinėms sąlygoms, taip pat junginių, turinčių bendrą formulę (I), hidratai arba solvatai ir juos turinti farmacinė kompozicija, pasižyminti puikiomis farmakokinetinėmis savybėmis, gydant auglius, ir plačiomis saugaus vartojimo ribomis.

35

Žinoma, kad daugelis 5-fluoruracilo (5-FU) pirmtakų yra vartojami kaip priešvėžiniai agentai, tačiau jų

biokonversijos efektyvumas iš esmės yra nepakankamas gydant auglius, šie preparatai yra toksiški žarnynui ir imunosupresyvinei funkcijai. Šie pagrindiniai toksiškumai riboja skiriamos dozės dydį.

5

JAV patente 4 966 891 aprašyti 5-FU pirmtakai, kurie pasižymi efektyvesne biokonversija ir yra mažiau toksiški. Veikiant acilamidazėmis, jie paverčiami 5'-dezoksi-5-fluorocitidinu (5'-DFCR), po to - veikiant citidindeaminaze - 5'-dezoksi-5-fluoruridinu (5'-DFUR) ir 5 FU, veikiant pirimidino nukleotidfosforilaze in vivo, kuri daugiausia lokalizuota kepenyse, plonosiose žarnose ir auglių audiniuose. Išradėjai intensyviai tyrinėjo 5-FU pirmtakų, ypač N⁴-oksikarbonilpakeistų 5'-dezoksi-5-fluorocitidino darinių, farmakokinetines savybes ir nustatė, kad kai kurie specifiniai pirmtakai selektyviai paverčiami į 5'-DFCR, veikiant juos acilamidazės izozimu, kurio daugiausiai yra žmogaus kepenyse (lyginant su kitais organais). Šie pirmtakai pasižymėjo geresnėmis, negu kiti išbandyti junginiais, farmakokinetinėmis savybėmis. Tolesni tyrimai leido šio išradimo autoriams padaryti išvadą, kad specifiniai N⁴-oksikarbonilpakeistų 5'-dezoksi-5-fluorocitidino dariniai (sutrumpintai: N⁴-oksikarbonilpakeisti 5'-DFCR), turintys bendrą formulę I, žymiai pagerina farmakokinetines savybes (bandymai su beždžionėmis): 5'-DFUR maksimali koncentracija (C_{maks}) kraujyje yra maždaug 4-7 kartus didesnė, o 5'-DFUR plotas po kreive (AUC - area under the curve) - maždaug 4 kartus didesnis, lyginant su kitais junginiais, be to, pasižymi mažesniu toksiškumu virškinamajame trakte. Pastarieji tyrimai suteikia šiam išradimui galutinį pavidalą.

35 Atitinkami radikalai, pateikti bendroje formulėje (I) ir apibūdinti aukščiau, toliau smulkiai paaiškinami.

R^1 - sotus arba nesotus, tiesus arba šakotas angliavandenilio radikalas (anglies atomų skaičius ilgiausioje tiesioje angliavandenilio radikalo grandinėje yra nuo 3 iki 7), arba radikalas, turintis formulę $-(CH_2)_n-Y$ (n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 4, kai Y yra cikloheksilo radikalas, arba n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4, kai Y yra žemesnysis alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus arba fenilo radikalas).

10

Aukščiau pateikti terminai "sotus arba nesotus, tiesus arba šakotas angliavandenilio radikalas (anglies atomų skaičius ilgiausioje tiesioje angliavandenilio radikalo grandinėje yra nuo 3 iki 7)" paprastai žymi n-propilą, 15 1-izopropil-2-metilpropilą, 1,1,2-trimetilpropilą, n-butilą, izobutilą, 2-etilbutilą, 3,3-dimetilbutilą, n-pentilą, izopentilą, neopentilą, 2-propilpentilą, n-heksilą, 2-etilheksilą, n-heptilą, alilą, 2-buten-1-ilą, 3-buten-1-ilą, 3-penten-1-ilą, 4-penten-1-ilą, 3-heksen-1-ilą, 4-heksen-1-ilą, 5-heksen-1-ilą ir pan.

20

Terminas "radikalas, turintis formulę $-(CH_2)_n-Y$ (n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 4, kai Y yra cikloheksilo radikalas, arba n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4, kai Y yra žemesnysis alkilo radikalas, turintis 1-4 anglies atomus arba fenilo radikalas)" paprastai reiškia cikloheksilą, cikloheksilmetilą, 2-cikloheksiletilą, 3-cikloheksilpropilą, 4-cikloheksilbutilą, 2-metoksi-
25 etilą, 2-etoksietilą, 2-propoksietilą, 3-metoksipropilą, 3-etoksipropilą, 4-metoksibutilą, 4-etoksibutilą, fenetilą, 3-fenilpropilą, 4-fenilbutilą ir pan.

30

Labiausiai tinkamų šio išradimo pavyzdžių formulėse R^1 reiškia n-propilą, n-butilą, n-pentilą, izopentilą, neopentilą, 3,3-dimetilbutilą, n-heksilą, 2-etilbutilą, 35 feniletilą ir cikloheksilmetilą.

R^2 yra vandenilio atomas arba fiziologinėmis sąlygomis lengvai hidrolizuojamas radikalas.

5 Aukščiau minimas "fiziologinėmis sąlygomis lengvai hidrolizuojamas radikalas" paprastai yra acetilas, propionilas, benzoilas, toluoilas, β -alanilas, valilas ir pan.

10 Šio išradimo labiau tinkami N^4 -(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR yra tokie:

5'-dezoksi-5-fluor- N^4 -(propoksikarbonil)citidinas,

15 N^4 -(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorcitidinas,

5'-dezoksi-5-fluor N^4 -(pentiloksikarbonil)citidinas,

20 5'-dezoksi-5-fluor- N^4 -(heksiloksikarbonil)citidinas,

5'-dezoksi-5-fluor- N^4 (izopentiloksikarbonil)citidinas,

25 5'-dezoksi-5-fluor- N^4 -(neopentiloksikarbonil)citidinas,

30 5'-dezoksi-5-fluor- N^4 -(1,1,2-trimetilpropoksi)karbonil)citidinas,

5'-dezoksi- N^4 -(3,3-dimetilbutoksi)karbonil)-5-fluorcitidinas,

35 5'-dezoksi-5-fluor- N^4 -(1-izopropil-2-metilpropoksi)karbonil)citidinas,

5'-dezoksi-N⁴-[(2-etilbutoksi)karbonil]-5-fluor-
citidinas,

5 N⁴-[(cikloheksilmetoksi)karbonil]-5'-dezoksi-5-
fluorcitidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-feniletoksi)karbonil)-
citidinas,

10 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksi-
karbonil)-citidinas,

2',3'-di-O-acetil-N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-
5-fluorcitidinas,

15 2',3'-di-O-benzoil-N⁴-(butoksikarbonil)-5'-de-
zoksi-5-fluorcitidinas,

20 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(pentilok-
sikarbonil)-citidinas,

2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izopenti-
loksikarbonil)-citidinas,

25 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heksil-
oksikarbonil)-citidinas,

2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-N⁴-[(2-etilbutil)
oksikarbonil]-5-fluor-citidinas,

30 2',3'-di-O-acetil-N⁴-[(cikloheksilmetoksi)karbo-
nil]-5'-dezoksi-5-fluor-citidinas,

35 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-[(2-
feniletoksi)karbonil]-citidinas,

- 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izobutoksikarbonil)
citidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-propilpentil)oksikarbo-
nil] citidinas,
 - 5'-dezoksi-N⁴-(2-etilheksil)oksikarbonil)-5-
fluorcitidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heptiloksikarbonil)citi-
dinas,
 - N⁴-(2-cikloheksiletoksi)karbonil]-5'-dezoksi-5-
fluorcitidinas,
 - N⁴-(3-cikloheksilpropil)oksikarbonil]-5'-dezoksi-5-
fluorcitidinas,
 - N⁴-(cikloheksiloksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorci-
tidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(3-fenilpropil)oksikarbo-
nil)citidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-metoksietoksi)karbo-
nil)citidinas bei jų hidratai ar solvatai ir pan.
- Tarp aukščiau paminėtų junginių ypač tinkami tokie šio
išradimo N⁴-(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR:
- 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izopentiloksikarbonil)ci-
tidinas,
 - 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heksiloksikarbonil)citi-
dinas,

5'-dezoksi-N⁴-[(2-etilbutoksi) karbonil) -5-fluor-
citidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(neopentiloksikarbonil)ci-
tidinas,

5'-dezoksi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoksi) karbonil] -5-
fluorocitidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-feniletoksi) karbonil)-
citidinas,

N⁴-[(cikloheksilmetoksi) karbonil) -5'-dezoksi-5-
fluorocitidinas,

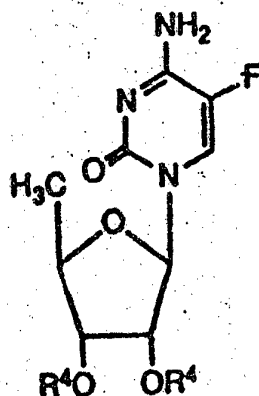
o labiausiai tinkami yra

N⁴-(butoksikarbonil) -5'-dezoksi-5-fluorocitidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(pentiloksikarbonil)ci-
tidinas,

bei jų hidratai ar solvatai ir pan.

N⁴-(oksikarbonilpakeistus)-5'-DFCR junginius, turinčius
formulę (I), bei jų hidratus arba solvatus galima
susintetinti reaguojant junginiui, turinčiam bendrą
formulę (II)



(II)

kurioje R^4 yra hidroksigrupės apsauginis radikalas, pavyzdžiui, acetilas, benzoilas, trimetilsililas, tretbutilmetilsililas ir pan., su junginiu, turinčiu bendrą formulę (III)

5



kurioje R^1 reikšmės apibrėžtos aukščiau. Apsauginis radikalas, jeigu reikia, po to pašalinamas.

- 10 Junginiai, kurie turi aukščiau pateiktą formulę (II), gali būti susintetinti 2',3'-di-O-acilinant arba sililinant 5'-dezoksi-5-fluorcitidiną [J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)] kaip tai aprašyta JAV patente 4,966,891 arba tiesiogiai jungiant 5-fluorcitoziną su
- 15 1,2,3-tri-O-acetil-5-dezoksiribofuranoze pagal metodiką, analogišką aprašytai literatūroje [Synthesis, 748 (1981)].

- Junginio, turinčio formulę (II), reakciją su junginiu,
- 20 turinčiu aukščiau pateiktą formulę (III), galima atlikti tokiuose tirpikliuose kaip piridinas, dioksanas, tetrahidrofuranas, acetonitrilas, chloroformas, dichlormetanas, ir pan. dalyvaujant tokiems rūgščių surišėjams, kaip trietilaminas, piridinas, pikolinas,
- 25 4-(N,N-dimetilamin)piridinas, lutidinas ir pan. Reakcija atliekama 0-30°C temperatūroje.

- Apsauginis radikalas, kai reikia, gali būti pašalintas naudojant žinomas specialistams procedūras [Protective
- 30 Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, Can. J. Chem., 49, 493 (1971) ir JAV patentas 4,966,891], pavyzdžiui, bazinę arba rūgštinę hidrolizę.

- Junginiai, turintys bendrą formulę (I), gali būti
- 35 solvatuoti arba nesolvatuoti, o taip pat hidratuoti. Hidratacija gali įvykti gamybos proceso metu arba

palaipsniui dėl pradžioje bevandenio produkto higroskopinių savybių. Solvatus su farmaciniu požiūriu tinkamais tirpikliais, pavyzdžiui, etanoliu, galima gauti kristalizacijos metu.

5

N⁴-(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR junginiai, turintys bendrą formulę (I), bei šių junginių hidratai ir solvatai, susintetinti šiame išradime, aktyvūs prieš žmogaus storosios žarnos vėžį CXF280 ir persodintą skrandžio vėžį GXF97, pelės storosios žarnos karcinomą 26, pelės plaučių Lewis karcinomą bei kitus panašius pelių susirgimus, vartojant juos oraliniu ir parenteraliniu būdu plačiame koncentracijų diapazone ir yra naudingi priešvėžiniai preparatai. Acilamidazės izozimas juos efektyviai paverčia 5'-DFCR, citidindeaminazė - 5'-DFUR ir pagaliau pirimidinnukleozidfosforilazė - aktyviu metabolitu 5-FU.

10

15

20

Šis išradimas, be to, aprašo farmacinę kompoziciją, ypač tinkamą auglių gydymui, kurioje yra junginys, turintis aukščiau minėtą bendrą formulę (I).

25

30

35

Šio išradimo junginiai - N⁴-(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR - gali būti skiriami žmonėms įvairiais standartiniais metodais oraliniu ir neoraliniu būdu. Be to, N⁴-(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR pagal šį išradimą naudojami vieni arba kartu su suderinamu farmaciniu nešėju. Šis nešėjas gali būti organinė arba neorganinė inertiška medžiaga, tinkama enteraliniam, poodiniam arba parenteraliniam vartojimui, pavyzdžiui, vanduo, želatina, gumiarabikas, laktozė, krakmolas, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polialkilenglikoliai arba mineralinės alyvos žele. Farmacinė kompozicija gali būti kieto pavidalo (pavyzdžiui, tabletės, žirneliai, padengtos tabletės, granulės, žvakutės, kapsulės arba žarnynui skirtos kapsulės),

pusiau kieto (pvz., balzamai) arba skysto pavidalo (pvz., tirpalai, suspensijos arba emulsijos). Farmacinė kompozicija gali būti sterilizuota ir/arba turėti kitus užpildus, pavyzdžiui, konservuojančias, stabilizuojančias, tankinančias arba emulguojančias medžiagas, skoni gerinančias medžiagas, druskas, koreguojančias osmotinį slėgimą arba medžiagas, kurios veikia kaip buferiai. Farmacinė kompozicija ruošama standartiniu būdu.

10 N^4 -(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR pagal šį išradimą gali būti naudojami vieni arba kaip dviejų ar daugiau skirtingų N^4 -(oksikarbonilpakeistų)-5'-DFCR mišinys. N^4 -(oksikarbonilpakeistų)-5'-DFCR kiekis farmacinėje kompozicijoje yra maždaug nuo 0.1 iki 99.5 svorio %, labiau tinka kiekis nuo 0.5 iki 95 svorio %.

Šio išradimo farmacinė kompozicija gali būti formuojama derinant su kitu žinomu priešvėžiniu agentu.

20 Šio išradimo N^4 -(oksikarbonilpakeistų)-5'-DFCR jautrumas acilamidazei ir jų atitinkami farmakokinetiniai profiliai beždžionių organizme pateikti žemiau.

25 1. Jautrumas žmogaus ir beždžionės acilamidazėms

Šio išradimo N^4 -(oksikarbonilpakeisti)-5'-DFCR inkubuojami 60 minučių su žmogaus ir beždžionės kepenų grubiu ekstraktu, esant citidindeaminazės inhibitoriui - tetrahidrouridinui (0.4 mM), 37°C temperatūroje. Po to produktas - DFCR - atskiriamas HPLC metodais ir pagal produkto kiekį nustatomas jautrumas fermentui. Kaip parodyta lentelėje 1, šio išradimo junginiai labai jautrūs žmogaus kepenų acilamidazei, todėl jie žmogaus organizme efektyviai biotransformuojami į 5'-DFCR.

Lentelė 1. Jautrumas žmogaus ir beždžionės acilamidazei kepenyse.

Junginys (Pvz. Nr.)	Acilamidazinis aktyvumas (nmol/mg baltymas/val)	
	Beždžionės kepenys	Žmogaus kepenys
11	20	71
12	29	190
13	47	220
14	32	74
15	23	210
16	33	210
17	22	160
20	19	320
21	26	82
22	43	110
24	18	64
25	<13	160
26	20	560
27	59	110
28	25	52
29	22	50

5

2. Farmakokinetinis profilis beždžionės organizme

Šio išradimo junginiai skiriami oraliniu būdu grupei 2-5 šunbeždžionių (3-4 kg). Įvairiais laiko intervalais po skyrimo imama plazma, siekiant nustatyti pradinės medžiagos ir jos aktyvaus metabolito 5'-DFUR koncentraciją kraujyje.

Metabolitai, esantys plazmoje, atskiriami HPLC būdu ir apskaičiuojamos jų koncentracijos. Kaip parodyta lentelėje 2, šio išradimo junginiai pasižymi didelėmis aktyvaus metabolito 5'-DFUR C_{maks} ir AUC reikšmėmis

plazmoje. Šie rezultatai rodo, kad išradimo junginius galima efektyviai panaudoti įvairių auglių gydymui žmogaus organizme.

5 Lentelė 2. Farmakokinetiniai profiliai beždžionės organizme

Junginys (Pvz. Nr.)	5'-DFUR koncentracija plazmoje C _{max} (µg/ml)	AUC (µg.val/ml)
10	1.4	2.03
11	1.57	2.06
12	2.10	2.90
13	1.50	1.96
14	1.80	2.40
15	2.60	2.89
16	1.40	2.52
17	1.65	2.66
28	1.00	1.40
29	2.00	2.09

Šio išradimo junginių priešvėžinis aktyvumas parodytas žemiau:

10

3. Priešvėžinis aktyvumas prieš implantuotą žmogaus storosios žarnos vėžio auglį CXF280

15

CXF 280 auglys (maždaug 2x2 mm gabaliukas) nulinę dieną implantuotas po oda BALB/c nu/nu pelėms (21-22 g). Kai maždaug 14-ą dieną auglio tūris pasiekė 100 mm³, oraliniu būdu 3 savaites buvo taikyti šio išradimo junginiai. Praėjus vienai dienai po paskutinio skyrimo, buvo apskaičiuotas auglio tūris.

20

Lentelė 3. Fluorintų pirimidinų priešvėžinis poveikis veikiant BALB/c nu/nu peles su storosios žarnos vėžio augliu CXF280

Junginys (Pvz. Nr.)	Dozė x 21 (mmol/kg/dieną)	Augimo inhibavimas, %	Fekalijų išvaizda*
Eksp. 1			
Nešėjas		-	N
12	0.13	68	
	0.3	69	
	0.67	86	
	1.0	86	
	1.5	96	N
13	0.13	59	
	0.3	66	
	0.67	79	
	1.0	91	
	1.5	94	N
24	0.13	37	
	0.3	64	
	0.67	75	
	1.0	83	
	1.5	89	N
Standartinis junginys			
5-FU	0.089	28	N
	0.13	59	N
	0.2	79	L

Junginys (Pvz. Nr)	Dozė x 21 (mmol/kg/dieną	Augimo inhibavimas, %	Fekalijų išvaizda*
Eksp. 2			
Nešėjas			N
10	0.13	39	
	0.3	56	
	0.67	75	
	1.5	86	
	2.25	93	N
11	0.13	46	
	0.3	72	
	0.67	84	
	1.5	95	
	2.25	100	N
14	0.13	68	
	0.3	68	
	0.67	85	
	1.5	94	N
	2.25	100	N
27	0.13	26	
	0.3	72	
	0.67	84	
	1.5	94	N
	2.25	103	N
Standartinis junginys			
5-FU	0.089	NE	N
	0.13	20	N
	0.2	58	L

NE - neefektyvu

* - Fekalijų išvaizda (N - normalios fekalijos; L - skystos fekalijos).

Auglio augimo inhibavimas procentais Lentelėje 3 apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{Inhibavimo \%} = [1 - (T - V_0)/(C - V_0)] \times 100$$

5

kai V_0 - auglio tūris prieš pradedant gydymą, T - auglių tūris iš gydomos grupės, C - auglių tūris iš kontrolinės grupės.

10 Kaip parodyta Lentelėje 3, junginiai, pateikti šiame išradime, nėra toksiški žarnynui ir žymiai efektyvesni lyginant su 5-FU.

15 4. Antivėžinis ir antikachektinis poveikis pelės storosios žarnos 26 karcinomai.

Pasirinkto šio išradimo junginio (Pvz. 13) antivėžinis aktyvumas buvo matuojamas žemiau pateiktu būdu. Pelėms (CDF_1) nulinę dieną po oda suleista 10^6 storosios žarnos karcinomos 26 ląstelių. Junginys buvo skiriamas kasdien po 7 kartus, pradedant 21-ąją dieną, kai gyvūnai turėjo ryškius kacheksijos požymius. Kitą dieną po paskutinio skyrimo buvo išmatuotas auglio svoris, kūno svoris, riebalinio audinio svoris, gliukozės ir ūmios fazės reaktyvaus imunosupresinio rūgštinio baltymo (IRB) koncentracijos serume. Kaip parodyta Lentelėje 4, pelės, kurioms buvo skiriamas užpildas, turi prastus, kacheksiją liudijančius parametrus; tai, pvz., riebalinio audinio svoris, gliukozės koncentracija serume ir IRB koncentracija, o pelių gydymas junginiu iš Pvz. 13 sustabdė auglio augimą ir pagerino kacheksijos gydymo rodiklius.

Lentelė 4. Kacheksijos gydymo rodiklių pagerėjimas skiriant fluorintus pirimidinus pelėms su storosios žarnos karcinoma 26.

Jungi- nys (Pvz. Nr)	Dozė x 7 (mmol/ kg) (μg/ml)	Auglio sv. po- kytis (g)	Kūno sv. po- kytis (g)	Riebali nio sluoks- nio sv. (g)	Gliukozė serume (mg/dl)	IRB serume
Užpildas		1.65	-1.5	11	91	1167
13	0.125	1.24	1.6*	22*	118*	1195
	0.25	0.91*	3.4*	42*	120*	1020
	0.5	0.79*	4.2*	63*	147*	805*
	1	0.006	5.6*	85*	127*	795*

5

* $P < 0.05$ atitinkamų užpildo grupės reikšmių atžvilgiu.

10 Reikšmingas šio išradimo junginių (Pvz. 13, 14 ir 17) toksiškumas (LD_{50}) buvo tiriamas skiriant juos oraliniu būdu pelėms 21 dieną. Šiuose eksperimentuose gautos reprezentatyvios LD_{50} reikšmės sudarė daugiau nei 500 mg/kg/dieną.

15 N^4 -(oksikarbonilpakeistų)-5'-DFCR dienos dozė pacientui gali kisti priklausomai nuo jo svorio ir būklės, tačiau paprastai ji yra nuo 0.5 iki 500 mg vienam kūno svorio kg, labiau tinka dozė nuo 2 iki 200 mg. Pažymėtina, kad šio išradimo junginių aktyvumas žmonėms turėtų būti 3-5 kartus didesnis lyginant su junginiais, aprašytais JAV patente 4,966,891, atsižvelgiant į 5'-DFUR oralinio taikymo beždžiomėms duomenis (C_{max} ir AUC). Dėl tos pačios priežasties šio išradimo junginiai, vartojami 3-5 kartus mažesnėmis dozėmis, turėtų būti pakankamai aktyvūs, lyginant su minėtame JAV patente aprašytais junginiais. Todėl šis išradimas gali pateikti ypač saugią farmacinę kompoziciją, skirtą auglių gydymui.

25

Toliau pateikti pavyzdžiai detalizuoja šį išradimą, tačiau jokių būdų neapriboja jo taikymo sferos.

Referens-pavyzdys: Pradinės medžiagos sintezė

5

2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluorцитидinas,

(a) Iš 5'-dezoksi-5-fluorцитидино

- 10 5'-Dezoksi-5-fluorцитидinas (50 mg) tirpinamas sausame piridine (1.3 ml). Į tirpalą pridedama acto rūgšties anhidrido (39 ml) ir maišoma esant 0°C. Reakcijos mišinys maišomas 3 val. esant 0°C. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui, liekana išpílama
- 15 į etilo acetato ir ledinio vandens mišinį. Etilo acetato sluoksnis džiovinamas virš magnio sulfato ir koncentruojamas esant sumažintam slėgiui. Liekana buvo gryninama koloninės silikagelio chromatografijos būdu (eliuentas - dichlormetanas/metanolis = 9/1) ir po to
- 20 kristalinama iš izopropanolio. Gaunama 37 mg 2', 3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluorцитидино: 191,5-193°C, FAB-MS m/z 330 (MH⁺).

- (b) Iš 5-fluorцитозино ir 1,2,3-tri-O-acetil-5-dezoksi-β-D-ribofuranozės
- 25

- Natrio jodido (3.6 g) ir chlortrimetilsilano (794 ml) tirpalas sausame acetonitrile (15 ml) 5 minutes maišomas su molekuliniiais sietais 4A (200 mg) esant 0°C (maišant nusėda bespalvis natrio chloridas). Po to
- 30 pridedama 5-fluorцитозино ir 1,2,3-tri-O-acetil-5-dezoksi-β-D-ribofuranozė (2.0 g) ir mišinys maišomas esant 0°C 30 minučių. Po to esant 0°C pridedamas šviežiai paruoštas iš 5-fluorцитозино (1.12 g)
- 35 trimetilsililintas 5-fluorцитозино tirpalas, ištirpintas sausame acetonitrile (5 ml) ir maišymas tęsiamas 3 val. kambario temperatūroje. Mišinys

filtruojamas, filtratas koncentruojamas vakuume, liekana sudedama į dichlormetano ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo mišinį.

- 5 Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas metileno chloridu/metanolio (10:1). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami virš bevandenio natrio sulfato ir išgarinami esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama silikagelio chromatografijos būdu, naudojant eliuentu
- 10 metileno chloridą /metanolį (15:1). Perkristalinus iš izopropanolio, gaunama 1.24 g 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluorcitidino.

Pavyzdys 1

15

2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidino sintezė.

- Į tirpalą, kuriame yra 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluorcitidinas (2 g), metileno chloridas (15 ml) ir sausas piridinas (983 ml), maišant ir šaldant ledo vonioje sulašinamas n-propilchlorformiatas (957 ml). Maišoma dar 30 minučių kambario temperatūroje, mišinys išgarinamas iki sausumo esant sumažintam slėgiui.
- 25 Liekana tirpinama eterio ir sotaus natrio bikarbonato vandeniniame tirpale. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu druskos tirpalu, džiovinamas virš bevandenio natrio sulfato ir filtruojamas.

- 30 Filtratas nugarinamas ir gaunamas 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidinas (2.5 g)
: EI-MS m/z 415 (M⁺); ¹H-BMR (d₆-DMSO) δ 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.37 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.63 (2H, sex, J=7.3 Hz), 4.06-4.14 (3H, m), 5.11 (1H, t, J=6.3 Hz), 5.47 (1H, d.d., J=4.6 & 6.3 Hz), 5.81 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.31 (1H, pl.s), 10.63 (1H, br.s).
- 35

Tuo pačiu būdu buvo gauti žemiau pateikti junginiai (R^1 ir R^2 reikšmės apibrėžtos bendra formule (I). Junginys iš Pvz. 9 susintetintas iš žinomo junginio - 2',3'-di-O-benzoil-5'-deoksi-5-fluorцитидино (JAV patentas . 4 966 891) pagal metodiką, analogišką pateiktai Pavyzdyje 1.

Pav. Nr.	R^1	R^2	^1BMR (1 arba 2 tirpiklyje)	FAB-MS (m/z)
2	n-butilas	acetalas	$\delta(1)$: 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 1.36 (5H, m), 1.59 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.12 (3H, m), 5.11 (1H, pl. t), 5.47 (1H, pl. t), 5.81 (1H, d, J=4.3Hz), 8.34 (1H, pl. s), 10.60 (1H, pl. s)	430 (MH^+)
3	n-pentilas	acetalas	$\delta(1)$: 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (5H, m), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.61 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.07~4.14 (3H, m), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.47 (1H, d. d, J=6.3 & 4.6Hz), 5.80 (1H, d, J=4.6Hz), 8.28 (1H, pl. s), 10.63 (1H, pl. s)	444 (MH^+)
4	n-hekzilas	acetalas	$\delta(1)$: 0.87 (3H, t, J=6.9Hz), 1.30 (6H, m), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.59 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.07~4.14 (3H, m), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.45 (1H, d. d, J=6.3 & 4.6Hz), 5.80 (1H, d, J=4.6Hz), 8.28 (1H, pl. s), 10.63 (1H, pl. s)	458 (MH^+)
5	izopen-tilas	acetalas	$\delta(1)$: 0.90 (6H, d, J=6.9Hz), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.51 (2H, q, J=6.9Hz), 1.68 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.09~4.20 (3H, m), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.46 (1H, d. d, J=6.3 & 4.3Hz), 5.80 (1H, d, J=4.3Hz), 8.28 (1H, pl. s), 10.63 (1H, pl. s)	444 (MH^+)

Pav. Nr.	R ¹	R ²	¹ BMR (1 arba 2 tirpiklyje)	FAB-MS (m/z)
6	2- etilbu- tilas	aceti- las	$\delta(1)$: 0.87 (6H, t, J=7.3Hz), 1.23~1.45 (7H, m), 1.51 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 4.04 (2H, br. d), 4.12 (1H, t, J=6.3Hz), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.46 (1H, d. d, J=6.3&4.6(Hz)), 5.81 (d, J=4.6Hz), 8.32 (1H, pl. s), 10.61 (1H, pl. s)	458 (MH ⁺)
7	ciklo- heksil- meti- las	aceti- las	$\delta(1)$: 1.00 (2H, m), 1.11~1.29 (4H, m), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.57&1.77 (5H, m), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.92 (2H, pl. s), 4.12 (1H, m), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.46 (1H, d. d, J=6.3&4.0Hz), 5.81 (1H, d, J=4.0Hz), 8.33 (1H, pl. s), 10.61 (1H, pl. s)	470 (MH ⁺)
8	fene- tilas	aceti- las	$\delta(1)$: 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8Hz), 4.12 (1H, m), 4.32 (2H, pl. t), 5.11 (1H, t, J=6.3Hz), 5.46 (1H, d. d, J=6.3&4.3Hz), 5.81 (1H, d, J=4.3Hz), 7.16~7.37 (5H, m), 8.32 (1H, pl. s), 10.67 (1H, pl. s)	478 (MH ⁺)
9	n-buti- las	benzoi- las	$\delta(2)$: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.58 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.68 (2H, m), 4.16 (2H, br. s), 4.52 (1H, d. q. J=5.8&6.3Hz), 5.40 (1H, t, J=5.8Hz), 5.65 (1H, d. d, J=4.6&5.8Hz), 6.16 (1H, d, J=4.6Hz), 7.35? 7.98 (11H, m), 11.9 (1H, pl. s)	554 (MH ⁺)

BMR: 1 tirpiklis - d₆-DMSO, 2 tirpiklis - CDCl₃

Pavyzdys 10

5

5'-Dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidino sintezė

- I tirpalą, kuriame yra 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidinas (2.5 g) ir metileno chloridas (17 ml), maišant ir šaldant ledo vonioje, sulašinamas 1N NaOH (17 ml). Maišoma dar 1 valandą 0°C temperatūroje, po to į mišinį pridedama MeOH (0.9 ml). Reakcijos mišinio pH koreguojamas iki 6 pridedant koncentruotą HCl ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis kelis kartus (40 ml x 10) ekstrahuojamas tirpiklių mišiniu CH₂Cl₂/MeOH (95/5).
- 10 Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami virš bevandenio natrio sulfato ir filtruojami. Tirpalas išgarinamas. Liekana kristalinama iš etilo acetato ir gaunamas 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidinas (bespalviai kristalai, 1.6 g, išeiga 79.8%), l.t. 15-126.5°C; EI-MSm/z 331 (M⁺).

Tuo pačiu būdu buvo gauti žemiau pateikti junginiai (R¹ ir R² reikšmės apibrėžtos bendra formule (I)).

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	l.t. (°C)	Kristal. tirpiklis	FAB-MS m/z
11	n-butyl	H	119-120	AcOEt	346 (MH ⁺)
12	n-pentil	H	110-121	AcOEt	EI 359 (MH ⁺)
13	n-heksil	H	114-116	AcOEt	EI 373 (MH ⁺)
14	izopentil	H	119-120	AcOEt	360 (MH ⁺)
15	2-etilbutil	H	amorf.*		374 (MH ⁺)
16	cikloheksil-metil	H	126-127	AcOEt	386 (MH ⁺)
17	fenetil	H	144-145	AcOEt-MeOH	394 (MH ⁺)
18	alil	H	118.5-120	AcOEt	330 (MH ⁺)

20

*¹H-BMR (d₆-DMSO) Pvz. 15: δ 0.87 (6H, t, J=7Hz), 1.25-1.45 (7H, m,), 1.53 (1H, m), 3.68 (1H, q, J=6 Hz), 3.89 (1H, pl.t, J=6Hz), 4.02 (2H, d, J=Hz), 4.10 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=6Hz), 5.4 (1H, d, J=6Hz), 5.67 (1H, d, J=3Hz), 8.00 (1H, pl.s), 10.55 & 11.60 (iš viso 1H, kiekvienas pl.s).

25

Pavyzdys 19

N⁴-(cikloheksiloksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидино
sintezė

- 5 5'-Dezoksi-5-fluorцитидinas (2.5 g) ištirpinamas sausame piridine (20 ml). Į mišinį palaikant 0°C temperatūrą sulašinamas trimetilsililo chloridas (3.4 ml) ir maišoma 30 minučių kambario temperatūroje. Į
- 10 reakcijos mišinį vienu kartu 0°C temperatūroje pridedama cikloheksilo chlorformiato (2.0 ml). Maišoma 1 valandą kambario temperatūroje, piridinas nugarinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana maišoma su sotaus vandeninio NaHCO₃ ir eterio tirpalu. Organinis
- 15 sluoksniš plaunamas sočiu druskos tirpalu, džiovinamas virš bevandenio MgSO₄ ir koncentruojamas esant sumažintam slėgiui. Į liekaną pridedama citrinos rūgšties (2.0 g) ir metanolio (50 ml). Mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Pašalinus tirpiklį esant sumažintam slėgiui liekana tirpinama CH₂Cl₂/MeOH
- 20 (95:5) mišinyje ir neutralizuojama vandeniniu NaOH. Organinis sluoksniš džiovinamas virš bevandenio Na₂SO₄ ir koncentruojamas esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu per silikagelį,
- 25 eliuentas - CH₂Cl₂/MeOH (20:1), po to perkristalinama iš etilo acetato. Gaunamas N⁴-(cikloheksiloksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидinas (3.47 g; 92% išeiga), l.t. 134-136°C FAB-MS m/z 372 (MH⁺).

- 30 Toliau pateikti junginiai gauti tuo pačiu būdu kaip nurodyta Pavyzdyje 19 (R¹ ir R² reikšmės apibrėžtos bendra formule (I)).

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	l.t. (°C)	Kristal. tirpiklis	FAB-MS m/z
20	2-ciklohek- siletil	H	128-129.5	AcOEt	400 (MH ⁺)

21	3-ciklohek- silpropil	H	amorf.*	-	414 (MH ⁺)
22	3-fenilpro- pil	H	120-121	AcOEt	408 (MH ⁺)
23	2-metoksi- etil	H	amorf.**	-	348 (MH ⁺)
24	izobutil	H	132-134	AcOEt	346 (MH ⁺)
25	2-propil- etil	H	116-118	AcOEt	402 (MH ⁺)
26	2-etilhek- sil	H	amorf.***	-	402 (MH ⁺)
27	n-heptil	H	115.5- 117.5	AcOEt	388 (MH ⁺)

*¹H-BMR (d₆-DMSO) Pvz. 21: δ 0.78-0.93 (2H, m), 1.15-1.27 (6H, m), 1.31 (3H, d, J=7 Hz), 1.59-1.75 (7H, m), 3.68 (1H, q, J=6 Hz), 3.89 (1H, pl.t., J=6 Hz), 4.01-4.14 (3H, m), 5.04 (1H, d, J=6Hz), 5.4 (1H, d, J=6 Hz), 5.67 (1H, d, J=2Hz), 8.00 (1H, pl.s), 10.03 & 10.53 (iš viso 1H, kiekvienas pl.s).

**¹H-BMR (d₆-DMSO) Pvz. 23: δ 1.31 (3H, d, J=5.9 Hz), 3.28 (3H, s), 3.56 (2H, pl.t), 3.69 (1H, t, J=6Hz), 3.89 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.22 (2H, pl.t), 5.05 (1H, d, J=6Hz), 5.40 (1H, pl.s), 5.67 (1H, d, J=3 Hz), 8.06 (1H, pl.s), 10.65 (1H, pl.s).

***¹H-BMR (d₆-DMSO) Pvz. 26: δ 0.85-0.88 (6H, m), 1.27-1.38 (11H, m), 1.57 (1H, br.d, J=6Hz), 3.68 (1H, q, J=6Hz), 3.89-4.02 (4H, m), 5.05 (1H, pl.s), 5.41 (1H, pl.s), 5.67 (1H, d, J=3Hz), 8.06 (1H, pl.s), 10.52 (1H, pl.s).

20

Pavyzdys 28

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(neopentiloksikarbonil)-citidino sintezė

5'-dezoksi-2',3'-di-O-acetil-5-fluorocitidinas (1.5 g) ir sausas piridinas (0.74 ml) ištirpinti sausame dichlormetane (15 ml). Į šį mišinį sulašinamas neopentilo chlorformiato (3 ekv.) tirpalas toluole esant 0°C temperatūrai ir maišoma kambario temperatūroje 1 valandą. Tirpiklis pašalinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana maišoma su sotaus vandeninio Na₂CO₃ ir eterio tirpalu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu druskos tirpalu, džiovinamas virš bevandenio Na₂SO₄ ir koncentruojamas esant sumažintam slėgiui. Gaunama šviesiai geltona alyva - 2',3'-di-O-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(neopentiloksikarbonil)citidinas. Nevalytas produktas tirpinamas etanolyje (15 ml) ir šaldomas vandens vonioje. Po to, palaikant temperatūrą žemiau 15°C, sulašinamas 1N vandeninis natrio šarmo tirpalas. Pridėjus visą šarmą, reakcijos mišinys neutralizuojamas koncentruota druskos rūgštimi palaikant 0°C temperatūrą. Tirpalas koncentruojamas esant sumažintam slėgiui ir koncentratas tirpinamas vandens ir CH₂Cl₂/MeOH (95:5) mišinyje. Vandeninis sluoksnis pakartotinai ekstrahuojamas CH₂Cl₂/MeOH (95:5) 10 kartų po 20 ml. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami virš bevandenio Na₂SO₄ ir koncentruojami esant sumažintam slėgiui. Liekana gryninama chromatografiniu būdu per silikagelį, eliuentas - CH₂Cl₂/MeOH (20:1). Gaunamas 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(neopentiloksikarbonil)-citidinas (1.37 g; išeiga - 84%), amorfiniai milteliai, FAB-MSm/z 360 (MH⁺); ¹H-BMR (d₆-DMSO): δ 0.93 (9H, s), 1.31 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.68 (1H, q, J=5.9 Hz), 3.81 (2H, pl.s), 3.87-3.92 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=5.9 Hz), 5.41 (1H, pl.d, J=5.3 Hz), 5.67 (1H, dd, J=1.3, 3.6 Hz), 8.04 (1H, pl.s), 10.53 (~1H, pl.s).

Pavyzdys 29

5'-dezoksi-N⁴-(3,3-dimetilbutoksi)karbonil)5-fluor-citidino sintezė

5

Junginys gautas tokiu pačiu būdu kaip ir Pvz. 28, išskyrus tai, kad kaip acilinimo agentas buvo naudojamas 3,3-dimetilbutilo chlorformiatas. Gauti amorfiniai milteliai (išeiga - 71%); FAB-MS m/z 374 (MH⁺); ¹H-BMR (d₆-DMSO): δ 0.93 (9H, s), 1.31 (3H, d, J=3 Hz), 1.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.68 (1H, q, J=5.9 Hz), 3.84-3.93 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.15 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.05 (1H, d, J=5.9 Hz), 5.40 (1H, pl.d, J=5.3 Hz), 5.67 (1H, dd, J=1.3, 4.0 Hz), 8.00 (1H, pl.s), 10.53 (1H, pl.s).

10

15

Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja farmacines kompozicijas, kurių sudėtyje yra šio išradimo junginiai.

20

Pavyzdys A:

Žinomu metodu gaminamos uždaromos želatinos kapsulės, kurių sudėtyje yra tokie komponentai:

25

N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-

5-fluorcitidinas	100 mg
Kukurūzų krakmolas	20 mg
Titano dioksidas	385 mg
Magnio stearatas	5 mg
Plėvelė	20 mg
PEG 6000	3 mg
Talkas	10 mg
	543 mg

Pavyzdys B:

Žinomu metodu gaminamos tabletės, kurių sudėtyje yra tokie komponentai:

5

N ⁴ -(butoksikarbonil)-5'-dezoksi- 5-fluorцитидinas	100 mg
Laktozė	25 mg
Kukurūzų krakmolas	20.2 mg
Hidroksipropilmetilceliuliozė	4 mg
Magnio stearatas	0.8 mg
Plėvelė	10 mg
PEG 6000	1.5 mg
Talkas	4.5 mg
	166 mg

Pavyzdys C:

10 Žinomu metodu buvo pagamintos sausos parenteralinės formos:

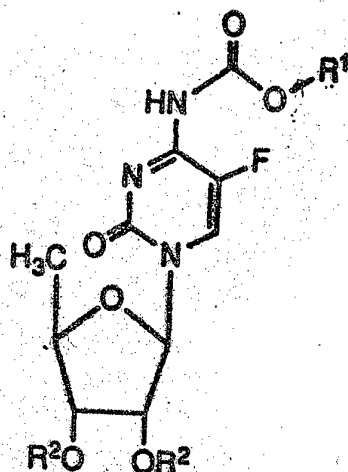
15 (1) N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидinas (5 g) ištirpinamas 75 ml distiliuoto vandens, tirpalas steriliai filtruojamas ir aseptinėmis sąlygom išpilstomas į 10 sterilių flakonų. Tirpalas liofilizuojamas ir gaunama 500 mg sterilios sausos medžiagos kiekviename flakone.

20 (2) Grynas N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидinas po 500 mg flakone arba ampulėje hermetiškai uždaromas rezervuare ir sterilizuojamas kaitinant.

25 Aukščiau minėtos sausos dozavimo formos prieš vartojant parenteraliai skiedžiamos steriliu vandeniniu tirpikliu, pavyzdžiui, injekciniu vandeniu, izotoniniu natrio chloridu arba 5% dekstroze.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, turintys bendrą formulę (I),



(I),

kurioje R^1 yra sotus arba nesotus, tiesus arba šakotas angliavandenilio radikalas [kai anglies atomų skaičius ilgiausioje nešakotoje grandinėje siekia nuo 3 iki 7], arba radikalas, kurio formulė $-(CH_2)_n-Y$ [kur n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 4, kai Y yra cikloheksilo radikalas, arba n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4, kai Y yra žemesnysis alkoksiradikalas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų arba fenilo radikalas], ir R^2 yra vandenilio atomas arba radikalas, lengvai hidrolizuojamas esant fiziologinėms sąlygoms, taip pat junginių, turinčių bendrą formulę (I), hidratai arba solvatai.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad kai R^1 yra atrinktas iš grupės, kurioje yra viena iš tokių grupių, kaip n -propilas, 1-izopropil-2-metilpropilas, 1,1,2-trimetilpropilas, n -butilas, izobutilas, 2-etilbutilas, 3,3-dimetilbutilas, n -pentilas, izopentilas, neopentilas, 2-propilpentilas, n -heksilas, 2-etilheksilas, n -heptilas, alilas, 2-buten-1-ilas, 3-buten-1-ilas, 3-penten-1-ilas, 4-penten-1-ilas, 3-

heksen-1-ilas, 4-heksen-1-ilas, 5-heksen-1-ilas, cikloheksilas, cikloheksilmetilas, 2-cikloheksiletilas, 3-cikloheksilpropilas, 4-cikloheksilbutilas, 2-metoksi-etilas, 2-etoksietilas, 3-metoksipropilas, 3-etoksi-propilas, 4-metoksibutilas, 4-etoksibutilas, fenetilas, 3-fenilpropilas, 4-fenilbutilas.

3. Junginiai pagal 1 punktą, parinkti iš grupės, kurioje yra:

10

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksikarbonil)citidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heksiloksikarbonil)citidinas,

15

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izopentiloksikarbonil)citidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(neopentiloksikarbonil)citidinas,

20

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(1,1,2-trimetilpropoksi)karbonil)citidinas,

25

5'-dezoksi-N⁴-(3,3-dimetilbutoksi)karbonil)-5-fluorcitidinas,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(1-izopropil-2-metilpropoksi)karbonil)citidinas,

30

5'-dezoksi-N⁴-(2-etilbutil)oksikarbonil)-5-fluorcitidinas,

N⁴-(cikloheksilmetoksi)karbonil)-5'-dezoksi-5-fluorcitidinas,

35

- 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-feniletoksi)karbonil)-
citidinas,
5. 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(propoksi-
karbonil)-citidinas,
- 2',3'-di-0-acetil-N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-
5-fluorcitidinas,
- 10 2',3'-di-0-benzoil-N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezok-
si-5-fluorcitidinas,
- 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(pentil-
oksikarbonil)-citidinas,
- 15 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izopen-
tiloksikarbonil)-citidinas,
- 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heksil-
oksikarbonil)-citidinas,
- 20 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-N⁴-(2-etilbutil)
oksikarbonil]-5-fluor-citidinas,
- 25 2',3'-di-0-acetil-N⁴-(cikloheksilmetoksi)karbo-
nil]-5'-dezoksi-5-fluor-citidinas,
- 2',3'-di-0-acetil-5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-
feniletoksi)karbonil]-citidinas,
- 30 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(izobutoksikarbonil)citi-
dinas,
- 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-propilpentil)oksi-
karbonil] citidinas,
- 35

5'-dezoksi-N⁴-(2-etilheksil)oksikarbonil)-5-fluorцитидинас,

5 , 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(heptiloksikarbonil)цитидинас,

N⁴-[(2-cikloheksiletoksi)karbonil]-5'-dezoksi-5-fluorцитидинас,

10 N⁴-[(3-cikloheksilpropil)oksikarbonil]-5'-dezoksi-5-fluorцитидинас,

N⁴-(cikloheksilkarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидинас,

15

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(3-fenilpropil)oksikarbonil]цитидинас,

20 5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(2-metoksietoksi)karbonil]цитидинас,

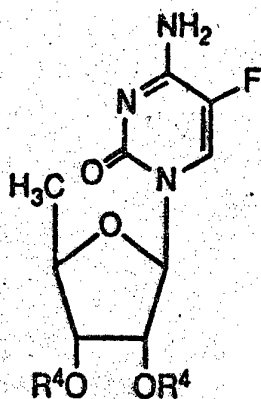
o ypač

25 N⁴-(butoksikarbonil)-5'-dezoksi-5-fluorцитидинас,

5'-dezoksi-5-fluor-N⁴-(pentiloksikarbonil)цитидинас.

30 4. Junginių, apibrėžtų 1-3 punktuose, panaudojimas kaip terapiškai veiklių medžiagų, ypač kaip priešvėžinių medžiagų.

35 5. Junginių, nurodytų 1-3 punktuose gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima junginio, turinčio bendrą formulę (II),



(III),

10

kurioje R^4 yra hidroksigrupės apsauginis radikalas,
reakciją su junginiu, turinčiu bendrą formulę (III)



(III),

kurios R^1 reikšmės apibrėžtos aukščiau, ir jei reikia,
po to pašalina apsauginius radikalus.

20

6. Farmacinė kompozicija, ypač tinkanti auglių gydymui,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje kaip
veikli medžiaga yra junginys, turintis bendrą formulę
(I), kaip pateikta 1 punkte arba junginio, turinčio
bendrą formulę (I), hidratai arba solvatai.

25

7. Junginių pagal 1-3 punktus panaudojimas priešvėžinio
agento gamybai.