

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3466**

(51) Int.Cl.⁵: **C07H 19/073,**
A61K 31/70,
C07D 409/04,
A61K 31/505

(21) Paraiškos numeris: **IP278**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 10 25**

(60) SU duomenys: **PCT/GB 90/01099, 1990 07 17**

(31,32,33) Prioritetas: **8916323, 1989 07 17, GB**
8922393, 1989 10 04, GB

(72) Išradėjas:
Richard Walker, GB
Paul Coe, GB

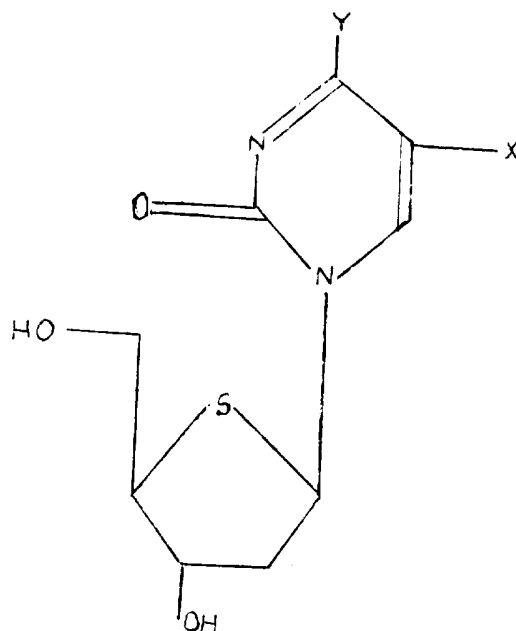
(73) Patent savininkas:
University of Birmingham, P.O. Box 363, Birmingham B15 2TT, GB

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Pirimidininiai nukleozidai, jų gavimo būdai, kompozicijos ir tarpiniai junginiai

(57) Referatas:

Pirimidin-4'-tionukleozidas, atitinkantis (I) formulę:



(I)

kurioje Y reiškia hidroksilą arba amino grupę, X reiškia chlorą, bromą, jodą, trifluormetilą, C₂-C₆-alkilą, C₂-C₆-alkenilą, C₂-C₆-halogenalkenilą, arba jų fiziologiškai funkcionalūs dariniai. Šie junginiai naudingi kaip antivirusiniai agentai.

Šis išradimas liečia pirimidinius nukleozidus bei jų praktinį pritaikymą medicinoje, o jei konkrečiau, tai jis pateikia junginius, skirtus virusinių infekcijų gydymui bei profilaktikai.

5

Virusai iš DNR virusų tarpo, priklausantys herpeso grupei, yra labiausiai įprastų virusinių žmogaus susirgimų šaltinis. Nurodytą grupę sudaro: paprastojo herpeso virusas (PHV), juostinio herpeso virusas (JHV), citomegalovirusas (CMV), Einšteino - Baro virusas (EBV) ir 10 žmogaus herpeso 6 virusas (ŽHV6). PHVI ir PHV2 yra vieni iš dažniausiai pasitaikančių žmogaus infekcinių ligų sukėlėjų. Dauguma nurodytų virusų sugeba išlikti sergančiojo nervų ląstelėse; kartą užsikrėtus, indi- 15 vidui pastoviai iškyla pavojus recidyviniam klinikiniam infekcijos pasireiškimui ir tai gali pasireikšti tiek fiziniu, tiek fiziologiniu negalavimu.

20

PHV infekcija dažniausiai charakterizuojama intensyviu ir sekinančiu odos, burnos ir/arba genitalijų pažeidimu. Pirminės infekcijos gali būti sublinikinės, nors turi tendenciją žymiai sunkesnei eigai, jei ją palyginsime su individų, anksčiau persirgusių infek- 25 ciniu virusu, eiga.

25

PHV akių infekcija gali iššaukti keratitą arba kataraktą, o tai pavojinga užsikrėtusiajam. Naujagimio, imunokompromisinių ligonių užkrečiamumas bei infekcijos prasiskverbimas į centrinę nervų sistemą gali būti fa- 30 talinis.

35

Viruso perdavimas vyksta, fiziškai kontaktuojant šeimininkui su recipientu; su tuo susietas PHV infekcijos plitimas yra labai svarbi socialinė problema, ypač todėl kad iki šių dienų nesukurta efektyvi vakcina.

Juostinio herpeso virusas (JHV) priklauso tiems herpeso virusams, kurie sukelia vėjaraupius ir juostinę pūslelinę. Vėjaraupiai priklauso pirminiams susirgimams, kuriais susergera neturintys tam imuniteto. Kūdikiams jais
5 persergera lengva forma, kuri charakterizuojama vezikuliariniu bėrimu bei karštine. Juostinis herpesas arba juostinė pūslelinė priklauso recidyvinių formų susirgimams, pažeidžiantiems suaugusius, anksčiau infekuotus juostiniu herpeso virusu. Juostinės pūslelinės klini-
10 nikinius pasireiškimus charakterizuoja neurologija ir vezikuliarinis bėrimas odoje, kuris savo pasiskirstymu būna vienpusis arba dermatoidinis. Uždegimo išplitimas gali sukelti paralyžių arba konvulsiją. Pažeidus smegenų žievę, gali prasidėti koma. Ligoniams su imunodeficitu JHV gali diseminuoti, iššaukdamas sunkius
15 arba netgi fatalinius susirgimus.

Ligoniams, vartojantiems transplantaciniais tikslais imunoslopinančius vaistus, JHV yra rimta problema ir
20 sukelia rimtas komplikacijas sergantiems Spidu, nes jų pažeista imuninė sistema.

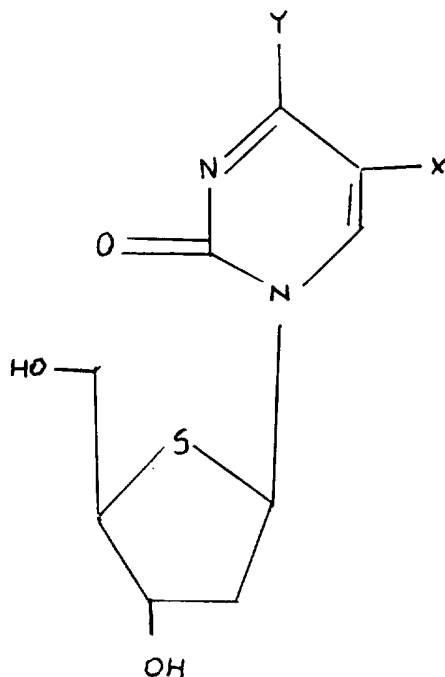
CMV infekcija, kaip ir kiti herpeso virusai, iki gyvenimo pabaigos susijungia su infekcijos nešiotoju ir, atlikus pirminį infiltravimą, virusas daugeliu metu gali
25 išlikti šešėlyje. Įgimta infekcija, įgyta infekuojant motiną nėštumo metu, gali sukelti klininius efektus: mirtį arba gimdymo susirgimus (mikrocefalią, hepatosplenomegalią, gelta, protinį atsilikimą), retinitą, sukeliančius aklumą arba mažiau sunkiose formose -
30 augimo sustojimą ir polinkį krūtinės ląstos bei ausų infekcijai. CMV infekcijos ligonių su imunokompromisu, pavyzdžiui, esant piktybiškumui, gydymas imunoslopinančiais vaistais po transplantacijos arba žmogaus
35 infekavimas imunodeficitiniu virusu gali sukelti retinitą, pultonitą, skrandžio žarnų trakto sutrikimus ir neurologinius susirgimus. Dažniausia mirties priežastis

tarp sergančiųjų Spidu yra CMV infekcija, nes 50 - 80 % suaugusiųjų virusą nešioja latentinėje formoje, kuri gali reaktyvuoti imuno - pažeidžiamuose ligoniuose.

5 Einšteino - Baro virusas (EBV) gali sukelti infekcinę mononukleozę ir be to, laikoma, kad yra nosiaryklės vėžio, imunosritinės limfomos, Burkitt limfomos ir plaukuotos leukoplakijos priežastis.

10 VHB yra pasaulinio masto virusinis patogenas. Virusas etiologiškai surištas su pirmine hepatoceliuliarine karcinoma, ir, todėl 80 % atvejų yra kepenų vėžio priežastis. JAV kasmet hospitalizuojama daugiau nei dešimt tūkstančių žmonių, nes susergera VHB hepatitu ir,
15 esant žaibiškai ligos eigai, vidutiniškai 250 miršta. Šiuo metu Jungtinėse Valstijose iš viso priskaičiuojama 500000 - 1000000 išaiškintų infekcijos nešiotojų. Chroniškai aktyvus hepatitas paprastai išsivysto pas 25 % nešiotojų ir dažnai pereina į kepenų cirozę. VHB in-
20 fekcavimo klinikiniai pasireiškimai yra tokie: galvos skausmas, karštinė, negalavimas, sloga, pykinimas, apėtito nebuvimas ir skausmai pilvo srityje. Virusų rep-
likacija paprastai kontroliuojama imunine reakcija, vykstant atsistatymui, trunkančiam pas žmogų savaitėmis
25 arba mėnesiais, bet infekcija gali įgyti žymiai sunkesnes formas, tuo sukeldama pastovius chroniškus kepenų susirgimus, aprašytus anksčiau.

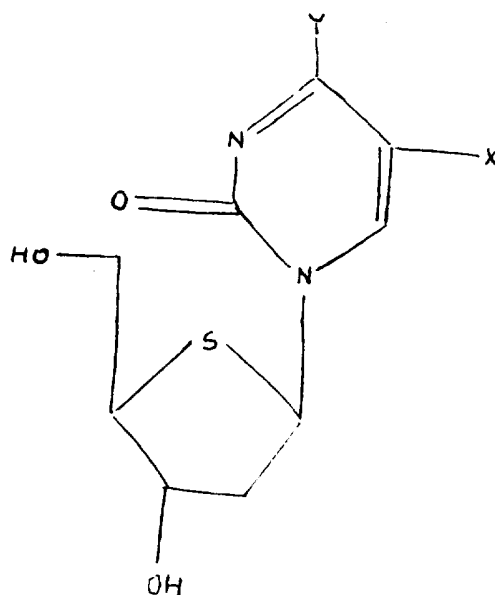
Mes aptikome, kad tam tikri pirimidin-4'-tionukleozidai
30 herpeso virusų atžvilgiu pasižymi galingu aktyvumu. Panašūs junginiai sudaryti iš pirimidin-4'-tionukleozidų, kurių bendra formulė tokia:



Čia Y reiškia hidroksilą arbab amino grupę, o X reiškia halogeną trifluormetilą, metilą, $C_2 - C_6$ -alkilą, $C_2 - C_6$ - alkenilą, $C_2 - C_6$ -halogenalkenilą, tame skaičiuje 2-brom-
 5 vinilą arba $C_2 - C_6$ alkinilą, ir jų fiziologiškai funk-
 cionalūs dariniai.

Tokiu būdu, išradime pateikiami pirimidin-4'-tionuk-
 leozidai, aprašyti formule (I):

10



(I)

Čia Y reiškia hidroksilą arba amino grupę, o X reiškia chlorą, bromą, jodą, trifluormetilą, $C_2 - C_6$ -alkilą, $C_2 - C_6$ -alkenilą, $C_2 - C_6$ -halogenalkenilą arba $C_2 - C_6$ alkinilą, ir jų fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

5

Iš Y grupės apibrėžimo seka, kad (I) formulės junginiai yra arba uracilo dariniai, arba citozino dariniai.

10

Be to, akivaizdu, kad (I) formulės junginiai gali egzistuoti įvairiose tautomerinėse formose.

(I) formulės junginiai gali būti α - arba β - anomerų pavidalu, geriau, jei β -anomerų pavidalu.

15

Nuoroda, esanti (I) formulės apibrėžime ir skirta alkilinėms grupėms, įskaito grupes, į kurių sudėtį įeinant mažiausiai trims anglies atomams, jos gali būti išsišakojusios arba ciklinės, bet geriau, jei jos yra normalios sandaros (konkrečiai, etilas įeina į alkilines grupes);

20

nuoroda į alkenilo grupes įtraukia grupes, kurios gali būti E- arba Z- formoje arba jų mišinys ir kurios, būdamos sudarytos mažiausiai iš trijų anglies atomų, gali būti išsišakojusios, bet geriau, jei yra normalios sandaros; nuoroda į alkinilo grupes įtraukia

25

grupes, kurios, būdamos sudarytos mažiausiai iš keturių anglies atomų, gali būti išsišakojusios, bet geriau, jei jos yra normalios sandaros; į alkenilines grupes ypač gerai tinka vinilas ir E-(1-propenilas), o į alkinilo grupes ypač gerai tinka etinilas ir prop-1-

30

inilas. Nuoroda į halogenpakeistas grupes įtraukia chloru, bromu, jodu ir fluoru pakeistas grupes ir grupes, pakeistas dviem arba daugiau halogeno atomais, kurie gali būti tie patys arba skirtingi, pavyzdžiui, perhalogenpakeistos grupės (ypač halogenalkenilinės grupės, tame skaičiuje E-(2-bromvinilas)).

35

(I) formulės rekomenduojami junginiai yra sudaryti iš
tų junginių, kuriuose X grupė pateikta kaip $C_2 - C_4$ -al-
kilas arba halogenalkenilas, arba $C_3 - C_4$ -alkenilas
arba -alkinilas. Rekomenduojamoms halogenalkenilinėms
5 grupėms priklauso normalios sandaros halogenalkenilai,
turintys vienintelį halogeno atomą, esantį prie galinės
anglies. Be to, rekomenduojamos halogenalkenilinės gru-
pės su dvigubu ryšiu 1-padėtyje. Iš panašių junginių
yra rekomenduojami junginiai su E-konfigūracijos 2-ha-
10 logenvinilo grupėmis.

Konkrečioms išradimo junginiams priklauso (I) formulės
junginiai ir jų fiziologiškai priimtini dariniai, kurių
pirimidino bazė parenkama iš sekančių:

- 15
1. 5-joduracilas,
 2. 5-jodcitozinas,
 3. 5-etiniluracilas,
 4. 5prop-1-iniluracilas,
 - 20 5. 5-viniluracilas,
 6. E-5-(2-bromvinil)uracilas,
 7. E-5-(1-propenil)uracilas,
 8. 5-etiluracilas,
 9. 5-trifluormetiluracilas,
 - 25 10. E-5-(2-bromvinil)citozinas,
 11. 5-propiluracilas.

ir kuriems 4-tiokarbohidrato fragmentas yra 2-dezoksi-
4-tio-D-ribofuranoze.

30 (I) formulės junginiai su β - konfigūracija, įdomūs
kaip antivirusinės priemonės, yra:

- E-5-(2-bromvinilas)-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
35 2'-dezoksi-5-jod-4'-tiouridinas,

- 2'-dezoksi-5-etil-4'-tiouridinas,
- 5-brom-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
- 2'-dezoksi-5-propinil-4'-tiouridinas,
- 5-chlor-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
- 5 2'-dezoksi-5-etinil-4'-tiouridinas,
- 2'-dezoksi-5-trifluormetil-4'-tiouridinas,
- 2'-dezoksi-5-E-(2-bromvinil)-4'-tiocitidinas,
- 2'-dezoksi-5-propil-4'-tiouridinas,
- E-2'-dezoksi-5-(propen-1-il)-4-tiouridinas.

10

(I) formulės rekomenduojamiems junginiams priklauso E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tio- β -uridinas ir 2'-dezoksi-5-etil-4'-tio- β -uridinas. Šie junginiai ypač efektyvūs prieš PHV1 ir 2 ir JHV sukeliama infekciją.

15

Taip pat rekomenduotinas 2'-dezoksi-5-halogen-4'-tio-uridinas, kuris ypač efektyvus prieš sukeliama CMV infekciją.

20

I ankščiau paminėtų darinių tarpą įeina farmaciškai priimtinos druskos. Esteriai ir esterių druskos, kurios įvestos žmogui, gali sukurti (tiesiogiai arba netiesiogiai) antivirusinį aktyvų metabolitą arba jo likutį.

25

I išradime rekomenduojamų mono- ir diesterių sudėty įeina karboksilinių rūgščių esteriai, kuriuose esterinės grupės nekarboninį fragmentą parenka iš: normalaus arba šakoto alkilo (pvz. tret-butilo), ciklinio alkilo (pvz. cikloheksilo), alkoksialkilo (pvz. metoksimetilo), karboksialkilo (pvz. karboksietilo), arilalkilo (pvz. benzilo), ariloksialkilo (pvz. fenoksimetilo), arilo (pvz. fenilo, galbūt pakeisto halogenu $C_1 - C_4$ -alkilu arba $C_1 - C_4$ -alkoksi-grupe); sulforūgšties esteriai tokių kaip: alkil - arba arilalkil-sulfonilas (pvz. metansulfonilas), fosforo rūgšties, 35 mono-, di- arba tri- esteriai, kurie gali būti, bet

gali ir nebūti blokuoti; amino rūgščių esteriai ir azoto rūgšties esteriais. Ryšium su anksčiau aprašytais esteriais, jei nenurodyta, tai bet kuris alkilinis fragmentas, esantis tokiame esteryje, geriau jei turi 5 1-18 anglies atomų, o ypač, normalios sandaros alkilinėms grupėms turi 1-4 anglies atomus arba išsišakojusioms arba ciklinėms alkilinėms grupėms turi 3-7 anglies atomus. Bet koks arilinis fragmentas, esantis tokiuose esteriuose, pirmiausia turi fenilą. Bet kuri 10 nuoroda bet kuriam anksčiau paminėtam junginiui nurodo ir fiziologiškai tinkamą šio junginio druską.

Išradime esančios druskos, kurios gali būti panaudotos gydymo tikslams, yra fiziologiškai tinkamų bazių druskos, t. y., sudarytos iš tinkamos bazės, pvz.: šarminio 15 metalo (pvz., natrio), šarminio žemės metalo (pvz., magnio), amonio ir NR_4 (kur $\text{R-C}_1\text{-C}_4$ -alkilas) druskos. Jei Y reiškia aminogrupę, tai tuo atveju druskos yra sudarytos iš fiziologiškai tinkamų rūgščių druskos, 20 tame tarpe hidrochloridas ir acetatas.

Tokie nukleozidai ir jų dariniai toliau bus vadinami išradimo junginiais. Čia panaudoto termino "aktyvus komponentas" reikšmė, jei kontekstas nereikalauja kitos 25 prasmės, yra suprantama kaip išradimo junginys.

Be to, šį išradimą sudaro:

30 a) išradimo junginys, skirtas virusinių infekcijų profilaktikos ir gydymo panaudojimui, o konkrečiai, nuo tokių herpeso viruso sukeliamų infekcijų, kaip anksčiau paminėtos, o dar konkrečiau, tai nuo PHV, JHV, CMV sukeliamų infekcijų.

35 b) išradimo junginio pritaikymas, gaminant vaistus, skirtus gydymui ir profilaktikai prieš herpeso virusą

sukeltą infekciją, tokią, kaip anksčiau paminėtoji, o konkrečiai, prieš PHV, JHV arba CMV infekcijas.

5 Klinikinių simptomų pavyzdžiams, kurie remiantis išradimu turi būti gydomi, priklauso anksčiau aprašytos PHV1 ir 2, JHV, CMV arba VHB sukeltos infekcijos.

10 Mūsų aptikta, kad išradimo junginiai pasižymi peroraliniu bioprieinamumu ir žemu toksiškumu. To pasekoje gaunami junginiai pasižymi palankiu gydymo indeksu.

Nustatyta, kad (I) formulės junginiai, kuriame X-metilas ir Y-hidroksilas, pasižymi geru aktyvumu prieš PHV1 ir 2, bet yra toksiškas.

15 Išradimo junginiai gali būti taikomi žinduoliams, tame tarpe ir žmogui, bet koku būdu, kurią apsprendžia gydytini simptomai; tinkami įvedimo būdai yra šie: peroralinis, rektalinis, nasalinis, vietinis (tame tarpe: transbukalinis ir poliežuvinis), vaginalinis ir parenteralinis (tame tarpe: po oda, į raumenis, į veną, į odą, į trachėją, epiduralinis). Suprantama, kad geriausias įvedimo būdas gali keistis, priklausomai, pavyzdžiui nuo recipiento būsenos.

25 Reikalingas atskiras aktyviojo komponento kiekis, skirtas kiekvienam iš anksčiau nurodytų panaudojimų ir parodymų, kuris priklauso nuo eilės faktorių, tame tarpe: simptomų sunkumo, skirtų gydyti, ir nuo konkretaus objekto, ir visiškai priklauso nuo gydančio gydytojo kompetencijos. Betgi, kaip taisyklė, iš nurodytų panaudojimų ir parodymų tinkama dozė bus intervale 0,1 - 250 mg kiekvienam recipiento kūno masės kg į dieną, geriau, jei intervale 1 - 100 mg kiekvienam recipiento kūno masės kg kiekvieną dieną ir labiausiai tinkama 5 - 30 mg kiekvienam kūno masės kg kiekvieną dieną, optimalią dozę sudaro apytiksliai 15 mg kiekvienam kūno masės kg

kiekvieną dieną (jei nėra ypatingų nurodymų, tai visos aktyvaus komponento masės duodamos perskaičiuotos giminiam junginiui, junginio druskų ir eterių skaičiai turi būti proporcingai padidinti). Tikslinė dozė norint
5 gali būti pateikta dviejų, trijų, keturių arba daugiau subdozių pavidale duodamų dienos eigoje su būtinais laiko tarpais. Tokios subdozės gali būti įvedamos vietinėmis dozuotomis formomis, pavyzdžiui, sudarytomis iš 10-1000 mg, geriau jei iš 20-500 mg ir geriausia,
10 jei iš 100-400 mg aktyviojo komponento skirto vietinei dozuotai formai.

Nežiūrint į tai, kad junginį galima įvesti gryname pavidale, rekomenduojama jį turėti vaistinės formos pavidale. Šio išradimo formos sudarytos mažiausiai iš vieno
15 aktyviojo komponento, atitinkamai pagal anksčiau pateiktą nurodymą sumaišyto su vienu arba daugiau tinkamų nešiklių ir, galbūt, kitais gydymo priedais. Nešiklio(y) "tinkamumas" suprantamas kaip suderinamumas su
20 kitais sudėties komponentais, nekenksmingais recipientui.

Formos sudėtis yra tinkama peroraliniam, rektaliniam nasaliniam, vietiniam (tame tarpe: transbukaliniam ir
25 poliežuviniam), vaginaliniam ir parenteraliniam (tame tarpe: poodiniam, į raumenis, į veną, į odą, į trachėją ir epiduraliniam) įvedimui. Tam, kad būtų patogiau, vaistinės formos gali būti pateikiami vienetinėje dozuotoje formoje, kuri gali būti paruošta bet kuriuo, gerai žinomu farmacijoje, būdu. Panašūs būdai yra sudaryti iš aktyviojo komponento ir nešiklio, sudaryto iš
30 vieno arba kelių pagalbinių komponentų sumaišymo stadijos. Vaistines formas paprastai ruošia tolygiai ir kruopščiai sumaišydami aktyvų komponentą su skystais
35 nešikliais arba su labai susmulkintais kietais nešikliais, arba su abiejų šių tipų nešikliais su po to sekančiu produkto formavimu.

Šio išradimo vaistinės formos, tinkamos peroraliniam
įvedimui, gali būti pateiktos diskretinių vienetų pa-
vidalais, tokiais kaip: kapsulės, krakmolinės oblatės
ir tabletės, kurių kiekviena sudaryta iš reikiamo ak-
tyviojo komponento kiekio, granulių ar miltelių pavi-
5 dalu, tirpalo arba suspensijos vandeniniame arba nevan-
deniniame skystyje, arba skystos emulsijos aliejus-van-
denyje, arba skystos emulsijos vanduo-aliejuje pavi-
dalu. Aktyvusis komponentas gali būti pateiktas bo-
10 liuso, elektuarilo arba pastos pavidale.

Tabletės gali būti pagamintos presavimo arba formavimo
būdu, galbūt, pridėdant vieną arba keletą papildomų
komponentų. Presuotos tabletės gali būti pagamintos
15 presavimo mašina iš aktyviojo komponento birioje
formoje, tokioje kaip: milteliai arba granulės, pasi-
rinktinai sumaišytos su surišančiomis medžiagomis
(pvz.: povidonu, želatina, hidroksipropilmetilceliū-
lioze), tepalu, inertiniu atskiedikliu, konservantu,
20 susmulkintoju (pvz.: krakmolo glikoliato natrio druska,
susiūtu povidonu, susiūta natrio karboksimetilce-
liulioze), paviršiaus aktyvia medžiaga arba disper-
guojančia priemone. Formuotos tabletės gali būti
pagamintos tinkama mašina, formuojant miltelių pavidalo
25 junginio, ir inertinio skysto atskiediklio mišinį.
Tabletės, pagal pageidavimą, gali turėti apvalkalą arba
gali būti rifliuotos, ir gali būti pagamintos taip, kad
užtikrintų iš jų lėtą arba kontroliuojamą aktyviojo
komponento išsiskyrimą, panaudojant, pavyzdžiui, hid-
30 roksipropilmetilceliuliozę, įvairiu santykiu, kad būtų
užtikrintas išsiskyrimo norimas profilis.

Esant akių ar kitų išorinių audinių infekcijai, pvz.
burnos ir odos, mišinius rekomenduojama naudoti vie-
35 tinių tepalų arba kremų pavidalu, į kurių sudėtį
aktyvusis komponentas įeina tokiame kiekyje, pa-
vyzdžiui, 0,075 - 20 % mas./mas., geriau, jei 0,2 -

15 % mas./mas. ir geriausiai, jei 0,5 - 10 % mas./mas. Tepalo paruošimui aktyvieji komponentai gali būti panaudoti arba su parafininiu, arba su vandenyje tirpiu tepalo pagrindu. Arba į kremo sudėtį aktyvusis kompo-
5 nentas gali būti įtrauktas kartu su kremo pagrindu aliejus-vandenyje.

Norint galima, kad kremo pagrindo vandeninė fazė būtų sudaryta, pavyzdžiui, mažiausiai iš 30 % mas/mas. poli-
10 hidroksilio alkoholio, t. y., alkoholio su dviem arba daugiau hidroksilais, tokiais kaip: propilenglikolis, butan-1,3-diolis, manitas, sorbitas, glicerinas, poli-
etilenglikolis ir jų mišiniai. Vietinės vaistinės
15 formos gali būti sudarytos iš junginių, sustiprinančių absorbciją arba aktyvaus komponento prasiskverbimą į odą arba kitas pažeistas sritis. Medžiagų, stiprinančių prasiskverbimą per odą pavyzdžiai yra dimetil-sulfoksidas ir giminingi analogai.

20 Šio išradimo emulsijų aliejinė fazė gali būti sudaryta iš žinomų komponentų ir paruošta žinomais būdais. Nors tokia fazė gali būti sudaryta iš emulsiklio (žinoma, kaip emulsuojanti priemonė), pageidautina, kad ji būtų sudaryta iš mažiausiai vieno emulsiklio su riebalais
25 arba aliejumi, arba ir su riebalais, ir su aliejum. Rekomenduojama įtraukti hidrofilinio emulsiklio ir lipofilinio emulsiklio mišinį, veikiantį kaip stabilizatorių. Taip pat rekomenduojama įtraukti ir aliejų, ir riebalus. Atitinkamai emulsiklis(ai), esant arba
30 nesant stabilizatoriui(iams), sudaro taip vadinamą emulsinį vašką, kuris kartu su aliejum ir/arba riebalais sudaro tepalo emulsinį pagrindą, sudarantį kreminių mišinių tepalinę dispersinę fazę.

35 Emulsikliai ir emulsijos stabilizatoriai, tinkami panaudojimui šio išradimo vaistinėse formose, yra tokios sudėties: Tween60, Span80, cetostearilo alkoholis, mi-

ristilo alkoholis, glicerino monostearatas ir natrio laurisulfatas.

5 Aliejų arba riebalų, tinkamų mišiniui, parinkimas grindžiamas tikslinių kosmetinių savybių pasiekimais, nes aktyviojo junginio tirpumas daugelyje aliejų, kurie gali būti su didžiausia tikimybe panaudoti emulsinėse vaistinėse formose yra labai žemas. Taip, geriau, jei kremas yra neriebus, nelipnus ir nuplaunamas produktas, 10 pasižymintis reikiama konsistencija, užtikrinantis jo neištekėjimą iš tūmelių arba kitų konteinerių. Gali būti panaudoti mono- arba di- alkiliniai esteriai su tiesia arba išsišakojančia grandine, tokie kaip: diizoadipatas, izocetilsteartatas, kokoso, riebių rūgščių 15 propilenglikolio diesteris, izopropilmiris-tatas, deciloleatas, izopropilpalmitatas, butilstearatas, 2-etilheksilpalmitatas arba šakotos grandinės esterių mišinys, žinomas pavadinimu Crodamol CAP, iš kurių trys paskutiniai yra geresni. Priklausomai nuo reikiamų 20 savybių išvardinti esteriai gali būti panaudoti atskirai arba kartu. Arba gali būti panaudoti aukštos lydimosi temperatūros lipidai, tokie kaip baltas minkštas parafinas ir/arba skystas parafinas arba kiti mineraliniai aliejai.

25 Vaistinė forma, tinka vietiniam vartojimui į akis, taipogi yra akims skirti lašai, kuriuose aktyvusis komponentas ištirpintas arba suspenduotas tinkamame nešiklyje, ypač vandeniniame tirpiklyje, skirtame aktyviajam komponentui. Rekomenduojamo aktyviojo komponento tokiose vaistinėse formose koncentracijos 0,5 - 20 %, geriau, jei 0,5 - 10 %, ypač apytiksliai 1,5 % mas./mas.

35 Vaistinės formos, tinkamos vietiniam įvedimui į burną, yra pastilės, kuriuose aktyvusis komponentas įeina į aromatizuotą pagrindą, paprastai sacharozę ir akaciją arba tragakante kamedes; pastilės turinčios aktyvųjį

komponentą inertiniame pagrindu, tokiame kaip: želatinoje arba glicerine arba sukrozėje ir akacijoje burnos skalavimo skysčiai, kur aktyvusis komponentas yra tinkamas skystame nešiklyje.

5

Vaistinės formos, tinkančios rektaliniam įvedimui, gali būti pateikiamos žvakių pavidale su tinkamu pagrindu, pavyzdžiui, kakao sviestu arba salicatu.

- 10 Mišiniai, tinkantys nasaliniam įvedimui, kur nešiklis yra kieta medžiaga, yra sudaryti iš rupių miltų, kur dalelės matmenys, pavyzdžiui, yra intervale 20 - 500 mikronų, kurios įvedamos uostomojo tabako maniera, t. y. greita inhaliacija per nosies ertmę iš prinešto prie
- 15 pat nosies konteinerio su milteliais.

- Tinkami mišiniai, kuriuose nešiklis yra skystis, skirtas įvedimui, pavyzdžiui, nasalinių įpurškimų pavidalu arba nasalinių lašų pavidalu yra sudaryta iš vandeninių
- 20 arba tepalinių aktyviojo komponento tirpalų.

- Mišiniai, tinkantys vaginaliniam įvedimui, gali būti pateikti pesarijų, tamponų, kremo, gelio, pastų, putų arba įpurškiamų mišinių, sudarytų iš aktyviųjų komponentų ir iš neabejotinai priimtinių nešiklių pavidalu.
- 25

- Mišiniai, tinkantys parenteraliniam įvedimui, yra sudaryti iš vandeninių ir sterilių nevandeninių tirpalų, skirtų injekcijoms, kurie gali būti sudaryti iš antioksidatorių, buferinių mišinių, bakteriostatinių medžiagų ir tirpių medžiagų, suteikiančių mišiniui izotoniškumą su siūlomo recepto krauju; vandeninių ir nevandeninių sterilių suspensijų, kurių sudėtyje gali būti suspenduojančios priemonės ir tirštikliai,
- 30 liposomos ir kitos mikrodalelių sistemos, sugebančios įnešti tikslinį junginį į vieno ar kelių organų kraują.
- 35 Mišiniai gali būti pateikti vienetinėse dozėse arba

konteineriuose su keletu dozių, pavyzdžiui, užlituoti ampulėse arba indeliuose ir gali būti laikomi išdžiovintame šaldant (liofilizuotame) pavidale, kuris reikalauja injekcijos metu tik skysto sterilaus nešiklio priedo, pavyzdžiui, vandens tiesiog prieš pat injekciją. Tirpalai ir suspensijos, skirti injekcijai, gali būti paruošti nesvarbu koku būdu iš anksčiau aprašytų sterilių miltelių, granulių ir tablečių.

10 Rekomenduojamos vienetinės dozuotos vaistinės formos - tai formos, turinčios dienos dozę arba vienkartinę dienos subdozę, charakterizuotą anksčiau, arba atitinkamą aktyviojo komponento dalį.

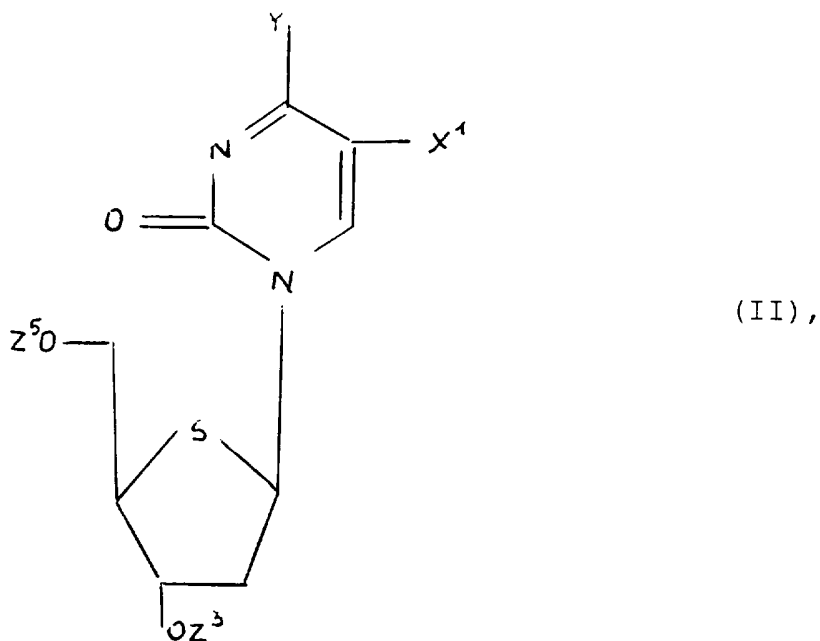
15 Suprantama, be komponentų, konkrečiai nurodytų anksčiau, šio išradimo mišiniai gali būti sudaryti iš kitų priemonių, paprastai taikomų farmacijoje, atsižvelgiant į mišinio tipą, pavyzdžiui, mišiniai, tinkami peroraliniam įvedimui, gali turėti savo sudėtyje aromatizuojančius priedus.

Bendrai paėmus, junginiai, atitinkantys (I) formulę, gali būti sintetinami įvairiais organinės chemijos metodais, ir konkrečiai, nukleozidų sintezės metodais.

25 Pradinės medžiagos arba žinomos ir gali būti lengvai gautos iš pramoninių šaltinių, arba gali būti gautos pagal žinomas ir paprastas metodikas.

Be to, šis išradimas pateikia junginio, atitinkančio (I) formulę, gavimo būdą, aprašytą anksčiau ir sudarytą iš:

A) reakcijos junginio, atitinkančio (II) formulę:



kurioje X^1 yra X grupės pirmtakas, kuri apibūdinta anksčiau, ryšium su (I) formule;

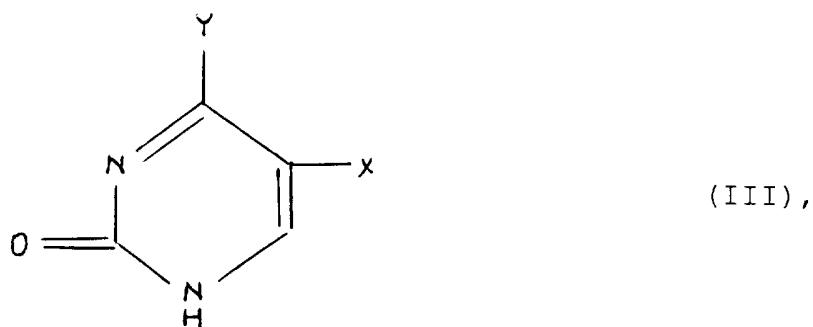
5 Y įgyja reikšmę, duotą anksčiau, susietą su (I) formule;

Z^3 ir Z^5 , kurie tapatūs arba skirtingi, kiekvienas reiškia vandenilį arba hidroksiapsaugotą grupę;

10

su reagentu arba reagentais, sugebančiais X^1 grupę paversti į tikslinę X grupę;

B) reakcijos junginio, atitinkančio (III) formulę:



kurioje X ir Y įgyja reikšmes, duotas anksčiau, ryšium su (I) formule, arba jo saugotos formos su cukraus 4-tiodariniu arba jo apsaugota forma, įvedant 4-tiocukraus fragmentą į junginio, atitinkančio (III) formulę, 1-padėtį; ir esant būtinumui arba norui, įvykdymas bet kurios vienos arba kelių, toliau esančių papildomų stadijų, bet kokioje norimoje ar būtinėje eilėje:

10 a) kiekvienos iš apsaugotų grupių pašalinimas,

b) junginio, atitinkančio (I) formulę, arba jo apsaugotos formos pakeitimas į kitą junginį, atitinkantį (1) formulę arba jo apsaugotą formą,

15

c) junginio, atitinkančio (I) formulę, arba jo apsaugotos formos pavertimas į junginio, atitinkančio (I) formulę, fiziologiškai funkcionalų darinį, arba jo apsaugotą formą,

20

d) junginio, atitinkančio (I) formulę, fiziologiškai funkcionalaus darinio arba jo apsaugotos formos pavertimas į junginį, atitinkantį (I) formulę, arba jo apsaugotą formą,

25

e) junginio, atitinkančio (I) formulę, fiziologiškai funkcionalaus darinio arba jo apsaugotos formos pavertimas į kitą junginio, atitinkančio (I) formulę, fiziologiškai priimtina darinį, arba jo apsaugotą formą,

30

f) junginio, atitinkančio (I) formulę, arba jo apsaugoto darinio, arba junginio, atitinkančio (I) formulę, fiziologiškai funkcionalaus darinio arba jo darinio α - ir β - anomerų atskyrimas.

35

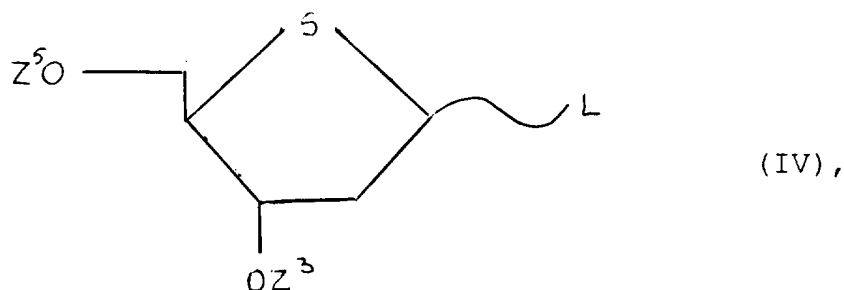
Terminas "4-tiocukraus darinys" čia taikomas įvardijant junginį, turintį 2-dezoksi-4-tio-D-ribofuranozės ciklą,

kuriame vienas arba keli hidroksilai pasirinktinai apsaugoti ir kuriame 1-padėtis pasirinktinai pakeista atskylandžia grupe.

5 Būdas B gali būti įvykdytas, pavyzdžiui,

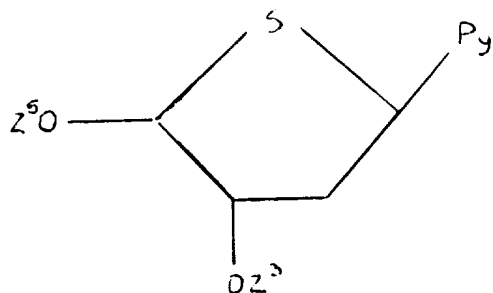
a) vykstant reakcijai tarp junginio, atitinkančio (III) formulę, ir 4-tiocukraus darinio, atitinkančio (IV) formulę:

10



čia Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau minėtas reikšmes ir L reiškia atskylandžią grupę, tokią kaip halogenas (pvz., chloras), aciloksigrupę (pvz., C_1-C_6 -alkanoiloksi- arba acetoksigrupę) arba S -benzilą. (IV) formulėje grupės Z^3 ir Z^5 geriausiai atstovauja hidro apsaugotos grupės, konkrečiai: benzilo ar toluilo grupės. Reakcija gali būti įvykdyta pagal standartines sąlygas, tame tarpe panaudojant kaip katalizatorių Liuiso rūgštį, tokią, kaip: gyvsidabrio chloridas (II), gyvsidabrio bromidas (II), alavo chloridas (IV), arba trimetilsililtri-
 15 fluormetansulfonatas, tirpikliuose, tokiuose kaip: acetonitrilas, 1,2-dichloretanas, dichlormetanas, chloroformas arba toluenas, esant žemesnei, kambario arba
 20 aukštesnei temperatūrai, pavyzdžiui, nuo -78°C iki virimo temperatūros;

b) vykstant reakcijai tarp junginio, atitinkančio (III) formulę, arba jo apsaugotos formos ir junginio, atitinkančio (V) formulę:



(V),

5

kurioje Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau nurodytas reikšmes ir P_y reiškia pirimidino bazę, dalyvaujant sililuojančiam reagentui, tokiam, kaip N,O-bis-(trimetilsilil), o katalizatoriaus vaidmenį atlieka Liuiso rūgštis, tokia kaip trimetilsililtrifluormetansulfonatas tirpiklyje pavyzdžiui, acetonitrile. (V) formulės junginyje P_y geriausiai atstovauja uracilo arba timino bazė.

15

4-tiocukraus darinys gali būti gautas įprastais metodais prieš prisijungiant prie bazės arba gali būti susintetintas modifikuojant kitą cukraus fragmentą. Konkrečios metodikos pateikiamos pavyzdžiuose.

20

(1) formulės junginio gavimo konkretūs metodai, atitinkantys anksčiau nurodytus būdus, bus pateikti toliau, ir šių metodų kombinavimu gali būti sintetinami kiti, (I) formulės apimami junginiai.

25

Gali būti padarytos sekančios nuorodos:

"Sintezės metodai nukleininų rūgščių chemijoje" red. W.W. Zorbach, R.S. Timpson, t.1, Interscience, 1973; "Nukleininų rūgščių chemija. Naujos ir patobulintos sintezės metodikos, būdai ir technologijos", red.

- L.B. Townsend ir R.S. Timpson, 1 ir 2 dalys, Wiley-Interscience, 1978 ir 3 dalis, Wiley-Interscience, 1986; "Nukleozidų analogai. Chemija, biologija ir taikymas medicinoje", red. R.T. Walker, E.De Clercg, F. Eckstein, NATO praobleminių tyrimų institutas, 5 darbai, 1979; "Pagrindiniai principai nukleozidinių rūgščių chemijoje", red. P.O. P. Ts'O, Academic Press, 1974.
- 10 Kas liečia apsaugotų grupių taikymą, apie tai kalbėta anksčiau, akivaizdu, kad konkretus tokių grupių charakteris priklausys nuo konkrečios grupės, kurią būtina apsaugoti, identiškumo ir prigimties ir jos parinkimas gali būti atliktas remiantis paprastais principais. Ap-
- 15 saugotų grupių pavyzdžiai, kurie, bendrai paėmus, gali būti panaudoti, yra sekantys: acilogrupės, pavyzdžiui, C_1 - C_6 -alkanoilas (pvz., acetilas) arba aroilas (pvz., benzoilas arba toluoilas), paprastos eterinės grupės, tokios kaip: tri- C_1 - C_6 -alkilsililas (pvz., tri-
- 20 metilsililas) arba tret-butildifenilsililas, arba arilmetilogrupės, tokios kaip: benzilas arba trifenilmetilas.
- Anksčiau išvardintos grupės gali būti pašalintos
- 25 įprastu būdu, pavyzdžiui, acilogrupės puikiausiai pašalina šarminėje aplinkoje (pvz., panaudojant natrio metoksida), sililo eteriai puikiausiai pašalina vandens arba rūgšties terpėje (pvz., norint pašalinti trimetilsililą, naudojamas vandeninis metanolas) ir
- 30 arilmetilo grupės puikiausiai pašalina redukciniuose sąlygose.
- Pirimidino ciklo hidroksilų apsauga įvykdoma trialkilsililu, pvz., trimetilsililui reaguojant su (a) chlor-
- 35 trimetilsilano ir trietilamino mišiniu arba (b) heksametildisilazano pasirinktinai kartu su chlortrimetilsilano ir/arba amonio sulfato mišiniu.

Toliau pateikiamos patogiausios metodikos.

X - halogenas

5 5-halogenpirimidinai yra pramonės išleidžiami, ir gali būti įprastu metodu prijungti prie 4-tiocukraus darinio, pavyzdžiui, apsaugoto 5-halogenpirimidino su apsaugotu 4-tiocukraus darinio, turinčiu 1-padėtyje atskylančią grupę, reakcija.

10

Reakcija tarp apsaugoto 4-tiocukraus darinio ir apsaugoto 5-halogenpirimidino atliekama įprastinėse sąlygose, kaip katalizatorių panaudojant Liuiso rūgštį, pavyzdžiui, paveikus gyvsidabrio chloridu (II) arba gyvsidabrio dibromidu su kadmio karbonatu arba alavo chloridu (IV), arba geriau, jei trimetilsililtri-fluormetansulfonatu toluene, acetonitrile, dichlormetane arba 1,2-dichlorethane, kurie čia kaip atskiedėjai ir po to, kaip įprasta, apdorojant vandeniniu metanoliu (kuris taipogi skirtas apsauginių grupių pašalinimui nuo pirimidino ciklo hidroksilų).

20

Apsaugotos grupės gali būti pašalintos įprastais metodais, pavyzdžiui, trimetilsililo grupės nuo pirimidino ciklo hidroksilo grupių, gali būti pašalintos, paveikus vandeniniu metanoliu, benzilo grupės nuo 4-tiocukraus darinio hidroksilo grupių pašalina, paveikus natrio metoksidu metanolyje, esant kambario temperatūrai.

30

Arba į iš anksto sudarytą 5-nepakeistą 4'-tiopirimidinonukleozidą su apsaugotomis arba neapsaugotomis hidroksilo grupėmis gali būti įvestas 5-halogeno pakaitas.

35

Tuo atveju, jei 4-tiocukraus darinio hidroksilo grupės apsaugotos (pavyzdžiui, eterio grupėmis, tokiomis kaip

sililo eteriai arba esterio grupėmis, tokiomis kaip: acetonas, benzoatas, arba p-toluatas), reakcija su N-chlorsukcinimidu ledinėje acto rūgštyje arba su chloru ir jodbenzenu ledinėje acto rūgštyje galima įvesti chlorą į 5 padėtį, o reakciją su jodo monosacharidu dichlormetane pasiseka įvesti jodą į 5 padėtį, tuo tarpu neapsaugoto 4-tio-cukraus pirimidino nukleozido reakcija su chloru anglies tetrachloride ir acto rūgštyje taip pat įvedamas chloras į 5 padėtį; reakcija su jodu ir azoto rūgštimi taip pat įvedamas jodas į 5 padėtį. Neapsaugota nukleozido reakcija su bromu ir acto rūgštimi įvedamas bromas į 5 padėtį. Apsauginės grupės pašalinamos, esant būtinybei, pagal įprastą metodiką ir paskutinėje stadijoje.

(II) formulės 5-nepakeistas 4'-tionukleozidas, naudojamas kaip pradinis produktas, gali būti sintetinamas anksčiau pateiktu būdu, 5-nepakeistą pirimidiną sujungiant su 4-tiocukraus dariniu. 4-tiocukraus fragmento hidroksilo grupių apsauga gali būti įvykdyta bet kuriame patogiame etape.

X - C₂-C₆-alkinilas

5-alkinildariniai gali būti sintetinami reaguojant (II) formulę atitinkančiam 5-jodnukleozidui, kurio 4-tiocukraus hidroksido grupės pasirinktinai apsaugotos (pavyzdžiui, neapsaugoto nukleozido reakcija su p-toluoilchloridu piridine, įvedant p-toluoilines esterio grupes prie 4-tiocukraus hidroksilo grupės), su atitinkamu alkinilinančiu agentu, pavyzdžiui, trimetilsililacetilenu arba alkinu su galiniu trigubu ryšiu, dalyvaujant paladžio katalizatoriui, tokiam kaip bis (trifenilfosfin)paladžio dichloridui ir vario katalizatoriui, tokiam kaip vario jodidui, ir trietilaminui ir, jei būtina, pašalinant apsaugines grupes natrio

metoksidu metanolyje /žiūr. M.J. Robinson ir kt. Can. J. Chem., 60:554 (1982)/.

Arba 5-alkilinė grupė gali būti įvesta reaguojant
 5-jodpirimidinui su trimetilsililacetilenu arba alkinu,
 turinčiu galinį trigubą ryšį, dalyvaujant bis(tri-
 fenilfosfin) paladžio dichloridui, vario jodidui, tri-
 etilaminui ir dimetilformamidui su po to sekančiu, jei
 būtina, apsauginių grupių pašalinimu ir, pagal anksčiau
 duotą metodiką, (III) formulę atitinkančiam 5-alki-
 nilpirimidinui, esančiam atitinkamoje apsaugotoje for-
 moje (pavyzdžiui, trimetilsililapsaugotoje formoje)
 reaguojant su 4-tiocukraus apsaugotu dariniu ir su po
 to sekančiu, esant būtinybei, apsauginių grupių paša-
 linimu iš pirimidino ir cukraus fragmentų.

X - C₂-C₆-alkenilas

5-alkenildariniai gali būti sintetinami daliniu (III) for-
 mulę atitinkančio 5-alkenilpirimidino arba (II) formulę
 atitinkančio nukleozido hidrinimu, pavyzdžiui, panau-
 dojant Lindlaro katalizatorių, užnuodytą chinolinu, su
 po to sekančiu pagal anksčiau pateiktą būdą (pirimidino
 atveju) susijungimu su 4-tiocukraus dariniu.

Arba 5-jodnukleozidas, atitinkantis (II) formulę gali
 reaguoti su atitinkamu alkenilinančiu agentu, pavyz-
 džiui, 2-alkenilo rūgšties esteriu (pavyzdžiui, metilo
 esteriu) dalyvaujant paladžio (II) acetatui ir
 trifenilfosfinui, sudarydamas 5-(2-metoksikarbonilalke-
 nil) darinį. Po to esterio grupę pašalina hidrolize,
 dalyvaujant natrio hidroksidui ir gauna 2-karboksi-
 alkenildarinį, kurį savo ruožtu apdoroja trietilaminu
 dimetilformamide 100°C temperatūroje ir gauna 5-vinil-
 analogą /žiūr. S.G. Rahim ir kt. Nucleic Acids
 Research, 10(17): 5285 (1982)/.

Ir dar vienas 5-alkenildarinių gavimo būdas apima alkeno su galine neprisotinta jungtimi prisijungiama prie 5-jod- arba 5-chlorgyvsidabrio nukleozido, atitinkančio (II) formulę (gauto, pavyzdžiui, 5-nepa-
 5 keistam nukleozidui reaguojant su gyvsidabrio (II) acetatu ir natrio chloridu) dalyvaujant paladžio katalizatoriui, tokiam kaip paladžio (II) acetatas ir vario druskai tokia kaip vario (I) chloridas arba geriau paladžio tetrachlorličiui kaip paladžio katalizatoriui.
 10

5-jod- arba 5-chlorgyvsidabrio nukleozidui, atitinkančiam (II) formulę, reaguojant su alilhalogenidais, tokiais kaip: chloridas arba bromidas, dalyvaujant paladžio tetrachloridiličiui, gaunamas atitinkamas 5-(alk-2-enil)darinys, kuris gali būti pergrupuotas į 5-(alk-1-enil)darinį paveikus tris(trifenilfosfin) rodžio chloridu. Duotas būdas gali būti taikomas ir laisvai pirimidino bazei su toliau einančiu jos ir 4-tiocukraus darinio kondensavimu.
 15
 20

Anksčiau nurodytų įvykdymo būdų pavyzdžiai pateikiami darbuose: I.L.. Ruth, D.E. Bergstrom, I. Org. Chem, 43(14):2870(1978), J. Goodchild ir kt., I.Med. Chem, 26:(1983), D.E.Bergstrom, I.L.Ruth, I.Am.Chem.Soc., 98:1587 (1976), D.E.Bergstrom, M.K.Ogawa, I.Am.Chem. Soc., 100:8106 (1978).
 25

X-C₂-C₆-halogenalkenilas

30 5-(halogenalkenil)pakaitai gali būti įvesti į nukleozidą, atitinkantį (II) formulę įprastais metodais. Pavyzdžiui, tam, kad gauti 5-(2-halogenvinil)darinius, atitinkamas 5-(2-karboksilvinil)nukleozidas paveikiamas atitinkamu halogeninimo agentu, pavyzdžiui, N-halogen-sukcinimidu vandeniniam kalio acetate arba kalio karbonatu dimetilformamide, jeigu halogenas yra bromas
 35

arba jodas 5-(2-chlorvinil)nukleozidas gali būti gautas iš atitinkamo 5-(2-karboksivinil)nukleozido, panaudojant dujinės būsenos chlorą, pavyzdžiui, dimetilformamide (DMFA).

5

Arba 5-halogenalkenilo grupė gali būti įvesta į atitinkamą laisvą pirimidino bazę, susidarant junginiui, atitinkančiam (III) formulę, kuris po to sujungiamas su 4-tiodariniu pagal anksčiau pateiktą metodiką, o tai gali būti pasiekta, pavyzdžiui, paveikus 2,4-dimetoksiapsaugotą 5-jodpirimidiną 2-alkeno rūgšties esteriu, dalyvaujant paladžio (II) acetatui, trifenilfosfinui ir dioksanui su toliau sekančiu metaoksiapsaugotų grupių pašalinimu, esterio hidrolize, veikiant natrio hidroksidui ir reaguojant gautam 5-(2-karboksivinil) dariniui su N-halogensukcinimidu (čia halogenas yra bromas arba jodas) arba dujinės būsenos chloru (kada halogenu yra chloras, dalyvaujant šarmui, tokiu kaip, natrio hidrokarbonatas dimetilformamide. 5-(2-karboksivinil)darinys taip pat gali būti gautas paveikus neapsaugotą 5-(hidroksimetil) pirimidiną, atitinkanti (III) formulę, oksidatoriumi, pavyzdžiui, persulfatu arba magnio dioksidu, susidarant atitinkamam aldehydai, ir aldehydas paveikiamas malono rūgštimi.

25

Pavyzdžiai, kaip įvykdomi prieš tai nurodyti būdai, pateikiami darbuose: A.S. Jones ir kt. Tetrahedon Letts, 45; 4415 (1979) ir P.I. Barr ir kt. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1981, 1665.

30

5-(2-halogenalkenilinė bazė gali būti susintetinta nauju alternatyviu keliu 2,4-dimetoksiapsaugotu 5-brompirimidino, kuris gali būti pervestas į 5-ličio darinį paveikus ličio organiniu reagentu, geriau, jei n-butilličiu žemoje temperatūroje, pavyzdžiui, -70°C , eteriniame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris. Ličio darinio reakcija insusitu tinkamu skruzdžių rūgšties

35

- esteriu, tokiu kaip etilformiatu žemoje temperatūroje, pavyzdžiui, -70°C , duoda atitinkamą 5-formildarinių. Pagal anksčiau nurodytą metodiką paveikus formildarinių malono rūgštimi, gaunamas 5-(2-karboksivinil) darinys.
- 5 Aprašytu helogeninimu gaunamas tikslinis 5-(2-halogenalkenil) darinys, esantis 2,4-dimetoksiapsaugotoje formoje. Po to apsauginės grupės gali būti pašalintos įprastu būdu.
- 10 5-halogenviniljunginiai, turintys daugiau nei vieną halogeną, gali būti gauti iš 5-halogenpakeisto 2,4-dimetoksiapsaugoto pirimidino, atitinkančio (III) formulę, jam reaguojant su stipria baze, tokia kaip butillitis ir po to gautą ličio darinį apdorojant atitinkamu halogenalkenu, po to pašalinant apsaugines grupes ir pagal anksčiau nurodytą metodiką prijungiant
- 15 prie 4-tiocukraus darinio /žiūr. P.L. Coe ir kt., I. Med. Chem. 25:1329 (1982)/.
- 20 Arba halogeno atomai, vienas paskui kitą, gali būti įveti į pirimidino bazės 5-pakaitą. Taip, pavyzdžiui, paveikus 5-acetiluracilą chlorinančiu reagentu, tokiu kaip fosforo oksichloridu gaunamos 5-(1-chlorvinilo grupės su tuo pačiu metu vykstančiu pirimidino bazės
- 25 hidroksilinių grupių chlorinimu. Veikiant kalio etoksidiui, po to hidrochloridui ir pagaliau bromui, vyksta 5-neprisotintos šalutinės grandinės brominimas, tuo pačiu metu keičiantis pirimidino ciklo 2,4-dichlorgrupėms ir susidarant atitinkamam uracilo dariniui.
- 30 Pagal anksčiau nurodytą metodiką gauta pirimidino bazė vėliau gali būti prijungta prie 4-tiocukraus darinio /žiūr. P.I.Barr ir kt. Nucleic Acids Res. 3:2845 (1976) ir P.I.Barr ir kt. I.Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1981:1665/.

X - C₂ - C₆ - aklilas

5-C₂ -C₆ -alkilu, pvz., 5-etilu pakeisti nukleozidai gali būti gauti hidrinant atitinkamą 5-alkinil- arba
5 5-alkenil- pirimidino bazę ir po to prijungiant prie 4-tiocukraus darinio. Gali būti panaudotos įprastinės hidrinimo sąlygos, pavyzdžiui, hidrinimas vandeniliu virš paladžio ant anglies katalizatoriaus vaidmenyje.

10 X - trifluormetilas

5-trifluormetiluracilas yra išleidžiamas pramonės, ir jis gali būti pagal anksčiau pateiktą metodą sukondensuotas su 4-tiocukraus dariniu. 5-trifluormetilcitozino
15 analogas gali būti gautas iš uracilo darinio pasinaudojant metodika, kuri analogiška toliau pateiktai Sung metodikai.

Visos anksčiau išvardintos reakcijos yra taikomos uracilo nukleozidų gavimui; didžioji šių reakcijų dalis
20 gali būti pritaikyta ir citozino nukleozidų sintezei. Kada tai nelabai patogiu ir neįmanoma, citozino analogai gali būti ypač paprastai gauti iš uracilo junginių, pasinaudojant metodika, analogiška pateikiamai darbuose: W. L. Sung, Chem. Soc. Chem. Commun., 1981,
25 1089. Pavyzdžiui, acetilintą uracilo nukleozidą (susintetintą, pavyzdžiui, pagal anksčiau nurodytą būdą, ir acetilintą acto anhidridu piridine) paveikus p-chlorfenilfosforodichloridu, 1,2,4-triazolu ir piridinu,
30 gaunamas 4-(1,2,4-triazol-1-il) darinys, kuris po to apdorojamas amoniaku dioksane (kuris, be to, apsauginę(es) grupę(es) iš 4-tiocukraus fragmento) ir susidaro atitinkamas citozino 4' -tionukleozidas.

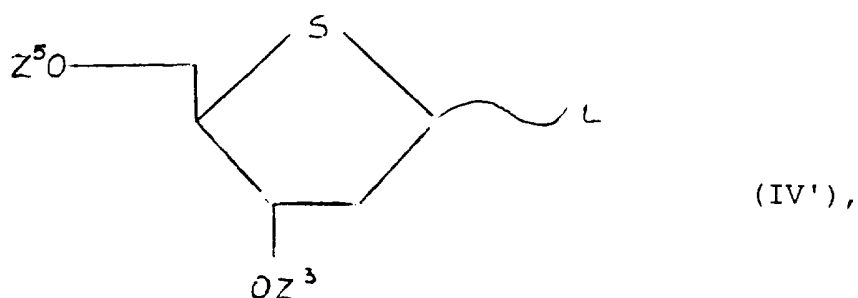
35 Išvestiniai dariniai, atitinkantys (1) formulę gali būti gauti įprastu būdu. Pavyzdžiui, esteriai gali būti gauti paveikus junginius, atitinkančius (1) formulę,

atitinkamu eterinančiu reagentu, pavyzdžiui, acil-
halogenidu arba anhidridu. Druskos gali būti gautos
paveikus junginius, atitinkančius (1) formulę tinkamą
bazę, pavyzdžiui, šarminio metalo, šarminio žemės
5 metalo arba amonio hidroksidu arba, jei būtina, tinkama
rūgštimi, tokia kaip chloro vandenilio rūgštimi arba
acetatu, pvz., natrio acetatu.

Junginio, atitinkančio (1) formulę, anomerai gali būti
10 atskirti įprastomis priemonėmis, pavyzdžiui: chromato-
grafija arba frakciniu kristaliniu.

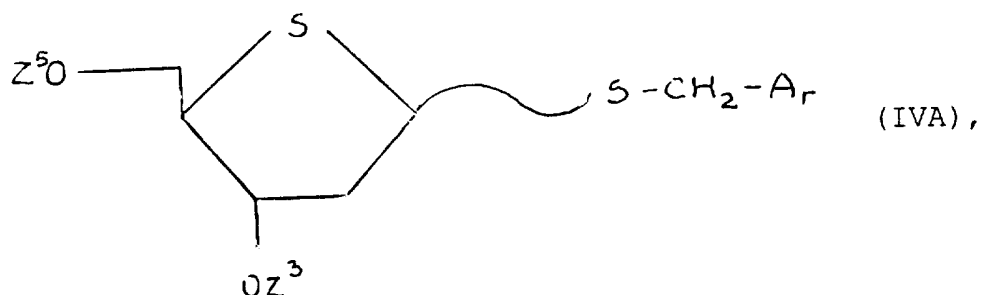
Be to, išradimas yra skirtas tarpiniams junginiams,
atitinkantiems (IV') formulę:

15



kurioje Z^3 ir Z^5 reiškia benzilą ir L reiškia
acetoksigrupę, o taipogi junginiams, atitinkantiems
(IV A) formulę:

20

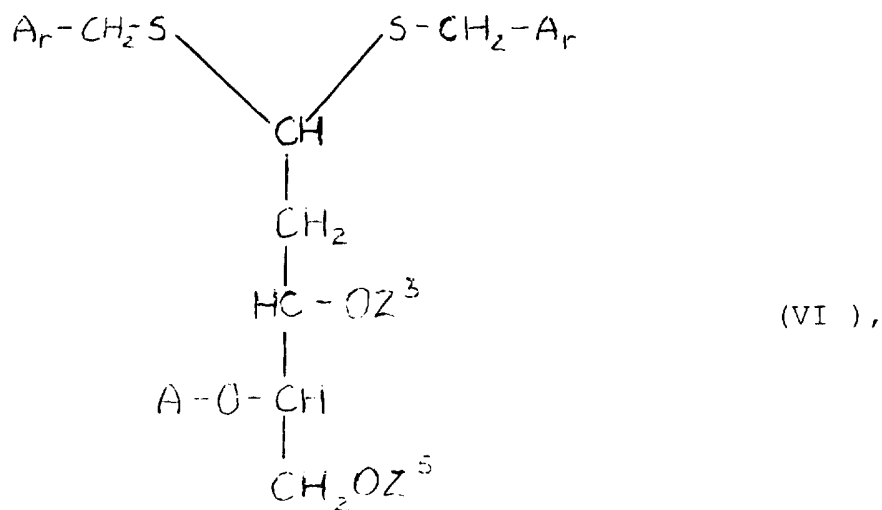


kurioje Z^3 ir Z^5 reiškia hidroksiapsauginę grupę ir A_r - pasirinktinai pakeistą arilą.

5 Junginiai, atitinkantys (IV') formulę, yra gaunami reaguojant junginiams, atitinkantiems (IV A) formulę su tam tinkamais acilinančiais reagentais, tokiais kaip acto anhidridas (galbūt, dalyvaujant acto rūgščiai) dalyvaujant mineralinei rūgščiai, tokiai kaip sieros rūgštis.

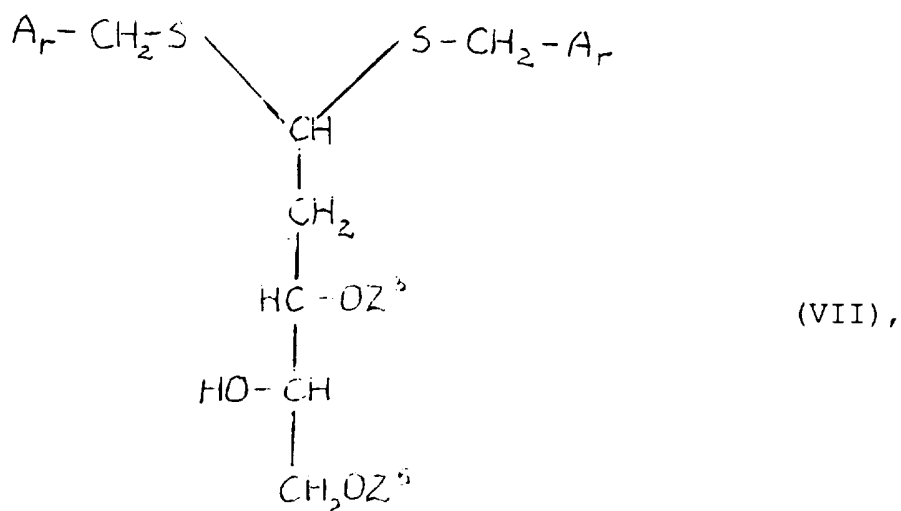
10

Junginiai, atitinkantys (IV A) formulę, gali būti gaunami uždarant ciklą iš junginio, atitinkančio (VI) formulę:



- kurioje Z^3 ir Z^5 reiškia hidroksiapsauginę grupę, A_r - pasirinktinai pakeistą arilą ir A -pasirinktinai pakeistą alkil- arba arilsulfonilą. Rekomenduojama, kad junginiuose, atitinkančiuose (IV A) formulė, Z^3 ir Z^5 reikštų benzilą ir A_r - fenilą.

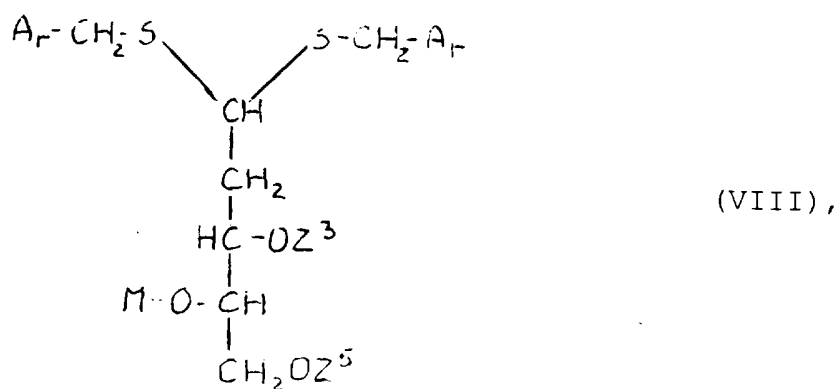
Junginiai, atitinkantys (VI) formulę, gali būti gautami, paveikus junginius, atitinkančius (VII) formulę:



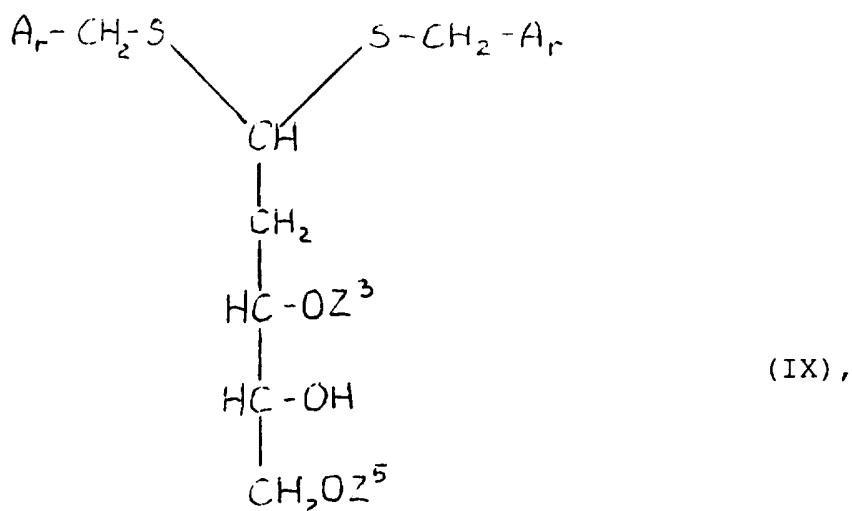
10

kurioje Z^3 ir Z^5 reiškia hidroksiapsauginę grupę ir A_r - pasirinktinai pakeistą arilą, pasirinktinai pakeistą alkil- arba arilsulfonilhalogenidu.

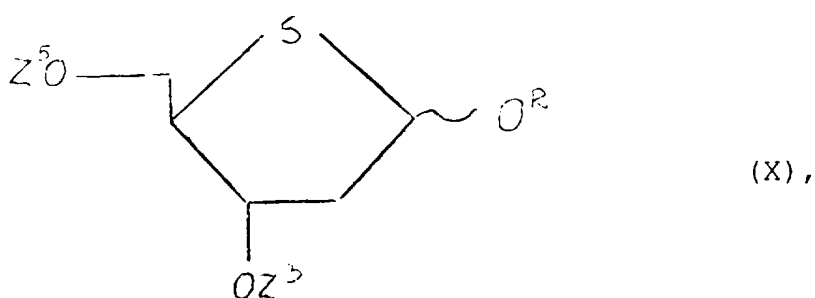
- 15 Junginiai, atitinkantys (VII) formulę, gali būti gautami reaguojant junginiams, atitinkantiems (VIII) formulę:



- kurioje A_r , Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau nurodytas reikšmes ir M atitinka hidroksiapsauginę grupę, sąlygose, kuriose M grupė pašalinama ir paliekamos $-CH_2-A_r$, Z^3 ir Z^5 grupės. Junginiai, atitinkantys (VIII) formulę gali būti gauti reaguojant junginiams, atitinkantiems (IX) formulę.

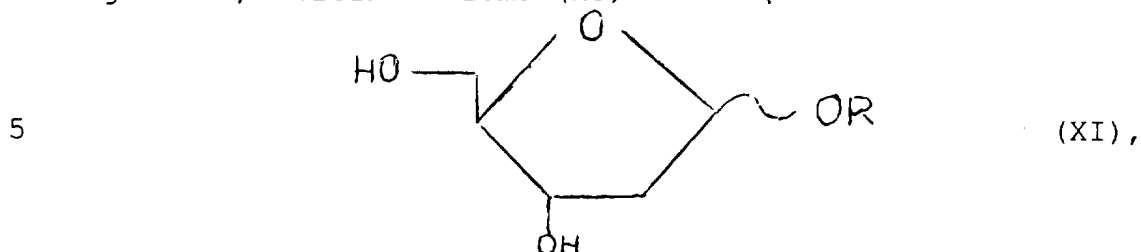


- kurioje A_r , Z^3 ir Z^5 reiškia anksčiau nurodytas reikšmes, su M grupės dariniais, esant neutralioms sąlygoms poliniame tirpiklyje. Junginiai, atitinkantys (IX) formulę, gali būti gauti reaguojant junginiams, atitinkantiems (X) formulę:



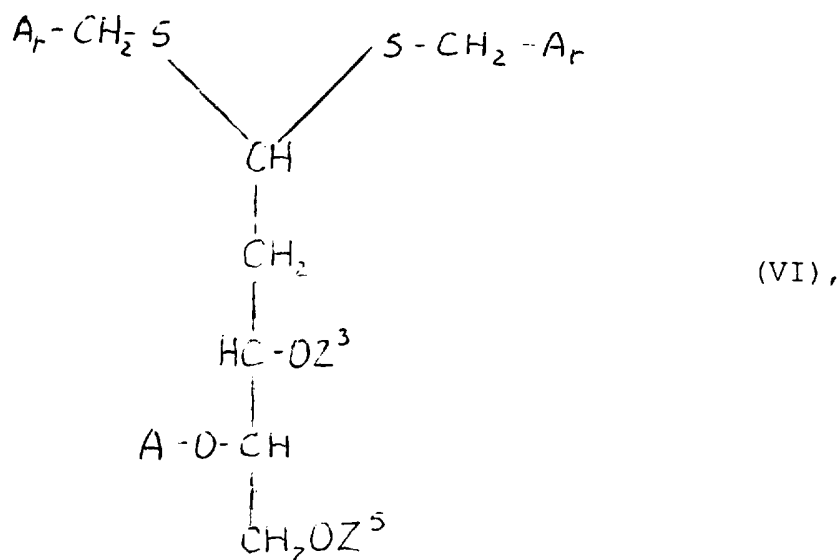
- kurioje Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau nurodytas reikšmes ir R reiškia angliavandenilinę $C_1 - C_4$ -grupę su junginiu, atitinkančiu formulę: A_r-CH_2-SH , kur A_r reiškia anksčiau nurodytas reikšmes, esant aukštesnei temperatūrai ir rūgštinėmis sąlygomis. Junginiai, ati-

tinkantys (X) formulę, gali būti gauti reaguojant junginiams, atitinkantiems (XI) formulę:



kurioje R reiškia anksčiau nurodytas reikšmes su reaguoti galinčiais organiniame tirpiklyje Z^3 ir Z^5 grupės dariniais, dalyvaujant tinkamai bazei, kartu junginys, atitinkantis (XI) formulę, yra sintetinamas reaguojant 2-dezoksi-D-ribozei su alkoholiu atitinkančiu R-OH formulę, dalyvaujant rūgščiai.

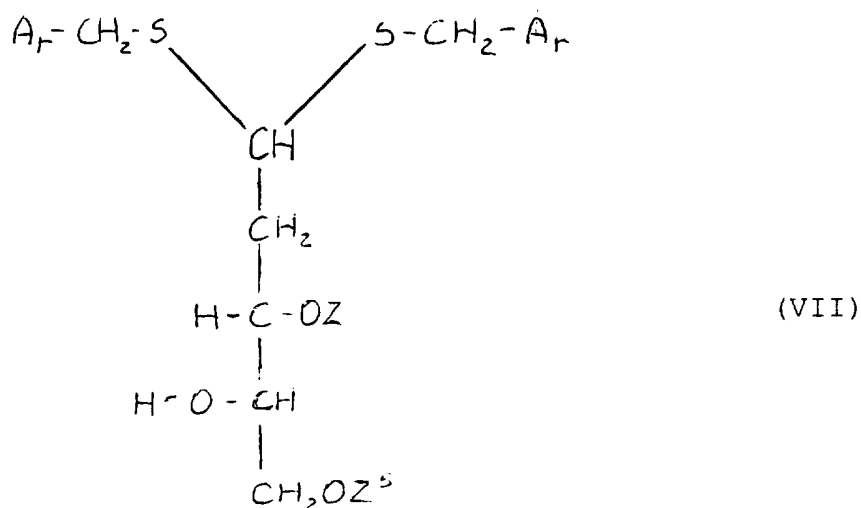
15 Dar iš vienos išradimo pusės pažvelgus, junginiai, atitinkantys (VI) formulę, gali būti gaunami uždarius ciklą, skirtą junginiams, atitinkantiems (VI) formulę:



20 kurioje Z^3 ir Z^5 reiškia hidroksiapsaugines grupes, tokias kaip benzilas, pasirinktinai pakeistas fenilo žiede vienu arba keliais halogeno atomais, $C_1 - C_4$ -alkilas, pvz., $C_1 - C_4$ -halogenalkilas, $C_1 - C_4$ -alkok-

sigrupė, nitrogrupė arba aminogrupė. Grupė A reiškia atskyrančią grupę, pavyzdžiui, organinį sulfonilą, tokį kaip pasirinktinai pakeistą alkil- arba aril-sulfonilą, pavyzdžiui: metansulfonilą, halogenalkilsulfonilą (pvz., trifluormetilsulfonilą) ir pasirinktinai pakeistą fenilsulfonilą (pvz., toluilsulfonilą arba brombenzensulfonilą) ir A_r reiškia pasirinktinai pakeistą arilą, pavyzdžiui, galbūt pakeistą fenilą arba toluilą. Galimi arilinių grupių pakaitai turi vieną arba kelis halogeno atomus, C_1 - C_4 -alkilo, pvz., metilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo, C_1 - C_4 -alkoksi-, nitro- arba aminogrupės. Ciklo uždarymas gali būti įvykdytas atitinkamose šarminėse sąlygose. Tam tinkamos sąlygos aprašytos darbe: I. Harness, N.A.Hughes (Chem. Comm. 1971, 811), tame tarpe ir natrio jodido bei bario karbonato panaudojimas.

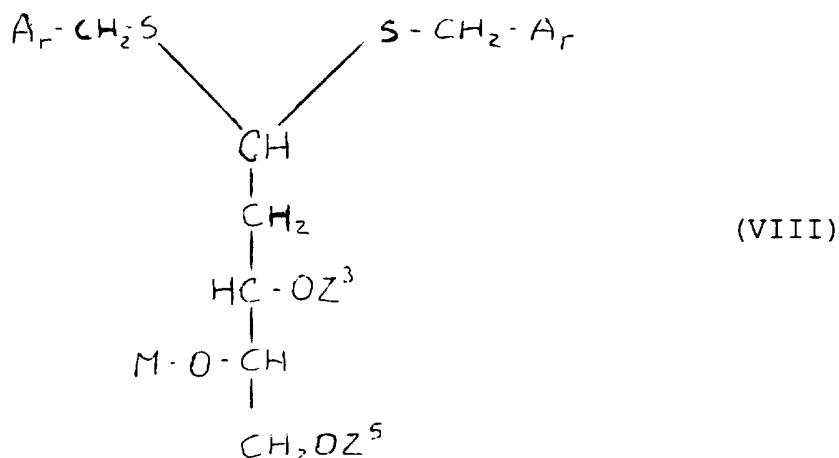
Junginiai, atitinkantys (VI) formulę, gali būti gauti iš junginio, atitinkančio (VII) formulę:



kurioje A_r , Z^3 ir Z^5 reiškia anksčiau nurodytas reikšmes. Junginio atitinkančio (VII) formulę virtimas į junginį, atitinkantį (VI) formulę, gali būti įvykdytas pagal standartines metodikas, pavyzdžiui, paveikus atitinkamu, pasirinktinai pakeistu alkil- arba

arilsulfonilhalogenidu, pvz., metansulfonilchloridu baziniame tirpiklyje, tokiame kaip piridinas.

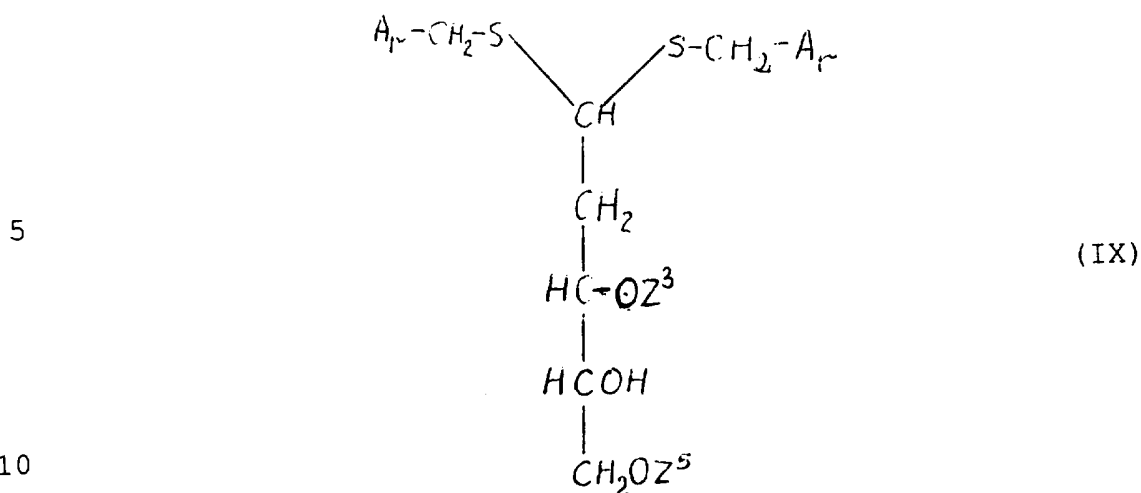
Junginys, atitinkantis (VII) formulę, gali būti gautas iš junginio, atitinkančio (VIII) formulę:



kurioje A_r , Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau nurodytas reikšmes ir M reiškia hidroksiapsauginę grupę, kuri gali būti pašalinta sąlygose, kuriose $-S-CH_2-A_r$ grupė atskykla, o Z^3 ir Z^5 grupės lieka nepalietos. Rekomenduojama, kad M atitiktų formulę: A_r^1-CO- , kurioje A_r^1 - fenilas, pasirinktinai pakeistas vienu iš pakaitalų, duotų grupei A_r anksčiau. M grupės pašalinimas gali būti įvykdytas standartinėse sąlygose, pavyzdžiui, paveikus baze, tokią kaip šarminio metalo alkoksidas, pavyzdžiui, natrio metoksidas metanolyje.

Junginiai, atitinkantys (VIII) formulę gali būti gauti atitinkama junginio, atitinkančio (IX) formulę, 4-hidroksigrupės inversija ir derivatizacija:

35

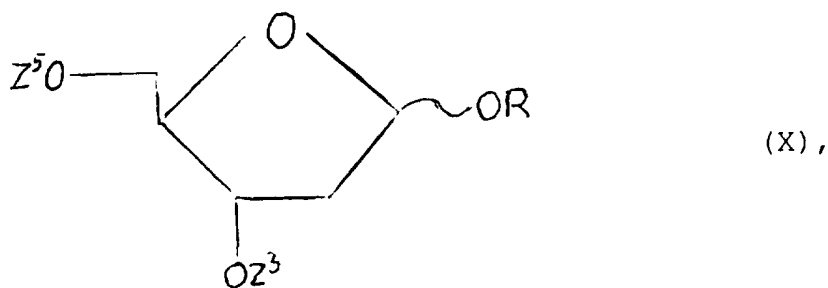


kurioje A_r , Z^3 ir Z^5 reiškia anksčiau nurodytas
 reikšmes. Inversija ir derivatizacija gali būti at-
 liktos reaguojant junginiui, atitinkančiam (IX) formulę
 su M grupės dariniu, tokiu, kaip rūgštis, atitinkanti
 formulę A_r^1-COOH , pavyzdžiui, benzoine rūgštimi (arba
 jos reaguoti galinčiu dariniu), kur A_r^1 įgyja anksčiau
 nurodytą reikšmę. Paprastai reakcija vykdoma kambario
 temperatūroje, neutraliose sąlygose tinkamame poliniame
 tirpiklyje, pavyzdžiui, tetrahidrofurane. Inversijai ir
 derivatizacijai rekomenduojama panaudoti Mitcunobu
 reakciją, kaip reagentai kartu su rūgštimi A_r^1-COOH
 naudojami dietilazodikarboksilatas (DEAD) ir trifenil-
 fosfinas.

25

Junginys, atitinkantis (IX) formulę, gali būti gautas
 iš glikozidinio darinio, atitinkančio (X) formulę:

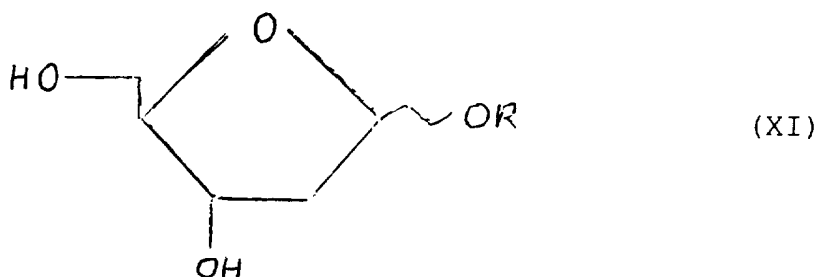
30



35

kurioje Z^3 ir Z^5 įgyja anksčiau nurodytas reikšmes ir R atitinka angliavandenilinę C_1-C_4 -grupę, pvz., C_1-C_4 -alkilą, geriau, jei metilą. Esant rūgštinėms sąlygoms ir aukštesnei temperatūrai, junginiai, atitinkantys (IX) formulę, priverčiami reaguoti su junginiais, atitinkančiais formulę: A_r-CH_2-SH , čia A_r įgyja anksčiau nurodytą reikšmę. Pageidautina, kad rūgštimi būtų naudojama chlorvandenilio rūgštis, kuri gali būti vandeninė arba bevandenė. Rekomenduotina aukštesnė temperatūra randasi intervale $30-60^\circ C$, pavyzdžiui, $40^\circ C$. Kai A_r - fenilas, tai junginys A_r-CH_2-SH yra benziltiolas.

Junginys, atitinkantis (X) formulę, gali būti gautas iš junginio, atitinkančio (XI) formulę:



kurioje R reiškia anksčiau nurodytas reikšmes. Junginio, atitinkančio (XI) formulę, hidroksilinės grupės apsaugomos įprastinėmis sąlygomis reaguoti sugebančiais Z^3 ir Z^5 grupių dariniais.

Pavyzdžiui, gali būti panaudotas bromo darinys. Taigi, jei Z^3 ir Z^5 reiškia benzilą, tai yra naudojamas benzilbromidas. Reakcija gali būti įvykdyta organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas dalyvaujant tinkamai bazei, tokiai kaip natrio hidridui ir fazių pernešimo katalizatoriui, tokiam kaip tetrabutilamonio jodidui.

Junginiai, atitinkantys (XI) formulę, gali būti sintetinti remiantis standartiniais metodais paėmus

pagrindu 2-dezoksi-D-ribozę, kuris yra parduodamas produktas. 2-dezoksi-D-ribozė gali reaguoti su alko-holiu atitinkančiu formulę: R-OH (R įgyja anksčiau nurodytą reikšmę), dalyvaujant rūgščiai. Tinkama chloro vandenilio rūgštis. Kai R - metilas, alkoholis R-OH yra metanolis.

2-dezoksi-D-ribozės virtimas į junginį, atitinkantį (XI) formulę, yra lydimas nedideliu santykiu atitinkamo piranozidinio junginio, pakeisto 1-padėtyje OR grupe, susidarymu.

Šis šalutinis junginys gali pasilikti reaguojančiame mišinyje virsmo (XI) į (X), (X) į (XI) ir po to sekančių reakcijų, duotų anksčiau, eigoje, ir jis patirs analogiškus virsmus. Šis šalutinis junginys gali būti atskirtas įprastomis priemonėmis bet kuriame patogiu būdu pvz., chromatografija.

Junginys, atitinkantis (VII) formulę, gali būti taip pat gautas tiesiogiai iš junginio, atitinkančio (IX) formulę, padedant Mitcunobu reakcijai, tenkinant sąlygas, nurodytas darbe: D. R. Williams ir kt. JACS (1990) 112,4552.

Išradimas iliustruojamas šiais jo neapribojančiais pavyzdžiais.

Pavyzdys A

30

Metil 3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-D-eritro-pentozido gavimas

Į 2-dezoksi-D-ribozės tirpalą (50 g, 373 mmol) sausame metanolyje (900 ml) prideda 1 % sauso vandenilio chlorido metanolyje (100 ml) tirpalą. Mišinį 30 minučių išlaiko uždarytoje kamščiu kolboje, po to reakcija nutraukiama, pridėjus, intensyviai maišant, sidabro

karbonatą (10 g). Mišinys filtruojamas, veikiant sunkio jėgai, ir bespalvis filtratas išgarinamas rotoriniame garintuve iki pasiekiamo sirupo būsenos. Po to liekantis metanolis pašalinamas pakartotinai garinant su sausu

5 THF. Po to sirupas ištirpinamas sausame THF (470 ml) ir į tirpalą azoto atmosferoje, 0°C temperatūroje lėtai maišant pridedamas natrio hidridas, 50 % dispersijos alyvoje pavidalu (39,4 g, 821 mmol). Po to pridedamas

10 sausas tetrabutilamonio jodidas (30,3 g, 82,1 mmol), toliau valandos bėgyje pridedamas benzilbromidas (140 g, 821 mmol). Po maišymo, trunkančio 60 valandų kambario temperatūroje, pašalinant drėgmę, PSCh /heksanas - etilacetatas (4:1)/ rodė beveik visišką virtimą į du greičiau judančius komponentus (R_f 0,47 ir 0,36). THF

15 pašalinamas vakuume, ištirpinamas dichlormetane ir paskui išpilamas į ledinį vandenį. Dichlormetano tirpalą ekstrahuoja iš gauto mišinio ir po to džiovina virš magnio sulfato. Dichlormetanas išgarinamas, esant sumažintam slėgiui, gautą likutį išskirsto kolonėlėje su silikageliu, eliuojant heksano-etilacetato mišiniu (4:1). Sujungus atitinkamas frakcijas gauna antraštinio junginio α (R_f 0,36) ir β (R_f 0,47) izomerus skaidraus bespalvio sirupo pavidalu.

25 BMR spektras

α -izomeras

(^1H) δ (d_6 DMSO): 7,56-7,17 (10H, d, aromatika), 5.12-5.00

30 (1H, kv; H-1), 4.60-4.45 (4H, m, Ph, CH₂O), 4.40-3.86 (2H, m, H-3, H-4), 3.58-3.42 (2H, d, H-50), 3.40 (3H, s, CH₃), 2.40-1.80 (2H, m, H-2);

(^{13}C) δ (CDCl₃): 128.3-127.6 (aromatika), 105.2 (C-1),

35 82.1 (C-3 arba C-4), 78.6 (C-3 arba C-4), 73.4- (PhCH₂ O), 71.5 (PhCH₂ O), 70.2 (C-5), 55.1 (OMe), 38.9 (C-2).

β - izomeras

(^1H) δ (d_6 DMSO): 7.50-7.20 (10H,d,aromatika), 5.18-5.02 (1H,kv,H-1), 4.65-4.43, (4H,d,PhCH₂ O), 4.43-4.00 (2H,m,H-3,H-4), 3.60-3.42 (2H,m,H-5), 3.30 (3H,s,CH₃), 2.45-2.05 (2H,m,H-2).

(^{13}C) δ (CDCl_3): 128.3-127.6 (aromatika), 105.4 (C-1), 82.8 (C-3 arba C-4), 80.0 (C-3 arba C-4), 73.3 (PhCH₂ O), 72.0 (PhCH₂ O), 70.2 (C-5), 54.9 (OMe), 39.3 (C-2).

3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-D-eritro-pentozės dibenzilditioacetalio gavimas

Į maišomą metil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-D-eritropentozido (77,5 g, 236 mmol) ir benziltiolo (147 g, 1,19 mmol) mišinį, kambario temperatūroje sulašinama koncentruota druskos rūgštis (150 ml). Po to temperatūra didinama iki 40°C ir mišinys maišomas 18 valandų. Baigiantis nurodytam periodui PSCh (heksanas-etilacetatas (4:1) rodė dviejų greičiau judančių komponentų (R_f 0,58 ir 0,53), mažus kiekius, pagrindinio komponento (R_f 0,29) ir dalyvaujančio mažesniais kiekiais žymiai lėtesnio komponento (R_f 0,22) buvimą. Mišinys ištirpinamas chloroforme, išpilamas į ledinį vandenį, natrio hidrokarbonatu neutralizuojamas ir chloroformu ekstrahuojamas. Chloroformo ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato ir chloroformas išgarinamas prie sumažinto slėgio. Likutis išskirstomas kolonėlėje su silikageliu, eliuojant heksano - etilacetato mišiniu (4:1). Pirmas komponentas, eliuotas iš kolonėlės skaidraus bespalvio sirupo pavidalu, yra benzil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1-tio-D-eritro-pentafuranozido α,β - anomerai

BMR spektras

(¹H) δ (d₆ DMSO): 7.43-7.15 (15H,m,aromatika), 5.12-4.94 (1H,m,H-1), 4.59-4.36 (4H,m,PhCH₂ O), 4.12-3.30 (6H,m, H-3,H-4, H-5, PhCH₂ S), 2.35-1.35 (2H,m,H-2).

Elementų analizė

Rasta: C,74.4; H,6.5. Apskaičiuota dėl C₂₆H₂₈O₃S:C,74,3; H,6.7 %.

Mas-spektras

m/z 420 M⁺, 297 /M-SBn/⁺, 3-nobamatrixa:
Antraštinis junginys iš kolonėlės eliuojamas kaip ant-
ras komponentas skaidraus sirupo (109 g, 85 %) pavi-
dalu.

BMR spektras

(¹H) δ (d₆DMSO):7.35-7.05 (20H,m,aromatika), 4.97-4.95 (1H,d,OH-4), 4.47-3.95 (4H,m,PhCH₂ O), 3.81-3.66 (7H,m, H-1,H-3,H-4,PhCH₂ S), 3.44-3.32 (2H,d,H-5), 2.10-1.83 (2H,m,H-2).

Elementų analizė

Rasta: C,73.0; H,6.5. Apskaičiuota dėl C₃₃H₃₆O₃S₂:C,72.8; H,6.7 %.

Mas-spektras

m/z 298/M-2.SBn/⁺, 3 - noba matrixa.

Specifinis sukimasis

/α_D²⁵ = -101.8° (c1.2,EtoH).

4-O-benzoil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-L-treo-pentozės
dibenzil-ditioacetalio gavimas

Į 3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-D-eritropentozės dibenzil-
5 ditioacetalio (54,1 g, 99,3 mmol), trifenilfosfino
(39,1 g, 149 mmol) ir benzoinės rūgšties (18,2 g,
149 mmol) tirpalą sausame THF (800 ml) maišant kambario
temperatūroje pridedama po lašą DEAO (26 g, 149 mmol)
tirpalo sausame THF (200 ml). Po 18 valandų maišymo,
10 kambario temperatūroje PSCh (heksanas-etilacetatas
(4:1)) rodė žymiai greičiau judanti produktą (R_f 0,56)
ir lėčiau judančią pradinę medžiagą (R_f 0,36). THF pa-
šalinamas vakuume, likutis išskirstomas kolonėlėje su
silikageliu, eliuuojant heksano-etilacetato mišiniu
15 (85:15). Sujungus atitinkamas frakcijas baltos kietos
medžiagos pavidalu gaunamas antraštinis junginys. Pra-
dinis produktas taip pat gali būti išskirtas.

BMR spektras

20 $(^1\text{H}) \delta$ (d_6 DMSO): 7.99-6.98 (25H,m,aromatika), 5.39-5.22
(1H,m,H-4), 4.54-4.04 (4H,m,PhCH₂O), 4.01-3.62 (8H,m,
H-1,H-3,H-5,PhCH₂ 5), 2.17-1.84 (2H,m,H-2).

25 Elementų analizė

Rasta C, 74.3; H, 6.4. Apskaičiuota dėl C₄₀H₄₀O₄S₂:C, 74.0;
H, 6.2 %.

30 Mas-spektras

m/z 525 /M-SBn/⁺, 435 /M-2.SBn/⁺, glicerino matrica.

Specifinis sukimasis

35 $[\alpha]_D^{25} = 51.6^\circ$ (C 0.7, CH₂Cl₂).

3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-L-treo-pentozės dibenzilditioacetalio gavimas

Į 4-O-benzoil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-L-treo-pentozės
 5 dibenzilditioacetalio (88,8 g, 137 mmol) dichlormetane
 (500 ml) tirpalą įlašinamas natrio metoksido (11,1 g,
 206 mmol) metanolyje (205 ml) tirpalas pastoviai
 maišant 0°C temperatūroje. Po to reaguojantis mišinys
 10 paliekamas 3-4 valandų laikotarpyje tam kad išiltų.
 Nurodyto periodo pabaigoje PSCh /heksanas - etil-
 acetatas (4:1)/parodė pilną virtimą į žymiai lėčiau
 judantį komponentą (R_f 0,31). Po to mišinys išpilamas į
 5 % NaH_2PO_4 tirpalą ir ekstrahuojamas dichlormetanu.
 15 Dichlormetano ekstraktai yra praplaunami 5 % natrio
 karbonatu ir vandeniu, džiovinami (magnio sulfatas) ir
 išgarinami. Neapdorotas antraštinis produktas valomas
 kolonėlėje su silikageliu, eliuuojant heksano - etil-
 acetato mišiniu (4:1). Sujungus atitinkamas frakcijas,
 gaunamas skaidraus bespalvio tirpalo pavidalu antraš-
 20 tinis junginys.

BMR spektras

(^1H) δ (d_6 DMSO): 7.34-7.06 (20H,m, aromatika), 4.88-
 25 4.86 (1H,d,OH-4), 4.55-4.00 (4H,m, PhCH_2O), 4.83-3,32
 (9H,m,H-1, H-3, H-4, H-5, PhCH_2 5), 2.08-1.84 (2H,m,H-2).

Elementų analizė

30 Rasta: C, 72.6; H, 6.9. Apskaičiuota dėl $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2$;
 C, 72.8; H, 6.7 %.

Mas spektras

35 m/z 297/ M-2.SBn+H⁺, glicerininė matrica.

Specifinis sukimasis

$$[\alpha]_D^{25} = -75,6^\circ \text{ (c1.9, EtOH)}.$$

5 3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-4-O-metansulfonil-L-treo-
pentozės dibenzilditioacetalio gavimas

10 Į 3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-L-treo-pentozės dibenzilditioacetalio (61,4 g, 113 mmol) tirpalą sausame piridine (700 ml) maišant ir esant 0°C įlašinamas metansulfonilchloridas (19,4 g, 169, mmol) sausame piridine (200 ml). Mišinio temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir maišymas trunka 18valandų. Po to vakuume piridinas pašalinamas ir likutis ištirpinamas
15 dichlormetane. Dichlormetaniniai ekstraktai iš eilės praplaunami 2M druskos rūgštimi; IM natrio karbonatu ir vandeniui, džiovinami (magnio sulfatas) ir išgarinus gaunamas tiršto klampaus sirupo pavidalu antraštinis junginys. Iš heksano - etilacetato mišinio perkristalinius gauto sirupo pavyzdį gaunamas baltų kristalų pavidalu antraštinis junginys su lyd. t. 82-83°C.
20

BMR spektras

25 (¹H) δ (d₆ DMSO): 7.64-6.89 (20H,m,aromatika), 4.88-4.64 (1H,m,H-4), 4.60-4.09 (4H,m,PhCH₂ O), 4.05-3.43 (8H,m,H-1, H-3, H-5, PhCH₂ S), 3.11 (3H, S, CH₃), 2.12-1.80 (2H, m, H-2).

30 Elementų analizė

Rasta: C, 65.5; H, 6.1; Apskaičiuota dėl C₃₄H₃₈O₅S₃:
C, 65.6; H, 6.2 %.

Mas-spektras

m/z 499 /M-SBn/⁺, 393 /M-SBn-OBn+H/⁺, glicerininė matrica.

5

Specifinis sukimasis

$[\alpha]_D^{25} = -58.4^\circ$. (c2.4, CH₂Cl₂).

10 Benzil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritropentafuranozido gavimas

3,5-Di-O-benzil-2-dezoksi-4-O-metansulfonil-L-treo-pentozės, dibenzilditioacetalio (29,4 g, 47,4 mmol),
 15 natrio jodido (74 g, 494 mmol), bario karbonato (148 g, 750 mmol) ir sauso acetono (1 l) suspensija virinama 42 valandas. Pasibaigus nurodytam periodui suspensija filtruojama ir kieta medžiaga praplaunama vandeniu. Filtrata paeiliui praplauna vandeniu, 5 % natrio tiosulfato tirpalu ir vandeniu, džiovina (magnio sulfatas)
 20 ir išgarina. Gautą likutį valo kolonėlėje su silikageliu eliuuojant heksano - etilacetato (9:1) mišiniu. Sujungus atitinkamas frakcijas, gaunamas skaidraus gelsvo sirupo pavidalu antraštinis junginys ir išgaunamas pradinis produktas.
 25

BMR spektras

(¹H) δ (d₆ DMSO): 7.50-7.12 (1SH,m,aromatika); 4.66-4.13
 30 (6H,m,H-1, H-4, PhCH₂O), 4.09-3.35 (SH,m,H-3, H-5, PhCH₂S), 2.44-1.94 (2H,m,H-2).

Pagrindinis anomeras

35 (¹³C) δ (CDCl₃): 129.0-127.1(aromatika), 83.04 (C-1), 73.1 (PhCH₂O), 71.0 (C-3), 53.2 (PhCH₂S), 49.9 (C-4), 41.3 (C-5), 37.0 (C-2).

Mažesnis anomeras

(¹³C) δ (CDCl₃): 129.0-127.1(aromatika), 82.7 (C-1), 72.9 (PhCH₂O), 71,6 (C-3), 53.0 (PhCH₂S), 49.0 (C-4), 41.0 (C-5), 37.0 (C-2).

Elementų analizė

Rasta: C, 71.8; H, 6.7; S 14.4. Apskaičiuota dėl C₂₆H₂₈O₂S₂: C, 71.5; H, 6.5; S 14.7 %.

Mas-spektras

m/z 437 /M+H/⁺, 345 M-Bn/⁺, 329 /M-OBn/⁺, 313 /M-SBn/⁺, 223 /M-SBn-Bn+H/⁺, glicerininė matrica.

3',5' -Di-O-benzil-4'-tiotimidino ir jo α - anomero gavimas

20 Benzil-3,5-di-O-benzil-2-dizoksi-1,4-ditio-D-eritro-pentafuranozido (22,5 g, 51,6 mmol), bis TMS-timino (46 g, 170 mmol) gyvsidabrio (II) bromido (20,5 g, 56,7 mmol), kadmio karbonato (29,3 g, 170 mmol) ir sauso tolueno (1 l) suspensija virinama ilgiau nei 24 valandas.

25 Karštas mišinys filtruojamas ir kietas produktas perplaunamas toluenu. Filtratas paeiliui perplaunamas 30 % kalio jodido tirpalu ir vandeniu, o po to išgarinamas. Likutis išpilamas į metanolio - vandens mišinį (4:1), maišomas 30 min., suspensija ir filtratas filtruojami

30 ir išgarinami. Likutis valomas kolonėlėje su silikageliu /heksanas-etilacetatas (4:1)/ ir iš sujungtu atitinkamų frakcijų gaunamas skaidraus sirupo pavidalu antraštinis junginys. ¹H-BMR nustatytas santykis tarp α- ir β -amomerų yra 2,8:1. Atskiri anomerai gaunami

35 tolimesne kolonine chromatografija. Pirmas junginys, išplaunamas iš kolonėlės yra bespalvio sirupo pavidalu 3',5'-di-O-benzil-4'-tiotimidinas. Jį perkris-talizuo-

jant iš matanolio gaunami bespalviai kristalai su lyd. t. 140-142°C.

BMR spektras

5
 ^1H δ (d_6 DMSO): 11.36 (1H, s, NH), 7.69 (1H, s, H-6),
 7.48-7.22 (10H, m, aromatika), 6.33-6.27 (1H, t, H-1'),
 4.61-4.51 (4H, m, PhCH₂ O), 4.30 (1H, s, H-3'), 3.76-3.66
 10 (3H, m, H-4', H-5') 2.42-2.32 (2H, m, H-2), 1.66 (3H, s,
 CH₃).

UV spektras

max 269.1 nm (ϵ , 14,300).

15

Elementų analizė

Rasta: C, 66.0; H, 6.0; N, 6.3. Apskaičiuota dėl
 C₂₄H₂₆N₂O₄S: C, 65.7; H, 6.0; N, 6.4 %.

20

Mas-spektras

m/z 439 /M+H/⁺, 347 /M-Bn/⁺, 331 /M-OBn/⁺, 3-noba
 matrica.

25

Sekantis komponentas, išplaunamas iš kolonėlės, buvo α -ano-
 meras (bespalvis sirupas).

BMR spektras

30

^1H δ (d_6 DMSO): 11.28 (1H, s, NH), 7.95 (1H, s, H-6),
 7.43-7.20 (10H, m, aromatika), 6.25-6.21 (1H, d, H-1'),
 4.66-4.47 (7H, m, PhCH₂ O), 4.25 (1H, s, H-3'), 4.10-4.06
 (1H, m, H-4'), 3.57-3.42 (2H, m, H-5'), 2.68-2.26 (2H, m, H-2'),
 35 1.55 (3H, s, CH₃).

UV spektras

max 268.1 nm (ϵ , 10,900).

5 Elementų analizė

Rasta: C, 65.4; H, 6.1; N, 6.7; S, 7.4. Apskaičiuota dėl $C_{24}H_{26}N_2O_4$ S: C, 65.7; H, 6.0; N 6.4; S, 7.3 %.

10 Mas-spektras

m/z 439 $/M+H/^+$, 461 $/M+Na/^+$, 3-noba matrica.

β -4'-tiotimido gavimas

15

I boro trichlorido sausame dichlormetane (55 ml) 2M tirpala, atvėsinta iki -78°C , įdedamas β -3', 5'-di-O-benzil-4' tiotimido (1,6 g, 3,7 mmol) sausame dichlormetane (30 ml) tirpalas. Maišymas, esant -78°C , trunka

20

5 valandas. Po to 40 min. bėgyje įlašinamas metanolis - dichlormetanas (1:1, 200 ml). Reikalingas mišinys 1 valandos bėgyje paliekamas, kad išiltų iki kambario temperatūros, tirpiklis pašalinamas vakuume ir išga-

25

valomas kolonėlėje su silikageliu eliuuojant chloroformo - metanolio mišiniu (85:15) gaunamas antraštinis junginys, kurį perkristalinus iš metanolio gali būti gauti bespalviai kristalai su lyd. t. $208-209^\circ\text{C}$.

30

BMR spektras

35

(^1H) δ (d_6 DMSO): 11.34 (1H, m, NH), 7.81 (1H, s, H-6), 6.32-6.26 (1H, t, H-1'), 5.26-5.25 (1H, d, OH-3'), 5.20-5.16 (1H, t, OH-S'), 4.40-4.35 (1H, m, H-3'), 3.18-3.16 (3H, m, H-4', H-5), 2.25-2.13 (2H, m, H-2'), 1.80 (3H, s, CH_3).

UV spektras

max 270.5 nm (ϵ , 10,300).

5 Elementų analizė

Rasta: C, 46.2; H, 5.3; N, 10.6. Apskaičiuota dėl $C_{10}H_{14}N_2O_4S$: C, 46.5; H, 5.5; N, 10.9 %.

10 Mas-spektras

m/z 259 $/M+H^+$, 3-noba matrica.

15 Benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-3,5-di-O-toluoil-D-eritro-pentafuranozido gavimas

Į atšaldytą iki -78°C boro trichlorido sausame dichlorometane (150 ml) 2M tirpalą 30 min. bėgyje įlašinamas benzil -3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritro-pentafuranozido tirpalas ir maišomas 5 valandas esant -78°C . Po to 40 min. laikotarpyje įlašinamas metanolio - dichlormetano mišinys (1:1, 200 ml). Reakcijos mišinį 1 valandos laikotarpyje palieka, kad jis išiltų iki kambario temperatūros, tirpiklis pašalinamas vakuume išgarinant kartu su sausu metanolio (3x30 ml). Neapdorotą likutį ištirpina sausame piridine (25 ml), atšaldo iki 0°C ir maišydami įlašina p-toluenchlorido (4,6 g, 30 mmol) tirpalą, sausame piridine (25 ml). Piridinas pašalinamas vakuume, likutis ekstrahuojamas chloroformu, ekstraktai iš eilės perplaunami 2M druskos rūgštimi, 1M natrio karbonatu ir vandeniu, džiovinami (magnio sulfatas) ir išgarinami. Likutis valomas kolonėlėje su silikageliu eliuuojant heksanetilacetato mišiniu (9:1) gaunamas skaidraus gelsvo sirupo pavidalu antraštinis junginys (1,5 g, 53 %).

BMR spektras

(¹H) δ (d₆DMSO): 7.94-7.25 (13H,m,aromatika), 5.68-5.62 (1H,m,H-1'), 4.74-4.66 (1H,m,H-3'), 4.39-3.83 (6H,m,H-3', H-4', H-5', PhCH₂ S), 2.51-2.25 (2H,m,H-2'), 2.39 (6H,s,CH₃).

Elementų analizė

10 Rasta: C, 67.2; H, 5.7. Apskaičiuota dėl C₂₈H₂₈O₄S₂ · 1/2 H₂O: C, 67.0; H, 5.8 %.

Mas-spektras

15 m/z 515 /M+Na/⁺, 401 /M-Bn/⁺, 369 /M-SBn/⁺, 357 /M-OpTol/⁺, 3-noba matrica.

E-5-(2-bromvinil-2'-dezoksi-4'-tio-3',5'-di-O-p-toluoiluridino ir jo α-anomero gavimas

20 Į benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-3,5-di-O-toluoil-D-eritropentafuranozido (1,4 g, 2,8 mmol) tirpalą anglies tetrachloride (15 ml) maišant ir esant kambario temperatūrai įdedamas bromo (0,49 g, 3,1 mmol) tirpalas anglies tetrachloride (15 ml). Po 5 minučių mišinys prie pažeminto slėgio koncentruojamas, pridedama anglies tetrachlorido (5 ml) ir mišinys, pašalinant bromo perteklių, išgarinamas. Garinimo procesas pakartojamas keturis kartus. Gautas į sirupą panašus bromidas nepastovus, ir jis tiesiogiai naudojamas sekančioje stadijoje.

35 Į bromido tirpalą (10 ml) anglies tetrachloride pridedama E-5-(2-bromvinil)uracilo (1,7 g, 4,7 mmol) bis-TMS darinio anglies tetrachloride (10 ml). Mišinys maišomas kol tampa homogeniniu, išgarinamas, o likutis 1 valandą šildomas 90-100°C temperatūroje. Atšaldytą

tamsų likutį ištirpina metanolio - vandens (4:1, 30 ml) mišinyje, tirpalą 15 minučių virina ir po to išgarina. Likutį ištirpina chloroformu (40 ml) ir 5-(2-bromvinil)uracilo nuosėdas nufiltruoja. Filtratas iš eilės
5 plaunamas natrio hidrokarbonatu ir vandeniu, džiovinamas (natrio sulfatas) ir garinamas. Likutis valomas kolonėlėje su silikageliu, eliuuojant heksano-etilacetato (3:2) mišiniu. Atitinkamas frakcijas sujungus, gaunamas antraštinis junginys kietos baltos medžiagos
10 pavidalu. ^1H BMR parodo, kad α - ir β - anomerų santykis yra 1,8:1. Papildoma kolonėlės chromatografija /chloroformas-propan-2-olis (98:1)/ pasiekiamas tolimesnis anomerų atskyrimas. Pirmas junginys, kuris eliuuojamas iš kolonėlės, yra E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tio-
15 3',5'-;di-O-benzil-p-toluiluridinas, kuris gali būti iškristalintas iš metanolio bespalvių kristalų su lyd. t. 182-184°C pavidale.

BMR spektras

20 $(^1\text{H}) \delta$ (d_6 DMSO): 11.73 (1H, s, NH), 8.10 (1H, s, H-6), 7.94-7.86 (4H, m, aromatika), 7.39-7.19 (SH, m, aromatika ir vinilo H), 6.89 (1H, d, vinilo H, $J=5\text{Hz}$), 6.45-6.40 (1H, t, H-1'), 5.85-5.80 (1H, m, H-3'), 4.71-4.53 (2H, m, H-
25 5'), 4.00-3.92 (1H, m, H-4'), 2.83-2.50 (2H, m, H-2'), 2.39 (6H, s, CH_3).

UV spektras

30 Max 241.6 nm (ϵ , 34,960) 296.9 nm (ϵ , 10,100).

Min 271.4 nm (ϵ , 7,700)

Mas-spektras

35 m/z 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tioglicerininė matrica.

Sekantis komponentas, eliuuojamas iš kolonėlės, yra α -anomeras, kuris iš metanolio gali būti iškristalintas bespalvių kristalų su lyd. t. 176-172°C pavidale.

5 BMR spektras

(¹H) δ (d₆ DMSO): 11.64 (1H,s,NH), 8.36 (1H,s,H-6), 7.91-7.77 (4H,m,aromatika), 7.36-7.22 (5H,m,aromatika,vinilo H) 6.80 (1H,d,vinilo H,J=5Hz), 6.29-6.27 (1H,d,H-1'), 5.75-5.62 (1H,m,H-3'), 4.48-4.39 (3H,m,H-4',H-5'), 2.94-2.85 (2H,m,H-2'), 2.37 (6H,s,CH₃).

UV spektras

15 Max 241.6 nm (ϵ , 47,000) 296.1 nm (ϵ , 12,500).

Min 273.1 nm (ϵ , 10,000)

Elementų analizė

20

Rasta: C,54.4; H,4.4; N,4.5. C₂₇H₂₅Br N₂O₆S /2H₂O
apskaičiuota C,54.6; H,4.2; N,4.7 %.

Mas-spektras

25

m/z 586 /M+H/⁺, tioglicerininė matrica.

1 pavyzdys

30

E-5-(2-bromvinil)2'-dezoksi-4'-tiouridinas ir jo α -anomero gavimas

35

Natrio metoksido metanolyje (7,5 ml, 0,1 ml) tirpale ištirpinamas E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tio-3',5'-di-O-p-toluiluridinas (200 mg, 0,34 mmol) ir mišinys 22°C temperatūroje paliekamas 2 valandas. Atsargiai pridodant jonų mainų dervą wex 50 (H⁺ forma) tirpalas

neutralizuojamas iki pH 6. Derva nufiltruojama ir perplaunama metanoliu, filtratas ir plaunamieji tirpalai išgarinami ir gaunama kieta medžiaga, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu, eliuuojant chloroformo-metanolio (9:1) mišiniu. Atitinkamas frakcijas sujungus, gaunamas E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tiouridinas (90 mg, 75 %), kuri perkrystalinus iš metanolio vandens mišinio, gaunami bespalviai kristalai su lyd.t. 190-191°C.

10 BMR spektras

(¹H) δ (d₆ DMSO): 11.63 (1H,s,NH), 8.20 (1H,s,H-6), 7.30 (1H,d,vinilo H, J=5Hz), 6.97 (1H,d,vinilo H, J=5Hz) 6.27-6.22 (1H,t,H-1'), 5.29-5.28 (1H,d,OH-3'), 5.24-5.20 (1H,t,OH-S') 4.40-4.32 (1H,m,H-3'), 3.69-3.16 (3H,m,H-4', H-5'), 2.30-2.15 (2H,m,H-2').

UV spektras

20 Max 249.7 nm (ε, 16,000) 297 nm (ε, 14,300).

Min 271.2 nm (ε, 7,700).

Elementų analizė

25

Rasta: C,37.42; H,3.72; N,7.76 %; C₁₁H₁₃BrN₂O₄S apskaičiuota C,37.42; H,3.72; N,8.02 %.

Mas-spektras

30

m/z 350 /M+H/⁺, glicerininė matrica.

Pagal panašią metodiką deblokuojant α-anomera, gali būti gautas E-5-(2-bromvinil)-1-(2-dezoksi-4'-tio- α - D-eritro-pentafuranozil)-uracilas, perkrystalintas iš metanolio, lyd.t. 186-187°C.

BMR spektras

(¹H) δ (d₆ DMSO): 11.56 (1H, s, NH), 8.44 (1H, s, H-6), 7.24 (1H, d, vinilo, H, J=5Hz), 6.86 (1H, d, vinilo, H, J=5Hz)
 5 6.13-6.09 (1H, kv, H-1'), 5.46-5.45 (1H, d, OH-3'), 5.06-5.45 (1H, t, OH-3') 5.06-5.02 (1H, t, OH-5'), 4.3-4.24 (1H, m, H-3'), 3.63-3.16 (3H, m, H-4', H-5'), 2.17-2.09 (2H, m, H-2').

10 UV spektras

Max 250.9 nm (ε, 16,500) 296.2 nm (ε, 14,300).

Min 271.7 nm (ε, 8,600).

15

Mas-spektras

m/z 350 /M+H/⁺, glicerininė matrica.

20 B pavyzdys

3', 5' -di-O-benzil-2'-dezoksi-5-jod-β-4'-tiouridinas

Į apsaugotą nuo drėgmės ir maišomą benzil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritro-pentafuranozido
 25 (436 mg, 1 mmol) sausame MeCN (3 ml) tirpala įdedamas gyvsidabrio (II) bromidas (370 mg, 1,03 mmol) ir kadmio karbonatas (480 mg, 2,8 mmol) ir po to švirkštu įvedamas 5-jod-bis-O-trimetilsililuracilo (3 mmol) tirpalas. Reakcijos eiga kontroliuojama analitinės AESCh pagalba tuo pačiu metu 1 valandą virinant mišinį. Atšaldžius iki kambario temperatūros, įpilamas vanduo (200 μl), 30 min. maišoma ir po to suspensija filtruojama, filtratas garinamas ir vėl tirpinama sausame
 30 MeCN, nusėdęs 5-joduracilas nufiltruojamas. Filtratas išvalomas preparatyvine 2,5 cm (1 colis) AESCh Zorbax C8 atvirkščių fazių kolonėlėje eliuuojant 20 ml/min.

greičiu gradientu /0-95 % MeCN - vanduo su pastoviu trifluoracto rūgšties 0,2 % kiekiu 20 minučių bėgyje frakcijas surenkant kas pusę minutės. Apjungus frakcijas, turinčias švarų produktą ir išgarinus, gauta 330 mg produkto dervos. Santykis tarp α - ir β -anomerų 2,8:1. kuris nustatytas ^1H -BMR (200 MHz, CDCl_3) δ :8,72 (s, 0.26H, β -6-H); 8.55 (s, 0.74, α -6-H); 6.35 (t, 0.26H, β -1'-H); 6.24 (dd, 0.74H, α -1'-H).

10 2 pavyzdys

2'-Dezoksi-5-jod-4'-tiouridinas

I maišomą BCl_3 , esančio CH_2 , Cl_2 (18 ml, 18 mmolių), 1M tirpalą N_2 atmosferoje -78°C temperatūroje 30 min. laikotarpyje įdedamas anksčiau aprašytu būdu gauto produkto (240 mg, 0.44 mmol), esančio sausame CH_2Cl_2 (10 ml + 2 ml, skirti perplovimui, tirpalas. Reakcijos eiga kontroliuojama analitine AESCh. Praėjus 6 valandoms - 78°C temperatūroje lėtai įdedamas $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 18 ml) ir mišinys paliekamas išilimui iki kambario temperatūros, po to išgarinamas. Likutis kartu su MeOH (3X) pakartotinai garinamas, ko pasekoje įvyksta dalinė kristalizacija. Likutis užpilamas MeOH-CHCl_3 (1:1, 15 ml) ir filtruojant nuosėdas gaunami 7,7 mg tikslinio β -anomero junginio. Mas-spektras (m/z): 370 (10 %) dėl $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_4\text{S}$; 200 MHz ^1H -BMR δ : 11.2 (pl, s, 1H, NH) 8.48 (s, 1H, 6-H); 6.2 (t, 1H, 1'-H); 5.23 (m, 2H, 2xOH); 4.35 (m, 1H, 3'-H); 3.60 (t, 2H, 5'-H₂); 3.2 (4'-H, dalinai perdengtas DOH); 2.20 (m, 2H, 2'-H₂). Papildomai iš filtrato gauna 40 mg α , β -anomerų mišinio iš kurio preparatyvine AESCh gali būti išskirtas švarus β -anomeras.

3a pavyzdys

2-dezoksi-2-etil-4'-tiouridinas

- 5 30 ml CCl_4 ištirpinamas benzil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritro-pentafuranozidas (5,6 mmoliai) ir į gautą tirpalą įdedamas bromas (6,2 mmoliai) esantis CCl_4 (30 ml). Po penkių minučių maišymo esant kambario temperatūrai tirpiklis išgarinamas, o likutis vėl išga-
- 10 rinamas iš CCl_4 (10 ml) tam, kad būtų pašalintas bromo perteklius. Į neapdorotą 1-bromtiocukraus, esančio CCl_4 (15 ml), tirpalą įdedamas bis-O-trimetilsilil-5-etiluracilas (gautas 2 valandų bėgyje pavirinus 5-etiluracilą (16,6 mmoliai) heksametilidisilazano (50 ml) ir
- 15 chlormetilsilano (5 ml) mišinyje ir išgarinus tirpiklius), HgBr_2 (1,99 g, 5,5 mmoliai) ir CdCO_3 (2.36 g; 16.6 mmol). Tirpiklis išgarinamas, o likutis šildomas 1 valandą 100°C . Likutis apdorojamas pagal aprašymą, skirtą timidinium analogui, ir produktas išvalomas kolonėlės
- 20 chromatografija. Pagal metodiką, skirtą 5-jodanalogui, paveikus BCl_3 , pašalinamos apsauginės benziloksigrupės.

3b pavyzdys

25 2'-dezoksi-5-etil-4'-tiouridino anomerų atskyrimas

- 5-etildarinio α, β -anomerų mišinio pavyzdį suskaido preparatyvine atvirkščių fazių AESCh Zorbax C8 2,5 centimetrų (1 colis) kolonėlėje eliuuojant $\text{MeCN-H}_2\text{O}$
- 30 (1:9 tūr. /tūr.) ir surenkant frakcijas kas pusę minutės. Frakcijos, apjungiančios atskirus anomerus, džiovinamos šaldant.

- β -anomeras. Išeiga 23 mg, išlaikymo laikas - 6,2 min., mas spektras (m/z): 272, apsk. dėl $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S.O.3H}_2\text{O}$: C, 47.47; H, 6.03; N, 10.06; rasta, C, 47.48; H, 5.71; N, 9.96 %; 200 MHz, ^1H -BMR, DMSd_6 , δ : 11.28 (pl s, 1H,

NH); 7.8 (s, 1H, 6-H); 6.3 (t, 1H, 1'-H); 5.24 (d, 1H, 3'-OH); 5.16 (t, 1H, 5'-OH); 4.37 (m, 1H, 3'-H); 3.62 (m, 2H, 5'-H₂); 3.3 (4'-H, dalinai perdengtas DOH); 2.25-2.4 (q+m, 4H, CH₂CH₃+ 2' -H₂); 1.05 (t, 3H, CH₂CH₃).

5

α-Anomeras. Išeiga 15,8 mg, išlaikymo laikas - 7,5 min. mas spektras (m/z): 272, apsk. dėl C₁₁H₁₆N₂O₄S.O. H₂O: C, 45.51; H, 6.25; N, 9.65; rasta, C, 45.54; H, 5.75; N, 9.33 %; 200 MHz, ¹H-BMR, DMSO-d₆, δ: 11.1 (pl s, 1H, NH); 8.12 (s, 1H, 6-H); 6.2 (q, 1H, 1' -H); 5.50 (d, 1H, 3'-OH); 5.00 (t, 1H, 5'-OH); 4.34 (m, 1H, 3' -H); 3.45-3.70 (m, 3H, 4' -H+5'-H₂); 2.55 (m, 1H, 2' -H, dalinai perdengti tirpiklio); 2.25 (kv, 2H, CH₂CH₃); 2.05 (dt, 1H, 2' -H) 1.05 (t, 3H, CH₂CH₃).

15

C pavyzdys

3',5'-Di-O-benzil-5-brom-2'-dezoksi-β-4'-tiouridinas

20 Antraštinis junginys susintetintas būdu, analogišku būdui, kuriuo gaunamas jodo darinys, su sekančiomis modifikacijomis:

1. Reakcijai skirtas bendras tirpiklio (MeCN) tūris buvo 3 ml.
- 25 2. CdCO₃ nebuvo naudotas.
3. 5-Brom-bis-O-trimetilsililuracilo perteklius sumažintas iki 1,5 molio-ekvivalento.

Išvalyto AESCh junginio išeiga 193 mg; mas-spektras yra m/z 502, o tai atitinka tikėtiną formulę C₂₃H₂₃BrN₂O₄S.

30

4 pavyzdys5-Brom-2'-dezoksi-4'-tiouridinas

- 5 Apsauginių grupių pašalinimas atliktas taip pat, kaip ir jodo darinyje, padedant BCl_3 .

Po išvalymo AESCh būdu gautas bromdarinys (3,3 mg) su β, α -anomerų santykiu 3,6:1. Mas spektras parodė tikėtinus molekulinius jonus, esant 322 (1%) ir 324 (0,8%); ^1H -BMR-spektras (200 MHz, DMSO-d_6) atitinka struktūrą: 8,72 (0,22H, s, $\alpha\text{-H}_6$), 8.48 (0.78H, s, $\beta\text{-H}_6$).

D pavyzdys

15

1-Acetoksi-3,5-di-p-toluil-2-dezoksi-4-tio-D-eritro-pentafuranozidas

- Į maišomą BCl_3 sausame CH_2Cl_2 (125 ml, 0.125 ml, 0.125 mol) 1M tirpalą N_2 atmosferoje, esant -78°C įlašinamas benzil-3,5 - di -O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritro-pentofuranozido (3,68 g, 8,76 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 tirpale. Mišinys maišomas 4,5 valandas, esant -78°C , po to lėtai pridedamas $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1 tūr./tūr.). pašildžius iki kambario temperatūros ir išgarinus tirpiklius, gaunamas neapdorotas O-dibenzilintas tiocukrus. Derva ištirpinama piridine (sausame) esant N_2 atmosferai ir 0°C , ir į tirpalą lėtai įdedamas p-toluilchloridas (3,47 ml, 26.3 mmoliai). Mišinys maišomas 3 valandas 0°C temperatūroje ir po to tirpikliai išgarinami. Likutis ištirpinamas CH_2Cl_2 perplaunamas 2M HCl , 1M Na_2CO_3 ir vandeniui, džiovinamas virš MgSO_4 ir išgarinamas. Likutis išvalomas "flash" (staigia) chromatografija ant SiO_2 , eliuuojant EtOAc - heksanu (1:9 tūr./tūr.) ir gaunant bis-toluilcukraus darinį (2.18 g, apytiksliai 50 %), mas spektras (m/z): 492. Gautas produktas ištirpinamas acto rūgšties anhidride

(16 ml) ir maišomas 0°C temperatūroje. Įdedama konc. H₂SO₄ (8 µl), praėjus 10 min., įdedama sekanti porcija (8 µl), reakcijos eiga kontroliuojama PSCh. Per sekančias 55 maišymo minutes įdedamas NaHCO₃ (100 mg) ir praėjus 20 min. mišinys atsargiai išpilamas į ledinį vandenį, kurio sudėtyje yra NaHCO₃. Produktą ekstrahuoja CH₂Cl₂, džiovina ir išgarina. Likutis išvalomas "flash" (staigia) chromatografija ant SiO₂ eliuuojant 20-25 % EtOAc heksane (išeiga 0,97 g). ¹H-BMR (200 MHz, DMSO-d₆), : 7.7-8.1 (m, 4H, ArH); 7.1-7.4 (m, 4H+tirpiklis ArH); 6.35 (dd, 0.55H); 6.27 (kv, 0.45H, 1-H); 5.7-5.9 (m, 1H, 3-H); 3.7-4.7 (m, 3H, 5-H₂+4-H); 2.2-2.7 (m+2.2-2.7 (m+2xs, 8H, 2xArCH₃+2-H₂); 2.0-2.1 (2XS, 3H, CH₃CO -α, β). Apytikslis santykis tarp anomerų 1,1:1. Tolimesniam pritaikymui produktas pakankamai švarus.

5 pavyzdys

2'-Dezoksi-5-propinil-4'-tiouridinas

5-propiniluracilas (0,112 g, 0,75 mmoliai) heksametil-disilazane (3 ml) ir trimetilsililchloride (1 ml) išildomas iki kietos medžiagos (4 val.) ištirpimo momento. Tirpikliai išgarinami, o likutis ištirpinamas sausame MeCN (6 ml). N₂ atmosferoje 0°C temperatūroje paruoštą tirpalą įdeda į maišomą anksčiau pažymėto tiocukraus esterio (0,2 g, 0,5 mmoliai) tirpalą MeCN (10 ml). Po to prideda trimetilsililtriflatą (0,096 ml 0,5 mmol) ir mišinį 15 min. maišo. Mišinį atskiedžia CH₂Cl₂ (20 ml), išpila į prisotintą vandeninį NaHCO₃ ir organinį sluoksnį atskiria. Padedant CH₂Cl₂, vandeninis sluoksnis papildomai ekstrahuojamas, sujungtos organinės fazės džiovinamos ir išgarinamos. "Flash" (staigios) chromatografijos ant SiO₂ būdu, eliuuojant EtOAc-heksano (3:2 tūr./tūr.) mišiniu gaunamas apsaugotas anomerų mišinio (α/β 1.47:1), užteršto nedideliu kiekiu propiniluracilo, pavidalu tionukleozidas. Išeiga 0,21 g.

Gautas produktas (0,206 g, 0.397 mmoliai) ištirpinamas MeOH (15 ml) turinčiame MeONa (0,21 g, 0,397 mmolius) ir mišinys apytiksliai parą laikomas kambario temperatūroje. Tirpalas neutralizuojamas jonų mainų derva
 5 owex 50(H⁺), filtruojamas ir iki sausumo išgarinamas. Kietas likutis perplaunamas eteriu (3x4 ml) ir hidrolize karštu acetonu gaunamas tikslinis produktas baltos kietos medžiagos pavidalu. Išeiga 100 mg. Į mišinį įdedamas metanolis ir filtruojant nuosėdas gau-
 10 namas švarus β-anomeras (30 mg). Vadovaujantis anksčiau nurodytu būdu, filtratas išskirstomas AESCh ir papildomai gaunami 6 mg β -anomero bei tam tikras α-anomero kiekis.

β-Anomeras: mas-spektras m/z 282; 200 MHz ¹H-BMR, DMSO-d₆,
 15 δ: 11.55 (pl s, 1H,NH); 8.7 (s,1H, 6-H); 6.25 (t,1H, 1'-H); 5.2 (m,2H, 2xOH); 4.3 (m,1H,3'-H); 3.6 (m,2H,5'-H); 3.3 (4'-H, dalinai perdengtas DOH); 2,15 (m,2H,2'-H); 2.0 (s,3H, C≡CCH₃).

20 Pagal metodiką, analogišką metodikai M.I.Robins ir kt. (žiūr. anksčiau), gali būti gautas 5-propiniluracilas iš 5-joduracilo.

6 pavyzdys

25

2'-Dezoksi-5-chlor-4'-tiouridinas

Pagal 5 pavyzdžio metodiką antraštinis junginys sinte-
 tinamas iš 5-chloruracilo. 5-chloruracilas yra par-
 30 duodamas produktas. Pagal anksčiau nurodytą būdą, jun-
 ginys išvalomas AESCh ir gaunamas anomerų mišinio (β/α apy-
 tiksliai 3:1) pavidalu.

¹H-BMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.8 (pl s, 1H,NH); 8.65
 35 (s,0.25H, α-6-H); 8.4 (s,0.75H,β-6-H); 6.1-6.3 (t+m,1H, 1'-H); 5.55 (d,0.25H, α-3' -OH); 5.2-5.3 (m,1.5H, β-3' -OH+β-5'-OH); 5.05(t,0.25H,α-5'-OH); 4.3-4.45(m,1H,3' -H);

3.6-3.7 (m, 2H, 5'-H₂) 2.1-2.4 (m, 2H, 2'-H₂); 4'-H perdengta tirpikliu. Mas spektras stebimas m/z 278 ir 280 dėl C₉H₁₁CIN₂O₄S.

5 7 pavyzdys

2'-dezoksi-5-trifluormetil-4'-tiouridinas

10 Antraštinis junginys susintetintas pagal 5 pavyzdžio metodiką iš 5-trifluormetiluracilo. 5-trifluormetiluracilas išleidžiamas pramonės. Antraštinio junginio pavyzdys su apytiksliu β/α anomerų santykiu 8:1 gaunamas neapdorotą deblokiruotą nukleozidą ištrinant acetonu, filtruojant ir išgarinant.

15 ¹H-200 MHz BMR-d₆, δ: 11.8 (pl s, 1H, NH); 8.83 (s, 1H, β-6-H); 6.2 (t, 1H, β-1'-); 5.2-5.4 (m, 2H, β-3'+5'-OH); 4.25-4.45 (m, 1H, β-3'-H); 4.15 (s, 1H=CH); 3.5-3.8 (m, 2H, β-5'-H); 3.0-3.5 (m, 4'H, perdengta DOH); 2.2-2.4 (m, 2H, β-5'-H₂); taipogi stebimi nedideli signalai, parodantys α-anomero buvimą.

20

Mas spektras: stebimas m/z 312 dėl C₁₀H₁₁F₃N₂O₄S.

25 8 pavyzdys

8-Dezoksi-5-etinil-4'-tiouridinas

30 Antraštinis junginys sintetinamas pagal 5 pavyzdžio metodiką iš 5-etiniloracilo. 5-etiniluracilas gali būti gautas būdu, analogišku M.I. Robins ir kt. (žiūr. anksčiau) duotam būdui.

35 Švaraus β-anomero pavyzdys gaunamas virinant neapdorotą anomerų mišinį MeOH ir filtruojant produktą.

^1H -200 MHz BMR DMSO- d_6 , δ : 11.6 (pl s, 1H, NH): 8.42 (s, 1H, β -6-H); 6.23 t, 1H, β -1'-H); 5.1-5.35 (m, 2H, β -3'+5'-OH); 4.25-4.45 (m, 1H, β -3'-H); 4.15 (s, 1H $\equiv$ CH); 3.55-3.75 (m, 2H, β -5'-H); 3.1-3.5 (β -4'-H, perdengta DOH); 2.1-2.4 (m, 2H, β -5'-H); Mas spektras: stebimas m/z 268 dėl $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

9 pavyzdys

10 2'-Dezoksi-5-E-(2-bromvinil)-4'-tiocitidinas

I benzil-3,5-di-O-benzil-2-dezoksi-1,4-ditio-D-eritropentafuranozės (4 g, 9,5 mmoliai) acto rūgštyje (50 ml) ir acto rūgšties anhidride (50 ml) tirpalą įdedama
 15 konc. sieros rūgštis ir mišinys 30 min., esant kambario temperatūrai, maišomas, kol visiškai pavirsta, atitinkamai pagal PSCh (EtOAc-heksanas, 1:4) žymiai poliškesniu cukrumi. Mišinys išpilamas į natrio bikarbonato (Na_2HCO_3) perteklių, ekstrahuojamas CHCl_3 , eks-
 20 traktai džiovinami virš MgSO_4 ir išgarinami. Likutis išvalomas kolonėlės chromatografija ant SiO_2 eliuuojant tirpikliu, skirtu PSCh, ir gaunamas 1'-acetoksi-di-O-benziltiocukraus darinys (1,84 g, 54%), kuris naudo-
 25 jamas tolimesniame etape. Tai, kas gauta (0,33 g, 0,89 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 (3ml) sumaišoma 0°C temperatūroje su SnCl_4 (0,33 g, 0,89 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 (3 ml) ir E-5-(2-bromvinil)-2,4-dimetoksipirimidinu (0,218 g, 0,89 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 (3 ml).
 30 Maišomas mišinys paliekamas išilti iki kambario temperatūros, po to maišoma dar 4 valandas. Po to mišinys išpilamas į vandenį, plaunamas prisotintu NaHCO_3 ir džiovinamas virš MgSO_4 . Išgarinus likutis chroma-
 tografuojamas SiO_2 (toluenas-acetonas, 9:1 tūr./tūr.) ir gaunamas apsaugoto tionukleozido, kristalinto iš MeOH,
 35 švarus β -anomeras (pvz. 40 mg).

BMR DMSO- d_6 , δ : 8.31 (s, 1H, H-6); 7.39-7.28 (s, 10H, 2Ph); 7.0 (d, 1H, vinilo H, $J=14$ Hz); 6.855 (d, 1H, vinilo, H, $J=14$ Hz); 6.27 (t, 1H, 1'-H); 4.56 (s, 4H, 2PhCH₂); 4.33 (m, 1H, 3'-H); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (m, 2H, 5'-H₂); 3.65 (m, 1H, 4'-H), 2.50 (m, 1H, 2'-H₂).

Gautą apsaugoto tionukleozido metoksidarinį išlaikydami dvi dienas kambario temperatūroje NH₃/MeOH tirpale paverčia į citidininį analogą. Gautas produktas išskiriamas kolonine chromatografija SiO₂, eliuuojant CHCl₃-MeOH (9:1 tūr./tūr.) ir po to sekančiu pagal anksčiau pateiktą būdą apsauginių grupių pašalinimu, tiesiogiai paveikus BCl₃. Produktas pakankamai švarus ir yra anomerų mišinio HCl druska, kur anomerų β/α apytikslis santykis 95:5 po AESCh Zorbax C8 kolonėlėje eliuuojant 15 minučių 0-95 % MeCN vandenyje ir po to 95 % MeCN: išlaikymo laikas β -anomero 16.3 min., α -anomero 18.11 min. ¹H-BMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ : 8.55 (s, 1H, 6-H); 7.25 (d, 1H, J_{trans} 13.8Hz, vinilo H); 6.95 (d, 1H, J_{trans} 13.8, vinilo, H); 6.18 (t, 1H, 1'-H β). Mas spektras (EI): nestebimas joks molekulinis jonas, išskyrus charakteringus jonus bazei 215, 217 dėl C₆H₆BrN₃O, 136 dėl C₆H₆N₃O (iš tiocukraus), 85 dėl C₅H₃S/.

Pagal anksčiau nurodytą metodiką, preparatyvine AESCh gauta laisvos bazės β -anomero švarus pavyzdys. ¹H-BMR (200MHz, DMSO- d_6 , δ : 8.18 (s, 1H, 6-H); 7.1-7.4 (pl s, 2H, NH₂); 7.05 (d, 1H, J_{trans} 14.5 Hz, vinilo H); 6.85 (d, 1H, J_{trans} 14.5 Hz, vinilo H); 6.30 (t, 1H, 1'-H); 5.1-5.25 (m, 2H, 2xOH); 4.3-4.45 (m, 1H, 3'-H); 3.55-3.7 (m, 2H, 5'-H₂); 3.0-3.4 (4'-H perdengta DOH); 2.1-2.35 (m, 2H, 2'-H₂).

10 pavyzdys2'-Dezoksi-5-propil-4'-tiouridinas

- 5 Vandenilio atmosferoje 2'-dezoksi-5-propinil-4'-tiouri-
 dinas, β -anomeras (26 mg) ir 5% Pd-C (40 mg) esantis
 MeOH (80 ml) 45 min. maišomas. AESCh - analizė parodė
 visišką vartimą į lipofiliškesnį junginį. Mišinį
 filtruojant ir išgarinant, gaunami 25 mg dervos. Ištry-
 10 nus eterio-heksano mišiniu gaunamas produktas baltos
 kietos medžiagos pavidalu. ^1H -BMR (200 MHz, DMSO- d_6), δ :
 11.25 (pl s, 1H, NH); 7.8 (s, 1H, β -6-H); 6.27 (t, 1H, β -
 1'-H); 5.22 (d, 1H, β -3'-OH); 5.14 (m, 1H, β -5'-OH); 4.3-
 4.45 (m, 1H, β -3'-H); 3.55-3.75 (m, 2H, β -5'-H); 3.2-3.4
 15 (β -4'-H, perdengta DOH); 2.1-2.35 (m, 4H', β -5'-
 $\text{H}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 0.88 (t, 3H, CH_3).

Mas-spektras (m/z): 286 (M^+) dėl $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

20 11 pavyzdysE-2'-Dezoksi-5-(propen-1-il)-4'-tiouridinas(a) 5-Aliluracilas

- 25 Į uracilo (1g, 9 mmoliai) vandenyje (200 ml) tirpalą,
 70°C temperatūroje įdedamas $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (2.9 g, 9.1 mmol-
 liai) ir mišinys 1 savaitę maišomas 70°C temperatūroje.
 Atšaldžius iki kambario temperatūros į mišinį įdedama
 30 NaCl (1,5 g) ir maišoma 4 valandas. Gauta 5-chlorgyv-
 sidabriouracilo tanki suspensija filtruojama, nuosėdos
 plaunamos 0.1M NaCl tirpalu ir 2 dienas vakuume esant
 85°C džiovinamos (2.27 g). Į neapdorotą kietą produktą
 (1 g, 2.9 mmoliai) MeCN (25 ml) įdedamas Li_2PdCl_4 (0.76 g)
 35 ir alilchloridas (2.9 ml), po to mišinys 1 savaitę
 maišomas kambario temperatūroje. Suspensija filtruojama
 ir filtratas sausai išgarinamas. Nuosėdos ištirpinamos

MeOH (75 ml) ir paveikiamos dujiniu H_2S , juodos HgS nuosėdos nufiltruojamos ir išgarinus filtratą gaunama balta kieta medžiaga. Tikslinis produktas išskiriamas SiO_2 kolonėlėje "flash" (staigios) chromatografijos būdu eliuuojant 8 % MeOH CH_2Cl_2 (tūr./tūr). Išeiga 85 mg (20 %). Mas spektras duoda m/z 152 dėl $C_7H_8N_2O_2$ (M^+). 1H -BMR (200 MHz, DMSO- d_6), δ : 10.9 (pl s, 1H, NH); s, 1H, 6-H); 5.7-6.0 (m, 1H, -CH=); 4.95-5.15 (m, 2H=CH₂); 4.33 (pl s, 1H, NH); 2.92 (d, 2H, CH₂).

10

(b) 5-(E-propen-1-il)uracilas

I 5-aliluracilo (80 mg, 0.5 mmoliai) 95 % vand. EtOH (50 mililitruose) tirpalą įdedama $(Ph_3P)_3 RhCl$ (90 mg, 0.1 mmoliai) ir mišinys 3 dienas virinamas. Tirpiklis išgarinamas ir produktas SiO_2 kolonėlėje "flash" (staigios) chromatografijos būdu išskiriamas eliuuojant 5 % MeOH, esančiu CH_2Cl_2 . Išeiga 56 mg (70 %). 1H -BMR (200 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.01 (pl s, 1H, NH); 7.42 (s, 1H, 6-H); 6.35-6.55 (qq, 1H=CH-Me); 5.95-6.1 (dd, 1H, -CH=); 1.74 (dd, 3H, CH₃).

20

(c) E-2'-Dezoksi-5-(propen-1-il)-4'-tiouridinas

5-(E-Propen-1-il)uracilą (110 mg, 0.78 mmoliai) pavėrčia į jo bis-TMS-eterį, sujungia su apsaugotu tiocukrumi ir deblokuoja metoksidu taip, kaip tai aprašyta 5-propinilanaloguei. Neapdorotas produktas chromatografija išvalomas SiO_2 eliuojant 5 % MeOH CH_2Cl_2 . Esant anomerų santykiui α/β 1.2:1, anomerų mišinio išeiga 11.8 mg. 1H -BMR (200 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.35 (pl s, 1H, NH); 8.35 (s, 0.55H, α -6-H); 8.05 (s, 0.45H, β -6-H); 6.0-6.6 (m, 3H, 1'-H+-CH=CH-); 5.5- (d, 0.55H, α -3'-OH); 5.1-5.3 (d+t, 0.9H, β -5'-OH+ β -3'-OH); 5.0 (t, 0.55H, α -5'-OH); 4.38 (m, 1H, 3'-H); 3.1-3.7 (m, 5'-H₂+4'-H, dalinai perdengta DOH); 2.0-2.6 (m, 2'-H₂), dalinai perdengtas tirpikliu); 1.75 (d, 3H, CH₃).

30

35

Mas spektras (m/z): 284 (M^+) dėl $C_{12}H_{16}N_2O_4S$.

E pavyzdys

5 E-5-(2-bromvinil)uracilo-5-brom-2,4-dimetoksimirimidino
gavimas

I maišomą natrio (3,23 g, 140.4 mmoliai), esančio MeOH
(55 ml) tirpalą 0°C temperatūroje per lėtai pridedamas
10 5-brom-2,4-dichlorpirimidino (16 g, 70.2 mmoliai)
/M.Malvey ir kt., I.Het. Chem., 1973, p.79/ sausame
MeOH (55 ml) tirpalas. Vonelė su ledu pašalinama ir,
esant kambario temperatūrai, reakcijos mišinys 18 va-
landų maišomas. Nusėdusi druska nufiltruojama ir filt-
15 ratą išgarinus gaunama alyva, kuri sudedama į vande-
ninį NaOH tirpalą (30 ml, 30 % mas./tūr.), produktas
atskiriamas viršutinio sluoksnio pavidalu ir ekstra-
huojamas Et_2O . Organiniai ekstraktai džiovinami virš
 $MgSO_4$ ir išgarinami. Likučio kristalinimas iš etanolio
20 duoda produktą (išeiga 14.3 g, 93 %) bespalvių plokš-
telių pavidalu su lyd.t. 62-63°C. Mas spektras el
(m/z): 219 (M^+ , 11%). Analizė, rasta: C,33.20; H,3,26;
Br,36.90; N,12.7 %; apskaičiuota dėl $C_6H_7BrN_2O_2$:
C,32.90; H,3.33; Br,36.50; N,12.80 %.

25

5-Formyl-2,4-dimetoksimirimidinas

I maišomą 5-brom-2,4-dimetoksimirimidino (16 g, 72.9 mmol-
liai) sausame Et_2O (240 ml) suspensiją sauso N_2
30 atmosferoje, -70°C temperatūroje 5 min. bėgyje pri-
dedamas 1,6 M n-Buli tirpalas heksane (48 ml, 73.6 mmol-
liai). Po to pridedamas sausas etilformiatas (28 g, 377 mmol-
liai), oranžinis tirpalas maišomas 1 valandą -70°C tem-
peratūroje ir po to paliekama lėtai šilti iki kambario
35 temperatūros. Įpilama vandens (400 ml), vandeninis sluoks-
nis atskiriamas ir ekstrahuojamas EOT_2 (3x200 ml).
Eterinis sluoksnis sujungiamas su ekstraktais,

džiovinamas virš MgSO_4 , filtruojamas ir išgarinamas. Likutis išvalomas SiO_2 kolonėlės chromatografija eliuuojant EtOAc - heksano (3:7 tūr./tūr.) mišiniu. Frakcijas, turinčias produktą, sujungia ir jas išgarinus gaunamos 6,89 (56 %) baltos smulkios adatos. Mas spektras (m/z): 169 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analizė, rasta: C, 50.1; H, 4.5; N, 16.9 %; apskaičiuota dėl $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: C, 50.00; H, 4.79; N, 16.6 %.

10 E-5-(2-Karboksivinil)-2,4-dimetoksipirimidinas

Į 5-formyl-2,4-dimetoksipirimidino (10.52 g, 6.26 mmol) sausame piridine (60 ml) tirpalą įdedama malono rūgštis (13.03 g, 126.2 mmoliai) ir šviežiai distiliuotas piperidinas (2 ml). Mišinys 10 valandų šildomas vandens vonioje po to, esant sumažintam slėgiui, tirpiklis distiliavimu pašalinamas, liekanti alyva nevieną kartą iš vandens (3x25 ml) išgarinama ir to pasekoje gautas kietas produktas perkristalinamas iš pradžių iš vandens ir po to iš sauso metanolio, gaunant 645 g antraštinio produkto baltų adatų pavidalu. Iš filtrato išskiriama antra produkto partija (1.08), bendra išeiga 7.53 g (57 %).

25 Mas spektras (EI, m/z): 210 (M^+). Analizė, rasta: C, 52.1; H, 4.8; N, 13.1 %; apskaičiuota dėl $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 52.43; H, 4.79; N, 13.33 %.

E-5-(2-Bromvinil)-2,4-dimetoksipirimidinas

30 Į E-5-(2-karboksivinil)-2,4-dimetoksipirimidino (0.3 g, 1.43 mmoliai) sausame DMFA (5 ml) tirpalą įdedama K_2CO_3 (0.45 g 5.25 mmoliai) ir po 15 min. maišymo. esant kambario temperatūrai, 10 min. laikotarpyje įlašinamas N-bromosukcinimidas (0.258 g 1.45 mmoliai) sausame DMFA
35 (4 ml). Suspensija tuoj pat filtruojama, kietas produktas išplaunamas DMFA ir filtratas išgarinamas giliame vakuume. Kietas likutis išvalomas kolonėlės chroma-

tografija eliuuojant mišiniu EtOAc - heksanas (7:3 tūr./tūr.). Frakcijos, į kurių sudėtį įeina produktas, sujungiamos ir, jas išgarinus, gaunami 0,561 g (45 %) balti smulkūs kristalai. FAB mas-spektras (m/z): 245 ir 247 (M+H)⁺. Analizė, rasta: C,39.9; H,3.6; N,11.5 %; apskaičiuota dėl C₈H₉BrN₂O₂: C,40.20; H,3.70; N,11.43 %.

E-5-(2-Bromvinil)uracilas

10 Į E-5-(2-bromvinil)2,4-dimetoksipirimidino (2.45 g, 10 mmoliai), esančio AcOH (10 ml) įdedama NaI (3.3 g, 2.2 ekv., 22 mmoliai) ir tirpalas 3 valandas virinamas. Karštas mišinys filtruojamas, skiedžiamas vandeniu (15 ml) ir atšaldžius nusodintas produktas nufiltruojamas, acetonu 15 (50 ml) ir eteriu (20 ml) perplaunamas, ir išdžiovinus gaunami 1,4 g (65 %) blyškiai geltonų miltelių su lyd.t. >320°C. ¹H-BMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.60 (s,1H, H-6); 7.30 (d,1H,J=13Hz, vinilo H); 6.80 (d,1H,J=13Hz, vinilo H).

20

Biologiniai duomenys

a) Anti-PHV aktyvumas

25 1(PHV1) ir 2(PHV2) tipų paprastojo herpeso viruso mėginiai atliekami jo ląstelių V monosluoksniuose daugiaakytose planšetėse. Naudojami virusiniai šampai SC16 ir 186, kurie atitinkamai skirti PHV1 ir PHV2. Bandymuose junginių aktyvumas nustatomas pagal plokštelių skaičiaus sumažėjimą, kuriose ląstelinis monosluoksnis infekuojamas atitinkamu PVH ir po to padengiamas maitinančia agaraze gelio formoje, tam, kad būtų garantuotas viruso išplitimo iš terpės nebuvimas. Į dengiamąjį maitinančios agarazės sluosknį įvedamas 35 žinomo moliaringumo (tam tikrame koncentracijų intervale) junginys. Kiekvienai koncentracijai plokštelių skaičius išreiškiamas procentais nuo kontrolės ir tuo

remiantis gaunama kreivė, nusakanti atsako priklausomybę nuo dozės. Remiantis gauta kreivė išaiškinama 50 %-inė inhibuojanti koncentracija (IC_{50}), kuri junginiui, atitinkančiam (I) formulę, kurioje X reiškia 2-bromvinilą, yra lygi 0.66 μ m.

b) Anti-CMV aktyvumas

Žmogaus citomegalovirusas (2CMV) išmėginamas MRC₅ ląstelių monosluoksniuose (žmogaus embriono plautis) daugiaaktytose planšetėse. Naudojamas CMV standartinis AD 169 šampas. Junginių aktyvumas bandymuose nustatomas pagal plokštelių skaičiaus sumažėjimą, kuriose ląstelinis monosluoksnius infekuojamas 2CMV suspensija ir po to padengiamas maitinančia agarose gelio formoje tam, kad garantuoti viruso išplitimo iš terpės nebuvimą. Į dengiantįjį agarozės sluoksnį įvedama žinomo moliaringumo junginys, tam tikrame koncentracijų intervale. Kiekvienai koncentracijai plokštelių skaičius išreiškiamas procentais nuo kontrolės ir remiantis tuo gaunama kreivė, nusakanti atsako priklausomybę nuo dozės.

c) Anti-JHV aktyvumas

Juostinio herpeso viruso (JHV) klinikiniai izoliatai išmėginami MRS-5 ląstelių monosluoksniuose. MRS-5 ląstelių šaltinis yra žmogaus embriono plaučių audinys. Naudojami bandymai, skirti plokštelių skaičiaus sumažinimui, kuriuose ląstelių monosluoksnių infekavimui daugiaaktytose planšetėse naudojama virusinio šaltinio suspensija. Į akutes įdedamos žinomo moliaringumo bandomasis junginys, tam tikrame koncentracijų intervale. Kiekvienai koncentracijai plokštelių skaičius išreiškiamas procentais nuo kontrolės ir remiantis tuo gaunama kreivė, nusakanti atsako priklausomybę nuo

dozės. Remiantis gautomis kreivėmis nustatoma 50 %-inė inhibuojanti koncentracija kiekvienam vaistui.

1 lentelėje pateikiami išradimo junginių aktyvumai.

5

1 lentelė

Išradimo junginių aktyvumas prieš PHV1, PHV2 ir JHV. Duomenys β - anomerui

10

Junginys		PHV1	PHV2	JHV	CCID50
X	Y	IC ₅₀ (μ m)			μ m
CH=CHBr	OH	0,6	>10, <100	0.1, 0.08, 0.18	>500
CH ₂ CH ₃	OH	0.17, 0.25, 0.52	5, 2.3	0.79, 0.99	>100, 253
CH=CHBr	NH ₂	2.3	>10		

Pavyzdžiai

Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šio išradimo vaistų formas, kuriuose aktyvusis komponentas yra junginys, atitinkantis (I) formulę.

15

Formos A pavyzdys	Tabletės
Aktyvusis komponentas	100 mg
Laktozė	200 mg
Krakmolas	50 mg
Polivinilpirolidonas	5 mg
Magnio stearatas	4 mg
	359 mg

Prieš tai nurodytus komponentus drėgnai sugranuliavus, o po to supresavus, gaunamos tabletės.

Formos B pavyzdys	Oftalminis tirpalas
Aktyvusis komponentas	0.5 g
Natrio chloridas, analitiškai grynas	0.9 g
Tiomersalis	0,001 g
Išvalytas vanduo	iki 100 ml
pH nustatomas	iki 7,5

Formos C pavyzdys	Tabletės formos
-------------------	-----------------

- 5 Komponentus drėgnai sugranuliavus su povidono tirpalu, po to pridėjus magnio stearatą ir supresavus, gaunami tolimesni a ir b mišiniai. (B.P. - Didžiosios Britanijos Farmakopėja)

Tabletės a forma	mg/tabl.	mg./tabl.
Aktyvusis komponentas	250	250
Laktozė B.P.	210	26
Povidonas B.P.	15	9
Natrio krakmolo glikoliatas	20	12
Magnio stearatas	5	3
	500	300

Tabletės b forma	mg/tabl.	mg./tabl.
Aktyvusis komponentas	250	250
Laktozė	150	-
Avicelis PH 101	60	26
Povidonas B.P.	15	9
Krakmolo natrio glikoliatas	20	12
Magnio stearatas	5	3
	500	300

Tabletės c forma	mg/tabl.
Aktyvusis komponentas	100
Laktozė	200
Kraskmolas	50
Povidonas	5
Magnio stearatas	4
	359

5 Sekančios d ir e formos gautos tiesiogiai presuojant komponentų mišinį. Laktozė, naudojama e formoje priklauso tiesioginio presavimo tipui.

Tabletės d forma	mg/kapsulei
Aktyvusis komponentas	250
Želatinuotas kraskmolas NF15	150
	400

Tabletės e forma	mg/kapsulei
Aktyvusis komponentas	250
Laktozė	150
Avicelis	100
	500

Tabletės forma f (forma su reguliuojamu išsiskyrimu)

10

Žemiau pateikiamus komponentus drėgnai sugranulius, po to pridėjus magnio stearatą ir supresavus gaunama forma.

	mg/tabletei
Aktyvusis komponentas	500
Hidroksipropilmetilceliuliozė (Methocel K4M Premium)	112
Laktozė B.P.	53
Povidonas B.P.C.	28
Magnio stearatas	7
	700

Vaisto išsiskyrimas užtrunka apytiksliai 6-8 valandas, užsibaigia po 12 valandų.

Formos D pavyzdys kapsulės forma

5

Kapsulės a forma

Sumaišius anksčiau pateikto C pavyzdžio d komponentus ir mišiniu užpildžius iš dviejų dalių sudarytas tvirtas želatinines kapsules, gaunama kapsulės forma. B forma (žiūr. toliau) gaunama analogišku būdu.

10

<u>Kapsulės b forma</u>	<u>mg/kapsulei</u>
Aktyvusis komponentas	250
Laktozė B.P.	143
Krakmolo natrio glikoliatas	25
Magnio stearatas	2
	420

<u>Kapsulės c forma</u>	<u>mg/kapsulei</u>
Aktyvusis komponentas	250
Makrogol 4000 BP	350
	600

15 Kapsulės gaunamos, išlydant Makrogolą 4000 BP, disperguojant aktyvųjį komponentą lydinyje ir lydiniu užpildant iš dviejų dalių sudarytas kietas želatinines kapsules.

<u>Kapsulės d forma</u>	<u>mg/kapsulei</u>
Aktyvusis komponentas	250
Lecitinas	100
Arachisinis aliejus	100
	450

20

Kapsulės gaunamos disperguojant aktyvųjį komponentą lecitine ir arachisiniam aliejuje, dispersija užpildant minkštas elastines želatinos kapsules.

5 Kapsulės e forma (kapsulės su reguliuojamu išsiskyrimu)

10 Sekantis kapsulinis mišinys su reguliuojamu išsiskyrimu gaunamas a, b ir c komponentus ekstruduoiant ir panaudojant ekstruderį su vėlesne ekstrudato sferonizacija ir džiovinimu. Po to išdžiovintą dalelių paviršių padengia aktyvios medžiagos išsiskyrimą kontroliuojančia membrana (d) ir patalpina į sudarytas iš dviejų dalių kietas želatino kapsules.

	<u>mg/kapsulei</u>
a) Aktyvusis komponentas	250
b) Mikrokristalinė celiuliozė	125
c) Laktozė BP	125
d) Etilceliuliozė	13
	<u>513</u>

15

Formos E pavyzdys. Injekuojamas mišinys

Aktyvusis komponentas 0.2 g

Sterilus apirogeninis fosfatinis buferis (pH 7) iki 10 ml

20 Aktyvusis komponentas ištirpinamas pagrindinėje fosfatinio buferio dalyje (35-40°C), po to užpildoma iki tūrio ir filtruojamas per sterilų mikroporinį filtrą į 10 ml geltono stiklo indelius (1 tipas) ir uždaromas steriliais kamščiais ir gaubtuvėliais.

25

Formos F pavyzdys. Injekcijos, skirtos į raumenis

Aktyvusis komponentas	0.2 g
Benzilo alkoholis	0.1 g
Gliukofurolas	0.145 g
Vanduo, skirtas injekcijoms q.s.	iki 3.00 ml

- 5 Aktyvusis komponentas ištirpinamas glikofurole, po to įdedamas ir ištirpinamas benzilo alkoholis ir papildoma vandeniu iki 3 ml. Mišinys filtruojamas per sterilų mikroporinį filtrą ir juo užpildomi sterilūs 3 ml indeliai (1 tipas).

<u>Formos G pavyzdys</u>	<u>Sirupas Suspensija</u>
Aktyvusis komponentas	0.2500 g
Sorbito tirpalas	1.5000 g
Glicerinas	2.0000 g
Disperguojanti celiuliozė	0.0750 g
Natrio benzoatas	0.0050 g
Prieskonis, persikas 17.42.3169	0.0125 ml
Išvalytas vanduo q.s.	iki 5.0000 ml

- 10 Išvalyto vandens dalyje ištirpinamas natrio benzoatas ir papildoma sorbito tirpalu. Papildoma aktyviuoju komponentu ir jis disperguojamas. Glicerine disperguoja sutirštintojas (disperguojanti celiuliozė). Abi dispersijas sumaišo, ir iki reikiamo tūrio papildo išvalytu vandeniu. Didesnis tirštumas pasiekiamas, jeigu būtina, stipriais suartinimo veiksmiais, skirtais suspensijai.
- 15

<u>Formos H pavyzdys. Žvakės</u>	<u>mg/žvakei</u>
Kietas komponentas (63 μm)*	250
Kieti riebalai, BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

- 20 *Aktyvųjį komponentą naudoja miltelių pavidalu, kuriuose mažų mažiausiai 90 % jį sudarančių dalelių skersmuo yra 63 μm arba mažiau.

Penktadaliį Witepsol H15 lydo garais šildomame inde, esant maksimaliai temperatūrai, 45°C. Aktyvusis komponentas persijojamas per sieta su 200 µm skylutėmis ir, maišant Silversono maišikliu su pjaunančiąja galvute, įdedamas į išlydytą pagrindą iki vienalytės dispersijos gavimo. Esant mišinio temperatūrai 45°C, į suspensiją dedama likusi Witepsolo H15 dalis ir maišoma iki homogeninio mišinio gavimo. Visa suspensija perleidžiama per nerūdijančio plieno sieta su 250 µm skylutėmis, ir esant pastoviam maišymui, atšaldoma iki 40°C. Esant mišinio temperatūrai 38-40°C (2.02 g), užpildomos atitinkamos plastikinės formos. Gautos žvakės paliekamos atvėsti iki kambario temperatūros.

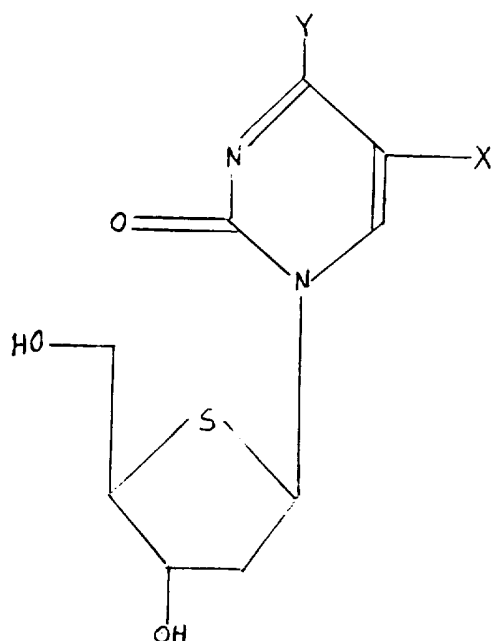
1 Mišinio pavyzdys. Pesarijos	mg/pesarijai
Aktyvusis komponentas 63 µm	250
Anhidro-dekstroze	380
Bulvių krakmolas	363
Magnio stearatas	7
	1000

Prieš tai paminėti komponentai sumaišomi vienas su kitu ir, tiesiogiai presuojant gautą mišinį, gaunamos pesarijos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Pirimidin-4'-tionukleozidas, atitinkantis (I) formulę:

5



(I),

kurioje Y reiškia hidroksilą arba amino grupę, ir X yra chloras, bromas, jodas, trifluormetilas, C_2-C_6 -alkilas, C_2-C_6 -alkenilas, C_2-C_6 -halogenalkenilas arba C_2-C_6 -alkinilas, arba jo fiziologiškai funkcionalus darinys.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra C_2-C_3 -alkilas, C_3-C_4 -alkenilas, halogenvinilas arba C_3-C_4 -alkinilas.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirimidin-4'-tionukleozidas yra:

- E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
 2'-dezoksi-5-jod-4'-tiouridinas,
 2'-dezoksi-5-etil-4'-tiouridinas,
 5-brom-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
 5 2'-dezoksi-5-propinil-4'-tiouridinas,
 5-chlor-2'-dezoksi-4'-tiouridinas,
 2'-dezoksi-5-trifluormetil-4'-tiouridina,
 2'-dezoksi-5-etinil-4'-tiouridina,
 E-5-(2-bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tiocitidinas,
 10 2'-dezoksi-5-propil-4'-tiouridinas arba
 E-2'-dezoksi-5-(propen-1-il)-4'-tiouridinas.
4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i -
 s k i r i a n t i s tuo, kad pirimidin-4'-
 15 tionukleozidas yra β -anomeras.
5. E-5-(2-Bromvinil)-2'-dezoksi-4'-tio- β -uridinas.
6. 2'-Dezoksi-5-etil-4'-tio- β -uridinas.
 20
7. Pirimidin -nukleozido, atitinkančio (I) formulę,
 darinys pagal bet kurį iš 1-6 punktą, b e s i s k i -
 r i a n t i s tuo, kad jis yra fiziologiškai
 funkcionalus darinys.
 25
8. Darinys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jis yra šarminio metalo, šarminio žemės
 metalo, amonio, tetra (C₁-C₄-alkil)amonio druska, hidro-
 chloridas ar acetatas, arba mono- arba di-karboksi-
 30 rūgšties esteris, arba jo šarminio metalo, šarminio
 žemės metalo, amonio arba tetra (C₁-C₄-alkil)amonio
 druska.

9. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi junginį pagal bet kurį iš 1-8 punktų mišinys su farmaciškai priimtiniu nešikliu arba atskiedikliu.
- 5 10. Junginys pagal bet kurį iš 1-8 punktų arba kompozicija pagal 9 punktą, skirti panaudoti virusinių infekcijų gydymui arba profilaktikai.