



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88107886.7

〔51〕 Int.Cl⁴
C07H 19/067

〔43〕 公开日 1989年5月31日

〔22〕申请日 88.11.16

〔30〕优先权

〔32〕87.11.17 〔33〕EP 〔31〕87116926.4

〔71〕申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

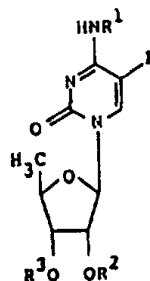
〔72〕发明人 藤生守男 石塚秀夫 三轮昌敬
梅田勳 横濑一辉〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 辛敏忠

说明书页数: 39 附图页数:

〔54〕发明名称 氟胞嘧啶核苷衍生物

〔57〕摘要

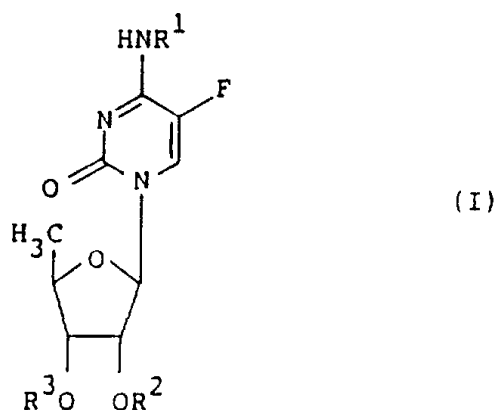
新的 5'—脱氧—5—氟胞嘧啶核苷衍生物(式 I)及其水合物或溶剂化物具有抗肿瘤的特性, 其中 R¹、R² 和 R³ 为氢或在生理条件下容易水解的基团, 条件是 R¹、R² 和 R³ 中至少有一个是在生理条件下容易水解的基团。它们可以由其中 R¹ 为氢或氨基保护基、R² 和 R³ 为氢或保护羟基的基团、或者 R² 和 R³ 一起共同为保护羟基的环状基团的式 I 化合物制备。



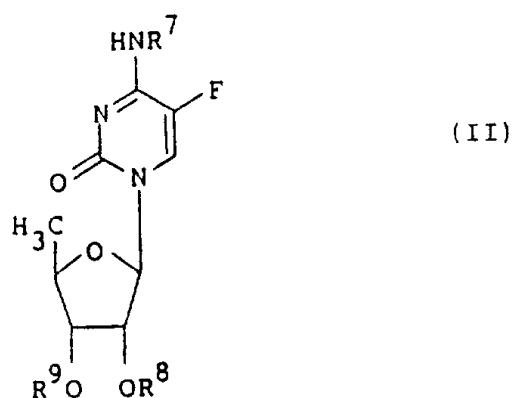
<20>

权 利 要 求 书

1. 制备一般式 (I) 所示的 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物及其水合物或溶剂化物的方法,



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地代表氢原子或在生理条件下容易水解的基团, 条件是符号 R^1 、 R^2 或 R^3 所示基团中至少有一个代表在生理条件下容易水解的基团, 该方法包括使式 (II) 所示化合物与式 (III) 所示化合物反应, 或与式 (IV) 所示化合物反应, 然后如果需要, 除去保护基团,



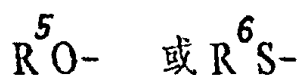
式 (II) 中, R^7 代表氢原子或氨基保护基, R^8 和 R^9 独立地代表氢原子或羟基保护基, 或者 R^8 和 R^9 一起共同形成保护羟基的环状基团,



式(III)中X代表离去基团，R⁴代表氢原子、烷基、环烷基、氧代烷基、链烯基、芳烷基或芳基，



式(IV)中Y代表卤原子，R¹⁰代表下式所示的基团，



其中R⁵和R⁶代表烷基或芳烷基。

2.按照权利要求1所述的方法，其中，一般式(I)中符号R¹、R²和R³所示容易水解的基团是以下式表示的基团，



其中R⁴代表氢原子、烷基、环烷基、氧代烷基、链烯基、芳烷基或芳基，R⁵和R⁶代表烷基或芳烷基。

3.按照权利要求1或2所述的方法，其中，制备选自以下的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物：

N⁴-乙酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，

5'-脱氧-5-氟-N⁴-丙酰基胞嘧啶核苷，

N⁴-丁酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，

- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-异丁酰基胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(2-甲基丁酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(2-乙基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,3-二甲基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-新戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-异戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(2-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(3-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(4-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-己酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-庚酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-辛酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-壬酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-十六烷酰胞嘧啶核苷，
- N⁴-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(4-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(3-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(2-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,4-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,5-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(4-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，

5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3,4,5-三乙氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-N⁴ (4-乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-丙氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 N⁴ (4-氯苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-N⁴ (3,4-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲氧基羰基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 N⁴ (4-乙酰基苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (苯乙酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲氧基苯乙酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 烟酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 异烟酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 吡啶甲酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (2-呋喃甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (5-硝基-2-呋喃甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (5-甲基-2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (1-甲基-2-吡咯羰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-吡啶基乙酰)胞嘧啶核苷,
 N⁴ (3-丁烯酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 3'-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 N⁴, 3'-O-二苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-N⁴ (乙硫基)羰基-5-氟胞嘧啶核苷,

4.按照权利要求1或2所述的方法,其中,制备选自以下的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物:

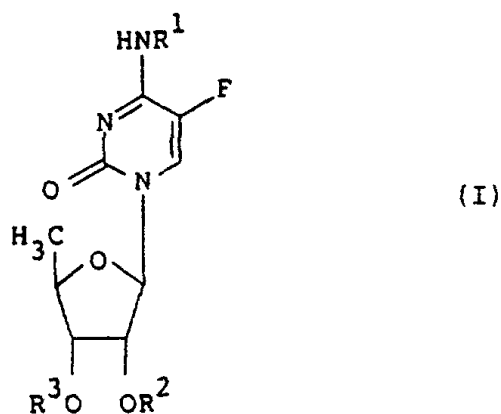
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -十八烷酰胞嘧啶核苷,
- N^4 -环丙烷羰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- N^4 -环己烷羰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- N^4 -(1-金刚烷羰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(2-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧- N^4 -(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -胡椒酰基胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
- N^4 -(2-氟苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- N^4 -(3-氟苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(4-(甲硫基)苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(2-萘酰基)胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(3-咪喃酰基)胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(3-苯基丙酰基)胞嘧啶核苷,
- N^4 -肉桂酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- 2',3'-二-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- N^4 ,2'-O,3'-O-三苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -(辛氧基羰基)胞嘧啶核苷,
- N^4 -(苄氧基羰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
- 5'-脱氧-5-氟- N^4 -甲酰胞嘧啶核苷。

5. 制备药剂，特别是抗肿瘤药剂的方法，其特征在于，将权利要求1所述由一般式(I)所示的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，或式(I)所示化合物的水合物或溶剂化物制成格林制剂(galenical form)。

6. 药剂，特别是抗肿瘤药剂，其特征在于，含有按照将权利要求1所述由式(I)所示的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，或由一般式(I)所示化合物的水合物或溶剂化物作为有效成分。

7. 应用按照权利要求1所述由一般式(I)所示的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，或一般式(I)所示化合物的水合物或溶剂化物制备抗肿瘤剂。

8. 按照权利要求1所述方法或按照明显的化学上同样的方法制得的式(I)所示的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，以及一般式(I)所示化合物的水合物或溶剂化物，



其中 R¹、R² 和 R³ 独立地代表氢原子或在生理条件下容易水解的基团，条件是符号 R¹、R² 或 R³ 所示基团中至少有一个代表在生理条件下容易水解的基团。

9. 按照权利要求2所述方法，或按照明显的化学上同样的方法制得的

权利要求8所述的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，其中，在一般式(I)中由符号 R^1 、 R^2 和 R^3 所示的容易水解的基团是下式所示基团，



其中 R^4 代表氢原子、烷基、环烷基、氧代烷基、链烯基、芳烷基或芳基， R^5 和 R^6 代表烷基或芳烷基。

10. 按照权利要求3所述的方法，或按照明显的化学上同样的方法制得的权利要求8或9所述的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，这些衍生物系选自：

- N⁴-乙酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-丙酰基胞嘧啶核苷，
- N⁴-丁酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-异丁酰基胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(2-甲基丁酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(2-乙基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴-(3,3-二甲基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-新戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-异戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(2-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(3-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(4-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-己酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴-庚酰胞嘧啶核苷，

5'-脱氧-5-氟-N⁴ 辛酰胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 壬酰胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 十六烷酰胞嘧啶核苷，
 N⁴ 苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-甲基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (2-甲基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,4-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲氧基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3,4,5-三甲氧基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3,4,5-三乙氧基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (4-乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-丙氧基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 N⁴ (4-氯苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,4-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴ (3,5-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-硝基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲氧基羰基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷，
 N⁴ (4-乙酰基苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (苯乙酰基) 胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-甲氧基苯乙酰基) 胞嘧啶核苷，

5'-脱氧-5-氟-N⁴烟酰胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴异烟酰胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴吡啶甲酰胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-呋喃甲酰)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(5-硝基-2-呋喃甲酰)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(5-甲基-2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(1-甲基-2-吡咯羰基)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(3-吡啶基乙酰)胞嘧啶核苷，
 N⁴(3-丁烯酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 3'-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 N⁴3'-O-二苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴(乙硫基)羰基-5-氟胞嘧啶核苷，

11. 按照权利要求4所述的方法，或按照明显的化学上同样的方法制备的权利要求8或9所述的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物，这些衍生物系选自：

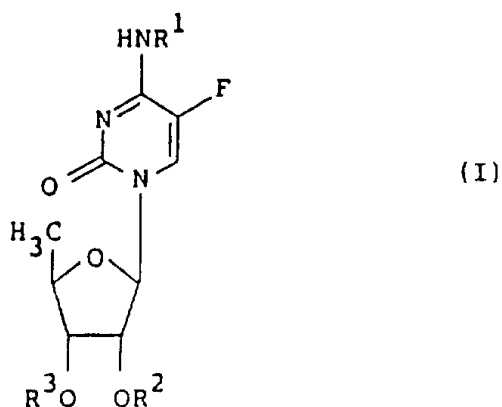
5'-脱氧-5-氟-N⁴十八烷酰胞嘧啶核苷，
 N⁴环丙烷羰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 N⁴环己烷羰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 N⁴(1-金刚烷羰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-N⁴(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴胡椒酰基胞嘧啶核苷，
 5'-脱氧-5-氟-N⁴(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷，

N^4 (2-氯苯甲酰基) - 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 N^4 (3-氯苯甲酰基) - 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (3-硝基苯甲酰基) 胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 [4-(甲硫基)苯甲酰基] 胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (2-萘酰基) 胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (3-呋喃酰基) 胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (3-苯基丙酰基) 胞嘧啶核苷,
 N^4 肉桂酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 2',3'-二-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 N^4 , 2'-O,3'-O-三苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (辛氧基羰基) 胞嘧啶核苷,
 N^4 (苄氧基羰基) - 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 甲酰胞嘧啶核苷。

氟胞嘧啶核苷衍生物

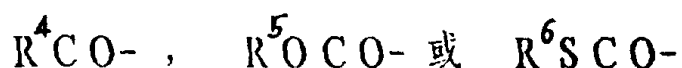
本发明是关于新的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物、它们的制备方法以及含有该衍生物的抗肿瘤剂。

本发明特别是关于以一般式(I)所示的新的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物以及式(I)化合物的水合物或溶剂化物,它们可以用作为抗肿瘤剂的有效成分,



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地代表氢原子或者在生理条件下容易水解的基团,条件是以符号 R^1 、 R^2 或 R^3 代表的基团中至少有1个是在生理条件下容易水解的基团。

在一般式(I)中,上述在生理条件下“容易水解的基团”最好是以下式所示的基团,



其中 R^4 代表氢原子、烷基、环烷基、氧代烷基、链烯基、芳烷基或芳基， R^5 和 R^6 代表烷基或芳烷基。

在本申请中所应用的术语“烷基”是指有1—19个碳原子的直链或带支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基和十九烷基。

应用的术语“环烷基”是指环丙基、环丁基、环烷基、环己基和金刚烷基。

术语“氧代烷基”是指例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-氧代丙基、2-氧代丁基和3-氧代丁基。

术语“链烯基”是指有3—19个碳原子的未取代或取代的链烯基，例如烯丙基、丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、己烯基、癸烯基、十一碳烯基、十三碳烯基、十五碳烯基、十七碳烯基、十七碳二烯基、十七碳三烯基、十九碳烯基、十九碳二烯基、十九碳四烯基和2-苯基乙烯基。

术语“芳烷基”是指未取代或取代的芳烷基，例如苄基、1-苯基乙基、甲基苄基、氟苄基、氯苄基、甲氧基苄基、二甲氧基苄基、硝基苄基、苯乙基、吡啶甲基和3-吡啶基甲基。

术语“芳基”是指未取代或取代的芳基，例如苯基、甲苯基、二甲苯基、基、枯烯基、乙基苯基、氟苯基、氯苯基、溴苯基、碘苯基、二氟苯基、二氯苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、乙氧基苯基、二乙氧基苯基、三乙氧基苯基、丙氧基苯基、亚甲二氧基苯基、(甲硫基)苯基、硝基苯基、氟基苯基、乙酰基苯基、氨基甲酰基苯基、甲氧基羰基苯基、萘基、联苯基、噻吩基、甲基噻吩基、呋喃基、硝基呋喃基、吡咯基、甲基吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、甲基吡啶基和吡嗪

基。

本发明提供的较好的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物有：

- N⁴-乙酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴丙酰基胞嘧啶核苷，
- N⁴-丁酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴异丁酰基胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-甲基丁酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N-(2-乙基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴(3,3-二甲基丁酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴新戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴异戊酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(3-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(4-甲基戊酰)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴己酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴庚酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴辛酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴壬酰胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴十六烷酰胞嘧啶核苷，
- N⁴苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(4-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(3-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-5-氟-N⁴(2-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷，
- 5'-脱氧-N⁴(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷，

5'-脱氧- N^4 (3,4-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,5-二甲基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (4-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (3,4,5-三乙氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (4-乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (4-丙氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,5-二乙氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 N^4 (4-氯苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,4-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧- N^4 (3,5-二氯苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (4-甲氧基羰基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
 N^4 (4-乙酰基苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (苯乙酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (4-甲氧基苯乙酰基)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 烟酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 异烟酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 吡啶甲酰胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (2-咪喃甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (5-硝基-2-咪喃甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (5-甲基-2-噻吩甲酰)胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟- N^4 (1-甲基-2-吡咯羰基)胞嘧啶核苷,

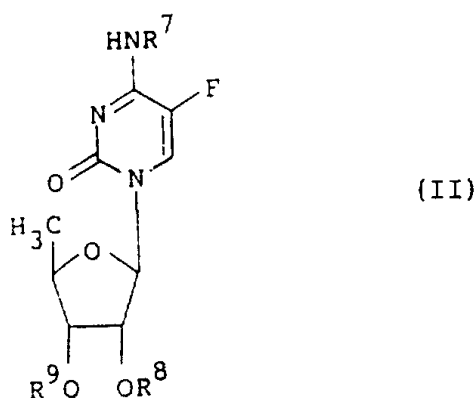
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-吡啶基乙酰)胞嘧啶核苷,
N⁴ (3-丁烯酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
3'-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
N⁴; 3'-O-二苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-N⁴ (乙硫基)羧基-5-氟胞嘧啶核苷,

由本发明提供的更好的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物有:

5'-脱氧-5-氟-N⁴ 十八烷酰胞嘧啶核苷,
N⁴ 环丙烷羧基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
N⁴ 环己烷羧基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
N⁴ (1-金刚烷羧基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (2-甲氧基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-N⁴ (2,4-二甲氧基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ 胡椒酰基胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
N⁴ (2-氯苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
N⁴ (3-氯苯甲酰基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ [4-(甲硫基)苯甲酰基]胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (2-萘酰基)胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-呋喃酰基)胞嘧啶核苷,
5'-脱氧-5-氟-N⁴ (3-苯基丙酰基)胞嘧啶核苷,
N⁴ 肉桂酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
2',3'-二-O-苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
N⁴; 2'-O,3'-O-三苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,

5'-脱氧-5-氟-N⁴ (辛氧基羰基) 胞嘧啶核苷,
 N⁴ (苄氧基羰基) - 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,
 5'-脱氧-5-氟-N⁴ 甲酰胞嘧啶核苷。

由式(I) 所示的新的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物以及式(I) 化合物的水合物或溶剂化物, 按照本发明可以由下法制备, 该方法包括使一般式(II) 所示化合物与一般式(III) 所示化合物反应, 或者与一般式(IV) 所示化合物反应, 接着, 如果需要, 除去保护基团, 化合物的水合物或溶剂化物,



式 II 中, R⁷ 代表氢原子或氨基保护基, R⁸ 和 R⁹ 独立地为氢原子或羟基保护基, 或者 R⁸ 和 R⁹ 连在一起形成保护羟基的环状基团,

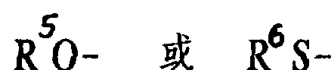


式 III 中, X 代表离去基团, R⁴ 代表氢原子、烷基、环烷基、氧代烷基、链烯基、芳烷基或芳基,



(IV)

式IV中Y代表卤原子， R^{10} 代表下式所示基团，



其中 R^5 和 R^6 代表烷基或芳烷基。

术语“氨基保护基”有例如苄氧基羰基、苯氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、乙氧基羰基，叔丁氧基羰基和三氟乙酰基。术语“羟基保护基”有例如苄基、甲氧基苄基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、己基二甲基甲硅烷基、烯丙基、甲氧基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基和四氢吡喃基。

术语“保护羟基的环状基团”有例如环状醛缩醇、环状酮缩醇、环状碳酸酯、环状原酸酯和环状的1,3-(1,1,3,3-四异丙基)二硅氧叉衍生物。术语“离去基团”有例如卤原子、酰氧基、烷氧基羰氧基、琥珀酰亚氨基氧基、苯邻二甲酰亚氨基氧基、4-硝基苯基、叠氮基、2,4,6-三异丙基苯磺酰基和二乙氧基磷酰氧基。术语“卤原子”是指氯、溴或碘。

在式II所示的化合物中，5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷是已知化合物[J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)]，式II所示的其他化合物可以用本领域技术人员熟知的方法从5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷制得，或者按文献[chem. pharm. Bull., 33 2575 (1985)]的方法从5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷制得。

上述反应中应用的式(III)化合物是酰卤、酸酐、混合酸酐[通过 R^4CO_2H 与2,4,6-三异丙基苯磺酰氯或氯代磷酸二乙酯反应制得(其中 R^4 的定义同上)]、活性酯(例如N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯邻二甲

酰亚胺酯、4-硝基苯基酯等)、酰基叠氮或混合的碳酸酐。

上述反应中应用的式(IV)化合物是烷氧基碳酰卤、芳烷氧基碳酰卤、(烷硫基)碳酰卤或(芳烷硫基)碳酰卤。

式II化合物与式(III)或(IV)化合物的反应可以在溶剂(例如吡啶、二恶烷、四氢呋喃、乙腈、氯仿、二氯甲烷、甲醇、乙醇或水)中进行。也可以应用二个或二个以上溶剂的混合物。反应可以在酸性接受体(例如三乙胺、吡啶、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、二甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺或碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐或磷酸盐)存在下进行。在上述反应中反应温度可以在比较宽的范围内变化。一般说来,反应在约0℃~120℃,最好在0℃~50℃下进行。

在进行上述反应中,每摩尔式(II)化合物应用1、2或3摩尔或过量摩尔的式(III)或式(IV)化合物。

在反应之后,如果需要,可以用本领域人员熟知的方法除去保护基。

按上述方法制备的本发明的化合物可以用一般的技术(例如蒸发、过滤、提取、沉淀、层析、重结晶以及合并使用这些方法)分离和纯化。

式(I)化合物能够以非溶剂化物的形式和溶剂化物的形式以及水合物的形式存在。水合作用可以在制备过程中进行,或者可以是最初的无水产物逐渐吸湿的结果。为了有控制地制备水合物,可以在约+10℃~40℃将完全或部分无水的产物与湿的空气接触。当进行结晶时可以得到与药上适用的溶剂(例如乙醇)生成的溶剂化物。

本发明式(I)所示的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物以及式(I)化合物的水合物或溶剂化物,口服和非经胃肠道给药,在很广的剂量范围内在小白鼠上具有抗肉瘤180、抗Meth A纤维肉瘤和抗Lewis肺癌的作用,因此它们可以用作为抗肿瘤剂。一般说来,5-氟尿嘧啶及其衍生物会引起对肠道的毒性和免疫抑制的毒性,这些是该类化合物主要的和限量的毒性。本发明的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物在安全性方面有很大的

改进。当口服时，它们对肠道和免疫系统的毒性与5-氟尿嘧啶(J. A. C. S. 79, 1957, 4559) 及其典型的前体药物、复方药物 UFT (呋氟尿嘧啶) : 尿嘧啶= 1 : 4) 和5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷(U S 4071680) 相比要低得多。因此，本发明提供的化合物可以有效地用于治疗人的各种肿瘤。

本发明涉及到含有一个或一个以上本发明化合物的药用组合物。

本发明化合物可用各种传统的给药方法供人口服或者非经口服用。此外，本发明化合物可以单独应用，也可以与可配伍的药用载体配方应用。载体可以是适于肠内给药、经皮给药或胃肠外给药的有机或无机惰性载体，例如水、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚亚烷基二醇或凡士林。药物制剂可以是固体形式(例如片剂、糖衣丸剂、肠包衣片剂、颗粒剂、肠包衣颗粒剂、栓剂、胶囊剂或肠胶囊剂)，半固体形式(例如软膏剂) 或液体形式(例如溶液剂、混悬浮液或乳剂)。药用制剂可以是无菌的，和/ 或可以含有另外的辅助剂(例如防腐剂、稳定剂、凝结剂或乳化剂、调味剂、改变渗透压的盐或缓冲剂)。药用制剂可以按照一般的方法制备。

本发明化合物可以单独应用，或者应用二个或二个以上不同化合物的混合物，化合物的用量约为药用组合物重量的0.1 ~ 99.5% ，最好为0.5 ~ 95% 。

本发明的药用组合物可以用本发明一个或多个化合物与药学上有效的其他惯用化合物一起配制。

根据患者的体重、需要医治的病情，改变患者每天服用本发明新的5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷衍生物的剂量，一般按每公斤体重0.5 ~ 700 mg ，最好按约3 ~ 500 mg 给药。

本发明化合物的抗肿瘤作用叙述如下。

抗肉瘤180 试验

将肉瘤180 细胞(2×10^6 个), 于 D_0 (天) 注入小白鼠(20~22 克) 皮下。由 D_1 开始口服本发明化合物, 每天一次, 连服7 天。 D_{14} 处死动物, 取出肿瘤并称重。肿瘤生长的抑制百分率由下式计算:

$$\text{抑制}\% = (1 - T / C) \times 100$$

T= 试验组的肿瘤重量, C= 对照组的肿瘤重量。

试验结果如表1

表 1

抗小鼠肉瘤180的作用

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 1 | 1.1 | 56 |
| | 2.2 | 83 |
| 2 | 1.5 | 84 |
| | 3.0 | 91 |
| 5 | 1.1 | 62 |
| | 2.2 | 82 |
| 6 | 0.5 | 28 |
| | 1.5 | 76 |
| 7 | 1.4 | 57 |
| | 2.7 | 84 |
| 8 | 1.4 | 20 |
| | 2.7 | 77 |
| 9 | 1.4 | 76 |
| | 2.7 | 96 |
| 10 | 1.5 | 74 |
| | 3.0 | 97 |

表 1 (续)

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 11 | 0.8 | 69 |
| | 1.5 | 90 |
| 12 | 0.8 | 40 |
| | 1.5 | 73 |
| 13 | 0.8 | 28 |
| | 1.5 | 66 |
| 15 | 0.8 | 47 |
| | 1.5 | 62 |
| 17 | 1.3 | 75 |
| | 2.6 | 92 |
| 24 | 1.5 | 63 |
| | 3.0 | 94 |
| 41 | 0.5 | -18 |
| | 1.5 | 36 |
| 42 | 0.5 | 0 |
| | 1.5 | 36 |

抗Meth A纤维肉瘤的试验

将Meth A纤维肉瘤细胞(2×10^5 个)注入小白鼠(21~22克)皮下。抗Meth A纤维肉瘤的试验方法和肿瘤生长的抑制百分率计算方法与抗肉瘤180试验相似。试验结果列于表2。

用抗Meth A纤维肉瘤试验类似的方法,将本发明的代表性化合物(实例3)与5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷进行抗肿瘤作用的比较研究。该试验的结果和D₈的粪便观察见表3。由表3可见,实例3化合物的抗肿瘤作用比5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷强,而毒性较低。同时,实例3化合物不引起腹泻。而引起腹泻正是限制5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷剂量的因素。

表 2

抗小鼠Meth A纤维肉瘤的作用

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 1 | 1.0 | 50 |
| | 3.0 | 72 |
| 3 | 1.5 | 86 |
| | 3.0 | 79 |
| 14 | 1.0 | 66 |
| | 3.0 | 94 |
| 16 | 0.8 | 38 |
| | 1.0 | 58 |
| 18 | 1.0 | 51 |
| | 3.0 | 91 |
| 19 | 1.0 | 3 |
| | 3.0 | 64 |
| 20 | 1.0 | 53 |
| | 3.0 | 84 |
| 21 | 0.8 | 17 |
| | 1.5 | 60 |

表 2 (续)

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 22 | 1.5 | 42 |
| | 3.0 | 42 |
| 23 | 0.8 | 56 |
| | 1.5 | 64 |
| 25 | 1.5 | -6 |
| | 3.0 | 34 |
| 26 | 1.5 | 37 |
| | 3.0 | 58 |
| 27 | 1.5 | 58 |
| | 3.0 | 91 |
| 28 | 1.5 | -13 |
| | 3.0 | -13 |
| 29 | 1.5 | 49 |
| | 3.0 | 92 |
| 30 | 1.5 | 45 |
| | 3.0 | 58 |
| 31 | 1.5 | 55 |
| | 3.0 | 84 |
| 34 | 1.3 | 75 |
| | 2.6 | 92 |

表 2 (续)

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 36 | 1.5 | 53 |
| | 3.0 | 92 |
| 37 | 1.5 | 59 |
| | 3.0 | 86 |
| 40 | 0.8 | 41 |
| | 1.5 | 57 |
| 44 | 1.5 | 38 |
| | 3.0 | 66 |
| 45 | 1.5 | 49 |
| | 3.0 | 71 |
| 46 | 1.5 | 51 |
| | 3.0 | 66 |
| 47 | 1.5 | 29 |
| | 3.0 | 59 |
| 48 | 0.8 | 42 |
| | 1.5 | 72 |
| 49 | 1.5 | 58 |
| | 3.0 | 76 |
| 52 | 0.8 | 41 |
| | 1.5 | 51 |

表 2 (续)

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) |
|--------------|----------------------|--------------|
| 53 | 1.0 | 46 |
| | 3.0 | 85 |
| 54 | 1.5 | 55 |
| | 3.0 | 85 |
| 57 | 1.5 | 28 |
| | 3.0 | 56 |
| 59 | 1.0 | 23 |
| | 3.0 | 80 |

表 3

抗小鼠 Meth A 纤维肉瘤作用和 D₀ 的粪便观察

| 化合物 (实例号) | 剂量×7 (mmole/kg/天) | 抑制百分率 (%) | 粪便观察* |
|-----------------------------|----------------------|--------------|-------|
| 3 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶 核苷 | 0.4 | -27 | N |
| | 0.8 | 20 | N |
| | 1.5 | 36 | N |
| | 3.0 | 79 | N |
| | 0.4 | 34 | N |
| | 0.8 | 51 | N |
| | 1.5 | 66 | L - D |
| | 3.0 | 50.0 | D |

* 粪便观察 N: 正常便 L: 软便 D: 腹泻

抗 Lewis 肺癌的比较试验

对本发明的代表化合物(实例1)、5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷及复方药物UFT(呋氟尿嘧啶:尿嘧啶 1:4)的抗肿瘤活性进行了比较研究。将Lewis肺癌细胞(106个),于D₀接种于小白鼠皮下。由D₁开始,口服给予上述化合物,每天一次,连续14天。测定有效剂量(ED₅₀,即肿瘤生长抑制50%的剂量)和有毒剂量。试验测得的治疗指数(有毒剂量/ED₅₀)列于表4,由表4可见,本发明化合物的治疗指数比5-氟尿嘧啶、5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷和UFT高,而对肠道(腹泻)和免疫反应器官(胸腺和骨髓)的毒性较低,这表明本发明提供的化合物有可能具有比较高的安全性。

抗肉瘤180、Meth A纤维肉瘤和uv2237纤维肉瘤的比较试验

在三种鼠瘤模型上,比较研究了本发明的代表化合物(实例1)、5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷和5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷的抗肿瘤活性。于D₀(天)将肉瘤180、Meth A纤维肉瘤和UV2237纤维肉瘤分别接种于小鼠皮下。从D₁开始灌胃给予上述各化合物,每天一次,连续7天。用肿瘤接种后第14天测定治疗指数(ED_{max}/ED₅₀),表示抗肿瘤的效果。ED_{max}是对肿瘤生长显出最大抑制作用的剂量,试验结果列于表5。

表 4

| 化合物 (实例号) | 治疗指数 (毒性剂量 / ED ₅₀) * | | | |
|--------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | 不引起腹泻的最 大剂量 (A) ** | 体重降低 10 % (B) ** | 胸腺减少 50 % (C) ** | 骨髓细胞降低 50 % (D) ** |
| 1 | > 13 | > 13 | 11.3 | 10.7 |
| 5'-脱氧-5- 氟尿嘧啶核苷 | 5 | ... | 5-2 | 5-10 |
| UFT | 1.5 | 2.5 | 1.1 | 1.5-2.9 |

* 肿瘤接种后 15 天, 实例 1 化合物, 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷和复方 UFT 的 ED₅₀ 分别为 0.15, 0.20 和 0.086 mmole/kg/天。

** (A)、(B)、(C) 和 (D) 为各毒性反应测定的时间分别在 D₁^(A)、D₁^(B)、D₁^(C) 和 D₁^(D)。

表 5

抗肉瘤 180、Meth A 纤维肉瘤和 UV 2237 纤维肉瘤的比较研究

| 化合物 (实例号) | 治疗指数 | | |
|----------------|------|--------|---------|
| | S180 | Meth A | UV 2237 |
| 1 | 2.3 | 2.0 | 4.8 |
| 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 | 2.0 | 1.2 | 1.0 |
| 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷 | 2.4 | 1.1 | 1.6 |

急性毒性

给小白鼠口服具有代表性的化合物(实例1, 5, 9, 24, 34, 46和47), 测定它们的急性毒性(LD_{50})。由试验得到的各个 LD_{50} 值均大于2000mg/kg。

下述实例详细说明制备本发明化合物的较好方法。

参考实例

a) 将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(245 mg)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(354 mg)和咪唑(284 mg)溶于二甲基甲酰胺(1.5 ml)中。混合物在氮气流下于室温搅拌18小时。再将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(431 mg), M S473 (M^+)。

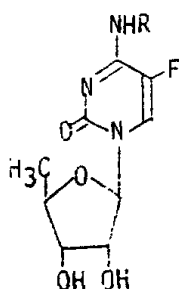
b) 将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(490 mg)、对甲苯磺酸-水合物(418 mg)和2,2-二甲氧基丙烷(984 μ l)在丙酮(10ml)中的溶液于室温下搅拌1.5小时。向溶液中加入碳酸氢钠(900 mg), 混合物于室温下搅拌4小时。滤去析出的沉淀并用丙酮洗涤。合并的滤液经减压浓缩。残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷-甲醇), 得5'-脱氧-5-氟-2',3'-O-异亚丙基胞嘧啶核苷(570 mg), M S286 (MH^+), 苦味盐酸的m.p.为169 ~ 171 $^{\circ}C$ 。

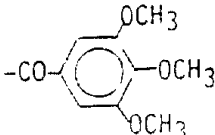
实例1

1 a) 将从参考实例a)制得的2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(9.46 g)、正丁酐(3.48g)和4-二甲氨基吡啶(2.93 g)溶于二氯甲烷(150 ml)中。混合物搅拌过夜,再用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,得N⁴-丁酰-2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(9.75 g), M S 544 (MH⁺)。

1 b) 将从实例1 (a)制得的产物(9.75g)溶于含80mmol氟化四丁铵的四氢呋喃(80ml)中。反应混合物于室温搅拌1.5小时。在减压下除去溶剂后残余物用硅胶层析纯化(乙酸乙酯-甲醇),然后用甲醇重结晶,得N⁴-丁酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(4.5g), m.p.156 ~157 °C, M S316 (MH⁺)。

按实例1类似的方法制备下列化合物:



| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | MS |
|-----|---|---------|-------------------------|------------------------|
| 2 | -COCH ₃ | 167~159 | EtOH | 288 (MH ⁺) |
| 3 |  | 170~171 | EtOAc-Et ₂ O | 440 (MH ⁺) |



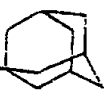

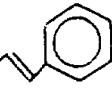

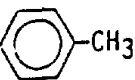
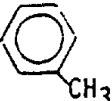

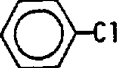
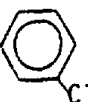
实例4

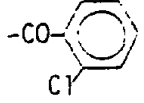
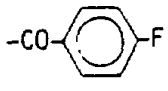
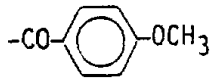
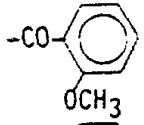
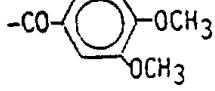
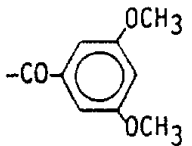
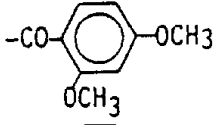

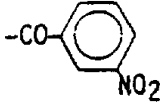
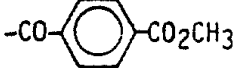
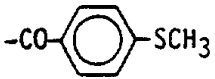
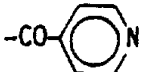
4 (a) 将五参见实例a)制得的2',3'-双- O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(14.19g)溶于无水吡啶(150 ml)中。在搅拌下向溶液中滴加正丁酰氯(3.84g)。将反应混合物搅拌过夜。在减压下除去吡啶, 残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。乙酸乙酯层用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。残余物用硅胶柱层析纯化(正己烷- 乙酸乙酯), 得N⁴-丁酰- 2',3'-双- O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(15.32g)。

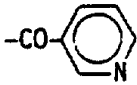
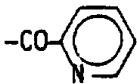
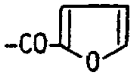
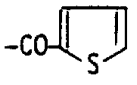
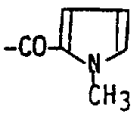
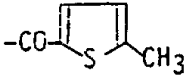
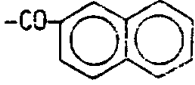
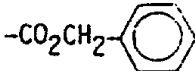
4 (b) 将实例4 (a) 制得的产物按实例1 (b) 类似的方法进行处理，得N⁴-丁酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，为无色结晶状物。

按实例4 类似的方法制备下列化合物：

| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | MS |
|-----|---|------------|------------------------|------------------------|
| 5 | -CO(CH ₂) ₆ CH ₃ | 106~107 | Et ₂ O-MeOH | 372 (MH ⁺) |
| 6 | -CO(CH ₂) ₇ CH ₃ | (产物为非晶形粉末) | | 386 (MH ⁺) |
| 7 | -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃ | 55~56 | MeOH | 484 (MH ⁺) |
| 8 | -CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃ | 55~56 | MeOH | 512 (MH ⁺) |
| 9 | -COCH(CH ₃) ₂ | (产物为非晶形粉末) | | 316 (MH ⁺) |

| 实例号 | R | 熔点(℃) | 重结晶溶剂 | MS |
|-----|---|------------|------------|------------------------|
| 10 | -COC(CH ₃) ₃ | (产物为非晶形粉末) | | 330 (MH ⁺) |
| 11 | -CO-  | 168~170 | EtOAc-MeOH | 314 (MH ⁺) |
| 12 | -CO-  | (产物为非晶形粉末) | | 356 (MH ⁺) |
| 13 | -CO-  | (产物为非晶形粉末) | | 408 (MH ⁺) |
| 14 | -CO-CH ₂ -  | (产物为非晶形粉末) | | 364 (MH ⁺) |
| 15 | -CO-  | 169~171 | EtOAc | 376 (MH ⁺) |
| 16 | -CO-  | 165~166 | EtOAc | 350 (MH ⁺) |
| 17 | -CO-  | 158~159 | MeOH | 363 (M ⁺) |
| 18 | -CO-  | 140~142 | EtOH | 364 (MH ⁺) |
| 19 | -CO-  | 187~190 | EtOH | 364 (MH ⁺) |
| 20 | -CO-  | 143~145 | EtOAc | 384 (MH ⁺) |
| 21 | -CO-  | 164~166 | EtOAc | 384 (MH ⁺) |

| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | MS |
|-----|---|-------------------|---------------------------------------|------------------------|
| 22 |  | 182~184 (dec.) | MeOH | 384 (MH ⁺) |
| 23 |  | 161~163 | MeOH | 368 (MH ⁺) |
| 24 |  | 166~167 | EtOAc | 379 (M ⁺) |
| 25 |  | 161~163 | CH ₂ Cl ₂ | 380 (MH ⁺) |
| 26 |  | 153~156 | MeOH | 410 (MH ⁺) |
| 27 |  | 159~161 | CH ₂ Cl ₂ -MeOH | 410 (MH ⁺) |
| 28 |  | 207~210 (dec.) | EtOH | 410 (MH ⁺) |
| 29 |  | 177~179 | CH ₂ Cl ₂ | 395 (MH ⁺) |
| 30 |  | 177~178 | EtOAc | 395 (MH ⁺) |
| 31 |  | 193~194 | MeOH | 408 (MH ⁺) |
| 32 |  | 155~158 | MeOH | 396 (MH ⁺) |
| 33 |  | 170~172 | EtOH | 351 (MH ⁺) |

| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | MS |
|-----|---|---------|---------------------------------|------------------------|
| 34 |  | 155~157 | MeOH | 351 (MH ⁺) |
| 35 |  | 176~178 | EtOH | 351 (MH ⁺) |
| 36 |  | 177~179 | EtOH | 340 (MH ⁺) |
| 37 |  | 181~183 | EtOH | 356 (MH ⁺) |
| 38 |  | 155~156 | EtOAc | 353 (MH ⁺) |
| 39 |  | 171~175 | MeOH | 370 (MH ⁺) |
| 40 |  | 167~168 | CH ₂ Cl ₂ | 400 (MH ⁺) |
| 41 | $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ | 107~109 | Et ₂ O | 402 (MH ⁺) |
| 42 |  | 150~151 | MeOH | 380 (MH ⁺) |

实例43

将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(735 mg)和丁酐(1.04g)溶于75%二噁烷水溶液(20ml)中。混合物在室温下搅拌18小时。除去溶剂后残余物用硅胶柱层析纯化,得N-丁酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(420 mg),为无色结晶状物, m.p.156 ~157 °C, M S316 (MH⁺)。

实例44

(1) 将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(4.9g)和三甲基甲硅烷基氯化物(5.58ml)溶于无水吡啶(50ml)中。混合物搅拌2小时。向反应混合物中加入氯硫代甲酸乙酯(2.09ml)。将混合物搅拌2.5小时后在减压下蒸去吡啶。然后,残余物在水和乙酸乙酯之间继续分配。有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。向残余物中加入柠檬酸(5g)和甲醇(80ml)。将混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂后残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇-二氯甲烷),然后用二氯甲烷重结晶,得2.66g 5'-脱氧-N⁴+[(乙硫基)]-5-氟胞嘧啶核苷, m.p.138 ~139 °C(分解), M S334 (MH⁺)。

(2) (a) 将从参考实例b) 制得的5'-脱氧-5-氟-2',3'-O-异亚丙基胞嘧啶核苷(1g)溶于吡啶(8ml)中,在搅拌下于0 °C向溶液中加入氯硫代甲酸乙酯(365 μl),混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩,残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机层用碳酸氢钠溶液和水洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂后残余物用硅胶柱层析纯化(CHCl₃),得5'-脱氧-N⁴-[(乙硫基)羰基]-5-氟-2',3'-

O- 异亚丙基胞嘧啶核苷 (510 mg) , M S374 (MH⁺) 。

(b) 将从实例44(2) (a) 制得的产物 (150 mg) 溶于50% 乙醇水溶液中, 向溶液中加入强酸型离子交换树脂 Do-Wex 50(H) (150 mg) , 混合物在搅拌下于50—60℃加热4 小时。滤去 Do Wex 50 , 滤液在减压下浓缩至干。残余物经硅胶柱层析纯化 (氯仿丙酮) , 再用二氯甲烷重结晶, 得5'- 脱氧- N⁴-[(乙硫基) 羧基] -5- 氟胞嘧啶核苷, m.p. 138 ~ 139 °C (分解) , M S334 (MH⁺) 。

按实例44(1) 类似的方法制备下列化合物:

| 实例号 | R | 熔点 (°C) | 重结晶溶剂 | M S |
|-----|--|-----------|----------------------------|------------------------|
| 45 | - CO CH ₂ CH ₃ | 119-120 | Et O Ac- Et ₂ O | 302 (MH ⁺) |
| 46 | - CO (CH ₂) ₃ CH ₃ | 150-151 | Et O Ac | 330 (MH ⁺) |
| 47 | - CO CH ₂ CH (CH ₃) ₂ | 142-143 | Et O Ac | 330 (MH ⁺) |

实例48

胡椒基酸(0.42g)在含三乙胺(0.36ml)的无水乙腈(5 ml)中的溶液用氯代磷酸二乙酯(0.37ml)处理1小时。向反应混合物中加入由参考实例a)制得的2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(1.0 g)、三乙胺(0.36ml)和4-二甲氨基吡啶(0.05g)。混合物在室温下搅拌12小时后,在减压下蒸去乙腈。残余物在水和乙醚之间进行分配。有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粉末状物溶于含氟化四丁铵(1.65g)的四氢呋喃(6.3 ml)中,将反应混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂后残余物用硅胶柱层析纯化(异丙醇-二氯甲烷),然后用乙酸乙酯重结晶,得0.5 g 5'-脱氧-5-氟-N⁴-胡椒基酰胞嘧啶核苷, m.p.124 ~125 °C, M S394 (MH⁺)。

按实例48类似的方法制备下列化合物:

| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | M S |
|-----|---------------------------------------|---------|---------|-----------------------|
| 49 | -COCH ₂ CH=CH ₂ | 137-138 | Et O Ac | 314(MH ⁺) |

实例50

将3-糠酸(0.355 g)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(0.96g)溶于无水吡啶(5 ml)中。混合物搅拌1小时。向其中加入由参考实例a)制得的2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(1.0 g)和4-二甲氨基吡啶(0.80g)。混合物在室温下搅拌12小时后,在减压下蒸去吡啶。残余物再按实例48的方法处理,得0.55g 5'-脱氧-5-氟-N⁴-(3-糠酰)胞嘧啶核苷, m.p.173 ~174 °C(乙醇), M S 340 (M H⁺)。

按实例50类似的方法制备下列化合物:

| 实例号 | R | 熔点(°C) | 重结晶溶剂 | M S |
|-----|---|------------|-------|------------------------|
| 51 | | (产物为非晶形粉末) | | 394 (MH ⁺) |
| 52 | | 146~148 | EtOH | 378 (MH ⁺) |
| 53 | | 161~162 | EtOH | 378 (MH ⁺) |
| 54 | | (产物为非晶形粉末) | | 403 (MH ⁺) |
| 55 | | 162~163 | EtOH | 385 (MH ⁺) |
| 56 | | 176~178 | EtOAc | 392 (MH ⁺) |

实例57

———
a)在搅拌下于0 °C，向5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷(24.6g)的无水吡啶(150 ml)溶液中，滴加24.5ml苯甲酰氯，在10分钟内加完，混合物于室温搅拌5小时。在减压下除去吡啶后残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。有机层用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，经无水硫酸钠干燥，在减压下浓缩。残余物用乙酸乙酯-正己烷重结晶，得38.9g 2',3'-双-O-苯甲酰-5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷，M S455 (MH⁺)。

(b)于0 °C向N-甲基咪唑(0.8 ml)和磷酰氯(0.28ml)的乙腈(20ml)混合物中，加入上面制得的2',3'-双-O-苯甲酰-5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷(500 mg)。反应混合物于室温下搅拌1.5小时后，于0 °C向其中加入28%氢氧化铵(2.5 ml)，混合物在室温下搅拌1小时。在减压下除去乙腈和氨。残余物用1 N盐酸酸化，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。残余物用乙酸乙酯重结晶，得155mg 2',3'-双-O-苯甲酰-5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷，m.p.192 ~194 °C，M S476 (M⁺ Na⁺)⁺。

实例58

———
a)在冰冷却下向乙醚(0.57ml)中滴加99%甲酸(286 μl)。该溶液于0 °C搅拌15分钟，再于50 °C搅拌50分钟，然后冷却至0 °C，于0 °C向其中加入由参考实例a)制得的2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(473 mg)的无水吡啶(5 ml)溶液。反应混合物于0 °C搅拌10分钟，再于室温搅拌26小时。在减压下除去溶剂后，残余

物在水和乙酸乙酯之间进行分配。有机层用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，经无水硫酸钠干燥。在减压下除去乙酸乙酯，残余物用硅胶柱层析纯化（正己烷-乙酸乙酯），然后用正己烷-乙酸乙酯重结晶，得144 mg 2',3'-双-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-脱氧-5-氟-N⁴-甲酰胞嘧啶核苷，m.p.188 °C（分解），M S502（MH⁺）。

(b) 由实例58(a)制得的产物按实例1(b)类似的方法处理，得非晶形的粉末5'-脱氧-5-氟-N⁴-甲酰胞嘧啶核苷，M S274（MH⁺）。

实例59

将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷（245 mg）溶于无水吡啶（5 ml）中。在搅拌下于0 °C向溶液中加入苯甲酰氯（130 μl）。反应混合物于0 °C搅拌1小时。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷-甲醇），再用乙酸乙酯重结晶，得无色结晶3'-O-苯甲酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷（51mg），m.p.127 ~ 129 °C，M S350（MH）。

实例60

将由实例59制得的产物（35mg）溶于无水吡啶（0.5 ml）中。向溶液中加入三甲基甲硅烷基氯化物（13.8 μl）。于室温下搅拌2小时后，向其中加入苯甲酰氯（12.6 μl）。将反应混合物搅拌1小时。在减压下除去溶剂后，残余物溶于无水甲醇（0.5 ml）中。向溶液中加入碳酸钾（15 mg），于0 °C将反应混合物搅拌30分钟。在减压下除去溶剂后，残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。有机层用无水硫酸镁干燥，在减压下浓缩，残余物经硅胶柱层析纯化（二氯甲烷-甲醇），得15mg非晶形的粉末N⁴；

3'-O-二苯甲酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, M S454 (MH⁺)。

实例61

将5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(245 mg)、苯甲酰氯(400 μl)和4-二甲氨基吡啶(122 mg)溶于无水吡啶(5 ml)中。于室温下搅拌3小时后在减压下除去吡啶。残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩。残余物用甲醇重结晶,得N⁴-2'-O, 3'-O-三苯甲酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(280 mg), m.p. 158 — 160°C, M S558 (MH⁺)。

以下实例阐明了含本发明提供化合物的药剂配制。

实例 A

每个含以下成分的闭塞胶囊用本身已知的方法制备:

| | |
|-----------------------------------|--------|
| N ⁴ -丁酰-5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 | 100 mg |
| 玉米淀粉 | 20 mg |
| 二氧化钛 | 385 mg |
| 硬脂酸镁 | 5 mg |
| 胶膜 | 20 mg |
| P E G6000 | 3 mg |
| 滑石 | 10 mg |
| | ----- |
| | 543 mg |

实例 B

每片含以下成分的片剂用本身已知的方法制备：

| | |
|--------------------------------------|--------|
| N ⁴ -丁酰- 5'- 脱氧-5- 氟胞嘧啶核苷 | 100 mg |
| 乳糖 | 25 mg |
| 玉米淀粉 | 20.2mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 4 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.8 mg |
| 胶膜 | 10 mg |
| P E G6000 | 1.5 mg |
| 滑石 | 4.5 mg |
| | ----- |
| | 166 mg |

实例 C

干燥的非经肠道的剂型用本身已知的方法制备。

(1) 将总量为5 g 的N⁴-丁酰- 5'- 脱氧-5- 氟胞嘧啶核苷溶于75ml 蒸馏水中，溶液经细菌学过滤，然后在无菌条件下装入10个无菌管形瓶中。该溶液经冷冻干燥，每个管形瓶中得500 mg 无菌的干燥固体。

(2) 将装有500 mg 纯的N⁴-丁酰- 5'- 脱氧-5- 氟胞嘧啶核苷的各个管形瓶或安瓿封口，并加热灭菌。

在使用前，加入适量无菌的含水溶剂（如水），将上述干燥剂型配制

成注射剂，或加入等渗氯化钠溶液或5 % 右旋糖，将上述干燥剂型配制成非经肠道服用的药剂。