

**C-NUKLEOZYDY – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ
BIOLOGICZNA**

**C-NUCLEOSIDES – SYNTHESIS AND BIOLOGICAL
ACTIVITY**

Magdalena Grabkowska-Drużyc*, Dorota G. Piotrowska

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

**e-mail: magdalena.grabkowska-druzyc@umed.lodz.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. C-nukleozydy zawierające pierścień furanozowy

2. Karbocykliczne C-nukleozydy

3. Homo-C-nukleozydy

4. Heterocykliczne C-nukleozydy

5. Acykliczne C-nukleozydy

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Magdalena Grabkowska-Drużyc ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2009 r. Od 2010 r. pracuje jako asystent na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W swojej pracy naukowej zajmuje się syntezą i oceną aktywności przeciwwirusowej oraz przeciwnowotworowej nowych izoksazolidynowych analogów C-nukleotydów.

Dr hab. Dorota G. Piotrowska studiowała chemię (1991–1996) na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, w 2002 roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a w roku 2011 – stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Jej zainteresowania naukowe dotyczą, m.in. syntezy nitronów i ich zastosowania w reakcjach dipolarnej cykloaddycji, syntezy i stereochemii nowych pochodnych heterocyklicznych jako fosfonianowych mimetyków nukleozydów i nukleotydów o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych i przeciwwirusowych oraz zastosowania spektroskopii NMR w analizie konformacyjnej i konformacyjnej.

ABSTRACT

Studies on synthesis and biological activity of modified nucleoside and nucleotide analogues have been an active field of research in medicinal chemistry for years [1, 2]. High biological activity of naturally occurring *C*-nucleosides, for example showdomycin **5**, formycins A **41** and B **42** motivated many research groups to study their analogues and structurally similar compounds. Furthermore, since *C*-nucleosides lack *N*-glycosidic bond they are more resistant to enzymatic hydrolysis [3].

This review collects selected methods of synthesis of *C*-nucleoside analogues which were analyzed to point out the most interesting and inspiring synthetic strategies, in many cases based on contemporary achievements. These strategies first of all take advantage of the formation of the C–C bond between the anomeric carbon atom of the sugar or pseudosugar moieties and the carbon atom of the modified nucleobases. Less common approach relies on the *de novo* construction of heterocyclic rings employed as nucleobase substitutes. Though years many new compounds sometimes of significant structural complexity have been obtained and characterized to find several examples endowed with high antiviral and cytostatic activity.

The biological activity of the *C*-nucleoside analogues screened so far encourages us to continue a search for new potential drugs within compounds equipped with this attractive structural motif.

Keywords: nucleoside analogues, *C*-nucleosides, homo-*C*-nucleosides, heterocyclic *C*-nucleosides, acyclic *C*-nucleosides, biological activity

Słowa kluczowe: analogi nukleozydów, *C*-nukleozydy, homo-*C*-nukleozydy, heterocykliczne *C*-nukleozydy, acykliczne *C*-nukleozydy, aktywność biologiczna

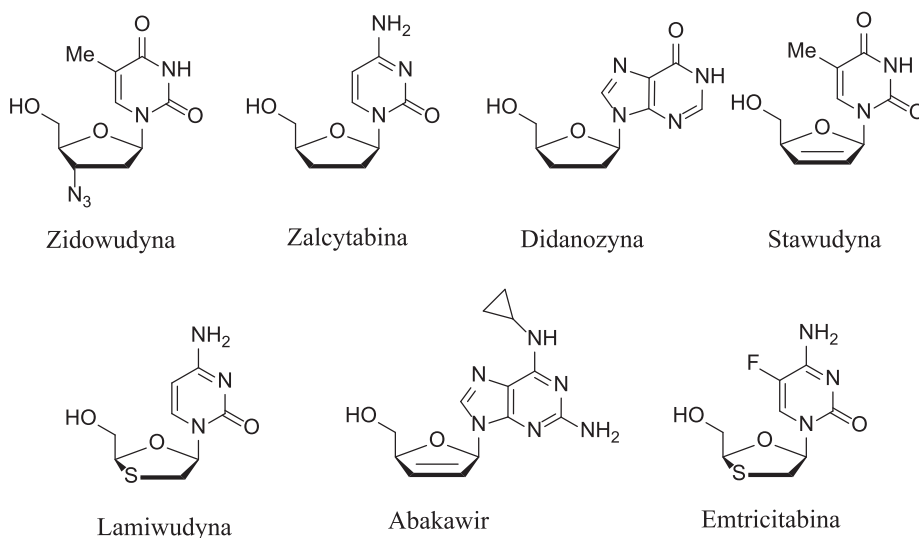
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AMV	- wirus białaczki ptasiej
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DIAD	- azodikarboksylan diizopropylowy
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	- 4-(dimetyloamino)pirydyna
EPP	- polifosforan etylu
HCMV	- wirus cytomegalii
HIV-1, 2	- ludzki wirus niedoboru odporności typu 1, 2
LDA	- diizopropylamidek litu
NaHMDS	- bis-(trimetylosililo)amidek sodowy
NBS	- <i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego
PMB	- <i>p</i> -metoksybenzyl
PPTS	- <i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
PTSA	- kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy
TBAF	- fluorek tetrabutylamoniowy
TBDMS, TBS	- <i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBDPSO	- <i>tert</i> -butylodifenylosililoksyl
TFA	- kwas trifluorooctowy
TFAA	- bezwodnik kwasu trifluoroctowego
TMSNTf	- trimetylosililo-bis(trifluorometylosulfonylo)imid

WSTĘP

Analogi nukleozydów i nukleotydów stanowią ważną grupę związków ze względu na ich aktywność biologiczną przede wszystkim przeciwwirusową, przeciwnowotworową oraz przeciwbakteryjną wynikającą z ich zdolności do hamowania specyficznych enzymów [1].

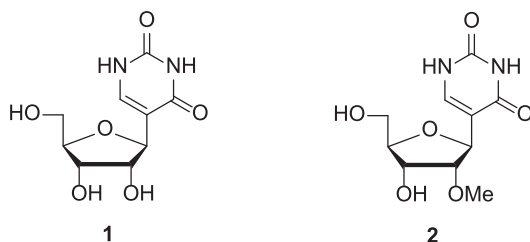
Zarejestrowanie w roku 1985 Zidowudyny (AZT) jako pierwszego leku będącego inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1 (Rys. 1) [4] zapoczątkowało badania nad modyfikowanymi nukleozydami w kontekście aktywności anty HIV. Zmiany w strukturach naturalnych nukleozydów mogą polegać na zastąpieniu pierścienia furanozowego przez układ homo- albo heterocykliczny czy też nawet łańcuch alifatyczny, modyfikacji nukleozasady bądź obu fragmentów jednocześnie [5]. Badania nad modyfikowanymi nukleozydami doprowadziły do otrzymania wielu związków, które znalazły zastosowanie jako leki przeciwwirusowe, m.in. Didanozyna, Zalcytabina, Stawudyna, Lamiwudyna, Abakawir i odkryta najpóźniej, bo w 2003 roku Emtricitabina (Rys. 1) [6].



Rysunek 1. Przykłady modyfikowanych nukleozydów stosowanych w leczeniu
Figure 1. Examples of modified nucleosides used in therapy

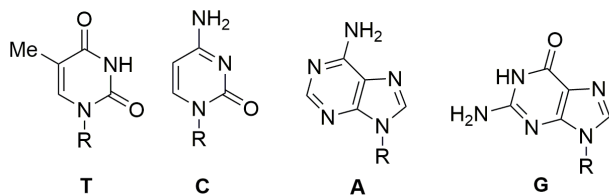
W większości przypadków mechanizm działania nukleozydów polega na ingerowaniu w proces wydłużania łańcuchów DNA oraz RNA. W wyniku zastąpienia naturalnego nukleozydu modyfikowanym, a następnie jego wewnątrzkomórkowej fosforylacji przez odpowiednie kinazy powstają fosforany analogów, które mogą konkurować z naturalnymi nukleotydami o centrum aktywne enzymu, gdzie zostają wbudowane w nić wirusowego DNA lub RNA jako fałszywy nukleotyd, co prowadzi do zahamowania wydłużania łańcucha i uniemożliwia jego replikację [7, 8].

Odkrycie nowych związków, które następnie znalazły zastosowanie w leczeniu na przykład, infekcji wirusowych i różnych typów nowotworów jest zawsze uważane za ważny wkład chemii medycznej w postęp terapii. Jako analogi nukleozydów duże zainteresowanie wzbudzają C-nukleozydy, w których wiązanie glikozydowe N–C łączące zasadę nukleinową z pierścieniem cukrowym zastąpiono trwalszym i bardziej odpornym na hydrolizę wiązaniem C–C. Wykazano, że takie analogi mają właściwości przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, a nawet przeciwbakteryjne [9]. Od roku 1957, kiedy to z próbek transferowego kwasu rybonukleinowego (tRNA) wydzielono pierwszy C-nukleozyd pseudourydynę **1** i nieco później, w roku 1964, 2'-O-metylopseudourydynę **2**, zainteresowanie syntezą jak również zastosowaniem C-nukleozydów ciągle rośnie (Rys. 2) [10, 11].

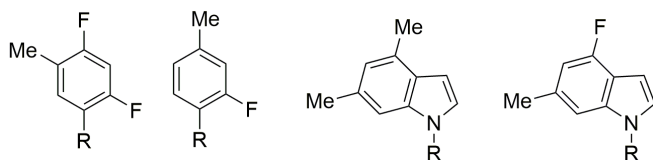


Rysunek 2. C-Nukleozydy występujące w tRNA (pseudourydyna **1**, 2'-O-metylopseudourydyna **2**)
 Figure 2. C-Nucleosides found in tRNA (pseudouridine **1**, 2'-O-methylpseudouridine **2**)

naturalne nukleozydy



niepolarne izostery



R= 2-deoksyryboza

Rysunek 3. Porównanie struktur naturalnych nukleozydów i ich niepolarnych izosterów
 Figure 3. Comparison of structures of natural nucleosides and their nonpolar isosteres

Istotnym postępowaniem w chemii C-nukleozydów było zastąpienie zasad purynowych lub pirymidynowych ich niepolarnymi izosterami, którymi były pierścienie benzenowe lub benzimidazolowe odpowiednio podstawione atomem fluoru i grupą metylową. Struktury te są możliwie najbardziej zbliżone do naturalnych nukleozasad, swoim rozmiarem i kształtem naśladując naturalne nukleozydy (Rys. 3) [12].

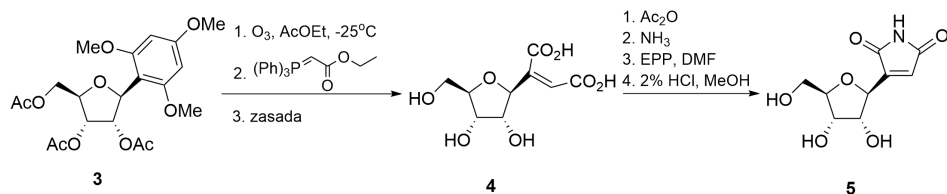
W dalszych badaniach wprowadzając w różne pozycje pierścienia benzenowego atomy chloru, bromu i jodu otrzymano nowe niepolarne izostery. Ze względu na brak polarnych grup funkcyjnych, tak zmodyfikowane związki są hydrofobowe. Nie tworzą one zatem wiązań wodorowych, które jednak, jak wykazano, nie są konieczne do skutecznego parowania zasad [13–15].

W zależności od modyfikacji pierścienia furanozowego lub jego mimetyku C-nukleozydy można podzielić na pięć kategorii: (a) C-nukleozydy z pierścieniem furanozowym, (b) karbocykliczne C-nukleozydy, (c) homo-C-nukleozydy, (d) heterocykliczne C-nukleozydy i (e) acykliczne C-nukleozydy. Ze względu na obfitość literatury dotyczącej analogów C-nukleozydów w niniejszej pracy przedstawione zostały wybrane przykłady syntez związków, przede wszystkim, o udokumentowanej aktywności biologicznej.

1. C-NUKLEOZYDY ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ FURANOZOWY

W tym podrozdziale zostaną omówione C-nukleozydy zbudowane z pentoz podstawionych przy C1' pierścienia furanozowego wybranymi ugrupowaniami heterocyklicznymi. Jednym z najważniejszych C-nukleozydów jest 2- β -D-rybofuranozylomaleimid **5** (ang. *showdomycin*), który został wyodrębniony z *Streptomyces showdoensis* [16]. Związek ten hamuje wzrost bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, a w szczególności jest aktywny w stosunku do bakterii *Streptococcus haemolyticus* i *Streptococcus pyogenes*. Wykazuje również aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórkowych raka szyjki macicy [17].

Pierwszą syntezę związku **5** opisał Šorm wykorzystując jako substrat zabezpieczony C-nukleozyd **3**, który został najpierw przekształcony w kwas dwukarboksylowy **4**. Sekwencję reakcji kończy ochrona grup hydroksylowych, cyklizacja kwasu **4** do imidu i usunięcie grup ochronnych z utworzeniem związku **5** (Schemat 1) [18].

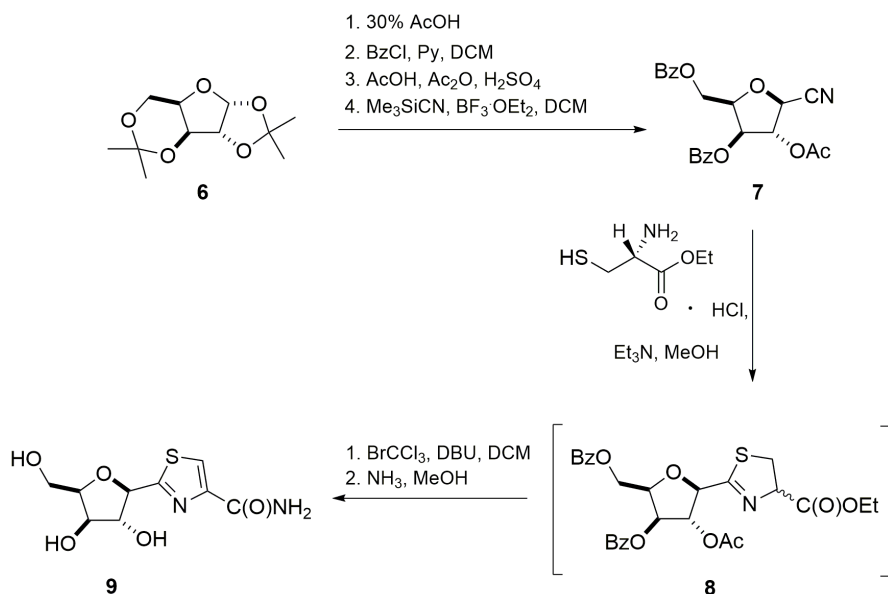


Schemat 1. Synteza związku **5** opisana przez Šorma

Scheme 1. Synthesis of showdomycin **5** reported by Šorm

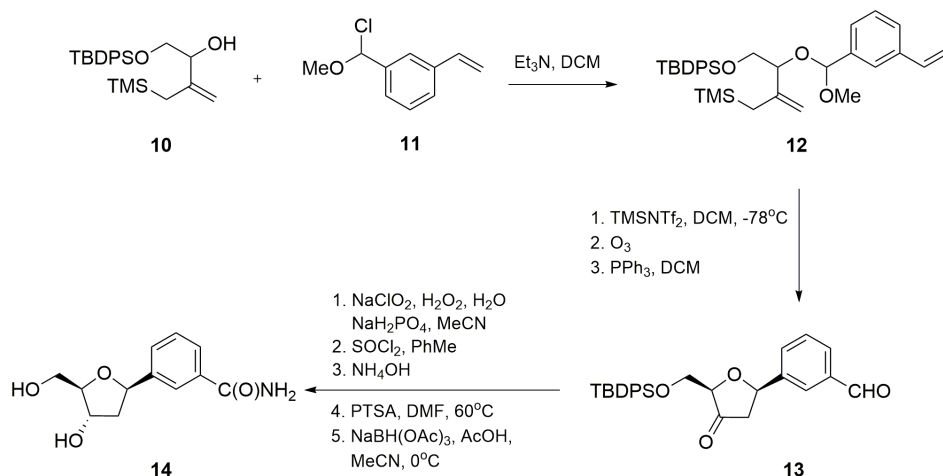
Tiazofuryna [2-(β -D-rybofuranosylo)-4-karbamoilotiazol] wykazuje aktywność przeciwwirusową oraz wysoką cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do linii komórkowych raka płuc oraz okrężnicy [19–21].

Zsyntetyzowano analog tiazofuryny [2-(β -D-ksylofuranosylo)-4-karbamoilotiazol] **9** zastępując pierścień o konfiguracji D-rybo przez pierścień o konfiguracji D-ksylo. Z handlowo dostępnej 1,2:3,5-di-O-izopropylideno- α -D-ksylofuranosy **6** otrzymano nityryl **7**, który poddano reakcji cyklokondensacji z chlorowodorkiem estru etylowego cysteiny otrzymując tiazolinową pochodną **8** jako mieszaninę epimerów przy C4 pierścienia dihydrotiazolinowego. Związek **8**, bez wyodrębniania przekształcono następnie w analog tiazofuryny **9** (Schemat 2). 2-(β -D-Ksylofuranosylo)-4-karbamoilotiazol **9** wykazywał aktywność cytotoksyczną wyższą niż sama tiazofuryna w stosunku do linii komórkowych białaczki szpikowej ($IC_{50} = 0,15 \mu M$ vs $IC_{50} = 2,09 \mu M$), białaczki promielocytowej ($IC_{50} = 0,19 \mu M$ vs $IC_{50} = 0,13 \mu M$) oraz raka szyjki macicy ($IC_{50} = 0,08 \mu M$ vs $IC_{50} = 3,82 \mu M$) [22].



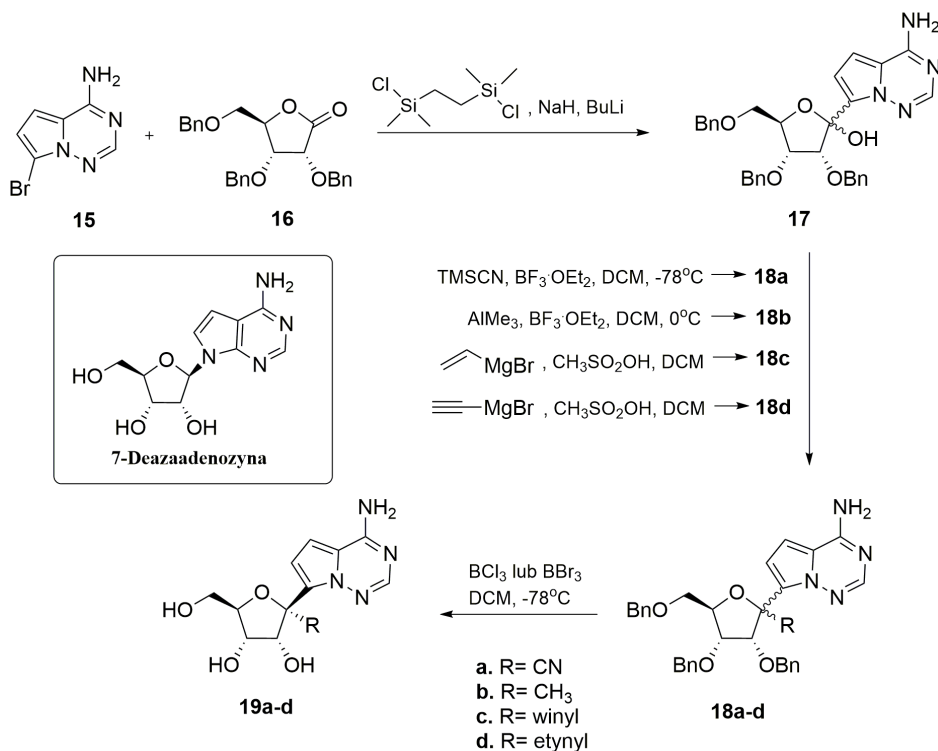
Schemat 2. Synteza analogu tiazofuryny **9**
Scheme 2. Synthesis of tiazofurine analogue **9**

Zrealizowano syntezę C-nukleozydu **14**, pochodnej 2-deoksy-D-rybozy, zawierającego przy C1' podstawnik 3-karbamoilofenyłowy, poddając allilosilan **10** reakcji z chloroacetalem **11**, a następnie acetal **12** przekształcono w diastereoizomeryczne ketoaldehydy **13** i wyodrębniono związek *cis*-**13**. Pochodna karbamoilowa **14** została otrzymana w odpowiedniej sekwencji reakcji, jednakże nie wykazywała znaczącej aktywności w stosunku do wybranych linii komórkowych różnych typów nowotworów [23].



Schemat 3. Synteza C-nukleozydu 14

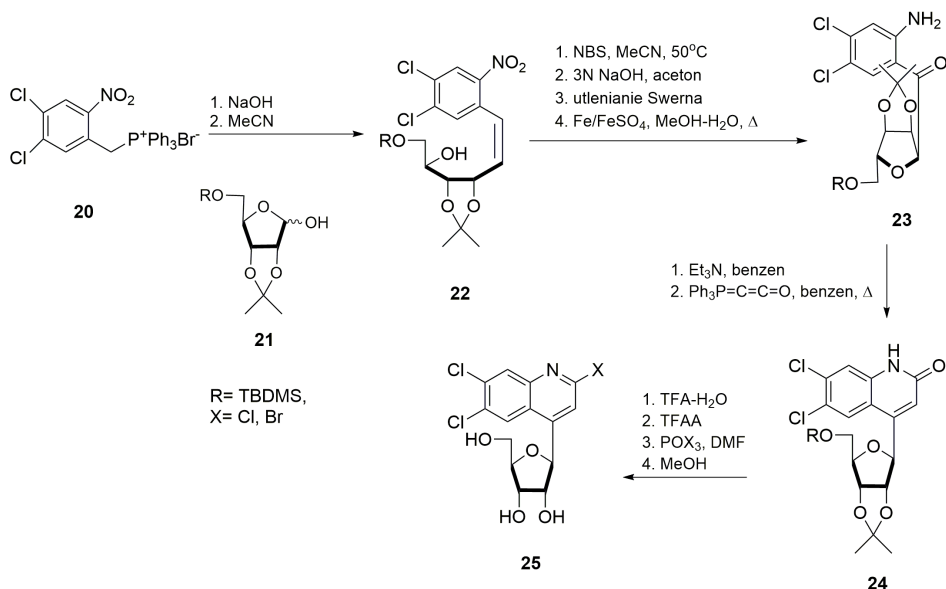
Scheme 3. Synthesis of C-nucleoside 14



Schemat 4. Synteza 4-aza-7,9-didezaadenozynowych C-nukleozydów podstawionych przy C1'

Scheme 4. Synthesis of 4-aza-7,9-didezaadenosine C-nucleosides substituted at C1'

7-Deazaadenozyna (*ang. tubercidin*) jest naturalnie występującym *N*-nukleozydem, który wpływa na wiele procesów biologicznych, ale jest również wysoce cytotoksyczna [24]. W poszukiwaniu związków o niższej toksyczności opracowano metodę syntezy 4-aza-7,9-didezaadenozynowych *C*-nukleozydów podstawionych przy C1' (Schemat 4). W wyniku reakcji związku **15** z laktonem **16** otrzymano hemiketal **17**, który w kolejnym etapie w sekwencji odpowiednich reakcji został przekształcony w pochodne **18a-d**, a następnie po usunięciu grup zabezpieczających – w *C*-nukleozydy **19a-d**. Izomery *cis*-**19a-d** wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej [25].



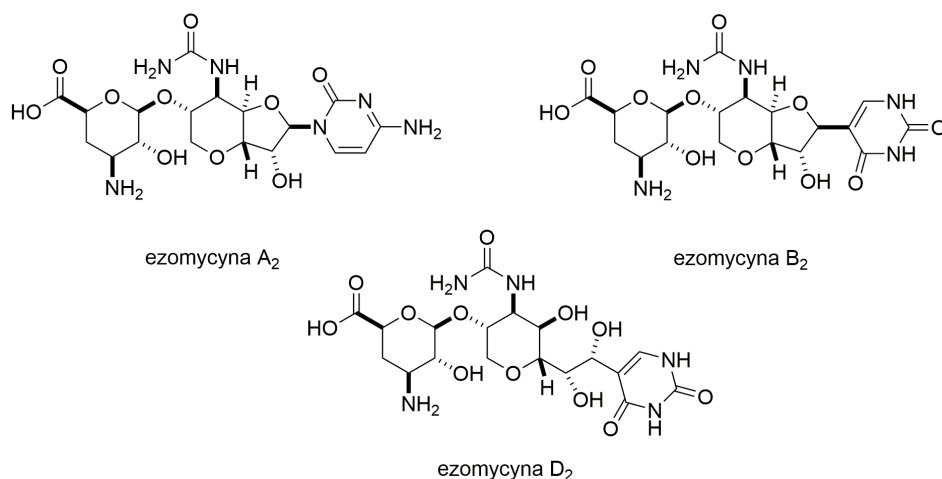
Schemat 5. Synteza analogów *C*-nukleozydów zawierające podstawioną chinolinę

Scheme 5. Synthesis of *C*-nucleoside analogues containing substituted quinolone

Znana jest aktywność biologiczna analogów *N*-nukleozydów zawierających podstawione chlorowcami szkielety indolu lub benzimidazolu [26]. Na przykład, 2,5,6-trichloro-1-(β-D-rybofuranozylo)benzimidazol wykazuje aktywność w stosunku do wirusa HCMV (IC₅₀ = 2,9 μM), działa selektywnie, a jego główną zaletą jest niska cytotoksyczność [27]. Stało się to inspiracją do syntezy analogów *C*-nukleozydów, w których w miejscu nukleozasady znajduje się podstawiona 6,7-dichlorochinolina. Kluczowym etapem syntezy *C*-nukleozydów **25** było utworzenie alkenu **22** w reakcji Wittiga z odpowiedniego bromku tryfenylofosfoniowego **20** i ochronionej *D*-rybofuranozy **21**. W kolejnych etapach związek **22** poddano wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji przy użyciu NBS, hydrolizy, reakcji utlenienia, a następnie zredukowano grupę nitrową. Z otrzymanej pochodnej **23** w dwóch etapach powstał związek **24**, który przekształcono następnie bez wyodrębniania produktów pośrednich w odpowiednie *C*-nukleozydy **25** zawierające chinolinę podstawioną atomami

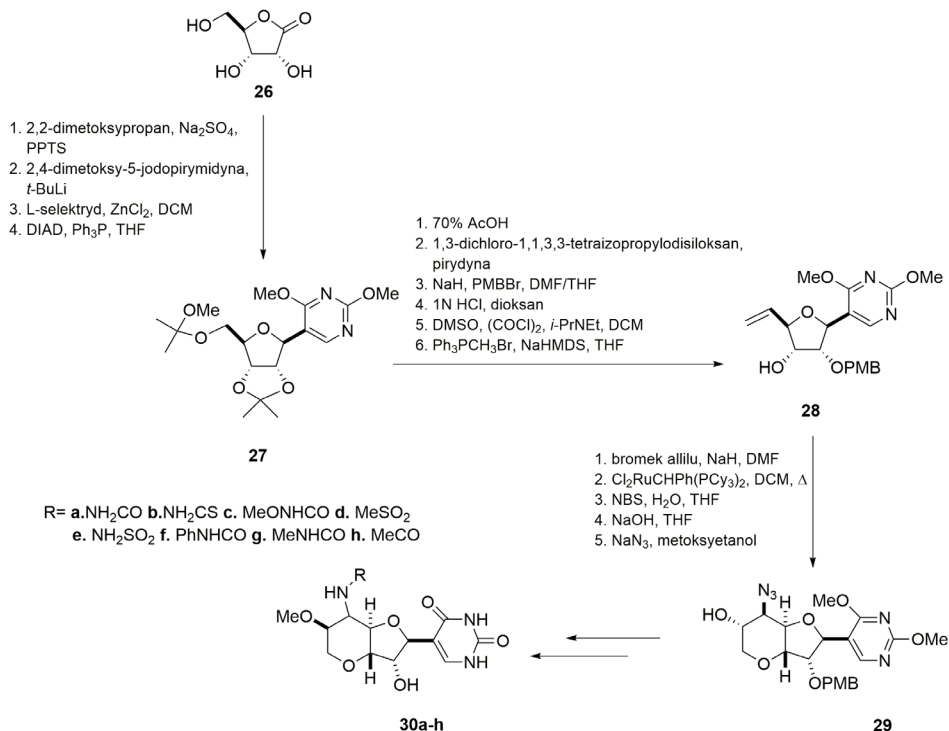
chloru przy C2, C6 i C7 (Schemat 5). Otrzymane analogi C-nukleozydów **25** wykazywały aktywność w stosunku do wirusa HCMV ($IC_{50} = 30 \mu M$) [28].

Usztywnienie konformacyjne pierścienia furanozowego można uzyskać poprzez włączenie go w układ bicykliczny, w którym do skondensowanego pierścienia przyłączone są dodatkowe funkcje hydroksylowe lub aminowe. Przykładami takich bicyklicznych C-nukleozydów są ezomycyny (Rys. 4) [29] oraz malajamycyna A (ang. *malayamycin A*) **30a**, które wykazują działanie przeciwgrzybiczne [30].



Rysunek 4. Struktury ezomycyn A₂, B₂ i D₂
Figure 4. Structures of ezomycin A₂, B₂ and D₂

W syntezie układu perhydrofupiranowego w związku **30a** wykorzystano D-rybonolakton **26**, który przekształcono w zabezpieczoną pochodną β -pseudourydyny **27**, a następnie w serii standardowych reakcji w olefinę **28**. Bicykliczną pochodną tetrahydrofupiranozy **29** otrzymano ze związku **28** wykorzystując reakcję metatezy Grubbsa, a następnie syntetyzując bromohydrynę i epitenek, z którego powstał azydoalkohol **29** przekształcony w malajamycynę A **30a** oraz jej analogi **30b-h** [30, 31].



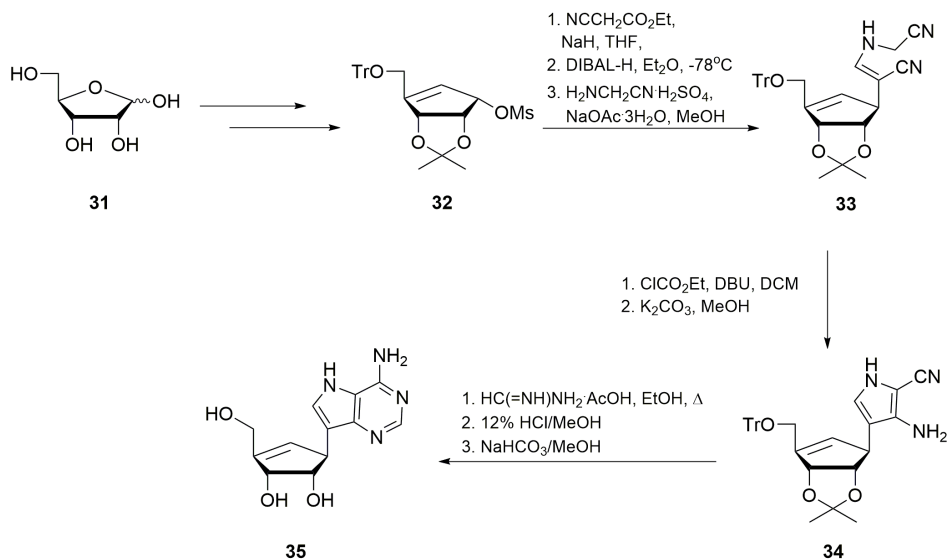
Schemat 6. Synteza malajamycyny A i jej analogów
 Scheme 6. Synthesis of malayamycin A and its analogues

2. KARBOCYKLICZNE C-NUKLEOZYDY

Aristeromycyna wyizolowana z *Streptomyces citricolor* [32] oraz neplanocyna wyizolowana z *Ampullariella regularis* [33] należą do naturalnie występujących karbocyklicznych *N*-nukleozydów. Wykazują aktywność przeciwwirusową i przeciwnowotworową. W ich strukturze w miejscu pierścienia furanozowego znajduje się podstawiony pierścień cyklopentanowy. Poszukując biologicznie aktywnych karbocyklicznych *N*-nukleozydów zsyntetyzowano wiele związków. Spośród nich abakawir stosowany jest obecnie w leczeniu HIV, a entekawir i lobukawir znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) [34]. Odkrycie aktywnych substancji w tej grupie związków stało się inspiracją do syntezy karbocyklicznych analogów *C*-nukleozydów.

W syntezie purynowych, jak również pirymidynowych karbocyklicznych *C*-nukleozydów wykorzystano mesylan **32**, który łatwo można otrzymać z *D*-rybozy **31** [34, 35]. Związek **32** poddano kolejno reakcji substytucji nukleofilowej, selektywnej redukcji grupy estrowej, a następnie reakcji kondensacji uzyskując produkt **33**, który przekształcono w pochodną pirolu **34**. Kondensacja pochodnej **34** z octanem

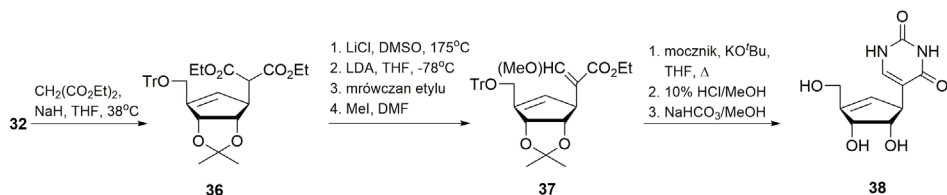
formamidyny, a następnie hydroliza grup ochronnych doprowadziła do uzyskania 9-deazaneplanocyny **35** (Schemat 7) [34].



Schemat 7. Synteza karbocyklicznego analogu C-nukleozydu **35**

Scheme 7. Synthesis of carbocyclic analogue of C-nucleoside **35**

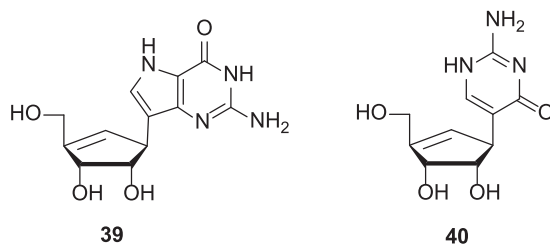
Mesylnan **32** wykorzystano również w syntezie karbocyklicznego analogu pseudourydyny (Schemat 8). W reakcji z solą sodową malonianu powstał związek **36**, który został poddany dalszym przekształceniom do pochodnej **37**. W wyniku kondensacji związku **37** z mocznikiem, a następnie hydrolizy uzyskano analog pseudourydyny **38**.



Schemat 8. Synteza karbocyklicznego analogu pseudourydyny **38**

Scheme 8. Synthesis of carbocyclic analogue of pseudouridine **38**

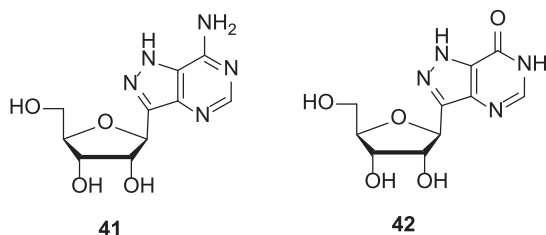
Syntezy karbocyklicznej 9-deazaguanozyny **39** i izocytozyny **40** (Rys. 5) również opierały się na serii przekształceń z wykorzystaniem mesylowej pochodnej **30** [34].



Rysunek 5. Struktury karbocyklicznej 9-deazaguanozyny **39** i izocytozyny **40**
 Figure 5. Structures of carbocyclic 9-deazaguanosine **39** and isocytosine **40**

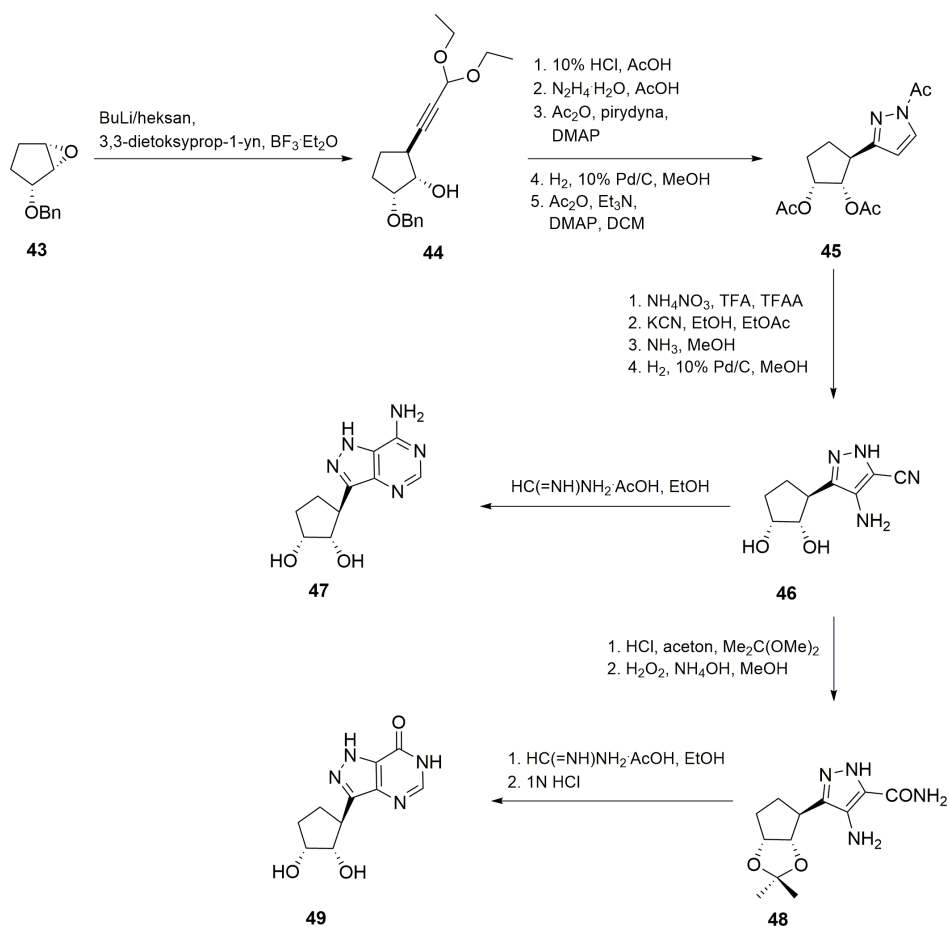
Została oceniona aktywność przeciwwirusowa karbocyklicznych analogów **35** oraz **38-40**. 9-Deazaneplanocyna **35** wykazuje aktywność w stosunku do wirusa HIV-1 ($EC_{50} = 2,0 \mu\text{M}$), natomiast karbocykliczna pseudourydyna **38** oraz karbocykliczna 9-deazaguanozyna **39** wykazują aktywność w stosunku do wirusa Punta Toro ($EC_{50} = 65 \mu\text{M}$, $EC_{50} = 2,5 \mu\text{M}$) [34, 36].

Naturalnie występujące antybiotyki formycyna A [7-amino-3-(β -D-rybofuranozyl)pirazolo[4,3-*d*]pirymidyna, FA] **41** – izoster adenozyne i jej metabolit formycyna B [3-(β -D-rybofuranozyl)pirazolo[4,3-*d*]pirymidyn-7-on, FB] **42** – izoster inozyny (Rys. 6), zostały wydzielone z promieniowca *Nocardia interforma* [37, 38].



Rysunek 6. Struktura formycyn A i B
 Figure 6. Structures of formycin A and B

Zarówno FA **41** jak i FB **42** wykazują aktywność przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową, a także przeciw pasożytniczą. Ustalono, że związki te są silnymi inhibitorami fosforylasy nukleotydów purynowych [39, 40]. Aktywność biologiczna tych związków zainspirowała Schnellera do syntezy karbocyklicznych analogów formycyn. W wyniku otwarcia pierścienia oksiranowego w **43** za pomocą soli litowej 3,3-dietoksy-prop-1-ynu utworzył się związek **44**. W kolejnych etapach uzyskano pochodną pirazolu **45**, którą sfunkcjonalizowano do związku **46**. W ostatnim etapie w reakcji z octanem formamidyny uzyskano karbocykliczny analog formycyny A **47**. Przekształcenie związku **46** w karbocykliczny analog formycyny B **49** wymagało zabezpieczenia grup hydroksylowych, przeprowadzenia reakcji hydratacji oraz cyklizacji, a w końcowym etapie hydrolizy grup ochronnych. Otrzymane karbocykliczne analogi formycyn **47** i **49** okazały się nieaktywne w stosunku do badanych wirusów DNA i RNA [41].



Schemat 9. Synteza karbocyklicznych analogów formycyny 47 i 49

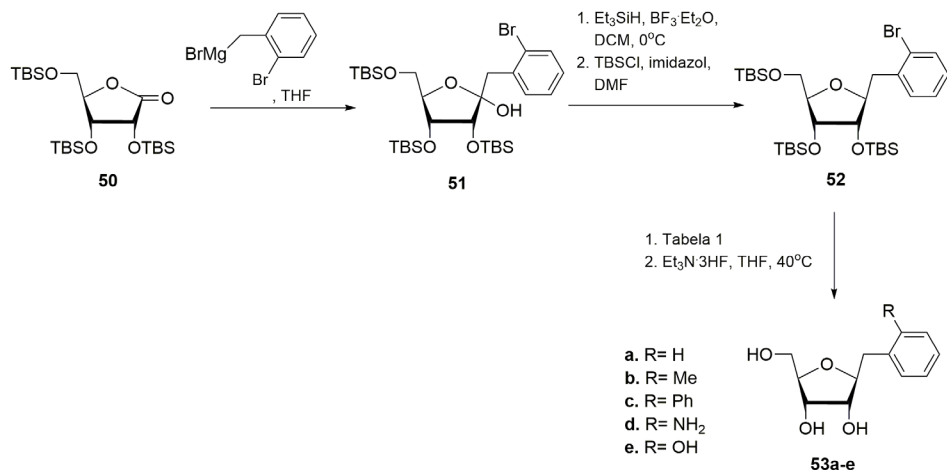
Scheme 9. Synthesis of carbocyclic analogues of formycin 47 and 49

3. HOMO-C-NUKLEOZYDY

W strukturze homo-C-nukleozydów pomiędzy nukleozasadą a pierścieniem cukrowym albo jego mimetykiem znajduje się mostek metylenowy. W porównaniu z naturalnymi nukleozydami wykazują one większą odporność na hydrolytyczne działanie enzymów. Homo-C-nukleozydy wykazują znaczącą aktywność biologiczną i dlatego są potencjalnymi chemoterapeutykami [42].

Hocek opisał syntezę homo-C-nukleozydów 53 zawierających przy C1' ugrupowanie benzytowe wykorzystującą addycję odczynnika Grignarda do laktonu 50, w wyniku której powstał hemiketal 51. Redukcja grupy 1'-OH doprowadziła do związku 52, który w celu wprowadzenia odpowiednich podstawników do pierście-

nia benzenowego poddano albo uwodornieniu, albo sprzęganiu Suzuki-Miyaura lub Hartwiga-Buchwalda, albo reakcji hydroksylowania. Otrzymano serię homo-*C*-nukleozydów **53a-e** z odbezpieczonymi grupami hydroksylowymi (Schemat 10). Związki **53a-e** nie wykazywały znaczącej aktywności w inhibicji izomerazy PriA z *Mycobacterium tuberculosis* [43].



Schemat 10. Synteza analogów homo-*C*-nukleozydów **53a-e**

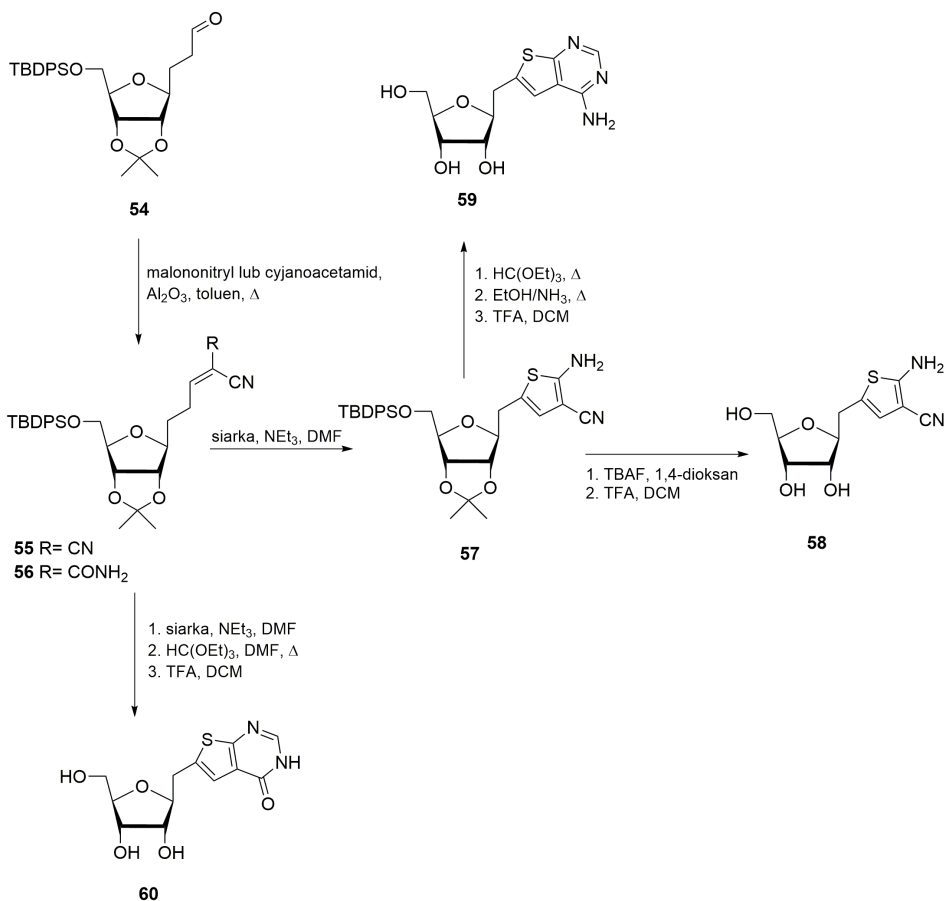
Scheme 10. Synthesis of analogues of homo-*C*-nucleosides **53a-e**

Tabela 1.

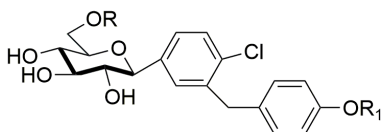
Table 1.

Związek	Reagent	Katalizator	Ligand/zasada	Rozpuszczalnik
53a	H_2	Pd/C	Et_3N	$\text{EtOH/THF/H}_2\text{O}$
53b	Me_3Al	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	–	THF
53c	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	Toluen
53d	$\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$	Pd_2dba_3	CyJohnPhos	THF/toluen
53e	KOH	Pd_2dba_3	<i>t</i> -ButylXPhos	Dioksan/ H_2O

Vogel opisał syntezę tienopirymidynowych analogów homo-*C*-nukleozydów **58-60**, w której użyto 2-formyloetylową pochodną *D*-rybozy **54** otrzymaną z β -allilo-*C*-glikozydu *D*-rybozy według procedury opisanej w literaturze [44, 45]. W wyniku kondensacji Knoevenagla aldehydu **54** z malononitrylem albo cyjanoacetamidem otrzymano związki **55** i **56**, które w standardowych sekwencjach reakcji zostały przekształcone w homo-*C*-nukleozydy **58-60** (Schemat 11) [46].

Schemat 11. Synteza analogów homo-C-nukleozydów **58-60**Scheme 11. Synthesis of analogues of homo-C-nucleosides **58-60**

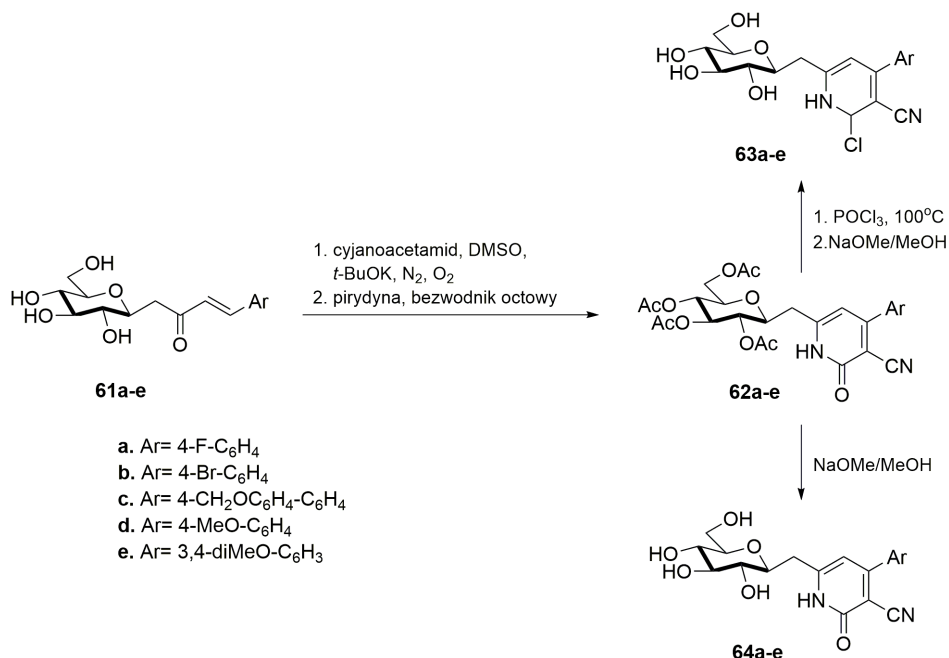
Tripathi opisał syntezę piranozylowych homo-C-nukleozydów i wykazał ich działanie przeciwcukrzycowe. Związki te zostały zaprojektowane jako analogi znanych i stosowanych w leczeniu arylo-C-glikozydów, które są inhibitorami białka odpowiedzialnego za transport glukozy przez błonę komórkową, tzw. kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (Rys. 7).



Depagliflozin R= H, R₁= Et
 Sergliflozin R= COOEt, R₁= CH₃
 LX-4211 R= CH₃, R₁= Et

Rysunek 7. Arylo C-glikozydy stosowane w leczeniu
Figure 7. Clinically used aryl C-glycosides

W wyniku addycji Michaela cyanoacetamidu do otrzymanych z *D*-glukozy substratów **61a-e** [47–50], a następnie cyklizacji i aromatyzacji otrzymano pochodne pirydonu **62a-e**, które w końcowym etapie przekształcono w związki **63a-e**, a także pochodne **64a-e**. Związki **64a-e** wykazywały zdolność hamowania aktywności α -glukozydazy, glukozo-6-fosfatazy oraz fosforylasy glikogenu [51].



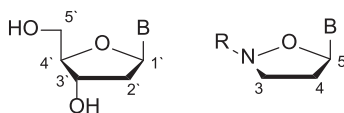
Schemat 12. Synteza analogów homo-*C*-nukleozydów **63a-e** i **64a-e**

Scheme 12. Synthesis of analogues of homo-*C*-nucleosides **63a-e** and **64a-e**

4. HETEROCYKLIczne C-NUKLEOZYDY

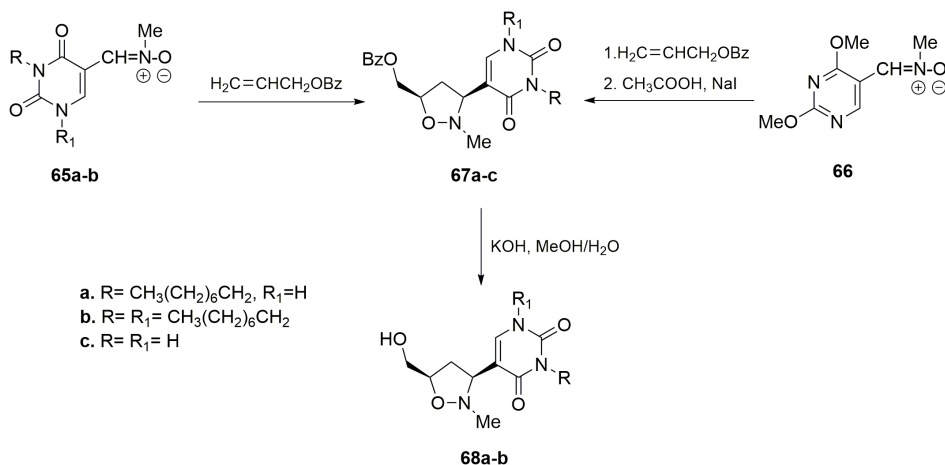
Poszukując aktywnych biologicznie *C*-nukleozydów, a także próbując poprawić parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne już stosowanych leków pierścieni furanozowy zastąpiono innymi układami heterocyklicznymi. W roku 1992 Tronchet wystąpił z pomysłem zastąpienia pierścienia cukrowego izoksazolidynowym [52].

W pierścieniu furanozowym praktycznie nie jest możliwa epimeryzacja na atomie C4', natomiast w pierścieniu izoksazolidynowym w tej samej pozycji znajduje się atom azotu, na którym z łatwością zachodzi inwersja konfiguracji (Rys. 8).



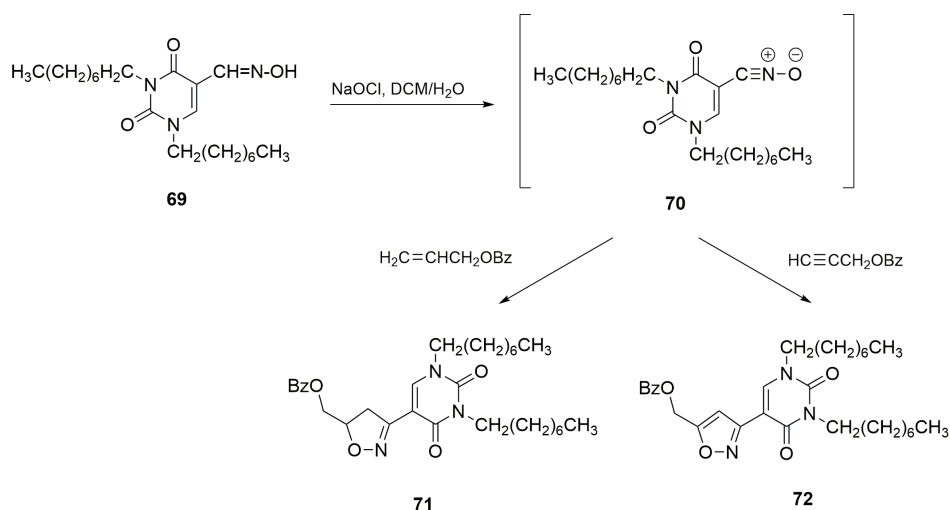
Rysunek 8. Porównanie struktury naturalnego nukleozydu i izoksazolidynowego analogu
Figure 8. A comparison of structure of a natural nucleoside and an isoxazolidine analogue

Izoksazolidynowe analogi pseudourydyny **68a-b** otrzymano w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów, pochodnych podstawionych uracyli **65a-b** lub 5-formylo-2,4-dimetoksypirymidyny **66**, z benzoesanem allilu, a następnie hydrolizy powstałych benzoesanów **67a-c**. Warto odnotować, że w reakcjach cykloaddycji tworzyły się mieszaniny diastereoizomerycznych izoksazolidyn z przewagą izomerów *cis*-**67a-c** [53].



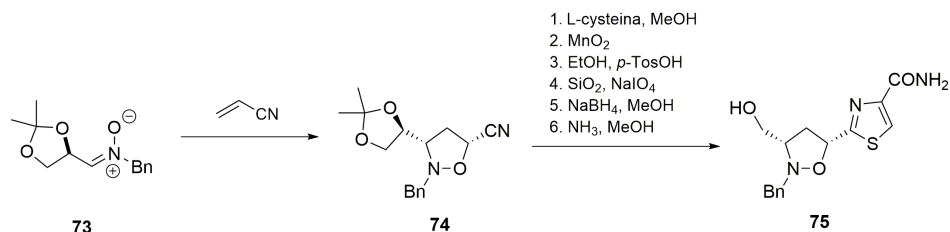
Schemat 13. Synteza izoksazolidynowych analogów pseudourydyny **68a-b**
Scheme 13. Synthesis of isoxazolidine analogues of pseudouridine **68a-b**

Ten sam zespół otrzymał izoksazolinowe **71** i izoksazolowe **72** analogi pseudourydyny w reakcji tlenku nitrylu **70**, generowanego *in situ* z oksymu **69**, z benzoesanem allilu lub benzoesanem propargilu (Schemat 14) [53].



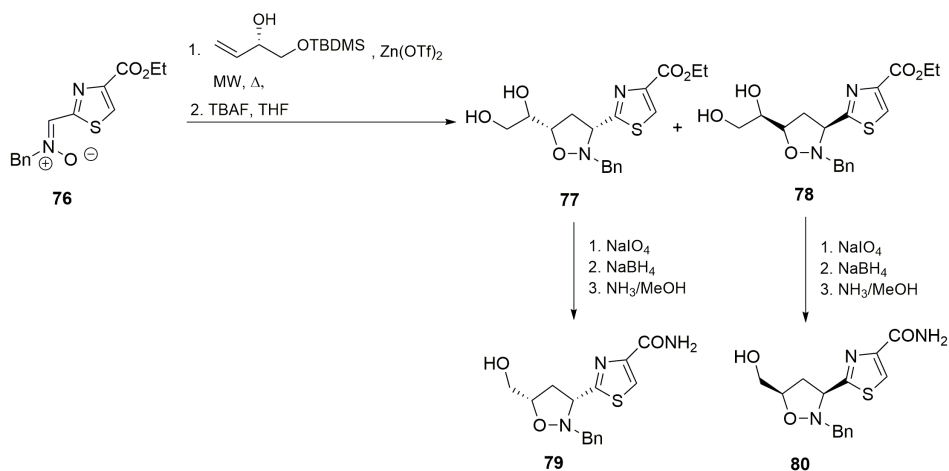
Schemat 14. Synteza izoksazolinowych **71** i izoksazolowych **72** analogów pseudourydyny
 Scheme 14. Synthesis of isoxazoline **71** and isoxazole **72** analogues of pseudouridine

Izoksazolidynowe analogi tiazofuryny **75** otrzymano w reakcji nitronu **73** i akrylonitrylu (Schemat 15). Spośród czterech izomerów udało się wyodrębnić główny enancjomer (*3S,5R*)-**74**, który poddano reakcji z L-cysteiną w celu utworzenia pierścienia tiazolowego, a następnie w wyniku hydrolyzy, utleniania i redukcji przekształcono w pochodną **75** [54].

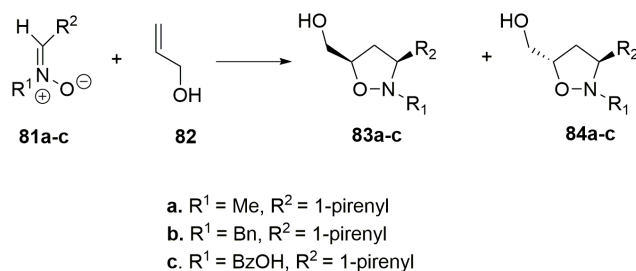


Schemat 15. Synteza izoksazolidynowych analogów tiazofuryny **75**
 Scheme 15. Synthesis of isoxazolidine analogues of thiazofurin **75**

Regioizomer tiazofuryny zawierający pierścień tiazolowy przy C3 został otrzymany w wyniku reakcji nitronu **76** z siliową pochodną (*S*)-but-3-en-1,2-diolu w obecności triflaktu cynku jako katalizatora. Otrzymano mieszaninę czterech izomerów, spośród których dwa, (*3R,5S*)-**77** oraz (*3S,5R*)-**78**, zostały później przekształcone w analogi tiazofuryny (*3R,5S*)-**79** i (*3S,5R*)-**80** (Schemat 16) [55].

Schemat 16. Synteza izoksazolidynowych analogów tiazofuriny **79** i **80**Scheme 16. Synthesis of isoxazolidine analogs of thiazofurine **79** and **80**

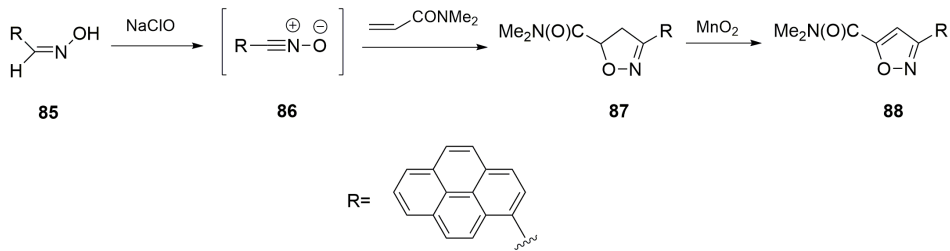
Na uwagę zasługują analogi C-nukleozydów **83a-c** oraz **84a-c** jako potencjalne interkalatory. W związkach tych przy C-3 pierścienia izoksazolidynowego znajduje się układ pirenu, natomiast przy C5 pierścienia izoksazolidynowego jest grupa hydroksymetylowa. W wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów **81a-c** i alkoholu allilowego **82** utworzyła się mieszanina izomerów *cis*-**83a-c** oraz *trans*-**84a-c** z przewagą izomeru *cis* (Schemat 17). Otrzymane związki wykazywały wysoką cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do badanych linii komórek nowotworowych białaczki (MOLT-3, THP-1) i chłoniaka (U-937) [56–58].



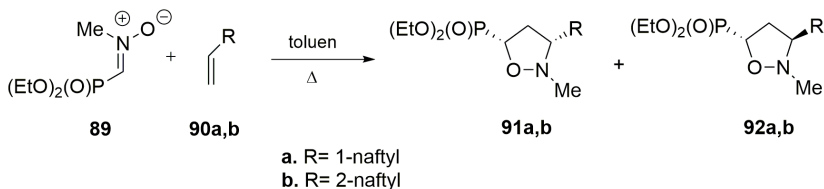
Schemat 17. Synteza izoksazolidynowych analogów C-nukleozydów zawierających układ pirenu

Scheme 17. Synthesis of isoxazolidine analogs of C-nucleoside containing a pyrene skeleton

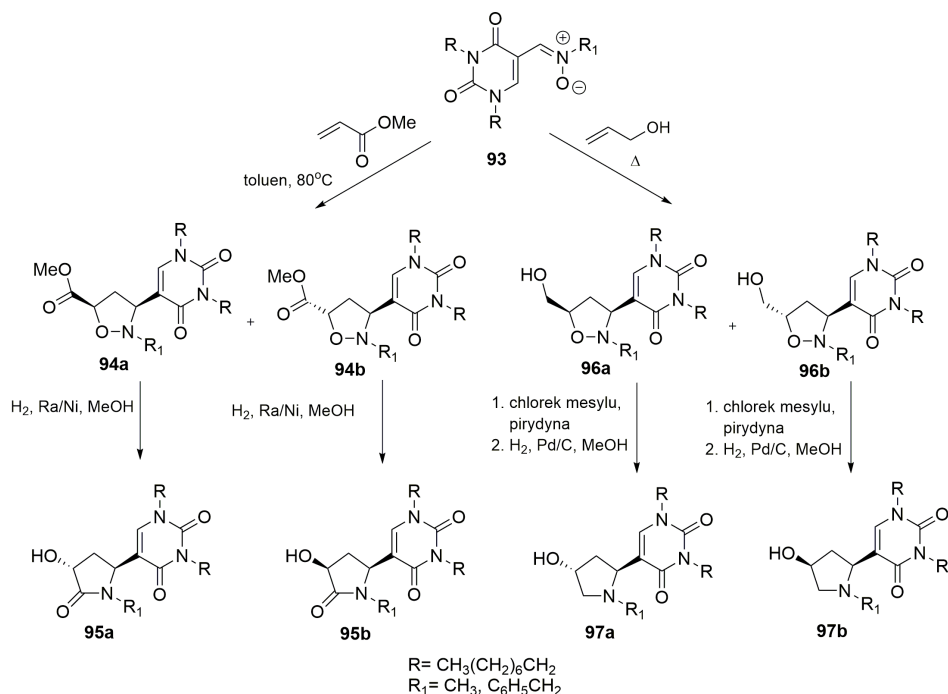
Znane są również izoksazolinowe **87** i izoksazolowe **88** analogi C-nukleozydów zawierające układ pirenu. *N*-Tlenek **86**, generowany *in situ* z oksymu **85**, poddano reakcji z *N,N*-dimetyloakrylamidem otrzymując cykloaddukty **87**, które utleniono do izoksazolowych pochodnych **88** (Schemat 18) [59].

Schemat 18. Synteza izoksazolinowych i izoksazolowych analogów C-nukleozydów **87** oraz **88**Scheme 18. Synthesis of isoxazoline and isoxazole analogues of C-nucleosides **87** and **88**

W wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-metylo-*C*-dietoksyfosforylonitronu **89** z odpowiednimi winyloarylamy **90a,b** (Schemat 19) otrzymano izoksazolidynowe analogi C-nukleotydy **91a,b** oraz **92a,b** zawierające ugrupowania 1- albo 2-naftyłowe przy C5, które wykazywały aktywność cytotoxyczną w stosunku do linii komórkowych raka szyjki macicy (HeLa), a także ludzkiej przewlekłej białaczki szpikowej (K562) [60].

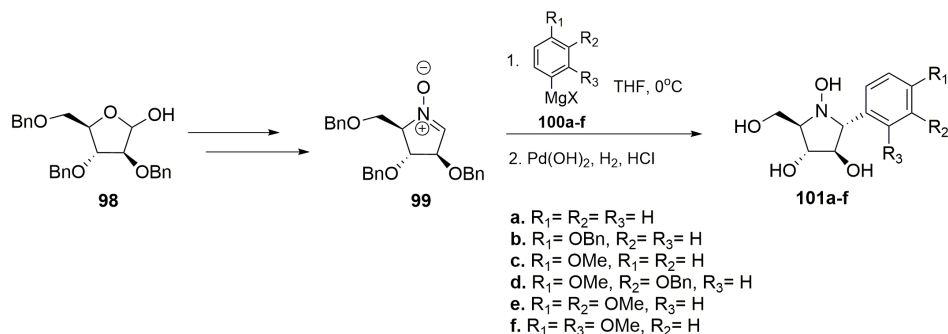
Schemat 19. Synteza izoksazolidynowych analogów C-nukleozydów **91a,b** oraz **92a,b**Scheme 19. Synthesis of isoxazolidine analogues of C-nucleoside **91a,b** and **92a,b**

Opisano także syntezę pirolidynowych analogów pseudourydyny **95a,b** oraz **97a,b**. Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronu **93** otrzymanego z podstawionych uracyli z alkoholem allilowym lub akrylanem metyłu, a następnie katalityczne uwodornienie doprowadziło do otrzymania izomerycznych produktów **95a,b** oraz **97a,b** [61].



Schemat 20. Synteza pirolidynowych analogów C-nukleozydów **95a,b** oraz **97a,b**
 Scheme 20. Synthesis of pyrrolidine analogues of C-nucleoside **95a,b** and **97a,b**

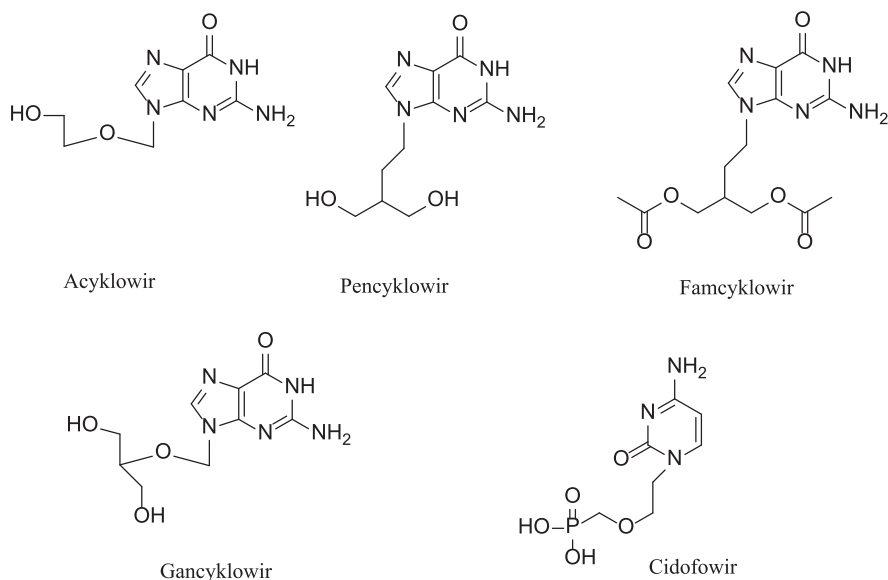
Tsou opisał syntezę polihydroksylowych pochodnych 2-arylo-pirolidyn **101a-f** wychodząc z cyklicznego nitronu **99** otrzymanego z 2,3,5-tri-*O*-benzylo-*D*-arabino-furanozy **98**. Nitron **99** poddano reakcji addycji nukleofilowej z odczynnikami Grignarda **100a-f**, a następnie wodorolizie, co doprowadziło do otrzymania pirolidynowych analogów C-nukleozydów z odbezpieczonymi grupami hydroksyloowymi **101a-f**. Związki **101a-f** wykazywały aktywność hamującą działanie α -glukozydazy, β -glukozydazy oraz β -mannozydazy [62].



Schemat 21. Synteza pirolidynowych analogów C-nukleozydów **101a-f**
 Scheme 21. Synthesis of pyrrolidine analogues of C-nucleoside **101a-f**

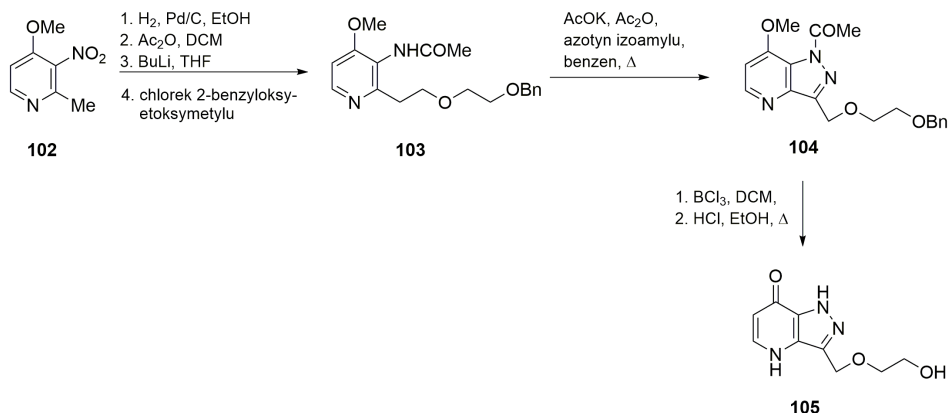
5. ACYKLICZNE C-NUKLEOZYDY

W ostatnich latach gwałtownie wzrosło zainteresowanie właściwościami i syntezą analogów acyklicznych nukleozydów przede wszystkim ze względu na ich udokumentowaną aktywność przeciwwirusową. Fragment acykliczny nukleozydów najczęściej zawiera atom tlenu naśladujący tlen pierścienia furanozowego oraz terminalną grupę hydroksylową. Do najbardziej znanych acyklicznych nukleozydów należą acyklowir (Zovirax), który jest lekiem stosowanym przeciwko wirusom opryszczki. Podobne działanie wykazuje również pencyklowir i famcyklowir. Gancyklowir, oprócz aktywności w stosunku do wirusa opryszczki i półpaśca, wykazuje także aktywność w stosunku do wirusa HCMV oraz cidofowir (HPMPC, Vistide) charakteryzujący się znaczną aktywnością w stosunku do wirusa HCMV i ospy wietrznej (Rys. 9) [63, 64].

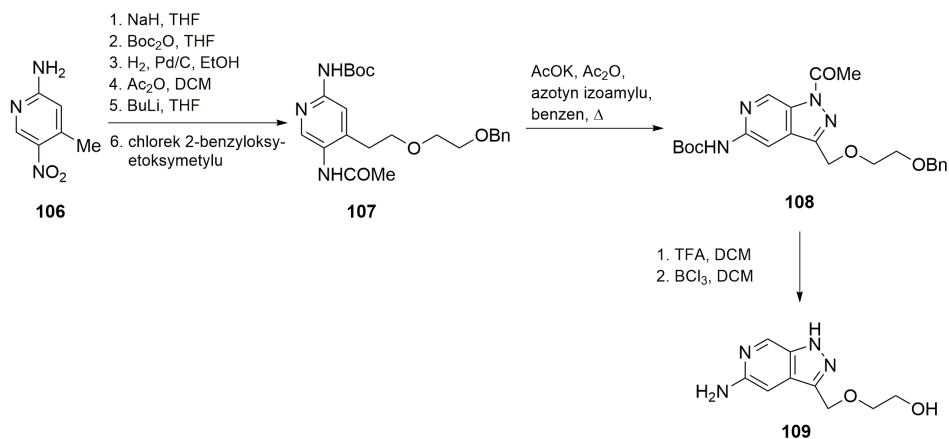


Rysunek 9. Przykłady acyklicznych analogów *N*-nukleozydów
 Figure 9. Examples of acyclic analogues of *N*-nucleosides

Podjęte zostały także zakończone powodzeniem próby otrzymania acyklicznych analogów *C*-nukleozydów zawierających szkielet 8-aza-1,9-dideazapuryny oraz 8-aza-3,9-dideazapuryny. 4-Metoksy-2-metylo-3-nitropyrydynę **102** przekształcono w pochodną pirydyny **103** zawierającą przy C3 ugrupowanie 2-(2-benzylloksyetylo)etylowe oraz grupę amidową przy C4, z której powstała pirazolo[4,3-*b*]pirydyna **104**, a po usunięciu grup ochronnych, acykliczny analog *C*-nukleozydu **105** [65].

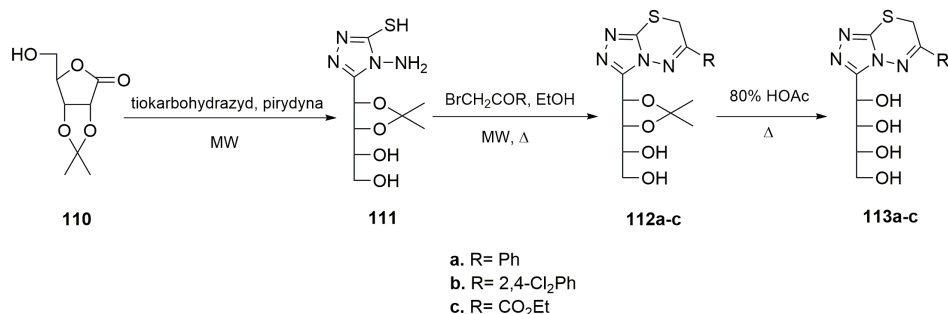
Schemat 22. Synteza acyklicznego analogu C-nukleozydu **105**Scheme 22. Synthesis of acyclic analogue of C-nucleoside **105**

Z γ -pikoliny **106** w łatwy sposób otrzymano pochodną **107**, której cyklizacja do pierścienia pirazolowego prowadziła do związku **108**. W końcowym etapie przy użyciu kwasu trifluorooctowego, a następnie chlorku boru(III) otrzymano acykliczny C-nukleozyd zawierający szkielet 8-aza-3,9-dideazapuryny **109**. Związki **105** oraz **109** nie wykazywały aktywności przeciwwirusowej wobec szerokiej gamy RNA i DNA wirusów, natomiast związek **105** wykazywał aktywność antyproliferacyjną wobec wybranych linii komórkowych [65].

Schemat 23. Synteza acyklicznego analogu C-nukleozydu **109**Scheme 23. Synthesis of acyclic analogue of C-nucleoside **109**

W 2008 roku Masoudi opisał syntezę pochodnych [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazyn **112a-c** i **113a-c**, jako acyklicznych analogów C-nukleozydów o aktywności przeciwwirusowej. W wyniku otwarcia pierścienia γ -laktonowego w związku **110** w reakcji z tiokarbonylhydrazidem w pirydynie otrzymano pochodną 4-amino-

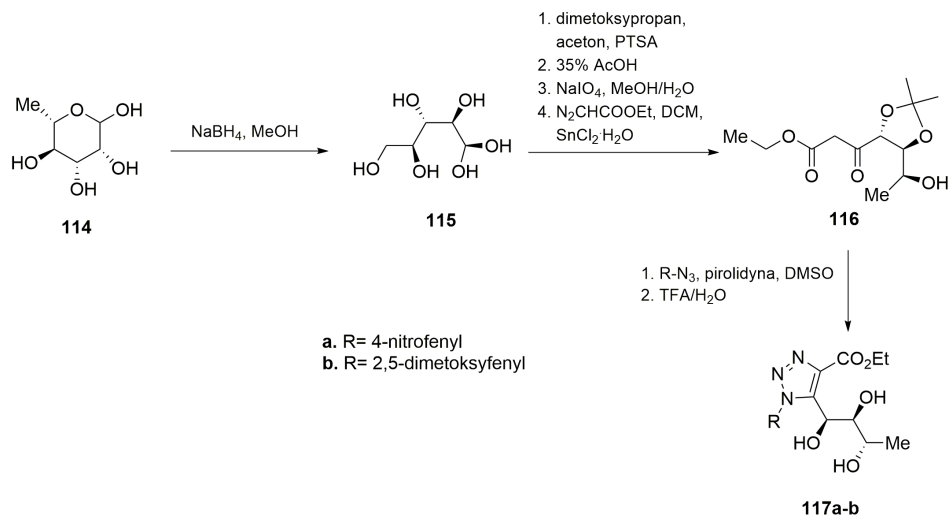
4*H*-1,2,4-triazolo-3-tiolu **111**, z której po alkilowaniu odpowiednim bromoketone*m* i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji otrzymano związki **112a-c**, a po usunięciu grupy ochronnej przekształcono w **113a-c**. Spośród przebadanych, pochodna **113a** wykazywała aktywność hamującą namnażanie wirusa HIV-2 [66].



Schemat 24. Synteza acyklicznych analogów C-nukleozydów **113a-c**

Scheme 24. Synthesis of acyclic analogues of C-nucleosides **113a-c**

W roku 2014 Kantevari opisał syntezę acyklicznych C-nukleozydów z ugrupowaniem 1,2,3-triazolu w miejscu nukleozasady. Handlowo dostępną L-ramnozę **114** zredukowano do L-ramnitolu **115**, który został przekształcony do produktu pośredniego **116**. Z β-ketoestru **116** w reakcji dipolarnej cykloaddycji [3+2] z wybranymi azydami w obecności piperolidyny, a następnie po usunięciu grupy ochronnej otrzymano acykliczne C-nukleozydy **117a-b**, które okazały się inhibitorami kotransporterów glukozy 1 i 2 zależnych od jonów sodowych [67].



Schemat 25. Synteza acyklicznych C-nukleozydów **117a-b**

Scheme 25. Synthesis of acyclic C-nucleosides **117a-b**

PODSUMOWANIE

Ważnym kierunkiem badań w chemii medycznej są prace nad syntezą i oceną aktywności biologicznej modyfikowanych analogów nukleozydów i nukleotydów. W przypadku C-nukleozydów motywacją do prowadzenia takich badań jest udokumentowana silna aktywność biologiczna przedstawicieli tej klasy występujących w przyrodzie, np. szowdomycyna **5** czy formycyny A **41** i B **42**. Ponadto brak wiązania *N*-glikozydowego powoduje zwiększenie odporności C-nukleozydów na enzymatyczną hydrolizę.

W tym artykule przedstawiono wybrane metody syntezy analogów C-nukleozydów analizując wiele ciekawych i inspirujących strategii syntez, które uwzględniają najnowsze osiągnięcia. Podstawowe strategie wykorzystują utworzenie w pierwszej kolejności wiązania pomiędzy anomerycznym atomem węgla pierścienia (pseudo) cukrowego a atomem węgla modyfikowanej zasady, a rzadziej sięga się po syntezę polegającą na konstrukcji *de novo* pierścienia heterocyklicznego pełniącego rolę nukleozasady. Otrzymano wiele nowych związków o złożonej strukturze odkrywając wśród nich kilka o istotnej terapeutycznie aktywności przeciwwirusowej i cytotatycznej.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną serdecznie podziękować Panu prof. dr hab. Andrzejowi E. Wróblewskiemu za bezcenną pomoc i udzielone wskazówki. Praca realizowana w ramach badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (502-34-029).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C. Simons, *Nucleoside Mimetics. Their Chemistry and Biological Properties*, Gordon and Science Publisher, Amsterdam 2001.
- [2] L. Agrofolio, S.R. Challand, *Acyclic, Carbocyclic L-Nucleosides*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht 1998.
- [3] J. Štambaský, P. Kočovský, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 6729.
- [4] E. De Clercq, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, **33**, 307.
- [5] G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3337.
- [6] T. Cihlar, A.S. Ray, *Antiviral Res.*, 2010, **85**, 39.
- [7] A. Holy, *Curr. Pharm. Des.*, 2003, **9**, 2507.
- [8] E.J. De Clerq, *J. Clin. Virol.*, 2004, **30**, 115.
- [9] B.K. Chun, G.Y. Song, Ch.K. Chu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4852.
- [10] A. Durairaj, P.A. Limbach, *Anal. Chim. Acta*, 2008, **623**, 117.
- [11] K.W. Wellington, S.A. Benner, *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids*, 2006, **25**, 1309.
- [12] B.A. Schweitzer, E.T. Kool, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7238.
- [13] E.T. Kool, H.O. Sintim, *Chem. Commun.*, 2006, 3665.

- [14] J.K. Jarchow-Choy, E. Sjuvarsson, H.O. Sintim, S. Eriksson, E.T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5488.
- [15] H.O. Sintim, E.T. Kool, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, **45**, 1974.
- [16] H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, *The Journal of Antibiotics, Ser. A*, 1964, **17**, 148.
- [17] S. Roy-Burman, P. Roy-Burman, D.W. Visser, *Cancer Res.*, 1968, **28**, 1605.
- [18] L. Kalvoda, Farkaš, J. Šorm, *F. Tetrahedron Lett.*, 1970, **26**, 2297.
- [19] K.S. Ramasamy, R. Bandaru, D. Averett, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5849
- [20] M. Štefko, R. Pohl, M. Hocek, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4471.
- [21] B.M. Goldstein, J.E. Bell, V.E. Marquez, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1123.
- [22] M. Popsavin, S. Spaić, M. Svirčev, V. Kojić, G. Bogdanović, V. Popsavin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **22**, 6700.
- [23] R.R. Midtkandal, P. Redpath, S.A.J. Trammell, S.J.F. Macdonald, Ch. Brenner, M.E. Migaude, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5204.
- [24] S.E. Metobo, J. Xu, O.L. Saunders, T. Butler, E. Aktoudianakis, A. Cho, Ch.U. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 484.
- [25] A. Cho, O.L. Saunders, T. Butler, L. Zhang, J. Xu, J.E. Vela, J.Y. Feng, A.S. Ray, Ch.U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2705.
- [26] J.J. Chen, Y. Wei, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2449.
- [27] L.B. Townsend, R.V. Devivar, S.R. Turk, M.R. Nassiri, J.C. Drach, *J. Med. Chem.*, 1996, **38**, 4098.
- [28] J.J. Chen, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4170.
- [29] K. Sakata, A. Sakurai, S. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **37**, 3191.
- [30] S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. Huang, J. Pierrona, O. Loiseleur, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 5201.
- [31] S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. Huang, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4277.
- [32] T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi, K. Mizuno, *J. Antibiot.*, 1968, **21**, 255.
- [33] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sodate, M. Hayashi M. Otani, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 359.
- [34] J.R. Rao, R.F. Schinazi, Ch.K. Chu, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 839.
- [35] J.H. Cho, D.L. Bernard, R.W. Sidwell, E.R. Kern, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 1140.
- [36] B.K. Chun, G.Y. Song, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4852.
- [37] T. Sawa, Y. Fukagawa, I. Homma, T. Wakashiro, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiotics*, 1968, **21**, 334.
- [38] J. Wierzchowski, J. Kuśmierok, J. Giziewicz, D. Salvi, D. Shugar, *Acta Biochim. Pol.*, 1980, **27**, 35.
- [39] J. Zhou, M. Yang, S.W. Schneller, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 8233.
- [40] M. Lachlan, B.J. Sperry, *J. Nat. Prod.* 2013, **76**, 794.
- [41] J. Zhou, M. Yang, A. Akdag, S.W. Schneller, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 7009.
- [42] K. Heraguchi, M.O. Delaney, C.J. Wiederholt, A. Sambandan, M. Hantosi, M.M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3263.
- [43] T. Kubelka, L. Slavětinská, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 4969.
- [44] H.O. Martinez, H. Reinke, D. Michalik, C. Vogel, *Synthesis*, 2009, **11**, 1834.
- [45] H. Waechter, D. Pena Fuentes, D. Michalik, M. Koeckerling, A. Villinger, U. Kragl, Q.A. Cedeno, C. Vogel, *Synthesis*, 2011, **19**, 3099.
- [46] H. Waechter, D.P. Fuentes, J.A. Quincoces Suarez, D. Michalik, A. Villinger, U. Kragl, C. Vogel, *Arkivoc*, 2012, **iii**, 110.
- [47] S.S. Bisht, S. Fatima, A.K. Tamrakar, N. Rahuja, N. Jaswal, A.K. Srivastava, R.P. Tripathi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 2699.
- [48] S.S. Bisht, J. Pandey, A. Sharma, R.P. Tripathi, *Carbohydr. Res.*, 2008, **343**, 1399.
- [49] M. Misra, R. Sharma, R. Kant, P.R. Maulik, R.P. Tripathi, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 740.
- [50] F. Rodrigues, Y. Canac, A. Lubineau, *Chem. Commun.*, 2000, 2049.

- [51] S.S. Bisht, N. Jaiswal, A. Sharma, S. Fatima, R. Sharma, N. Rahuja, A.K. Srivastava, V. Bajpai, B. Kumar, R.P. Tripathi, *Carbohydr. Res.*, 2011, **346**, 1191.
- [52] J.M.J. Tronchet, M. Iznaden, F. Barbalat-Rey, H. Dhimane, A. Ricca, J. Balzarini, E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, **27**, 555.
- [53] E. Coutouli-Argyropoulou, P. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1494.
- [54] P. Merino, T. Tejero, F.J. Unzurrunzaga, S. Franco, U. Chiacchio, M.G. Saita, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3865.
- [55] U. Chiacchio, A. Rescifina, M.G. Saita, D. Iannazzo, G. Romeo, J.A. Mates, T. Tejero, P. Merino, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 8991.
- [56] A. Rescifina, M.A. Chiacchio, A. Corsaro, E. De Clercq, D. Iannazzo, A. Mastino, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, V. Valveri, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 709.
- [57] A. Rescifina, U. Chiacchio, A. Piperno, S. Sortino, *New J. Chem.*, 2006, **30**, 554.
- [58] A. Rescifina, Ch. Zagni, G. Romeo, S. Sortino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 4978.
- [59] A. Rescifina, M.G. Varrica, C. Carnovale, G. Romeo, U. Chiacchio, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **51**, 163.
- [60] D.G. Piotrowska, M. Cieślak, K. Królewska, A.E. Wróblewski, *Arch. Pharm. Life Sci.*, 2011, **11**, 301.
- [61] E. Coutouli-Argyropoulou, S. Trakossas, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1915.
- [62] E.-L. Tsou, S.-Y. Chen, M.-H. Yang, S.-Ch. Wang, T.- R.R. Cheng, W.-Ch. Cheng, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 10198.
- [63] E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 1438.
- [64] E. De Clercq, *Med. Res. Rev.*, 2013, **33**, 1278.
- [65] N. Lougiakis, P. Marakos, N. Poul, J. Balzarini, *Chem. Pharm. Bull.*, 2008, **56**, 775.
- [66] N.A. Al-Masoudi, Y.A. Al-Soud, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, 2008, **27**, 1034.
- [67] S.R. Putapatri, A. Kanwal, S.K. Banerjee, S. Kantevari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 1528.

Praca wpłynęła do Redakcji 12 lutego 2015

