

117/92

60270

17753

ELJÁRÁS 3'-FLUOR-PIRIMIDIN-NUKLEOZIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 01. 14.

Elsőbbsége: 1991. 01. 15. (07/641 213)

Amerikai Egyesült Államok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás az (I) általános képletű 3'-fluor-pirimidin-nukleozidok előállítására - a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₁ és R₂ azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, adott esetben helyettesített alkilcsoport, halogénatom, -OH vagy -SH-csoport.

Az eljárás értelmében egy 5'-metánszulfonil-2'-didezoxi-2,3'-anhidropirimidin-nukleozid-származékot 20%-ig terjedő koncentrációban hidrogén-fluoriddal reagáltatnak megfelelő alumínium-reagens jelenlétében, az 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származék köztiterméket közvetlen kristályosítással kinyerik, majd egy egy lépéses reakcióban vizes lúgoldattal eltávolítják az 5'-metánszulfonil-védőcsoportot.

(1)

117/92

17753

60279

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

NS205 CO7H 19/073

ELJÁRÁS 3'-FLUOR-PIRIMIDIN NUKLEOZIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

D'ANTUONO III Joseph, Three Bridges,

BOOP Donald Carl, Bloomsbury,

CLAUSS Steven L., Manville,

CONSIDINE Jr., John Leo, Bridgewater,

PADMANATHAN Thurairajah, Piscataway,

RIZZO Carl J., Whitehouse Station

ANDRADE John Robert, Bound Brook,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 01. 14.

Elsőbbsége: 1991. 01. 15. (07/641 213)

Amerikai Egyesült Államok

74262-1846-GÁ/gcs

A találmány tárgya új eljárás 3'-fluor-pirimidin-nukleozidok, különösen 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin (FLT) szintézisére a megfelelő pirimidin-nukleozidokból, például timidinből.

A szerzett immunhiány szindróma (AIDS) szisztémás immunszuppresszív rendellenességként ismert, a humán immunhiányvírus (HIV) néven ismert retrovírus által okozott fertőző betegség. Mivel a HIV egy retrovírus, úgy tűnik, hogy a vírus reverz transzkriptáz lehet a vírusellenes szerek szelektív célja. Ennek megfelelően számos, különböző kémiai szerkezetű reverz transzkriptáz inhibitorok ismertettek, mint a HIV replikáció ellen in vitro és in vivo hatékony szert.

A reverz transzkriptáz inhibitorok közül különösen a 2',3'-didezoxiribonukleozidokat tartják HIV ellen in vitro jelentős gátló hatással bírónak. [R. Dagani, Chem. and Eng. News, 1987. nov. 23., 41-49; E. De Clercq, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, M. Baba, R. Pauwels és J. Balzarini; Nucleosides and Nucleotides, 8, (5 és 6), 659-671 (1989); A. Van Aerschot, P. Herdewijn, J. Balzarini, R. Pauwels és E. De Clercq, J. Med. Chem. 32, 1743-1749 (1989)].

Az ismertetett 2',3'-didezoxiribonukleozid termékek közül a 3'-azido-2',3'-didezoxitimidin (AZT) és a 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin (amelyet másként 2',3'-didezoxi-3'-fluor-timidinként vagy FLT-ként is jelölnek) mutatnak különösen szelektív anti-HIV aktivitást. A 3'-azido-2',3'-didezoxitimidint (AZT) kereskedelmi forgalomban is árulják a HIV-indukált sejtpatogenitás hatásos inhibitoraként. Azt ismertetik azonban, hogy a 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin aktivitása

nagyobb, mint az AZT aktivitása [Balzarini, J. és munkatársai, *Biochem. Pharmacol.* 37, 2847 (1988); P. Herdewijn, J., és munkatársai, *J. Med. Chem.* 30, 1270-1278 (1987)]. Ennek megfelelően a 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin (FLT) és más 2'- vagy 3'-fluor-helyettesített dezoxinukleozidok különös jelentőséggel bírnak az AIDS kezelésére lehetségesen alkalmazható szerekként.

A 3'-dezoxi-3'-fluor-timidint (FLT) Langen és munkatársai néhány különféle eljárással is előállították. Ezen szintézisek közül az első timidin 2,3'-anhidroszármazékának előállításával jár, majd ennek a vegyületnek hidrogén-fluoriddal alumínium-trifluorid jelenlétében vagy KHF_2 -dal vagy NH_4F -dal való reagáltatását foglalja magában, [lásd a *Tetrahedron* 27, 2463-2472 (1971) szakirodalmi helyen és a 3 775 397 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban]. A második általuk alkalmazott eljárás szerint 3'-metánszulfonil-timidint állítanak elő, amelyet azután KHF_2 -dal vagy NH_4F -dal reagáltatva nyerik a kívánt terméket (lásd a 3 775 397 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban). A harmadik eljárás szerint timidint 5'-védett-2,3'-anhidronukleozid-származékát állítják elő, majd ezt reagáltatják hidrogén-fluoriddal alumínium-trifluorid jelenlétében, majd az 5'-védőcsoportot két vagy három lépésben távolítják el [lásd a *Nucleic Acid Chemistry*, 1. rész, John Wiley & Sons (1978) 299-302. old., szerkesztők Townsend és Tipson; és *J. Prakt. Chem.* 315, 895-900 (1973) szakirodalmi helyeken; továbbá a 103 241 számú német demokratikus köztársaságbeli szabadalmi leírásban.

Más közel rokon vegyületeket dietil-amino-kén-trifluorid (DAST) alkalmazásával fluoroznak [lásd az A. Van Aerschat és munkatársai, J. Med. Chem. 32, 1743-1749, (1989)] szakirodalmi helyen.

Az a legújabb felismerés, miszerint az FLT aktív HIV-ellenes szer, sürgetően vetette fel olyan eljárás szükségességét, amely lehetővé teszi a vegyület nagyüzemi módon való gazdaságos és hatékony előállítását. Az FLT szintézisére szolgáló ismert eljárások azonban laboratóriumi léptékűek, nem alkalmasak a vegyület nagyüzemi előállítására.

Langennek az az eljárása, amely szerint az FLT-t közvetlenül a timidin 2,3'-anhidroszármazékából állítja elő, vagy amelyben a 3'-metánszulfonil-timidin-származékot alkalmazza, igen gyenge hozammal jár, emellett nagymértékű bomlás történik timinné. Az az alternatív Langen-féle eljárás, amelyben FLT-t timidin 5'-védett 2,3'-anhidro-nukleozid-származékából állítanak elő, a Langen által leírt módon nem alkalmas nagy léptékű gyártásra. Mind az anhidroszármazék előállításának, mind a fluorozási reakciónak a termelékenysége igen alacsony, azaz az oldószer és reagensek mennyiségéhez viszonyítva alacsony szubsztrátkoncentráció szükséges. Ezen kívül a fluorozási lépésben a tiszta termék izolálására kromatografálást és az anyag szárazra párolását kell használni, amelyek nagyüzemi méretekben nem praktikus és nem kívánatos műveletek. Ezen túlmenően az 5'-védőcsoport eltávolítása egy komplex 2-3 lépéses eljárást igényel, amelyben egy acetil-származék képzését kell megvalósítani, szerves oldószer felhasználására van szükség, az eljárás kromatografálást és az

anyag szárazra párlását foglalja magában, ezen műveletek nagyüzemi méretekben nem praktikusak és nem kívánatosak.

A találmány tárgya javított eljárás az (I) általános képletű 2',3'-didezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származékok előállítására - a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom és R₁ és R₂ azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, halogénatom, helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport, -OH vagy -SH csoport -, ez az eljárás több kilogrammos léptékű műveletek végzésére alkalmas, és a terméket nagy hozammal, könnyen kinyerhető módon biztosítja. A javított eljárásban a köztitermékek a reakcióelegyből közvetlenül kristályosíthatók, és a művelet általános egyszerűsége az eljárást nagyléptékű gyártásra alkalmassá teszi. A "rövidszénláncú alkil" megjelölésen 1-4 szénatomos alkilcsoportot értünk. A "helyettesített rövidszénláncú alkil" megjelölésen olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportokat értünk, amelyek helyettesítői halogénatom vagy hidroxilcsoport.

Közelebbről a találmány tárgya javított eljárás 5'-metánszulfonil-2'-dezoxi-2,3'-anhydrotimidin átalakítása 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-timidinné az anhidrovegyület hidrogén-fluoriddal alkotott elegyének megfelelő alumíniumreagens jelenlétében, megfelelő oldószerben való melegítésével, az eljárásban az anhidrovegyület koncentrációja 2-20 %.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy új, egylépéses eljárás az 5'-metánszulfonil védőcsoport eltávolítására a nukleozidról a védett nukleozidnak egy vizes bázis oldattal.

való reagáltatásával, az elegy megsavanyításával, térfogatának bepárlással való csökkentésével, majd a termék szűréssel való kinyerésével.

Az (I) általános képletű 3'-fluor-pirimidin-nukleozidok előállítási eljárását az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A találmány tárgya egy javított eljárás az (I) általános képletű 3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származékok előállítására a megfelelő pirimidin-nukleozidokból. Közelebbről, a találmány tárgya javított eljárás 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin (FLT) előállítására [(5), ahol $X = 0$, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$] timidinből [(1), ahol $X = 0$, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$].

Bár a következő leírás timidinre [(1), ahol $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ és $X = 0$] vonatkozik, megjegyezzük, hogy bármely az (1) általános képletnek megfelelő helyettesített pirimidin-nukleozid betöltheti a timidin szerepét az 1. reakcióvázlatban.

A találmány szerint, amint az az 1. reakcióvázlaton látható, az (5) általános képletű 2',3'-didezoxi-3'-fluor-nukleozidok javított előállítási eljárásának lépései a következők:

(a) az (1) általános képletnek megfelelő timidinvegyületet a (2) általános képletnek megfelelő 3',5'-dimetánszulfonil-köztitermékke alakítjuk oly módon, hogy a timidint piridinben oldjuk, az oldatot 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, metánszulfonil-kloridot adunk hozzá, majd a hőmérsékletet hagyjuk 20-30 °C-ra emelkedni, az elegyet hűtjük, vizet adunk hozzá, és a 3',5'-dimetánszulfonil-köztiterméket kiszűrjük;

(b) a 3',5'-dimetánszulfonil-köztitermék mintegy 25 %-os vizes oldatát egy elfogadható erős bázissal reagáltatjuk, az elegyet mintegy 50-55 °C hőmérsékletre melegítjük, majd hűtjük, és kiszűrjük belőle a (3) általános képletnek megfelelő szilárd 5'-metánszulfonil-2,3'-anhydrotimidin vegyületet;

(c) a (3) általános képletnek megfelelő 5'-metánszulfonil-2,3'-anhydrotimidin-vegyületet a vegyület 2-20 % koncentrációjú szuszpenziójának hidrogén-fluoriddal, megfelelő alumínium reagens jelenlétében mintegy 55-115 °C hőmérsékleten való reagáltatásával a (4) általános képletnek megfelelő 3'-fluor-5'-metánszulfonil-timidin vegyületté alakítjuk, ezt az utóbbi vegyületet a reakcióelegyből kromatografálás nélkül nyerjük ki oly módon, hogy a reakcióelegyhez vizet és kalcium-karbonátot adunk, majd az elegyet szűrjük, térfogatának csökkentésére bepároljuk, és a szilárd terméket kiszűrjük; majd

(d) a kapott, a (4) általános képletnek megfelelő 3'-fluor-5'-metánszulfonil-timidin vegyületet vizes bázissal reagáltatjuk, majd megsavanyítjuk, térfogatának csökkentésére bepároljuk, és az elegyből kiszűrjük az (5) általános képletnek megfelelő 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin vegyületet.

A találmány szerinti eljárás újdonsága a reagensek, köztitermékek és termékek megválasztásában, kezelésében és feldolgozásában áll, amely oly módon történik, hogy lehetővé teszi a 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin több kg-os mennyiségekben, nagyüzemi berendezés alkalmazásával való előállítását. Az eljárás egyszerű, hatékony, lefolytatásához nem szükséges különleges vagy különlegesen veszélyes anyagok vagy kö-

rülmények.

Az első lépésben, azaz az (1) általános képletnek megfelelő timidinnek az (2) általános képletű 3',5'-dimetánszulfonil-timidinné való konverziója során a fejlődés az alkalmazott reakciókörülményekben áll. Arra a felismerésre jutottunk, hogy a több mint 18 órás reakcióidő mintegy egy órára csökkenthető, ha a reakcióhőmérsékletet 20-40 °C-ra emeljük, a korábbi eljárásban alkalmazott 5 °C helyett. Előnyösen az (1) általános képletnek megfelelő timidin vegyületet lúgos szerves oldószerben, például piridinben oldjuk, előnyösen 0-5 °C hőmérsékleten, és az oldathoz 3:1 moláris arányban metánszulfonil-kloridot adunk, miközben az oldat hőmérsékletét 20-40 °C értékre emeljük. A reakcióelegyet mintegy egy órán át keverjük 20-40 °C hőmérsékleten. Ezután hűtéssel, az elegynek vízzel való meghígításával, a termék kiszűrésével és szárításával nagy hozamban nyerjük a (2) általános képletnek megfelelő vegyületet anélkül, hogy további tisztítási műveletet alkalmaznánk.

A (3) általános képletnek megfelelő metánszulfonil-anhidroszármazék előállítására a (2) általános képletnek megfelelő 3',5'-di(metánszulfonil)-timidinből általánosan ismert. A találmány szerinti javított eljárás azonban alkalmasabb nagyüzemi gyártásra az ismertnél, mivel a szubszt-rátot jóval magasabb koncentrációban alkalmazzuk, ezáltal a reakció termelékenységét megnöveljük. Ezen kívül az anhidrovegyület előállítása vízben történik, ezzel kiküszöböljük a szerves oldószer alkalmazásának szükségességét. A termék az oldatból közvetlenül kikristályosodik. Előnyösen

a (2) általános képletnek megfelelő vegyületet egy megfelelő bázis vizes oldatában, például 50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatban legfeljebb 25 % koncentrációra oldjuk, és az oldatot 50-55 °C hőmérsékletre melegítjük, lehűtjük, majd a (3) általános képletnek megfelelő vegyületet kiszűrjük. Ezt követően a (3) általános képletnek megfelelő vegyületet etanollal keverjük 0,2 g/ml koncentrációban, legalább 97 %-os kinyerést és legalább 99 %-os tisztaságot érünk el (utóbbit nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálattal határozzuk meg). Nem várt módon arra a felismerésre jutottunk, hogy a reagáltatást vízben, 50-55 °C hőmérsékleten folytatva a (2) általános képletű vegyület magasabb koncentrációja (a korábbi 1-2 %-kal szemben 25 %) alkalmazható anélkül, hogy a 3',5'-anhydrotimidin vagy más melléktermék jelentős képződésének veszélye állna fenn.

A találmány a (4) általános képletű vegyület (3) általános képletű vegyületből való előállításának lépésében is javított. A találmány szerinti eljárás alkalmasabb nagyüzemi felhasználásra és arra, hogy állandóan magas hozammal viszonylag tiszta terméket állítsunk elő, mint az ismert eljárások. Ebben a lépésben a fejlesztés egyrészt a fluorozási körülményekben, másrészt a 3'-fluor-5'-metánszulfonil-timidin termék elkülönítésében és kinyerésében áll. A technika állásának ismeretében szakember úgy vélte, hogy szükséges a szubsztrát, az 5'-metánszulfonil-2,3'-anhydrotimidin alacsony koncentrációban (0,5 %) való alkalmazása akkor, ha fluorozó reagensként hidrogén-fluoridot alkalmaz, mivel a szubsztrát magasabb koncentrációja 3',5'-dimetánszulfonil-ti-

midin melléktermék képződéséhez vezet. Másrészt az a feltételezés élt, hogy a hidrogén-fluorid koncentrációjának növelése a nukleozidot lehasítja a bázisról, és timin melléktermék képződéséhez vezet. Arra a felismerésre jutottunk, hogy a technika állása szerintinél 30-40-szer nagyobb szubsztrát koncentrációk a reakció termelékenységének arányos növekedését eredményezik, és ilyen koncentráció alkalmazható, ha egy kritikus szubsztrát/hidrogén-fluorid koncentrációt alkalmazunk. Ha reagensként alumínium-trifluoridot használunk, a szubsztrát hidrogén-fluoridhoz viszonyított kritikus molaránya 1:2.

A találmány szerint a szubsztrát, a (3) általános képletnek megfelelő 5'-metánszulfonil-2,3'-anhidrotimidin megfelelő oldószerben készült 2-20 %-os szuszpenzióját megfelelő alumínium-reagens és hidrogén-fluorid jelenlétében 55-115 °C hőmérsékletre melegítjük. Előnyösen a hidrogén-fluoridot először megfelelő inert oldószerben, 20 %-ig terjedő koncentrációig oldjuk.

Az alkalmazott alumínium-reagens lehet szárított alumínium-trifluorid. A kereskedelmi forgalomban kapható "vízmentes" alumínium-trifluorid általában nem megfelelő, mivel alkalmazásakor változó eredményeket érhetünk el. A legjobb eredmények akkor érhetőek el, ha alumínium-trifluorid-hidrátot vagy trihidrátot szárítunk 25-35 % tömegvesztésig 120-180 °C hőmérsékleten áramoltatott levegőjű szárítóke-mencében, majd ezt az anyagot visszük a reakcióelegybe.

Alumínium-reagensként előnyösen helyettesített szerves alumínium-reagenst alkalmazunk. Használhatunk például alu-

mínium-izopropoxidot, trihexil-alumíniumot, dietil-alumínium-fluoridot és alumínium-acetil-acetonátot. Legelőnyösebb az alumínium-acetil-acetonát alkalmazása a szubsztrátra vonatkoztatott 1,0-3,0 mólarányban. Ha a reakcióelegyben helyettesített szerves alumínium-reagenst, például alumínium-acetil-acetonátot alkalmazunk, a hidrogén-fluorid koncentrációját úgy emeljük, hogy 1 mól szubsztrátra vonatkoztatva 4-6 mól fluoridion legyen jelen.

A találmány egy előnyös megvalósítási módjában a reakcióelegybe egy MHF_2 általános képletnek megfelelő - a képletben M jelentése NH_4 , K, Na vagy Li - alkálifém-hidrogén-fluorid-vegyületet viszünk. Például egy - az előzőekben ismertetett - helyettesített szerves alumínium-reagenst, például alumínium-acetil-acetonátot alkalmazunk a szubsztrátra vonatkoztatott 1,0-3,0 mólarányban, és 0,2-4 mólarányban alkálifém-hidrogén-fluorid-vegyületet és 4-6 mólarányban hidrogén-fluoridot viszünk a reakcióelegybe. A találmány egy adott megvalósítási módjában alkálifém-hidrogén-fluorid-vegyületként ammónium-hidrogén-difluoridot alkalmazunk 0,5-1,0 mólekvivalens mennyiségben.

Amint azt az előzőekben ismertettük, a fluorozási reakciót inert oldószerben hajtjuk végre. Megfelelő inert oldószerek például a tetrahidrofurán, aceton, dioxán, kloroform, diklór-metán, éter, nitro-benzol, dimetil-szulfoxid, 1,2-diklór-etán, 1,2-dimetoxi-etán, toluol, acetonitril és/vagy ezek kombinációja. Előnyös oldószer a dioxán.

A (4) általános képletnek megfelelő 3'-fluor-5'-metán-szulfonil-timidin-vegyület előállítási eljárásában a fej-

lesztés a fluorozott védett nukleozid elkülönítésében és kinyerésében áll. A javított eljárás szerint a tiszta terméket szűrhető szilárd anyagként különítjük el, mivel az az oldatból közvetlenül kristályosodik, nincs szükség kromatográfiás eljárásra nagytisztaságú termék előállításához. Ezen kívül az eljárás során nem szükséges szárazra párlási művelet, amely művelet ipari léptékben nem praktikus és nem kívánatos.

Ennek megfelelően a (3) általános képletnek megfelelő 5'-metánszulfonil-2,3'-anhidrotimidin reagáltatását a hidrogén-fluoridot és alumíniumvegyületet tartalmazó fluorozó elegyben folytatjuk 55-115 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és víz és kalcium-karbonát elegyébe öntjük. Az elegyet keverjük, majd szűrjük, acetonnal vagy vízzel mossuk, a szűrleteket egyesítjük és bepároljuk. Az elegyből a (4) általános képletnek megfelelő tiszta 3'-fluor-5'-metánszulfonil-timidint szűréssel nyerjük ki. Így nagytisztaságú terméket (HPLC-vel $\geq 95\%$) nyerünk, amelyet nem kell kromatográfiás eljárással tisztítani, mivel a termék az oldatból közvetlenül kikristályosodik.

A reakció utolsó lépésében a (4) általános képletnek megfelelő 3'-fluor-5'-metánszulfonil-timidin-vegyületről az 5'-metánszulfonil védőcsoportot eltávolítjuk, így az (5) általános képletnek megfelelő 3'-deoxi-3'-fluor-timidin végterméket nyerjük. Ebben a lépésben a fejlesztés abban áll, hogy a védőcsoportot egy egylépéses eljárással távolítjuk el. A technika állása szerinti eljárásban csak bonyolult

kétlépéses eljárással lehetett eltávolítani a védőcsoportot, amely eljárás során először a (4) általános képletű vegyületet ecetsavanhidriddel acilezték, majd alkohol és ammónia elegyével hasították. A terméket kromatográfiás eljárással tisztították. Ezzel ellentétben a találmány szerinti eljárás jóval alkalmasabb nagyüzemi alkalmazásra, és megbízhatóan magas hozamot és nagytisztaságú terméket eredményez. A védőcsoport eltávolítását egy lépésben végezzük, szerves oldószer felhasználás és kromatográfiás tisztítási eljárás végzése nélkül. A (4) általános képletű vegyületnek az (5) általános képletű vegyületté való közvetlen átalakítása egyedi, nem várt módon nem jár együtt jelentős mértékű eliminációval vagy más melléktermék képződéssel. Ezen kívül az egylépéses eljárás az izolált termék 70 %-ot meghaladó hozamával jár, ami a technika állása szerinti többlelépéses eljárás 40 %-os hozamához képest javulást jelent. A metánszulfonil védőcsoport eltávolítása a legjobban úgy hajtható végre egyszerű és közvetlen eljárással, szerves oldószer alkalmazása nélkül, hogy a (4) általános képletű vegyületet vizes lúgoldattal, például alkálifém-hidroxid vagy karbonát oldattal keverjük, megsavanyítjuk, majd az elegyet bepároljuk, és a terméket kiszűrjük. Például a (4) általános képletű vegyületet nátrium- vagy kálium-hidroxiddal reagáltathatjuk 55-95 °C, előnyösen 60-70 °C hőmérsékleten 1,5-5 órán át. Ezután az elegy pH-ját vizes ecetsavval 4 és 5 közé állítjuk be, az elegyet részben bepároljuk, majd lehűtjük, és szűrjük. Így az (5) általános képletnek megfelelő 3'-dezoxi-3'-fluor-timidint (FLT) nyerjük 77 %-os hozammal, és legalább 98 %-os

tisztaságban (HPLC szerint). A demezilezés, HPLC elemzés szerint, 90 %-ot meghaladó hozammal megy végbe. A megfelelő vizes lúgoldatok közé tartoznak a vizes alkálifém-hidroxidok, például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ammónium-hidroxid, lítium-hidroxid, tetraalkil-ammónium-hidroxid és hasonló vegyületek. A megfelelő karbonátok ugyancsak használhatók.

A leírásból és a példákból szakember számára kitűnnek a találmány további tárgyai és előnyei.

A következőkben a találmányt részletesebben példákban mutatjuk be. A példák nem korlátozó jellegűek.

1. példa

3',5'-Dimetánszulfonil-timidin előállítása

4,13 kg timidin és 19,2 liter piridin elegyét keverés közben 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, és olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 20-30 °C értékig emelkedjen, hozzáadunk 5,9 kg metánszulfonil-kloridot. Az elegyet további egy órán át keverjük, majd 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, és 29,4 liter vizet adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet hagyjuk 20-30 °C-ra emelkedni. Az elegyet ezután 0-5 °C-ra hűtjük, és 15-30 percig keverjük. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát 17 liter vízzel mossuk. A szilárd anyagot áramoltatott levegőjű kemencében szobahőmérsékleten szárítjuk, így 6,526 kg kívánt terméket nyerünk szilárd anyag formájában. A termék olvadáspontja 162,2-164,9 °C.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11,40 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,23

(t, J=7,07 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,38

(m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 1,79

(s, 3H); FTIR (Nujol) 3156, 3091, 1712, 1674, 1347, 1170, 956, 936, 838 cm^{-1} . A termék tisztasága nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat (HPLC) szerint 98,6 %.

2. példa

5'-Metánszulfonil-2,3'-anhydrotimidin előállítása

9,165 kg 3',5'-dimetánszulfonil-timidin, 45,7 liter víz és 18,36 kg 50 %-os nátrium-hidroxid elegyét keverés mellett 50-55 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyhez további 184 g 50 %-os nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet további egy órán át 50-55 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, és még 15-30 percig keverjük. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát 4,6 liter 3A alkohollal mossuk, majd szárítjuk. Így 6,222 kg kívánt terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 167,9-169,4 °C. A termék tisztasága 98,9 % (HPLC szerint). ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 7,60 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,76 (s, 3H); FTIR (Nujol) 1664, 1610, 1525, 1465, 1356, 1180, 1163, 980, 851 cm^{-1} .

A termékből 5,68 kg-ot 28,4 liter metil-alkoholban veszünk fel, és az elegyet egy órán át keverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát 5,6 liter metil-alkohollal mossuk. Ezután a szűrőpogácsát áramoltatott levegőjű kemencében 40-50°C hőmérsékleten szárítjuk. Így 5,488 kg terméket nyerünk, amelynek tisztasága 99 % (HPLC szerint).

3. példa

3'-Fluor-5'-metánszulfonil-timidin előállítása

Kevert autoklávba 8 g 5'-metánszulfonil-2'-dezoxi-2,3'-

-anhydrotimidint, 90 ml dioxánt, 32 g alumínium-trifluorid-trihidrátot (áramoltatott levegőjű kemencében 120-180 °C hőmérsékleten 30 % tömegvesztésig szárítva) és 10 ml 10 %-os dioxános hidrogén-fluoridot adunk. Az autoklávot lezárjuk és három órán át 88-90 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, az anyagot 30 g kalcium-karbonát 75 ml vízben készült elegyébe öntjük, és 25 percig keverjük. Az elegyet ezután szűrjük, a szűrőpogácsát 5x25 ml acetonnal mossuk. Az egyesített szűrleteket bepároljuk. Így 8,22 g kívánt terméket nyerünk, amelynek tisztasága 73 % (HPLC szerint). A termék olvadáspontja 144,9-151,9 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11,40 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,24 (dd, $J=8,9$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 5,37 (dd, $J=53,3$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (s, 3H).

4. példa

3'-Fluor-5'-metánszulfonil-timidin előállítása

Kevert autoklávba 15 liter dioxánt, 600 g 5'-metánszulfonil-2'-dezoxi-2,3'-anhydrotimidint, 1200 g alumínium-trifluorid-trihidrátot (légáramlásos kemencében 120-180 °C hőmérsékleten 30 % tömegvesztésig szárított) és 760 ml 10 %-os dioxános hidrogén-fluoridot adunk. Az autoklávot lezárjuk, és 85-95 °C hőmérsékleten tartjuk három órán át. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, az anyagot 470 g kalcium-karbonát és 6 liter víz elegyébe öntjük, majd az elegyet 15-30 percig keverjük, ezután kovaföld ágyon szűrjük. A szűrőpogácsát 6 liter acetonnal mossuk, az egyesített szűrleteket és mosófolyadékokat vákuumban 5-10 literre bepároljuk,

majd 2 liter víz hozzáadása után a bepárlást folytatjuk mintegy 2,5 liter térfogat eléréséig. Az elegyet 5-10 °C-ra hűtjük, és a kapott szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrőpogácsát 1 liter hideg vízzel mossuk, majd súlyállandóságig szárítjuk. Így 450 g kívánt terméket nyerünk. A termék tisztasága 96,5 % (HPLC szerint).

5. példa

3'-Fluor-5'-metánszulfonil-timidin előállítása

Kevert autoklávba 25 g 5'-metánszulfonil-2'-dezoxi-2,3'-anhidrotimidint, 83 ml 2 mól/liter-es dioxános trihexil-alumíniumot, 98 ml dioxánt és 19 ml 70 % hidrogén-fluoridból és 30 % piridinből álló elegyet adunk. Az autoklávot lezárjuk, 85-90 °C hőmérsékletre melegítjük, majd három órán át 90 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és az anyagot 40 g kalcium-karbonát és 100 ml víz elegyébe öntjük. Az elegyet mintegy 15 percig keverjük, szűrjük, és a szűrőpogácsát 4x25 ml acetonnal mossuk. Az oldatot vákuumban részlegesen bepároljuk, 200 ml vizet adunk hozzá, majd a bepárlást folytatjuk. Az elegyet 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, szűrjük, mintegy 45 ml hideg vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 22,2 g terméket nyerünk.

6. példa

3'-Fluor-5'-metánszulfonil-timidin előállítása

Kevert autoklávba 1000 g 5'-metánszulfonil-2'-dezoxi-2,3'-anhidrotimidint, 6000 ml 1,4-dioxánt, 1180 g alumínium-acetil-acetonátot, 100 g ammónium-hidrogén-difluoridot és 4000 ml 10 %-os dioxános hidrogén-fluorid-oldatot

adunk. Az autoklávot lezárjuk, majd három órán át 85-90 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután 20-30 °C hőmérsékletre hűtjük, majd az anyagot 2000 g kalcium-karbonát 10000 ml vízben készült szuszpenziójába öntjük. Az elegyet 15-30 percig keverjük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük belőle. A szűrőpogácsát 7500 ml acetonnal mossuk, az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban 6-7,5 literre pároljuk be, majd 2000 ml vizet adunk hozzá, és az anyagot 7-7,5 literre pároljuk be. Az elegyet 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 30-60 percig keverjük. Ezután a terméket kiszűrjük belőle, és 1500 ml hideg vízzel mossuk, és szárítjuk. Így 762 g 5'-metánszulfonil-2,3'-didezoxi-3'-fluor-timidint nyerünk.

7. példa

3'-Dezoxi-3'-fluor-timidin előállítása

Keverővel ellátott reakcióedénybe 31,84 liter vizet, 1496 g 85 %-os kálium-hidroxid szemcsét és 3184 g 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-timidint adunk. Az oldatot három órán át 63-67 °C hőmérsékleten tartjuk, majd pH-ját 50 %-os vizes ecetsavval 4,2-4,7-re állítjuk be, és 318 g aktívszenet és 318 g kovaföldet adunk hozzá, majd az elegyet 63-67 °C hőmérsékleten még egy órán át keverjük. Az elegyet 318 g kovaföld ágyon szűrjük, a szűrőpogácsát 6,4 liter forró vízzel mossuk. Az egyesített szűrleteket vákuumban 9,6 literre pároljuk be, és a visszamaradó elegyet 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyből a szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát 6,4 liter hideg vízzel mossuk. A nedves szűrőpogácsát kemencében szárítjuk. Így 1,526 kg kívánt ter-

méket nyerünk. A termék olvadáspontja 173,3-177,7 °C. A termék tisztasága 99,5 % (nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint).

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11,35 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,22 (dd, $J=9,1$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 5,32 (dd, $J=53,9$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,15 (dt, $J=28,0$ Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 2,5-2,2 (m, 2H); MS $M^+=244$; FTIR (Nujol) 3425, 3100, 1283, 1109, 995, 870, 850 cm^{-1} .

8. példa

3'-Dezoxi-3'-fluor-timidin előállítása

Keverővel ellátott reakcióedénybe 100 ml vizet, 2,85 g nátrium-hidroxid szemcsét és 10,0 g 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-timidint adunk. Az elegyet három órán át 63-67 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegy pH-ját 4,4-re állítjuk 12,8 g 50 %-os vizes ecetsav hozzáadásával, majd az elegyhez 1 g aktívszenet és 1 g kovaföldet adunk, és a keverést 63-67 °C hőmérsékleten egy órán át folytatjuk. Ezután az elegyet szűrjük, a szűrőpogácsát 20 ml forró vízzel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban 30 ml-re pároljuk be, majd a visszamaradó anyagot 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát 20 ml hideg vízzel mossuk, majd vákuumkemencében 45-50 °C-on szárítjuk. Így 5,87 g 3'-dezoxi-3'-fluor-timidint nyerünk. A termék tisztasága 98,3 % (HPLC szerint).

9. példa

3'-Dezoxi-3'-fluor-timidin előállítása

Kevert reakcióedénybe 100 ml vizet, 4,70 g 85 %-os

kálium-hidroxid szemcsét és 10,0 g 5'-metánszulfonil-2',3'-
-didezoxi-3'-fluor-timidint adunk. Az oldatot három órán át
63-67 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldat pH-ját
12,8 g 50 %-os vizes ecetsavval 4,2-4,7-re állítjuk, majd
1 g aktívszenet és 1 g kovaföldet adunk hozzá, és a keverést
63-67 °C hőmérsékleten még egy órán át folytatjuk. Ezután
az elegyet 1 g kovaföld párnán szűrjük, és a szűrőpogácsát
20 ml forró vízzel mossuk. Az egyesített szűrleteket vákuum-
ban 30 ml-re pároljuk, és a kapott elegyet 0-5 °C hőmérséklet-
re hűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrőpogácsát
20 ml hideg vízzel mossuk, majd kemencében szárítjuk. Így
5,62 g kívánt terméket nyerünk. A termék olvadáspontja
173,3-177,7 °C. A termék tisztasága 98,0 % (HPLC szerint).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 2',3'-didezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozidok előállítására - a képletben X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₁ és R₂ azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, -OH vagy -SH csoport -, azzal jellemezve, hogy

i) egy (1) általános képletű pirimidin-nukleozidot - a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott - piridinben oldunk, az oldatot 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, az oldathoz a nukleozidra számított 3:1 molarányban metánszulfonil-kloridot adunk, a hőmérsékletet hagyjuk 20-40 °C-ra emelkedni, az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, majd kiszűrjük belőle a 3',5'-di(metánszulfonil)-pirimidin-nukleozidot, majd

ii) a kapott 3',5'-dimetánszulfonil-pirimidin-nukleozid-származék legfeljebb 25 %-os vizet oldatát egy megfelelő erős bázissal reagáltatjuk, az elegyet 50-55 °C hőmérsékletre melegítjük, majd lehűtjük, és kiszűrjük belőle a szilárd 5'-metánszulfonil-2'-didezoxi-2,3'-anhidropirimidin-nukleozid-származékot; majd

iii) a kapott 5'-metánszulfonil-2'-didezoxi-2,3'-anhidropirimidin-nukleozid-származék 2-20 %-os szuszpenzióját hidrogén-fluoriddal reagáltatjuk megfelelő alumínium-reagens jelenlétében, a fluoridot 1 mól anhidropirimidin-nukleozidra

számított 2-6 mól mennyiségben alkalmazzuk, a reagáltatást 55-115 °C hőmérsékleten végezzük, majd a reakcióelegyet vízzel és kalcium-karbonáttal reagáltatjuk, szűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd kiszűrjük belőle az 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származék terméket, majd

iv) a kapott 5'-metánszulfonil-2',3'-didezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származékot vizes bázissal reagáltatjuk, majd pH=4-5-re savanyítjuk, az elegyet bepároljuk, és kiszűrjük belőle a 3'-dezoxi-3'-fluor-pirimidin-nukleozid-származék terméket.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (1) általános képletű vegyületek körébe tartozó 3'-dezoxi-3'-fluor-timidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ii) lépésben erős bázisként nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az iii) lépésben alumínium-reagensként hőkezelt alumínium-trifluorid-hidrátot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az iii) lépésben alumínium-reagensként helyettesített szerves alumíniumvegyületet, ezen belül alumínium-acetil-acetonátot, trihexil-alumíniumot vagy alumínium-izopropoxidot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az iii) lépésben szervesetlen alkálifém-hidrogén-fluorid-

17753

- 23 -

ként MHF_2 általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol M jelentése NH_4 , K, Na vagy Li.

A meghatalmazott:

[Faint handwritten signature]

[Handwritten signature]
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
7. *[Handwritten mark]*

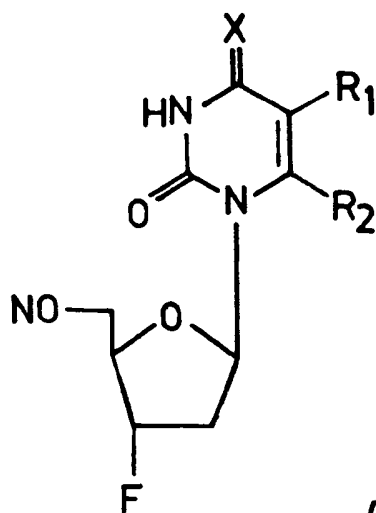
P9200117

60279

17753

2/1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



(I)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy
7.

Válasz
Riny

4.) reakcióvázlat

