



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204213

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 H 19/06

/22/ Přihlášeno 29 03 78
/21/ /PV 6859-79/

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 11 82

(75)
Autor vynálezu

BERÁNEK JIŘÍ ing. CSc., HŘEBABECKÝ HUBERT ing. CSc.
a BROKEŠ JOSEF RNDr., PRAHA

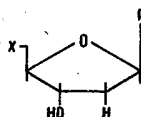
(54) Způsob přípravy 2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů, který vychází z 5'-chlor-2',3'-sulfinylderivátů nukleosidů podle AO 199 949. Tyto deoxyderiváty tvoří důležitou skupinu analogů, které mají význam jako potenciální antimetabolity nukleových kyselin, s možnou účinností kancerostatickou a virostatickou.

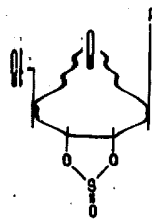
Dosavadní způsoby přípravy deoxyderivátů nukleosidů (Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 2110 /1976/, Nucleic Acids Res. 3, 1125 /1976/) mají zejména nevýhodu v tom, že musí vycházet ze specificky substituovaných derivátů nukleosidů, že tedy jejich způsoby přípravy jsou mnohostupňovými syntézami, podstatně složitějšími a poskytujícími výrazně nižší výtěžky, počítáno na výchozí nesubstituovaný nukleosid. Kromě toho některé deoxyderiváty popsané v předmětném vynálezu jsou látkami novými, které dosud nebyly připraveny.

Uvedené nedostatky jsou odstraněny způsobem přípravy 2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů obecného vzorce I



(I)

kde X = chlor, vodík a R = uracil, 5-fluoruracil nebo cytosin, jehož podstatou je, že se 5'-chlor-2',3'-sulfinylderiváty nukleosidů obecného vzorce II



(II)

kde R = uracil, 5-fluoruracil nebo cytosin, zahřívají v dimethylformamidu nebo acetonitrilu na teplotu 65 až 150 °C za vzniku 5'-chlorcyklonukleosidů, které se dále převedou působením halogenvodíku na 2',5'-dihalogen-2',5'-dideoxyderiváty a poté účinkem tributylcínhydridu na konečný produkt.

Dále je význakem vynálezu, že zahřívání chlorsulfinylderivátů obecného vzorce II se provádí s výhodou za přítomnosti imidazolu. Dalším význakem předmětného vynálezu je, že jako 2',5'-dihalogen-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů se pro parciální redukci za vzniku 5'-chlor-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů používá s výhodou 2'-brom-5'-chlor-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů.

Předností předmětného vynálezu je jednoduché provedení reakcí, vysoké výtěžky, nenáročnost na technické vybavení laboratoře a snadné experimentální podmínky. Další výhodou vynálezu je, že jednoduché postupy se dají provést se všemi přirozenými nukleosidy a jejich analogy a že stejně lze použít jako výchozí látku 5'-brom-2',3'-sulfinylderiváty namísto 5'-chlor-2',3'-sulfinylderivátů. Výchozí látky, 5'-halogen-2',3'-sulfinylderiváty nukleosidů, připravované z nesubstituovaných nukleosidů v jednom reakčním stupni ve vysokém výtěžku, mohou sloužit pro přípravu celé škály nových analog, např.: 5'-halogen-5'-deoxyderivátů, 2',5'-dihalogen-2',5'-dideoxyderivátů, 5'-halogen-2',5'-dideoxyderivátů, 5'-deoxyribosylderivátů, 2',5'-dideoxyderivátů, 5'-halogen-5'-deoxy-2,2'-anhydroderivátů, 5'-halogen-5'-deoxyarabinosylderivátů a 5'-deoxyarabinosylderivátů.

V dalším je vynález blíže objasněn v příkladech provedení, aniž se tím jakkoliv omezuje.

Příklad 1

Roztok 5'-chlor-2',3'-sulfinylderivátů 5-fluoruridinu (654 mg) a imidazolu (140 mg) v dimethylformamidu (10 ml) se zahřívá na 150 °C po dobu 15 min. a roztok se odpaří ve vakuu. Krystalizací odparku z ethanolu a chromatografií matečných louhů na silikagelu se získá 469 mg (90 %) 2,2'-anhydro-1-(5-chlor-beta-D-arabinofuranosyl)-5-fluoruracilu o b. t. 194 až 195 °C; $(\alpha)_D^{25} -24,7^\circ$ (c = 0,94, voda).

Příklad 2

Stejným postupem podle příkladu 1 se připraví 2 mmol (618 mg) 5'-chlor-2',3'-sulfinylderivátu uridinu 2,2'-anhydro-1-(5-chlor-beta-D-arabinofuranosyl)uracil (375 mg, 77 %) o b. t. 199 až 201 °C; $(\alpha)_D^{25} -12,8^\circ$ (c = 0,45, voda).

Příklad 3

Roztok hydrochloridu 5'-chlor-5'-deoxy-2',3'-O-sulfinylcytidinu (3,44 g) v dimethylformamidu (30 ml) se zahřívá na 65 °C po dobu 450 min. Roztok se za vakua odpaří. Krystalizací odparku z vodného ethanolu se získá 2,2 g (78,5 %) hydrochloridu 2,2'-anhydro-1-(5-chlor-5'-deoxy-beta-D-arabinofuranosyl)cytosinu o b. t. 253 °C (rozklad); $(\alpha)_D^{25} -14,7^\circ$ (c = 0,49, voda).

P ř í k l a d 4

Roztok 2,2'-anhydroderivátu (489 mg) připraveného podle příkladu 2 v 7 ml roztoku chlorovodíku v dimethylformamidu se zahřívá na 100 °C po dobu 15 min. Roztok se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Krystalizací odparku UV absorbující frakce z 2-propanolu se získá 480 mg (85,5 %) 2',5'-dichlor-2',5'-dideoxyuridinu o b. t. 163 až 164 °C; (α)_D²⁵ +10,8° (c = 0,50, voda).

P ř í k l a d 5

Roztok 2,2'-anhydroderivátu (525 mg) připraveného podle příkladu 1 v 7 ml 10% chlorovodíku v dimethylformamidu se zahřívá 30 min. na 100 °C. Po odpaření ve vakuu, chromatografii na silikagelu a krystalizaci z 2-propanolu se získá 478 mg (79,5 %) 2',5'-dichlor-2',5'-dideoxy-5-fluoruridinu o b. t. 154 až 156 °C.

P ř í k l a d 6

Roztok 2,2'-anhydroderivátu (263 mg) připraveného podle příkladu 1 ve 3 ml 1M bromovodíku v dimethylformamidu se zahřívá na 100 °C po 15 min. Po odpaření ve vakuu, chromatografii na silikagelu a krystalizaci z 2-propanolu se získá 268 mg (78 %) 2'-brom-5'-chlor-2',5'-dideoxy-5-fluoruridinu o b. t. 152 až 156 °C; (α)_D²⁵ +10,9° (c = 0,41, voda).

P ř í k l a d 7

Obdobným způsobem jako v příkladu 6 se z 2,2'-anhydrouridinu získá 2'-brom-5'-chlor-2',5'-dideoxyuridin ve výtěžku 77 %, b. t. 181 až 185 °C.

P ř í k l a d 8

K vroucímu roztoku 2'-brom-5'-chlor-5-fluoruridinu (150 mg) ve směsi benzenu (4 ml) a methanolu (1 ml) se přidá 1M roztok tributylcínhydridu v benzenu (1 ml) a 2,2'-azobis-(2-methylpropionitril) (10 mg). Po 15 min. zahřívání reakční směs se odpaří ve vakuu a zbytek se roztírá s petroletherem. Nerozpustná látka se odfiltruje a krystaluje z 2-propanolu. Získá se celkem 89 mg (67 %) 5'-chlor-2',5'-dideoxy-5-fluoruridinu o b. t. 175 až 178 °C; (α)_D²⁵ +13,8° (c = 0,40, voda).

P ř í k l a d 9

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se z 2'-brom-5'-chlor-2',5'-dideoxyuridinu získá 5'-chlor-2',5'-dideoxyuridin ve výtěžku 71 % o b. t. 152 až 153 °C.

P ř í k l a d 10

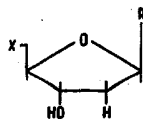
Roztok 2',5'-dichloruridinu (281 mg) ve směsi benzenu (8 ml) a methanolu (3 ml) se refluxuje 12 hod. Během této doby se po částech přidá 1M roztok tributylcínhydridu v benzenu (12 ml) a 2,2'-azobis-(2-methylpropionitrilu) (40 mg). Reakční směs se odpaří ve vakuu, zbytek se extrahuje mezi petrolether (3x20 ml) a vodu (2x30 ml). Vodná vrstva se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Odparek hlavní frakce po krystalizaci z ethanolu poskytne 2',5'-dideoxyuridin (142 mg, 64 %) o b. t. 158 až 159 °C.

P ř í k l a d 11

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se z 2',5'-dichlor-5-fluoruridinu získá 2',5'-dideoxy-5-fluoruridin ve výtěžku 54 %, b. t. 174 až 177 °C.

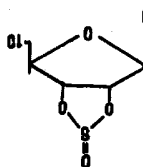
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů obecného vzorce I



(I)

kde X = chlor, vodík a R = uracil, 5-fluoruracil nebo cytosin, vyznačený tím, že se 5'-chlor-2',3'-sulfinylderiváty nukleosidů obecného vzorce II



(II)

kde R = uracil, 5-fluoruracil nebo cytosin zahřívají v dimethylformamidu nebo acetonitrilu na teplotu 65 až 150 °C za vzniku 5'-chlorcyklonukleosidů, které se dále převedou působením halogenvodíku na 2',5'-dihalogen-2',5'-dideoxyderiváty a poté účinkem tributylcínhydridu na konečný produkt.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se zahřívání chlorsulfinylderivátů obecného vzorce II provádí s výhodou v přítomnosti imidazolu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že jako 2',5'-dihalogen-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů se pro parciální redukci za vzniku 5'-chlor-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů používá s výhodou 2'-brom-5'-chlor-2',5'-dideoxyderivátů nukleosidů.