

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 902

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 239/24//
A 61 K 31/505

(21) PV 1314-84

(22) Přihlášeno 24 02 84

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 13 06 90

(75)

Autor vynálezu

BERÁNEK JIŘÍ ing. DrSc., HŘEBABECKÝ HUBERT ing. CSc.,
BROKEŠ JOSEF RNDr. CSc., NOVOTNÝ LADISLAV PharmDr., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 5'-deoxy-5-fluoruridinu

(57) Způsob přípravy 5'-deoxy-5-fluoruridinu, spočívající v působení na 5'-deoxyuridin, zvláště jeho diacetylderivát, fluorem v kyselíně octové, a vzniklý 6-acetoxy-2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluor-5,6-dihydrouridin se izoluje a methanolickým methoxidem sodným se převede na 5'-deoxy-5-fluoruridin. Vzniklý produkt má kancerostatický účinek.

CS 264 902 B1

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 5'-deoxy-5-fluoruridinu, látky biologicky aktivní, s vysokým kancerostatickým účinkem.

Látce připravované podle předmětného vynálezu je v současné době věnována zvýšená pozornost, protože v experimentech in vitro vykazuje vyšší účinnost a nižší toxicitu nežli základní látka 5-fluoruracil, který je široce užíván v chemoterapii rakoviny. Látka je označována proto jako proléčivo 5-fluoruracilu (J. Med. Chem. 25, 1 034, 1982, Cancer Research 43, 2 525, 1983). Byla proto věnována pozornost zvláště vypracování metod přípravy, které by mohly nalézt technické uplatnění. Žádná z těchto cest však nevyužívá přímé fluorace (Helv. Chim. Acta 65, 1 522, 1982, J. Med. Chem. 25, 999, 1982).

Fluorační metoda je předmětem vynálezu. Způsob přípravy podle vynálezu je podstatným ekonomickým zlepšením oproti dosud známým postupům a dává reálný předpoklad pro ekonomicky výhodnou přípravu tohoto cytostatika. Jeho hlavní výhoda spočívá v tom, že všechny mezistupně syntézy probíhají s nefluorovanými nukleosidovými deriváty a převedení na žádaný 5-fluoruracilový derivát je uskutečněno de facto v jednom reakčním stupni na konci syntézy. Tím se ekonomicky náročné operace s fluorderiváty omezují na minimum. 5'-deoxyuridin, jako výchozí látka pro syntézu 5'-deoxy-5-fluoruridinu, je připravována podle autorského osvědčení č. 199 949, 204 212 až 204 214. Další výhodou postupu podle vynálezu je jednoduché provedení reakce, která se dá provést v běžném zařízení chemické laboratoře včetně účinné digestoře a nevyžaduje speciálního zařízení. Další výhodou je vysoký výtěžek 5'-deoxy-5-fluoruridinu kalkulovaný na výchozí 5'-deoxyuridin, eventuálně uridin. Postup je podstatným ekonomickým zvýhodněním oproti dříve známým syntézám.

Podstatou vynálezu je způsob přípravy 5'-deoxy-5-fluoruridinu vyznačený tím, že se 5'-deoxyuridin, zvláště jeho diacetylderivát, působením fluoru v roztoku kyseliny octové a následujícím účinkem methanolického methoxidu sodného převede na 5'-deoxy-5-fluoruridin. Dále je možné jednotlivé reakční stupně oddělit a reakční meziprodukty izolovat. Po ukončení fluorační reakce se produkt izoluje vytřepáním mezi organické rozpouštědlo a vodu, a eventuálně následující chromatografií na silikagelu (ev. vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií), se získá 6-acetoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin, který je možno krystalovat z 2-propanolu. Uvedený dihydroderivát lze účinkem organické base v organickém rozpouštědle, s výhodou triethylaminu v ethanolu, nebo zahříváním nebo sublimací převést na diacetyl-5'-deoxy-5-fluoruridin a odstraněním acetyl skupin běžnou metodou, např. účinkem methanolického methoxidu sodného, se převede na 5'-deoxy-5-fluoruridin. Produkt fluorační reakce účinkem anorganické base, s výhodou uhličitane sodným, se převede na 5'-deoxy-5-fluoruridin.

Fluoraci nukleosidu lze provést rovněž v jiném organickém rozpouštědle, např. kyselině propionové, chloroformu, fluorovaných rozpouštědlech. Místo methanolického roztoku methoxidu sodného lze použít roztok jiného alkoxidu alkalického kovu v odpovídajícím alkoholu. Pro izolaci dihydrouracilového derivátu lze použít jiné organické rozpouštědlo nemísící se s vodou a pro vytřepání je možno použít místo vody zředěný roztok kyselého uhličitane. K převedení dihydrouracilového derivátu na 5-fluoruracilový derivát je možno použít místo triethylaminu i jiné organické base. Pro zpracování kteréhokoliv reakčního mezistupně pro získání finálního 5'-deoxy-5-fluoruridinu namísto methanolického methoxidu sodného je možno použít široký obsah anorganických basí, alkalické uhličitany, alkalické hydroxidy, basicke iontoměniče, amoniak. Chromatografie všech meziproduktů i konečného produktu lze s výhodou provést metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie.

Postup podle předmětného vynálezu je možno obecně použít pro fluoraci pyrimidinových nukleosidů a jejich analogů, zvláště např. uridinu a 2'-deoxyuridinu.

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

P ř í k l a d 1

Do roztoku 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxyuridinu (1,56 g) v kyselině octové (200 ml) se za míchání a vnějšího chlazení uvádí plynný fluor zředěný dusíkem (1:5) až do vymizení výchozí látky (asi 20 h) (sledováno tenkovrstvou chromatografií na silikagelu). Reakční roztok se potom probublává dusíkem (30 min), odpaří ve vakuu a kdestiluje 2x s kyselinou octovou a 2x s ethanolem. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe 3x 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a 1x vodou. Ethylacetátový roztok se vysuší síranem hořečnatým, sfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 0,15 M methoxidu sodného (40 ml) a ponechá při teplotě místnosti (12 h). Roztok se zneutralizuje kyselým iontoměničem v H⁺-cyklu (Dowex 50 H⁺), iontoměnič se odfiltruje, promyje methanolem a odpaří ve vakuu. Odparek se krystaluje z 2-propanolu. Získá se celkem 960 mg (78%) 5'-deoxy-5-fluoruridinu, t.t. 186 až 188 °C.

P ř í k l a d 2

K roztoku 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxyuridinu (1,4 g) v 50 ml kyseliny octové (destilované z P₂O₅) se přidá předem připravený roztok fluoru (6 mM) v kyselině octové a roztok se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 12 h. Roztok se probublává dusíkem (30 min) a odpaří ve vakuu. Zbytek se kdestiluje 2x s kyselinou octovou a 2x s ethanolem a rozpustí se v ethylacetátu (200 ml). Roztok se vytřepe vodou (6x20 ml) do odstranění kyselé reakce vytřepávací vody a odpaří se ve vakuu. Získá se 1,45 g (98%) odparku, chromatograficky jednotného, jehož analýza a ¹H NMR spektrum odpovídá 6-acetoxy-2',3'-di-O-acetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridinu. Krystalizací z 2-propanolu se získá krystalická forma této látky.

Odparek dále zpracovaný podle příkladu 1 poskytne celkem 894 mg (81%) 5'-deoxy-5-fluoruridinu, t.t. 186 až 188 °C.

P ř í k l a d 3

Fluorace 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxyuridinu (3,12 g) byla provedena podle příkladu 1. Získaný 6-acetoxy-diacetyl-5'-deoxy-5-fluor-5,6-dihydrouridin se rozpustí v 99% ethanolu a po přidání triethylaminu do alkalické reakce se roztok ponechá při teplotě místnosti (24 h). Po odpaření ve vakuu získaný zbytek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe vodou (3x20 ml). Odparek ethylacetátového roztoku se chromatografuje na silikagelu v soustavě ethylacetát-toluen (1:1). Získá se 2,345 g (71%) 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluoruridinu s odpovídající analýzou a ¹H NMR spektrem. Zmýdelněním acetylových skupin běžným postupem, např. uvedeným v příkladu 1, se získá 5'-deoxy-5-fluoruridin (1,58 g, 64%), t.t. 186 až 188 °C.

P ř í k l a d 4

Roztok diacetyl-5'-deoxyuridinu (1,56 g) v kyselině octové byl fluorován postupem uvedeným v příkladu 1. Získaný 6-acetoxy-2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluor-5,6-dihydrouridin se zahříváním (ev. sublimací ve vakuu) převede na 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluoruridin. Odstraněním acetyl skupin běžným postupem, např. podle příkladu 1, se získá 5'-deoxy-5-fluoruridin (1,97 g, 80%), t.t. 186 až 188 °C.

P ř í k l a d 5

Roztok diacetyl-5'-deoxyuridinu (3,12 g) v kyselině octové (sušené P₂O₅, 200 ml) se sytí plynným fluorem jak uvedeno v příkladu 1. Odparek 5-fluor-5,6-dihydroderivátu se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a roztok se intenzívně protřepává (vibromíchadlem) s 10% roztokem uhličitanu sodného až veškerý nukleosidový derivát přejde z ethylacetátového roztoku do vodné fáze. Vodná fáze se zneutralizuje kyselým iontoměničem v H⁺ cyklu. Iontoměnič se odsaje a promyje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 1,77 g (72%) 5'-deoxy-5-fluoruridinu, t.t. 186 až 188 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 5'-deoxy-5-fluoruridinu vyznačený tím, že se na 5'-deoxyuridin, zvláště jeho diacetylderivát, působí fluorem v kyselině octové, a vzniklý 6-acetoxy-2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluor-5,6-dihydrouridin se izoluje a methanolickým methoxidem sodným se převede na 5'-deoxy-5-fluoruridin.