

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 904

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/24//
A 61 K 31/505

(21) PV 1316-84
(22) Přihlášeno 24 02 84

(40) Zveřejněno 12 01 89
(45) Vydáno 13 06 90

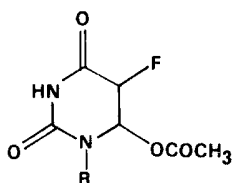
(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Nukleosidové deriváty 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu
a způsob jejich přípravy

(57) Nukleosidové deriváty 6-acetoxy-5-fluor-
-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I

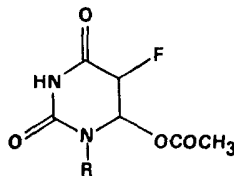


I,

kde R = 2,3,5-tri-O-acetylribosyl, 2,3-di-
-O-acetyl-5-deoxyribosyl, 2,3-di-O-acetyl-5-
-chlor-5-deoxyribosyl a jejich hospodárná
příprava. Tyto deriváty umožňují výrobu
vysoce čistých 5-fluoruracilových kancerosta-
tik s vysokými výtěžky.

CS 264 904 B1

Vynález se týká nových nukleosidových derivátů 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I,



kde R = 2,3,5-tri-O-acetylriboxyl, 2,3-di-O-acetyl-5-deoxyribosyl, 2,3-di-O-acetyl-5-chlor-5-deoxyribosyl.

Tyto látky nebyly dosud popsány ani v odborné ani patentové literatuře a představují novou skupinu látek s potenciální vysokou biologickou, zvláště kancerostatickou aktivitou.

Významem předmětného vynálezu jsou nové nukleosidové deriváty 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I. Dalším významem vynálezu je způsob přípravy nukleosidových derivátů 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I spočívající v tom, že se příslušný nukleosidový derivát uracilu, s výhodou acetylovaný, jako triacetyluridin, diacetyl-5'-deoxyuridin, diacetyl-5'-chloruridin, převede působením fluoru, s výhodou v kyselině octové, na derivát 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I a izoluje se s výhodou vytřepáním mezi organické rozpouštědlo a vodu, eventuálně chromatografií a krystalizací.

Výhodou způsobu přípravy podle předmětného vynálezu je jednoduché provedení reakce, která se dá provádět v běžné chemické laboratoři vybavené účinnou digestoří, bez nároků na speciální zařízení. Vysoký výtěžek zmíněného způsobu přípravy je další jeho výhodou. Podstatnou výhodou předmětného vynálezu je dále, že postupy v něm uvedené je možno aplikovat na pyrimidinové nukleosidy a nukleobase a jejich analogy, včetně 5-fluorderivátů, jako např. uracil, 5-fluoruracil, 5-fluoruridin, 2-deoxyuridin, 2-deoxy-5-fluoruridin. Nové deriváty 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu připravované podle předmětného vynálezu se dají jednoduchým způsobem, i v jednom reakčním stupni, převést na 5-fluoruracilové deriváty a jsou proto důležitými výchozími látkami pro jejich přípravu. Tímto způsobem je možno připravovat 5-fluoruracil a jeho deriváty, léčiva nepostradatelná v chemoterapii rakoviny.

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

P ř í k l a d 1

Do roztoku triacetyluridinu (3,7 g) v kyselině octové (200 ml) byl uváděn fluor (24 h). Po zreagování výchozí látky se reakční roztok probublá dusíkem (30 min), odpaří ve vakuu a kdestiluje 2x s kyselinou octovou a ethanolem. Odparek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe vodou do odstranění kyselé reakce (6x20 ml). Ethylacetátový roztok se odpaří ve vakuu a kdestiluje s toluenem. Získá se 4,22 g (94%) 6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridinu, t.t. 140 až 145 °C.

P ř í k l a d 2

Do roztoku diacetyl-5'-chloruridinu (3,47 g) v kyselině octové (200 ml) byl uváděn fluor do zreagování výchozí látky (30 h). Roztok byl probublán dusíkem (30 min), odpařen ve vakuu a kdestilován s kyselinou octovou a ethanolem. Odparek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml), vytřepe 3x5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, 1x vodou a odpaří ve vakuu a chromatografuje na koloně silikagelu v soustavě ethylacetát-toluen 1:1. Získá se 3,19 g (75%) 6-acetoxy-diacetyl-5'-chlor-5-fluor-5,6-dihydrouridinu, t.t. 138 až 142 °C.

P ř í k l a d 3

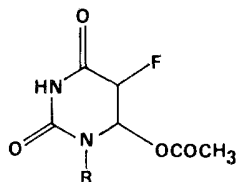
Do roztoku diacetyl-5'-deoxyuridinu (3,12 g) v kyselině octové (200 ml) se uvádí fluor do zreagování výchozí látky. Roztok se potom probublá dusíkem, odpaří ve vakuu a kódestiluje s kyselinou octovou a ethanolém. Odparek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe vodou do odstranění kyselé reakce. Odpařením ve vakuu se získá 3,75 g (96%) 6-acetoxy-diacetyl-5'-deoxy-5-fluor-5,6-dihydrouridinu. Krystalizací z 2-propanolu se získá tato látka o t.t. 148 až 151 °C.

P ř í k l a d 4

6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin připravený podle příkladu 1 se rozpustí v 0,15 M methanolického roztoku methoxidu sodného (80 ml). Po 12 h stání se roztok zneutralizuje kyselým iontoměničem a odpaří ve vakuu. Získá se 2,39 g (91%) 5-fluoruridinu, t.t. 184 až 185 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Nukleosidové deriváty 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I



(I),

kde R = 2,3,5-tri-O-acetylribosyl, 2,3-di-O-acetyl-5-deoxyribosyl, 2,3-di-O-acetyl-5-chlor-5-deoxyribosyl.

2. Způsob přípravy nukleosidových derivátů 6-acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracilu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se acetylovaný derivát uracilu nechá reagovat s fluorem v kyselině octové.