

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
 C07D 405/04

(45) 공고일자 1992년08월06일
 (11) 공고번호 특 1992-0006418

(21) 출원번호	특 1985-0008257	(65) 공개번호	특 1986-0004054
(22) 출원일자	1985년 11월 05일	(43) 공개일자	1986년 06월 16일

(30) 우선권주장	232498 1984년 11월 06일 일본(JP)
(71) 출원인	자이단호오진사가미쥬 오오가가꾸겐규쇼 곤도오 기요시 일본국 도오쿄도 지요다꾸 마루노우찌 1쵸메 11방 1고오노다세멘또 가부 시끼가이샤 이마무라 가즈시께 일본국 야마구찌쿄 오노다시 오오아자 오노사 6276반찌

(72) 발명자	우메모또 데루오 일본국 가나가와쿄 사가미하라시 사까에쵸 3-16 오구라 에이지 일본국 도오쿄도 메구로꾸 메구로 4-14-14 무까이노 다까네 일본국 도오쿄도 네리마꾸 나까무라 3-36-15 오노다 세멘또 후지미료오
(74) 대리인	이준구, 백락신

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2884호)

(54) 1-(2-테트라히드로푸릴)-5-플루오로우라실의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

1-(2-테트라히드로푸릴)-5-플루오로우라실의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 고순도의 1-(2-테트라히드로푸릴)-5-플루오로우라실을 공업적으로 염가로, 또한 간편하게 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

1-(2-테트라히드로푸릴)-5-플루오로우라실은 항종양제, 항비루스제로 유용한 공지의 화합물이다.

종래, 1-(2-테트라히드로푸릴)-5-플루오로우라실의 제조방법으로서 여러가지 방법이 알려져 있으나, 공업적으로 염가로 또한 간편하게 제조하기에는 몇가지 문제점이 있다. 1-(2-테트라히드로 푸릴)-5-플루오로우라실의 화학구조는, 기본적으로 5-플루오로우라실 부분과 테트라히드로푸릴 부분으로 이루어져 있으며, 공업적으로 이들 두 부분을 어떻게 결합시키는 가에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다.

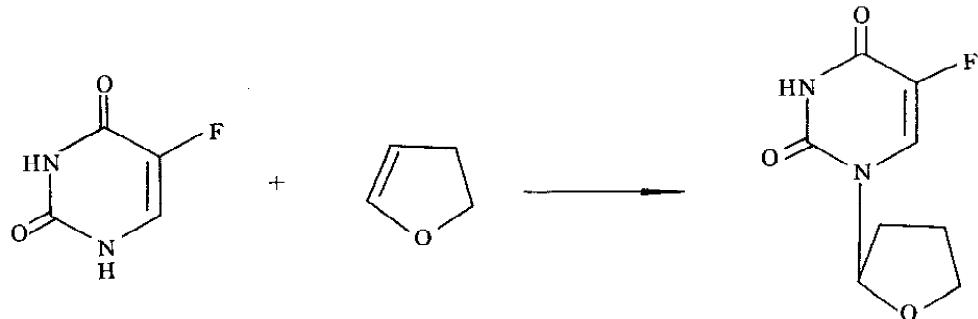
종래의 방법으로는 5-플루오로우라실 부분의 반응기질로서 5-플루오로우라실 수은염(영국특허 제 1168391호 참조), 2,4-비스(트리 알킬실릴)-5-플루오로우라실(예, 일본특개소 53-135989호 참조), 또는 2,4-비스(트리 알킬스타닐)-5-플루오로우라실(예, 일본특개소 53-137973호 참조)을 사용하는 방법이 알려져 있으나, 이들 모두 5-플루오로우라실로 부터 비교적 고가의 시약을 사용하여 제조하지 않으면 안되므로 경제적 및 공정수의 증가로 인해 공업적으로 바람직하지 못하다. 또한, 특히 5-플루오로우라실 수은염을 사용하는 방법은 수은의 인체에 대한 독성, 환경오염의 문제가 있다. 따라서 공업적으로 유리하다고 생각되는 제조방법으로는 입수하기 쉬운 5-플루오로우라실 자체를 사용하여 테트라히드로푸릴 부분의 반응기질과 반응시키는 방법이다.

테트라히드로푸릴 부분의 반응기질로, 예를들면, 2-클로로 테트라히드로푸란(예, 영국특허 제 1168391호, 일본특공소 49-10510, 등 특개소 52-8282, 등 특공소 53-12518호 참조), 2-알콕시테트라히드로푸란(예, 일본특개소 49-127981, 등 특개소 52-118479 참조), 2-아실옥시테트라히드로푸란(예, 일본특개소 50-50383, 등 특개소 53-7388 참조)을 사용하는 방법이 알려져 있으나, 이들 화합물들은 화학적 안정성이 낮으며, 특히 2-클로로테트라히드로푸란은 극히 불안정한 화합물이어서 -60°C ~ -10°C 정도의 저온에서 반응을 수행하지 않으면 안되므로, 그의 취급등을 포함하여 공업적으로 불리하다. 또한 2-알콕시테트라히드로푸란 및 2-아실옥시테트라히드로푸란은, 통상적으로 2-클로로테트라히드로푸란 또는 2,3-디히드로푸란으로 부터 제조되고, 2-클로로테트라히드로푸란은 2,3-디히드로푸란으로부터 제조되는 화합물이므로 상술한 방법은 반응 공정수가 많으므로 공업적으로 유리한

방법이라 할 수 없다.

또한 5-플루오로우라실 부분과 반응시키는 테트라하이드로푸릴 부분의 반응기질로서, 염화설푸릴 존재 하에 테트라하이드로푸란을 사용하는 방법이 알려져 있으나(일본 특개소 53-119881 참조), 이 방법은 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 수율이 낮을뿐만 아니라, 특성이 강한 염화설푸릴을 사용하는점 및 반응 중 부식성이 강한 염화수소가 발생하므로 공업적으로 채택할 수 있다.

따라서 상술한 여러가지 문제점으로 보아, 공업적으로 유리하다고 생각되는 원료로서, 5-플루오로우라실부분 및 테트라하이드로푸릴 부분에 대해, 각각, 입수하기 쉽고 또한 화학적으로 안정한 5-플루오로우라실 및 2,3-디하이드로푸란이라 할 수 있다. 또한 5-플루오로우라실과 2,3-디하이드로푸란의 반응은 완전한 2분자결합반응(하기 반응도식 참조)으로 예상되므로, 반응후의 정제공정에서 분리조작이 간편하게 되는 이점이 있다.



상기이유에 의하여 상기한 2가지 물질을 원료로 채택한 몇가지 방법들이 보고되어 있다. 예를들면 극성용매내에서 가열하는 방법(일본 특개소 53-119880 및 등 특공소 53-28435 참조) 및 가압 조건하에 가열하는 방법(일본특공소 54-12472 참조)이 알려져 있으나, 이들 모두 반응에 고온 그리고 장시간을 요하는 점, 및 반응의 효율이 낮으며, 부생물인 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실이 생성되어, 후처리에서의 정제공정이 복잡해지는 결점이 있다. 이들 결점을 보완하는 목적으로 반응촉진제로서, 예를들면(1) 무수염화알루미늄등의 루이스산(일본특개소 53-2484, 등 52-89678 참조), (2)5 염화인(일본특개소 54-27583 참조), (3) 클로로 포스파이트(일본특개소 54-30187 참조), (4) 제3급 아민염산염(일본특개소 54-27584 참조), (5) 아미노산등의 양성화합물(일본특개소 54-9179 참조), 또는 (6) 강산성 양이온 교환수지, 강염기성 음이온 교환수지등(일본특공소 53-35954 참조)의 공존하에 반응을 수행하는 방법이 보고되어 있으나, 이들 방법은 통상의 조건하에서 종류 제거할 수 없는 고형의 화합물을 첨가하므로 후처리의 정제공정에 있어 복잡함을 면할 수 없다.

특히 상기 (1)~(3)의 반응조건하에서는 반응도중 또는 후처리 공정에서 다량의 염화수소가 발생하므로 부식의 문제가 야기된다. 또한 (4)의 경우에도 염산염을 사용하고 있으므로 부식의 문제는 면할수가 없다.

또한 상기 방법들에 있어서도 부생물인 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 생성을 피할 수 없으므로, 정제공정 및 수율면에서 문제가 남아있다. 상기 결점을 해결하기 위해 부생한 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실을 산성 또는 알칼리성 가수분해하여 목적물인 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실도 또한 산 또는 알칼리 가수분해되어 원로인 5-플루오로우라실로 변환되므로, 상기 역 반응을 일으키지 않고, 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실만을 선택적으로 가수분해시키기 위한 반응조전의 범위는 대단히 좁다. 따라서 공업적으로 실시하고자 할 경우 문제점이 많다. 또한 종래의 가수분해를 수행함에 있어서는, 전단계에서의 반응후, 용매증류 제거등의 조작이 필요하므로, 공업적으로 간편한 제조방법이라 할 수 없다.

본 발명자들은 상술한 여러가지 문제점을 감안하여, 공업적으로 간편한 및 염가의 제조방법을 발견하고자 연구를 거듭한 결과, 5-플루오로우라실과 2,3-디하이드로푸란의 반응을 카르보실산 존재하의 피리딘 용매내에서 수행할 경우, 카르복실산이 존재하지 않는 경우에 비하여 반응효율이 증대되고(비교예 참조), 또한 수득된 반응 용매에 용매를 종류 제거하지 않고 그대로 카르복실염 수용액을 가하여 처리함으로서 생성된 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 분해를 전혀 일으키지 않고, 부생하는 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실만을 선택적으로 분해하여 목적하는 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실을 제조하는 방법을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

본 발명은 카르복실산 존재하의 피리딘내에서 5-플루오로우라실을 2,3-디하이드로푸란과 반응시킨후, 수득된 반응용액에 카르복실산염 수용액을 가하여 처리함을 특징으로 하는 것으로서, 본 발명에 의하여 고순도의 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실을 간편하게 염가로 그리고 고수율 및 고순도로 제조할수 있다.

2,3-디하이드로푸란의 사용량은 5-플루오로우라실에 대하여, 1~10배물이며, 반응의 효율과 경제성의 관점에서 1~4배물이 바람직하다.

상기 반응은 피리딘내에서 카로복실산의 존재하에 수행함이 필수적이다. 카르복실산으로는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프론산, 카프릴산, 옥살산, 숙신산, 벤조산 등을 예시할 수가 있으나, 경제성 및 반응후 분리의 관점에서 탄소수 4개이하의 저급지방족 카르복실산이 바람직하다. 카르복실산의 사용량은 5-플루오로우라실에 대하여 0.1~2.5배물을 선택할 수 있다. 0.1배물보다 작은 경우 및 2.5배물보다 많은 경우에는 첨가한 효과가 적다. 5-플루오로우라실과 2,3-디하이드로푸란과의 반응은 80°C~180°C온도에서 수행하며, 반응효율 및 생성물의 순도를 높이기 위하

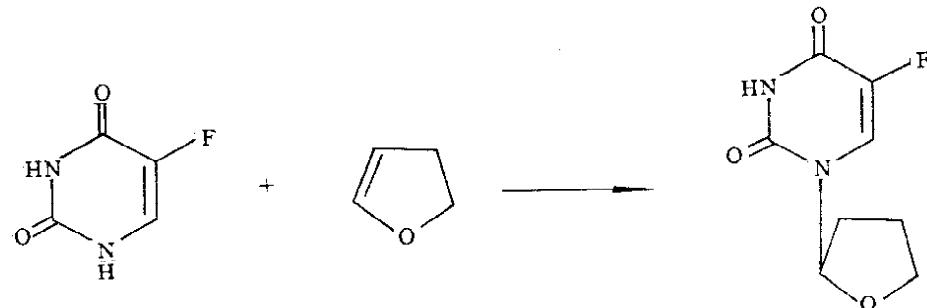
여는 100°C ~ 160°C 온도가 바람직하다.

본 발명은 상기 반응에 의하여 수득된 반응용액을 카르복실산염의 수용액으로 처리함을 필수 요건으로 한다. 카르복실산 염으로, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 아세트산 마그네슘, 아세트산칼슘, 프로피온산나트륨, 포름산나트륨, 포름산칼륨, 옥살산나트륨, 숙신산나트륨, 아세트산구리, 아세트산아연, 부티르산나트륨, 발레르산나트륨, 카프릴산나트륨, 카프린산나트륨, 스테아린산나트륨, 벤조산나트륨등을 예시할 수가 있으며, 경제성의 면에서 탄소수 8개이하로된 카르복실산 알카리금속염 또는 알카리토금속염이 바람직하다. 카로복실산염 수용액의 농도는 0.01몰 농도~10몰 농도이 범위에서 선택할 수 있으며, 반응의 선택성, 효율성 및 경제성의 면에서 0.05~5몰 농도가 바람직하다. 카르복실산염 수용액의 처리온도는 실온~100°C의 범위이지만, 반응의 효율면에서 40°C~90°C가 바람직하다. 또한 카르복실산염 수용액의 처리에 있어서, 본 반응의 이점을 잊지 않는 범위에서 다른용매, 예를들면 메탄올, 에탄올 등을 사용하여도 아무런 지장이 없다. 그리고 카르복실산과 카르복실산염의 산 잔기는 동일하여도 좋고 달라도 무방하다. 또한 카르복실산염의 효과는, 1,3-비스(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 선택적인 변환뿐만 아니라, 반응후 생성물이 수층보다 유기용매(예, 클로로포름)에 의하여 추출되는데, 카르복실산염은 이때의 염석효과도 겸할 수가 있으므로 추출 조작의 효율을 높이는, 특별한 이점이 있다.

본 발명을 하기 실시예 및 비교예에서 보다 상세히 설명한다.

[실시예 1]

5-플루오로우라실 및 2,3-디하이드로푸탄으로 부터 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실의 제조.



10ml의 반응관에 5-플루오로우라실 0.25(1.92밀리몰), 피리딘 2.5ml, 아세트산 58mg(0.97밀리몰)과 2,3-디하이드로푸란 0.279(3.8밀리몰)을 탈기 조건하에 봉관하고, 120°C에서 24시간 가열한다. 냉각되도록 방지한후, 반응용액에 1.0몰/l의 아세트산나트륨 수용액 2.5ml를 가하고, 70°C에서 4.5시간 동안 교반한다. 반응용액을 감압하에 증류 제거한후, 물과 클로로포름을 가하고 진탕하여 분액한다. 클로로포름층을 황산마그네슘으로 건조시킨후 클로로포름을 증류 제거하여 0.34g의 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실이 결정으로 수득(수율 90%)된다. 얇은 막 실리카겔 크로마토그래피로 분석한 결과 단일 점적이다. 이어서, 수득된 결정을 일부 에탄올로 재결정한 것의 용점과 원소분석치를 하기에 나타낸다. 용점 164~168°C(문헌치 165~169°C), 일본 약국방의의약품 성분 규격, 1983, 약사시보사)

원소분석(%)

계산치 : C : 48.00, H : 4.53, N : 14.00

실측치 : C : 47.72, H : 4.56, N : 13.84

[실시예 2~8]

하기 표 1에는 여러가지 조건하에서 반응을 수행한 결과를 나타낸다, 기재되어 있지 않은 조건은 실시예1과 동일하게 수행하고 후처리를 한다. 또한 표 1에는 실시예1도 나타낸다.

[표 1]

실시예 번 호	5-플루오로 우라실 (g)	카르복실산 및 그의 사용량 (mg)	2,3-디하드 로푸란(g)	반응 온도 (°C)	반응 시간 (hr)	카르복실산염 및 그의 농도(mol/l)	수 율 (%)
1	0.25	CH ₃ COOH, 58	0.27	120	24	CH ₃ COONa, 1.0	90
2	0.25	CH ₃ COOH, 115	0.27	120	24	CH ₃ COONa, 1.0	91
3	0.25	CH ₃ COOH, 58	0.27	120	24	CH ₃ COONa, 0.1	86
4	0.25	CH ₃ COOH, 115	0.27	120	24	C ₂ H ₅ COONa, 1.0	87
5	0.25	CH ₃ COOH, 58	0.27	120	24	(CH ₃ COO) ₂ Ca, 0.5	89
6	0.25	CH ₃ COOH, 115	0.27	130	24	CH ₃ COONa, 1.0	90
7	0.25	CH ₃ COOH, 58	0.27	150	5	CH ₃ COONa, 1.0	89
8	0.25	HCOOH, 44	0.27	120	24	CH ₃ COONa, 1.0	89

[비교예]

5-플루오로우라실 0.25g(1.92밀리몰), 피리딘 2.5ml와 2,3-디하드로푸란 0.27g(3.8밀리몰)의 혼합물에 아세트산 115mg(1.92밀리몰)을 첨가한 것과 아세트산을 첨가하지 않은것의 반응용액을 10ml의 반응관에 탈기 조건하에 봉관하고, 110°C에서 24시간 동안 가열한다. 상기 반응용액을 분석한 결과, 5-플루오로우라실의 반응율은 아세트산을 첨가한 것은 82%인데 비하여 아세트산을 첨가하지 않은 것은 50%이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

1.5-플루오로우라실에 대하여 0.1~2.5배물의 저급 지방족 카르복실산 존재하의 80~180°C의 피리딘 내에서 5-플루오로우라실을 2,3-디하드로푸란과 반응시킨후, 수득된 반응 용액에 0.01~10몰 농도의 탄소수80이하의 카르복실산 알칼리 금속염 또는 토금속염 수용액을 가하고 실온~100°C에서 처리함을 특징으로 하는 1-(2-테트라하이드로푸릴) -5-플루오로우라실의 제조방법.