

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.02.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10109657**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP02/01833**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/068443**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2295

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/06

(71) Přihlašovatel:
MENARINI RICERCHE S. P. A., Pomezia, IT;

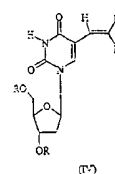
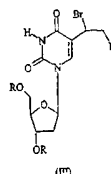
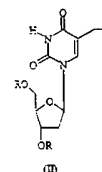
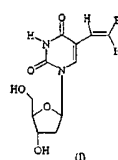
(72) Původce:
Salimbeni Aldo, Lomagna, IT;
Maggi Carlo Alberto, Pomezia, IT;
Manzini Stefano, Pomezia, IT;
Turozzi Damiano, Lomagna, IT;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-
deoxyuridinu**

(57) Anotace:

Způsob výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-β-deoxyuridinu vzorce I, při němž se a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R znamená C1-C8alkanoyl, benzoyl nebo benzoyl substituovaný v poloze para C1-C4alkylovou skupinou nebo atomem halogenu, s bromačným činidlem v přítomnosti iniciátoru tvorby radikálů, v rozpouštědle, prostém halogenů ze skupiny alkylesterů nebo cyklických etherů, b) uskuteční se dehydrobromace výsledného produktu vzorce III, kde R má svrchu uvedený význam, v přítomnosti nebo nepřítomnosti baze v rozpouštědle, prostém halogenů za vzniku meziproductu obecného vzorce IV, kde R má svrchu uvedený význam, načež se c) odstraní ochranná skupina z meziproductu vzorce IV.



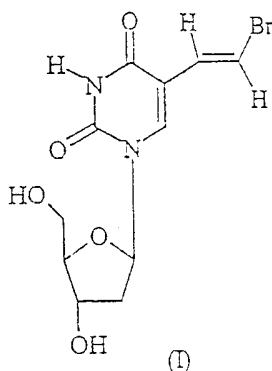
Způsob výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridinu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridinu (Brivudinu) při použití rozpouštědel, prostých halogenů, zvláště v prvním stupni bromace 5-ethyl-2'-deoxyuridindiacylátu.

Dosavadní stav techniky

(E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin (Brivudin), vzorce I je látka se silným protivirovým účinkem, zvláště účinná při infekcích Herpes zoster



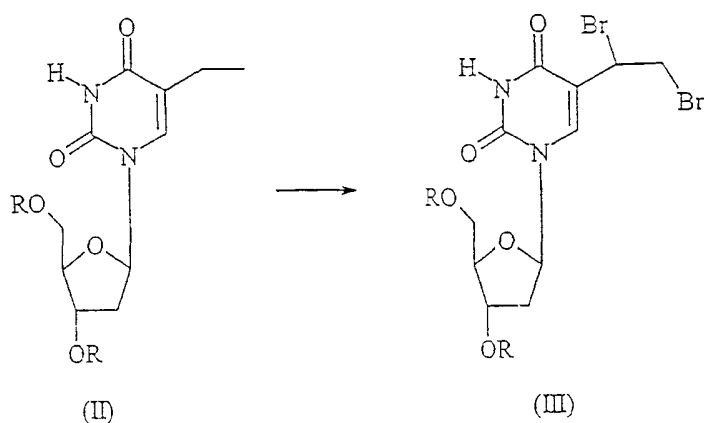
Způsob syntézy této látky byl poprvé popsán v DE 2915254 a spočívá v alkylaci (E)-5-(2-bromvinyl)uracilu působením 1-chlor-2-deoxy-3,5-di-O-p-tolyl- α -D-erithro-pentafulanózy s následnou deacylací za vzniku sloučeniny vzorce I.

Nevýhodou tohoto postupu je skutečnost, že syntéza (E)-5-(2-bromvinyl)uracilu je pracná a výtěžky jsou nízké. Mimoto není získaná sloučenina vzorce I čistá, nýbrž je

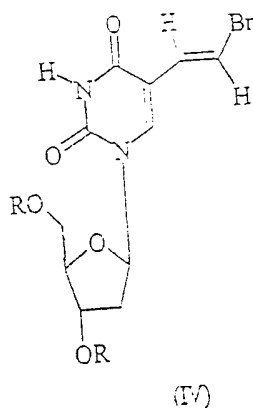
23.10.03

směsí isomerů alfa a beta. Pouze isomer beta je účinný, takže je nutno jej izolovat chromatograficky.

Alternativní způsob výroby uvedené látky byl popsán v GB 2125399, který odpovídá DE 3328238 a spočívá v bromaci sloučeniny obecného vzorce II



kde R znamená C1-C8alkanoyl, benzoyl nebo benzoyl, substituovaný v poloze para C1-C4alkylovou skupinou nebo atomem halogenu. Bromace se uskuteční působením bromu v halogenovaném uhlovodíku jako rozpouštědle, například v 1,2-dichlorethanu, methylenchloridu, chloroformu nebo tetrachlormethanu na světlo, získá se dibromovaný derivát obecného vzorce III, v němž R má svrchu uvedený význam. Sloučenina vzorce III se pak podrobí dehydrobromaci v halogenovaném uhlovodíku v přítomnosti terciární báze za vzniku nukleosidu obecného vzorce IV



kde R má význam, uvedený v obecném vzorci II, výtěžek je 62 až 69 %. Po odstranění ochranných skupin se výsledný (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin vzorce I získá s výtěžkem přibližně 93 %.

V průběhu posledních let se stal bromchlormethan v průmyslovém měřítku rozpouštědlem volby při radikálových reakcích, podporovaných tepelnými iniciátory vzhledem ke své poměrně vysoké teplotě varu 68 °C a vzhledem ke své nižší toxicitě ve srovnání s jinými halogenovanými rozpouštědly, jako jsou chloroform, tetrachlormethan nebo 1,2-dichlorethan. I použití tohoto rozpouštědla však bylo v poslední době zakázáno vzhledem k riziku, které je spojeno s ubýváním ozonové vrstvy (předpis CEE N 2037/2000 Evropského parlamentu).

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že Brivudin je možno výhodně připravit reakcí sloučenin obecného vzorce II a III, tak jak bylo svrchu uvedeno v rozpouštědle, které se volí z alkylesterů nebo cyklických etherů.

Použití rozpouštědla, prostého halogenu, je výhodné ve srovnání s použitím halogenovaných rozpouštědel, vzhledem k tomu, že rozpouštědla, která jsou prostá halogenů, mají nižší toxicitu, jsou v souladu s evropskými předpisy, které se týkají ochrany životního prostředí a mimoto dovolují snížit náklady na odstranění zbytků těchto rozpouštědel na přibližně 50 %.

Podstatu vynálezu tedy tvoří způsob výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridinu, který spočívá v tom, že se

- a) uskuteční radikálová bromace sloučenin obecného vzorce II, v nichž R má svrchu uvedený význam, působením bromačního činidla v rozpouštědle, prostém halogenů, které se volí z alkylesterů a cyklických etherů, v přítomnosti iniciátoru tvorby radikálů za vzniku sloučenin obecného vzorce III, v nichž R má svrchu uvedený význam,
- b) uskuteční se dehydrobromace v rozpouštědle, prostém halogenů, v přítomnosti nebo nepřítomnosti base za vzniku sloučenin vzorce IV, v nichž R má svrchu uvedený význam,
- c) odstraní se ochranné skupiny za vzniku sloučeniny vzorce I.

Výhodnou skupinou ve významu R je p-chlorbenzoylová skupina.

Bromačním činidlem může být brom, N-bromsukcinimid, N-bromftalimid, 1,3-dibrom-5,5-dimethylidantoin, N-bromacetamid, N-brommaleimid, N-bromsulfonamid. Činidlo se užije v 2 až 3-násobném molárním přebytku vzhledem ke sloučenině vzorce II. Zvláště výhodné jsou Brom a N-bromsukcinimid.

Jako příklad rozpouštědel, prostých halogenů je ve stupni a) možno uvést alkylacetáty, jako jsou methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutylacetát nebo cyklický alifatický ether, například 1,4-dioxan, s výhodou v poměru 3:1 až 12:1 ke sloučenině obecného vzorce II. Zvláště výhodné jsou ethylacetát a 1,4-dioxan.

Rozpouštědlem, použitým při dehydrobromaci ve stupni b) je obvykle dimethylformamid nebo dimethylacetamid nebo je možno použít stejné rozpouštědlo jako v bromačním stupni. Zvláště výhodné jsou ethylacetát a

N,N-dimethylformamid.

Jako iniciátory tvorby radikálů je možno použít 2,2'-azobisisobutyronitril, AIBN, 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitril), 2,2'-azobis(2-methylbutyronitril), azobisisovaleronitril, 1,1'-azobis(cyklohexankarbonitril), 2,2'-azobis(2-amidinopropan)hydrochlorid nebo dimethyl-2,2'-azobisisobutyrate. Výhodné jsou azobisisonitrily, zvláště AIBN.

Uvedené látky se užívají v množství 1 až 6 %, v případě AIBN jde o 3 až 6 %, vztaženo na množství sloučeniny vzorce II.

Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla, reakční doba se pohybuje v rozmezí 15 minut až 4 hodiny. Ve výhodném provedení se reakce provádí s N-bromsukcinimidem, v přítomnosti 2,2'-azobisisobutyronitrilu AIBN v ethylacetátu při teplotě varu rozpouštědla, nebo se uskuteční reakce s N-bromsukcinimidem v přítomnosti AIBN v 1,4-dioxanu při teplotě 70 až 90 °C.

Kromě skutečnosti ekonomických výhod, které spočívají zvláště v nízkých nákladech na odstranění zbytků rozpouštědel, v nízké toxicitě a v souladu s předpisy, které se týkají ochrany životního prostředí, jak již bylo svrchu uvedeno, je způsob podle vynálezu také charakterizován zvláště vysokými výtěžky. Tato skutečnost je překvapující vzhledem k tomu, že z chemické literatury je známo, že většina radikálových bromáčnických reakcí se obvykle provádí v halogenovaných rozpouštědlech. Například již uvedený patentový spis GB 2125399 popisuje pouze

použití chlorovaných rozpouštědel pro syntézu Brivudinu v souladu s běžným názorem pro provádění těchto reakcí.

Mimoto není možno použít jakékoliv rozpouštědlo, prosté halogenů při uvedené syntéze, protože jen některá rozpouštědla jsou zárukou dobrých výsledků.

Například při výrobě Brivudinu podle DE 2915254 se bromace (E)-5-vinyluracilu provádí v bezvodém dimethylformamidu. Avšak v případě, že se dimethylformamid použije při bromaci sloučenin obecného vzorce II, tak jak tomu je v případě způsobu podle vynálezu, jsou dosažené výtěžky překvapivě nízké a tvoří se řada vedlejších produktů, které nebyly přesně identifikovány. Dalším rozpouštědlem, prostým halogenů, které se někdy užívá při radikálové bromaci, je acetonitril podle publikací J.A.C.S. 1969, 91, 7398-740, J.A.C.S. 1971, 93, 5846-5850, J.A.C.S. 1974, 96, 5616-5617, avšak ani při použití tohoto rozpouštědla není možno zajistit uspokojivé výsledky při bromaci sloučenin obecného vzorce II. Stejně nepříjemné výsledky byly získány při použití rozpouštědel typu etheru, například při použití 1,2-dimethoxyethanu nebo methylcellosolve.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukty obecného vzorce II, v němž R má svrchu uvedený význam, je možno připravit známými postupy, například podle GB 2125399.

Příklad 1

10,0 g, 18,7 mmol 3',5'-di-O-p-chlorbenzoyl-5-ethyl-2'-β-deoxyuridin vzorce II, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ a 175 mg, 1,1 mmol α,α'-azoisobutyronitrilu AIBN se přidá k 60 ml ethylacetátu a směs se vaří pod zpětným chladičem.

V závislosti na spotřebě halogenačního činidla, při níž dochází k odbarvení směsi, se do směsi po kapkách přidává 2,05 ml, 6,33 g, 39,6 mmol bromu v 8 ml ethylacetátu. Roztok, získaný na konci přidávání se vaří ještě 15 minut pod zpětným chladičem, v průběhu této doby se směs odbarví. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku.

Odparek je tvořen dibromderivátem vzorce III, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tento odparek se podrobí dehydrobromaci obdobným způsobem, jaký je popsán v GB 2125399 při použití DMF jako rozpouštědla.

8,0 g 3',5'-di-O-p-chlorbenzoyl-(E)-5-(2-bromvinyl)2'-β-deoxyuridinu vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ se získá ve výtěžku 70 %. Tento produkt se pak deacyluje známým způsobem, například podle GB 2125399. Ve výtěžku 94 % se tímto způsobem získá 4,1 g (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-β-deoxyuridinu vzorce I.

Příklad 2

10,0 g, 18,7 mmol 3',5'-di-O-p-chlorbenzoyl-5-ethyl-2'-β-deoxyuridin vzorce II, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ a 175 mg,

1,1 mmol α,α' -azoisobutyronitrilu AIBN se přidá k 60 ml ethylacetátu a směs se vaří pod zpětným chladičem.

Ke směsi se v závislosti na reakční rychlosti v průběhu přibližně 25 minut přidá 7,85 g, 44,1 mmol N-sukcinimidu. Po skončeném přidávání se směs míchá a zahřívá ještě 15 minut až do doby, kdy se odbarví. Odparek, který je tvořen dibromderivátem vzorce III, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ se rozpustí v 60 ml horkého ethylacetátu a 3,3 ml, 23,6 mmol triethylaminu a po kapkách se přidá do roztoku. Výsledná sraženina se odfiltruje a smísí s 80% ethanolem. Nerozpuštěný materiál, který je tvořen sloučeninou vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ se odfiltruje, promyje se ethanolem a suší za sníženého tlaku. Tímto způsobem se ve výtěžku 82 % získá 9,4 g sloučeniny vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tato látka se pak deacyluje známým způsobem, například podle GB 2125399. Ve výtěžku 94 % se získá 4,8 g sloučeniny vzorce I.

Příklad 3

Bromace se provádí způsobem podle příkladu 1 při teplotě 80 °C při použití isobutylacetátu jako rozpouštědla.

Přidáváním roztoku bromu v isobutylacetátu trvá 20 minut. Na konci přidávání se roztok zahřívá ještě 15 minut nebo až do odbarvení a pak se reakční směs zpracovává způsobem, popsaným v příkladu 2. Ve výtěžku 75 % se získá 8,6 g sloučeniny vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tato látka se deacyluje známým způsobem, například podle GB 2125399. Ve výtěžku 94 % se získá 4,4 g produktu vzorce I.

Příklad 4

Bromace se provádí způsobem podle příkladu 2 při teplotě 80 °C při použití isobutylacetátu jako rozpouštědla.

Způsobem podle příkladu 2 se pak ve výtěžku 79 % získá 9,0 g sloučeniny vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tato látka se deacyluje známým způsobem, například podle GB 2125399. Ve výtěžku 94 % se získá 4,6 g sloučeniny vzorce I.

Příklad 5

10,0 g, 18,7 mmol 3',5'-di-O-p-chlorbenzoyl-5-ethyl-2'-β-deoxyuridin vzorce II, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ a 175 mg, 1,1 mmol α,α'-azoisobutyronitrilu AIBN se přidá k 25 ml 1,4-dioxanu. Směs se zahřeje na 80 °C a pak se v závislosti na reakční rychlosti v průběhu přibližně 30 minut po kapkách přidá roztok 8,5 g, 47,7 mmol N-bromsukcinimidu ve 35 ml 1,4-dioxanu. Po skončeném přidávání se směs zahřívá ještě přibližně 15 minut nebo do odbarvení. Reakční směs se dále zpracovává způsobem podle příkladu 1. Ve výtěžku 77 % se získá 8,8 g sloučeniny vzorce IV, v němž $R=4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tato sloučenina se pak deacyluje známým způsobem, například podle GB 2125399, čímž se ve výtěžku 94 % získá 4,5 g sloučeniny vzorce I.

Příklad 6

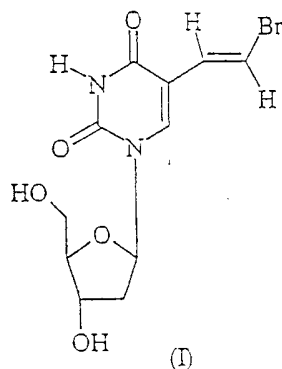
Postupuje se způsobem podle příkladu 2 při použití ethylacetátu jako rozpouštědla a při použití

1,1'-bis(cyklohexankarbonitrilu) v množství 270 mg, 1,1'mmol jako iniciátoru tvorby radikálů, čímž se ve výtěžku 71 % získá 8,1 g sloučeniny obecného vzorce IV, v němž $R=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$. Tato sloučenina se pak podrobí deacylaci známým způsobem, například podle GB 2125399. Tímto způsobem se ve výtěžku 95 % získá 4,2 g sloučeniny vzorce I.

Zastupuje:

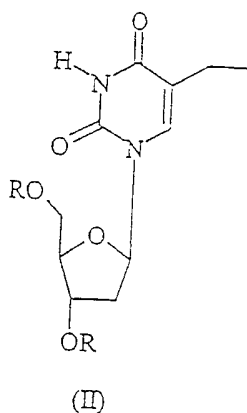
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-β-deoxyuridinu
vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e s e

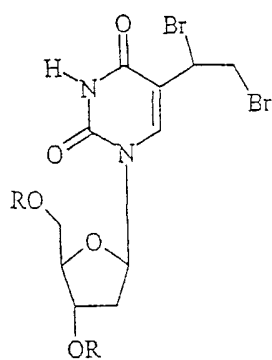
a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R znamená C1-C8alkanoyl, benzoyl nebo benzoyl,
substituovaný v poloze para C1-C4alkylovou skupinou nebo
atomem halogenu,

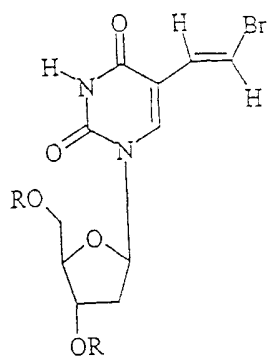
s bromačným činidlem v přítomnosti iniciátoru tvorby
radikálů, v rozpouštědle, prostém halogenů ze skupiny
alkylesterů nebo cyklických etherů,

b) uskuteční se dehydrobromace výsledného produktu
vzorce III



(III)

kde R má svrchu uvedený význam
v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze v rozpouštědle,
prostém halogenů za vzniku meziprojektu obecného vzorce IV



(IV)

kde R má svrchu uvedený význam, načež se
c) odstraní ochranná skupina z meziprojektu vzorce IV.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se bromační reakce ve stupni a) provádí v
rozpouštědle, prostém halogenů ze skupiny methyl-, ethyl-,
n-propyl-, isopropyl-, n-butyl- nebo isobutylacetátu nebo
1,4-dioxanu.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se k reakci použije sloučenina obecného vzorce II, v němž R znamená $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$.
4. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce uskuteční při použití molekulárního bromu v přítomnosti iniciátoru tvorby radikálů.
5. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí s N-bromsukcinimidem v přítomnosti iniciátoru tvorby radikálů.
6. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí s N-bromsukcinimidem v přítomnosti 2,2'-azobisisobutyronitrilu AIBN v ethylacetátu při teplotě varu rozpouštědla.
7. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí s N-bromsukcinimidem v přítomnosti AIBN v 1,4-dioxanu při teplotě 70 až 90 °C.
8. Způsob podle nároku 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dehydrobromace ve stupni b) provádí v ethylacetátu nebo N,N-dimethylformamidu nebo N,N-dimethylacetamidu.

Zastupuje: