



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **228 810 A1**

4(51) C 07 D 239/54

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 268 495 0

(22) 18.10.84

(44) 23.10.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1086 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Franke, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Gaertner, Klaus; von Janta-Lipinski, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Zöpfl, Hans-Jürgen, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Cycloalkylether-Derivaten des 6-Fluorthymins

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Cycloalkyl-6-fluorthyminen der allgemeinen Formel I, in der R^1 einen Cycloalkylrest und R^2 Wasserstoff oder einen Cycloalkylrest bedeuten. Anwendungsgebiet ist die chemische bzw. pharmazeutische Industrie. Die Erfindung hat das Ziel, ein technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I zu entwickeln. Erfindungsgemäß wird das 6-Fluorthymin-derivat der Formel II mit 2-Alkoxy-cycloalkylethern der Formel III im Molverhältnis 1:1 bis 1:5 in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel in Anwesenheit eines Friedel-Crafts Katalysators umgesetzt. Formel I

Einige fluorierte Pyrimidine und davon abgeleitete Verbindungen, insbesondere das 5-Fluoruracil, inhibieren die Nucleinsäuresynthese und stellen weltweit genutzte Mittel zur Krebschemotherapie dar. Hierbei wurde gefunden, daß eine Derivatisierung mit cyclischen Alkylethern eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Eigenschaften bewirkt. Insbesondere das 1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluoruracil (in Handelsnamen als Futafur, Ftorafur, bzw. FT-207 bezeichnet) stellt eine wirksame, oral dosierbare Antitumorverbindung von niedriger Toxizität dar (British Patent 1 168391; Jpn. J. Cancer Clin., 19 (1973) 495; J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 2 (1974) 395).

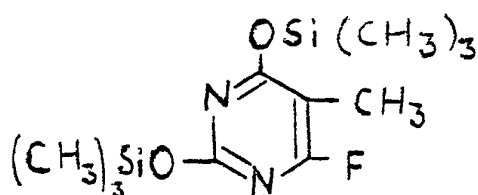
Andererseits ist bekannt, daß glykosidische N-1-Verbindungen des 6-Fluorthymins mit unterschiedlichen Zuckerkomponenten eine virostatistische Wirkung gegenüber Influenzaviren besitzen, ("Effects of 6-Fluorothymine Nucleosides on Influenza Virus Replication", C. SCHROEDER, Vth International Symposium of Socialist Countries, Riga, Sept. 6-8, 1982). Die fluorierten Pyrimidine 5-Fluoruracil und 6-Fluorthymin zeigen also eine völlig unterschiedliche biochemische Wirkung. Daher ist es überraschend, daß eine Derivatisierung des 6-Fluorthymins mit cyclischen Ethern, im Vergleich zum 5-Fluoruracil ebenfalls zu einer ausgeprägten Verbesserung der biochemischen Aktivität führt. Methoden zur Derivatisierung von 6-Fluorthymin mit cyclischen Ethern sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein geeignetes, auch technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von cyclischen Etherderivaten des Typs I zu entwickeln.

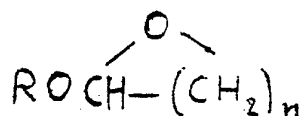
Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, indem 2.4-Bis-O-trimethylsilyl-6-fluorthymin der Formel II



II

mit 2-Alkyloxy-cycloalkylethern der Formel III



III

in der R einen Alkylrest mit vornehmlich 1-4 Kohlenstoffatomen und n=3-5 bedeutet, im Molverhältnis 1:1 bis 1:5 in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel, vornehmlich Dichlormethan, in Gegenwart eines Friedel-Crafts Katalysators, vornehmlich Zinntetrachlorid, SnCl_4 , bzw. Trimethylsilylperchlorant, $(\text{CH}_3)_3\text{SiClO}_4$, umgesetzt wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in der Weise ausgeführt, daß die Lösung des Cycloalkylether-derivates III in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel, vornehmlich Dichlormethan, mit der entsprechenden molaren Menge des 6-Fluorthymin-derivats II und des Katalysators, vornehmlich SnCl_4 versetzt und unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit vorzugsweise bei 20°C für 10 bis 20 Stunden belassen wird. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit NaHCO_3 versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Aus den vereinigten Chloroformextrakten wird nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels, gegebenen-

falls nach säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, die entsprechende Verbindung des Typs I kristallin erhalten und aus Ether umkristallisiert. Durch das Fehlen von Substituenten im furanoiden bzw. pyranoiden Ringsystem können die Verbindungen als Analoga von 2',3'-Didesoxy-6-fluorthymin-nucleosiden aufgefaßt werden. Ein wesentlicher Vorzug dieser Verbindungen gegenüber dem Basen-Analogen 6-Fluorthymin liegt in einer besseren Wasserlöslichkeit, was eine vorteilhaftere Anwendung in der Medizin zuläßt. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind virostatistisch aktiv.

Die Erfindung wird an den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

900 mg (8,9 mMol) Ethoxytetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit 512 mg (1,73 mMol) 2.4-Bis-O-trimethylsilyl-6-fluorthymin in 6 ml trockenem Dichlormethan versetzt. Zu dieser Lösung werden 0,0248 mMol Zinntetrachlorid gegeben und 8 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte ergeben nach dem Vertreiben des Lösungsmittels aus Methanol 179 mg (94 % d.Th.) 1-Tetrahydrofuryl-6-fluorthymin. F.: 147,5-149 °C (aus Ether); Molpeak (MS):Gef.: m/e 214; $C_9H_{11}N_2O_3F$ (214,19) Gef. C 50,41 H 5,11 N 12,97 F 3,71 Ber. C 50,46 H 5,17 N 13,08 F 3,87

¹H-NMR 360 MHz (DMSO) δ = 12,52 (1H, NH), 6,41 (1H, q, H-1'), J_{1'-2'a} = 5,8 Hz, J_{1'-2'b} = 8,4 Hz) 4,09 (1H, m, H-4'a), 3,76 (1H- in, H-4'b), 2,33 (1H, m, H-2'a), 1,88 (1H, m, H-3'b), 1,71 (1H, d, -CH₃, J = 2,1 Hz).

Beispiel 2

1,2 g (11,85 mMol) Ethoxytetrahydrofuran und 2,28 g (7,9 mMol) 2.4-Bis-0-trimethylsilyl-6-fluorthymin werden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 1,1 mMol Zinntetrachlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird NaHCO₃ hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wie unter Beispiel 1 weiterverarbeitet. Es werden 1,16 g (51 % d.Th.) 1,3-(Tetrahydrofuryl)-6-fluorthymin erhalten.

F.: 115,5-118 °C (aus Ether); Molpeak (MS): gef. m/e 284
C₁₃H₁₇N₂O₄F (284,31) Gef. C 54,88 H 6,02 N 9,74 F 6,50
Ber. C 54,92 H 6,03 N 9,85 F 6,68.

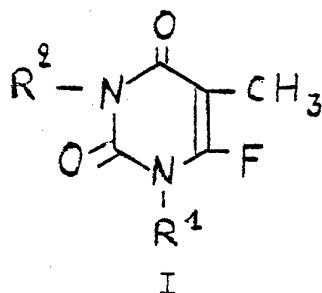
Beispiel 3

1 g (8,75 mMol) Ethoxypentahydropyran werden mit 900 mg (3,1 mMol) 2.4-Bis-0-trimethylsilyl-6-fluorthymin und 0,031 mMol Zinntetrachlorid in 6 ml Dichlormethan bei 50°C für 20 Stunden zur Reaktion gebracht. Nach dem Zusatz von NaHCO₃ wird wie in Beispiel 1 weitergearbeitet. Es werden 291 mg (41 % d.Th.) 1-Pentahydropyranyl-6-fluorthymin isoliert.

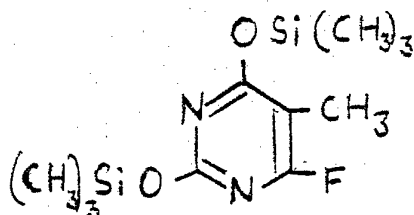
F.: 148-150°C (aus Ether); Molpeak (MS): gef. m/e 228;
C₁₀H₁₃N₂O₃F (228,22) Gef. C 52,63 H 5,67 N 12,20 F 8,15
Ber. C 52,62 H 5,74 N 12,28 F 8,32.

Erfindungsanspruch

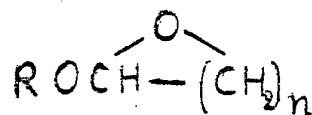
Verfahren zur Herstellung von 1-Cycloalkyl-6-fluorthymin der allgemeinen Formel I



in der R¹ einen Cycloalkylrest, vornehmlich Tetrahydrofuran- bzw. Pentahydropyran- und R² Wasserstoff oder einen Cycloalkylrest, vornehmlich Tetrahydrofuran- bzw. Pentahydropyran- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß 2,4-Bis-O-trimethylsilyl-6-fluorthymin der Formel II



mit 2-Alkoxy-cycloalkylethern der allgemeinen Formel III



in der R einen Kohlenwasserstoffrest mit einer Kettenlänge von 1 bis 4 C-Atomen und n einen Wert von 3 bis 5, vornehmlich aber 3 annimmt, im Molverhältnis 1:1 bis 1:5 in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, vornehmlich Dichlormethan,

als Lösungsmittel in Gegenwart eines Friedel-Crafts Katalysators, vorzugsweise Zinntetrachlorid umgesetzt und anschließend aus Ether kristallin erhalten wird.