



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 199 949

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 03 78
(21) PV 1681-78

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 H 19/06
C 07 H 19/16

(40) Zveřejněno 30 11 79
(45) Vydáno 30 11 82

(75)

Autor vynálezu BERÁNEK JIŘÍ ing. CSc.,
HŘEBAŇECKÝ HUBERT ing. CSc.,
BROKEŠ JOSEF RNDr., PRAHA

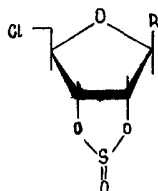
(54) Nové 5'-chlor-2,3'-O-sulfinylderiváty nukleosidů a způsob jejich přípravy

1

Vynález se týká nových 5'-chlor-2,3'-O-sulfinylderivátů nukleosidů a způsobu jejich přípravy, který vychází z nesubstituovaných nukleosidů a v jednom reakčním stupni poskytuje téměř kvantitativní výtěžek žádaného produktu.

Látky podle předmětného vynálezu představují zcela novou skupinu látek v oblasti nukleosidové chemie, které dosud nebyly ani v odborné ani v patentové literatuře popsány, a tedy ani jejich příprava nebyla dosud popsána.

Význemem předmětného vynálezu jsou nové 5'-chlor-2,3'-O-sulfinylderiváty nukleosidů obecného vzorce I,



I

kde R=uracil, cytosin, 5-fluoruracil, adenin.

Dalším význemem předmětného vynálezu je způsob přípravy 5'-chlor-2,3'-O-sulfinylderivátů nukleosidů obecného vzorce I vyznačený tím, že se na volný nukleosid působí thionylchloridem v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou hexamethylfosfortriamidu a acetonitrilu, s výhodou v tepelném rozmezí 20-80 °C.

Významnou předností předmětného vynálezu je, že popisuje zcela novou skupinu velmi reaktivních derivátů nukleosidů, které slouží jako základní meziprodukty pro přípravu nejrůznějších analogů nukleosidů. Tyto analogy mají význam jako potenciální antimetabolity, které mohou vykazovat kancerostatickou nebo virostatickou aktivitu.

Způsob přípravy těchto derivátů podle předmětného vynálezu má řadu zásadních předností, které je činí nenahraditelnými. Postup podle předmětného vynálezu vychází z nesubstituovaných nukleosidů a poskvtuje v jednom reakčním stupni vysoký výtěžek, který je téměř kvantitativní. Reakce je jednoduchá ve svém experimentálním provedení, syntéza nevyžaduje speciálního zařízení a laboratorního vybavení.

Další výhodou je, že postupy podle předmětného vynálezu je možno provést se všemi přirozenými nukleosidy a jejich analogy a že reakci lze provést s thionylbromidem na místo thionylchloridu ze vzniku 5'-brom-2',3'-O-sulfinylderivátů nukleosidů. Dále je možno 5'-halogen-2',3'-O-sulfinylderiváty nukleosidů připravené podle předmětného vynálezu rozdělit na dvě isomery, +/-epimer a -/-epimer, chromatografií na silikagelu nebo tlakovou kapalinovou chromatografií.

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

Příklad 1

K míchané směsi hexamethylfosfortriamidu /4 ml/ a thionylchloridu /0,5 ml/ se přidá 5-fluoruridin /524 mg/. Po 3 hod. při 20 °C se směs nalije do nasyceného roztoku kyselého uhlíčitánu sodného, chlazeného ledem /100ml/. Směs se extrahuje ethylacetátem /2x 20 ml/. Ethylacetátový roztok se promyje vodou /2x 15 ml/, nasyceným roztokem chloridu sodného /10 ml/, vysuší síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Získá se 750 mg odparku 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderivátu 5'-fluoruridinu.

Chromatografií 0,5 g odparku na sloupci silikagelu /150 g/ v soustavě benzen-ethylacetát /5:2/ se získá 222 mg /45,5 %/ pohyblivější frakce a 150 mg /26,4 %/ pomalejší frakce. Krystalizací první frakce z benzenu s jedním procentem methanolu se získá 180 mg /37 %/ +/-epimeru o b.t. 115-120 °C; $[\alpha]_D^{25} + 19,1^\circ$ /c 0,513, ethylacetát/. Pro $C_9H_8N_2O_6ClFS$. 0,5 C_6H_6 /365,7/ vypočteno 39,40 % C, 3,03 % H, 7,67 % N, 9,69 % Cl, 5,19 % F, 8,77 % S; nalezeno 39,54 % C, 3,04 % H, 7,40 % N, 9,63 % Cl, 5,38 % F, 9,00 % S. Krystalizací odparku pomalejší frakce z benzenu s jedním procentem methanolu se získá 75 mg /17 %/ -/-epimeru o b.t. 174 °C za rozkladu; $[\alpha]_D^{25} - 45,9^\circ$ /c 0,380, ethylacetát/. Pro $C_9H_8N_2O_6ClFS$ /326,7/ vypočteno 33,09 % C, 2,47 % H, 8,58 % N, 10,85 % Cl, 5,81 % F, 9,82 % S; nalezeno 33,18 % C, 2,67 % H, 8,57 % N, 11,04 % Cl, 5,94 % F, 10,07 % S.

Příklad 2

Reakcí uridinu /488 mg/ s thionylchloridem /0,5 ml/ v hexamethylfosfortriamidu /4 ml/ se získá stejným postupem jako uvedeno v příkladu 1, 680 mg 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderivátu uridinu.

Kapalinovou vysokotlakovou chromatografií /45 %/ +/-epimeru ve formě tuhé pěny.

$[\alpha]_D^{25} + 25,4^\circ$ /c 0,481, ethylacetát/. Pro $C_9H_8N_2O_6ClS$ /308,7/ vypočteno 35,01 % C,

2,94 % H, 9,08 % N, 11,49 % Cl, 10,39 % S; nalezeno 35,22 % C, 3,01 % H, 8,97 % N, 11,27 % Cl, 10,18 % S. Z pomalejší frakce se získá 70 mg /15 %/ α -epimeru ve formě amorfního prášku. $[\alpha]_D^{25} = -29,7^\circ$ /c0,518, ethylacetát/. Nalezeno 35,12 % C, 3,16 % H, 9,36 % N, 11,38 % Cl, 10,35 % S.

Příklad 3

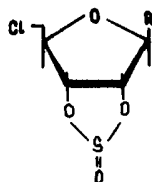
Směs cytidinu /486 mg/, acetonitrilu /5 ml/ a thionylchloridu /0,6 ml/ se zahřívá k varu po dobu 45 min. Směs se ochladí a nechá 2 h při $+3^\circ\text{C}$. Potom se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje acetonitrem /2 ml/ a etherem /3x 3 ml/. Získá se 677 mg /98 %/ hydrochloridu 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderivátu cytidinu. Pro $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS} \cdot \text{HCl}$ /344,2/ vypočteno 31,41 % C, 3,22 % H, 12,21 % N, 20,60 % Cl, 9,32 % S; nalezeno 31,52 % C, 3,16 % H, 12,22 % N, 20,66 % Cl, 9,50 % S.

Příklad 4

Směs adenosinu /267 mg/, acetonitrilu /3 ml/ a thionylchloridu /0,3 ml/ se zahřívá k varu po dobu 45 min. Po ochlazení a 2 h stání při $+3^\circ\text{C}$ se vyloučená látka odfiltruje, promyje acetonitrem /1 ml/ a etherem /3x 2 ml/. Získá se 250 mg /68 %/ 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderivátu hydrochloridu adenosinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Nové 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderiváty nukleosidů obecného vzorce I,



I

kde R=uracil, cytosin, 5-fluoruracil, adenin.

2. Způsob přípravy 5'-chlor-2',3'-O-sulfinylderivátů nukleosidů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na volný nukleosid působí thionylchloridem v prostředí organického rozpouštědla, s výhodou hexamethylfosfortriimidu a acetonitrilu, s výhodou v tepelném rozmezí 20 až 80°C .