

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 903

(11)

(13) B1

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

(21) PV 13 15-84

(22) Přihlášeno 24 02 84

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 13 06 90

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy 5-fluoruridinu

(57) Způsob přípravy 5-fluoruridinu, spočívající v působení na triacetyluridin fluorem v kyselině octové za vzniku 6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridinu, který se po izolaci převede na 5-fluoruridin. Vzniklý produkt má kancerostatický účinek.

CS 264 903 B1

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 5-fluoruridinu, látky biologicky vysoce účinné, v chemoterapii rakoviny.

Obsahem předmětného vynálezu je způsob přípravy 5-fluoruridinu vyznačený tím, že se triacetyluridin reakcí s fluorem v kyselině octové převede na 6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin, který se izoluje v čistém stavu a který se dále převede s výhodou v jednom reakčním stupni na 5-fluoruridin.

Výhodou tohoto postupu je, že se konečný produkt získá ve vysoké čistotě a vysokém výtěžku. Produkt fluorace se izoluje vytřepáním mezi organické rozpouštědlo a vodu, a eventuálně následující chromatografií. Získaný dihydroderivát je možno převést na 5-fluoruridin účinkem anorganických basí, alkalických hydroxidů, uhličitánů, alkoxidů, basických iontoměničů, amoniaku. Dihydroderivát je možno rovněž převést účinkem organických basí, např. triethylaminem, nebo zahříváním na triacetyl-5-fluoruridin, a následujícím odštěpením acetyl skupin, běžným postupem, na 5-fluoruridin.

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) se uvádí fluor (zředěný dusíkem) po dobu 24 h. Reakční roztok, po zreagování výchozí látky, se probublá dusíkem (30 min), odpaří ve vakuu a kódestiluje 2x s kyselinou octovou a 2x s ethanolem. Odparek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe vodou do odstranění kyselé reakce (6x 20 ml). Ethylacetátový roztok se odpaří ve vakuu a kódestiluje 2x s toluenem. Odparek (6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin) se rozpustí v 80 ml 0,15 M methanolického methoxidu sodného a nechá se 12 h při teplotě místnosti. Roztok se zneutralizuje kyselým iontoměničem, sfiltruje a odpaří ve vakuu. Získá se 2,15 g (82%) 5-fluoruridinu, t.t. 183 až 185 °C.

P ř í k l a d 2

Roztok triacetyluridinu (3,7 g) v bezvodé kyselině octové (200 ml) se sytí fluorem do zreagování výchozí látky (30 h). Roztok se odpaří ve vakuu, kódestiluje 2x s kyselinou octovou a 2x s ethanolem. Odparek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a vytřepe 3x 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a 1x vodou. Ethylacetátový roztok se potom intenzívně vytřepe 10% roztokem uhličitánu sodného do odstranění nukleosidového derivátu z ethylacetátového roztoku. Vodný roztok se zneutralizuje kyselým iontoměničem, sfiltruje a odpaří ve vakuu. Získá se 2,02 g (78%) 5-fluoruridinu, t.t. 183 až 185 °C.

P ř í k l a d 3

Triacetyluridin (3,7 g) se převede na 6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin podle příkladu 1. Dihydroderivát se rozpustí v chloroformu (200 ml) a přidá se triethylamin do alkalické reakce. Po 12 h se chloroformový roztok vytřepe 3x 20 ml vody a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na silikagelu v soustavě ethylacetát-toluen 4:1. Získá se 2,91 g (75%) triacetyl-5-fluoruridinu, který se převede běžným způsobem, odštěpením acetyl skupin, na 5-fluoruridin (1,86 g, 71%), t.t. 183 až 185 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 5-fluoruridinu vyznačený tím, že se na triacetyluridin působí fluorem v kyselině octové za vzniku 6-acetoxy-triacetyl-5-fluor-5,6-dihydrouridin, který se po izolaci převede na 5-fluoruridin.