

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **108129 A**
7(51) C 07 H 19/06



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 108129
(22) Заявено на 25.08.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10109657 (32) 28.02.2001 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 31.12.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

MENARINI RICERCHE S.P.A.,
POMEZIA (ROMA) (IT)
BERLIN-CHEMIE AG, BERLIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Aldo Salimbeni, Lomagna, CO
Carlo Alberto Maggi
Stefano Manzini, Pomezia (Roma)
Damiano Turozzi, Lomagna, CO (IT)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/EP2002/001833, 21.02.2002

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2002/068443, 06.09.2002

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА (Е)-5-(2-БРОМОВИНИЛ)-2'-ДЕОКСИУРИДИН

(57) Изобретението се отнася до метод за получаването на (Е)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин (бривудин), съгласно който несъдържащи халоген разтворители, избрани между естери или циклични етери, се използват в етапа на бромирането на 5-етил-2'-деоксиуридин диацилат. Използването на тези разтворители е предимство по отношение на токсичност, намалена себестойност и защита на околната среда.

8 претенции

BG 108129 A

25.08.03

2592/03-ГП

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА (Е)-5-(2-БРОМОВИНИЛ)-2'- ДЕОКСИУРИДИН

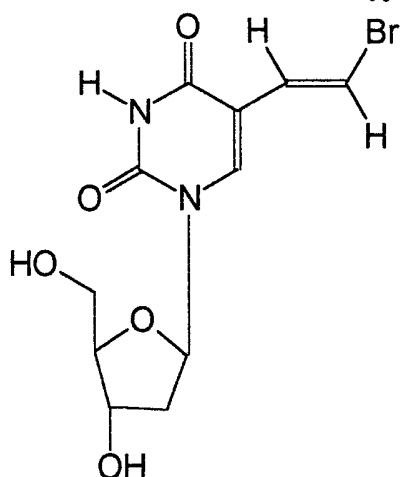
ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение описва метод за получаването на (Е)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин (бривудин), при който не-съдържащи халоген разтворители се използват в целия метод, и по-специално в първия етап на бромирането на 5-етил-2'-деоксиуридин диацилат.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

(Е)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин (бривудин) с формула I е съединение, надарено със силна противовирусна активност, по-специално полезно за лечението на инфекции Herpes Zoster.

25.08.03

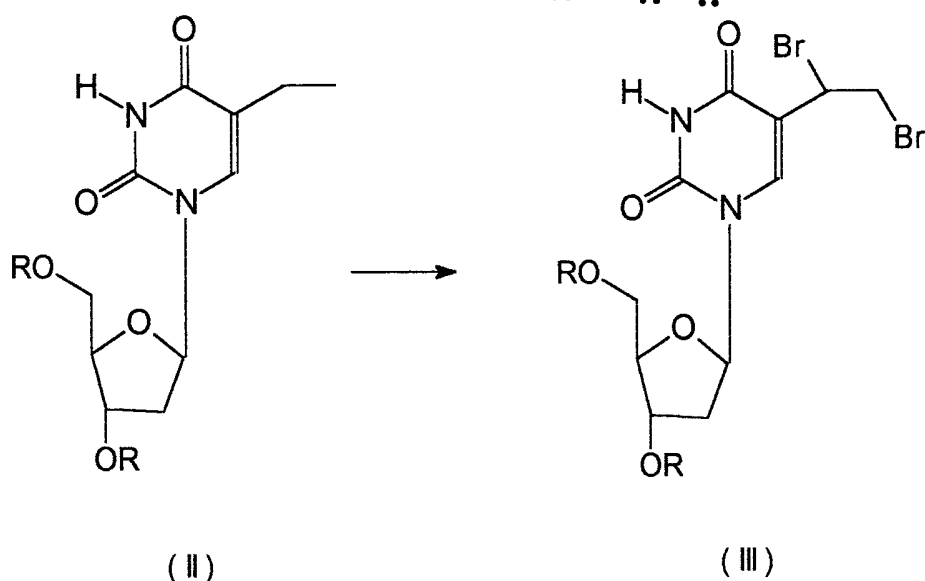


(I)

Първи метод за синтезиране се описва в DE 2 915 254, и се състои в алкилирането на (E)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин с 1-хлоро-2-деокси-3,5-ди-O-p-нолил- α -D-еритро-пентафураноза, и следващо деацилиране, при което се получава съединението с формула I.

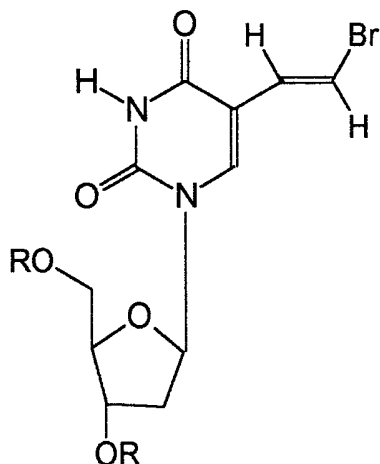
Оттегляне от този метод, е, понеже синтезирането на (E)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин е трудно, и дава малък добив. Освен това, съединението с формула I, което се получава, не е чисто, а е смес от алфа и бета изомери. Само последният има практическа стойност, и трябва да бъде изолиран чрез хроматографско разделяне.

Алтернативен метод се описва в GB 2 125 399 (съответстващ на DE 33 28 238), който се състои в бромирането на съединения с формула II

25³·08·03

(където R е алканоилна група C1 – C8, бензоилна група, или бензоилна група заместена в пара позиция с C1 – C4 алкилова група, или с халогенен атом) с бром в халогениран въглеродороден разтворител (такъв като 1,2-дихлороетан, метилен хлорид, хлороформ, тетрахлорметан), в присъствието на светлина, при което се получава дибромопроизводното с формула III (където R се дефинира както по-горе). Посоченото съединение III след това се дехидробромира в халогениран въглеродороден разтворител, в присъствието на терциерна основа, при което се получава нуклеозид дибромопроизводното с формула IV (където R има същото значение, както посоченото за съединенията с формула II),

25.08.03



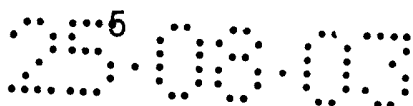
(M)

с добив 62 – 69 %: след отстраняване на защитните групи, се получава (E)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин с формула I, с добив от порядъка на приблизително 93 %.

През последните години бромохлорометанът стана в индустриалната практика избирания разтворител за радикални реакции, подпомагани от термични инициатори, поради неговата относително висока точка на кипене (68°C) и на неговата ниска токсичност, в сравнение с други халогенирани разтворители, такива като, например, хлороформ, тетрачлорметан, 1,2-дихлоретан. Въпреки това, използването на този разтворител понастоящем е забранено, поради риска свързан с намаляването на озоновия слой (виж СЕЕ наредба N. 2037/2000 на Европейския Парламент).

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Установи се, че Бривудина може да се получи изгодно чрез реакция на съединенията с формули II и III, както са дефинирани по-горе, в разтворител, избран от групата, състояща се от алкилови естери, или циклични етери.



Използването на посочените не-съдържащи халоген разтворители е изгодно, в сравнение с използването на халогенирани разтворители, тъй като първият от двата има по-ниска токсичност, съобразена с Европейските изисквания, отнасящи се до защита на околната среда и могат да се намалят до приблизително 50 % индустриалните цени.

Поради това изобретението предоставя метод, който се състои в:

а) радикално бромиране на съединения с формула II (в които R е както се дефинира по-горе) посредством бромиращо средство в не-съдържащ халоген разтворител, избран от групата, състояща се от алкилови естери, или циклични етери, в присъствието на радикални инициатори, при което се получават съединения с формула (III), в които R има значението, посочено по-горе;

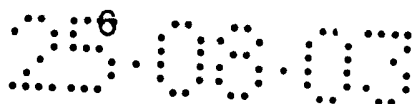
б) дехидробромиране в не-съдържащ халоген разтворител, със, или без основи, при което се получават съединения с формула IV, в които R има значението, посочено по-горе;

с) отнемане на защитната група, при което се получава съединението с формула (I).

Предпочитана R група е пара-хлоро-бензоилна.

Бромиращото средство, което може да е бром, или N-бромосукцинимид, N-бромо фталимид, 1,3-5,5-диметилид-антоин, N-бромацетамид, N-бромомалеимид, N-бромсулфон-амид, се използва в моларен излишък в границите от 2 до 3 пъти спрямо съединение II. Бром и N-бромосукцинимид са особено предпочитани.

Примерите за не-съдържащи халоген разтворители за етап а) съдържат алкил ацетати, такива като метилов, етилов, n-пропилов, изопропилов, n-бутилов, изобутилов ацетат, или



циклични алифатни етери, такива като 1,4-диоксан, за предпочитане в съотношение в границите от 3:1 до 12:1 спрямо съединение II. Етил ацетат и 1,4-диоксан са особено предпочитани.

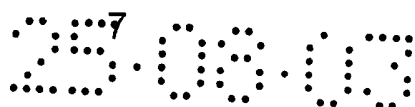
Разтворителят, използван за дехидробромиране (етап b) е диметилформаид, или диметилацетаид, или може да бъде същият, като този, използван в етапа на бромирането. Етил ацетат и N,N- диметилформаид диметилформаид са особено предпочитани.

2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN), 2,2'-азобис(2,4-диметилвалеронитрил), 2,2'-азобис(2-метилбутиронитрил), азобисизовалеронитрил, 1,1'-азобис(циклохексанкарбонитрил), 2,2'-азобис(2-амидинопропан) хидрохлорид, диметил 2,2'-азобисизобутират, могат да се използват като радикални инициатори. Азобисизонитрилите се предпочитат, по-специално AIBN.

Посочените съединения се използват в моларни проценти в границите от 1 до 6 % (3 и = % за AIBN), в сравнение със съединение II.

Реакционната температура е в границите от стайна температура до точката на кипене на разтворителя, а времето на реакцията е в границите от 15 минути до 4 часа. Предпочитаните условия обхващат реакцията с N-бромосукцинимид в присъствието на 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN) в етил ацетат, при температурата на кипене на разтворителя, или реакцията с N-бромосукцинимид в присъствието на AIBN в 1,4-диоксан, при температура в границите от 70 до 90°C.

Също така по отношение на предимствата отнасящи се до по-ниската себестойност, по-ниската токсичност, и съобразеност с правилата, отнасящи се до защита на околната среда, както се обсъжда по-горе, методът съгласно изобретението



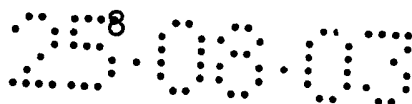
също така се характеризира с изключително високи добиви. Това е изключително изненадващо, тъй като се знае от химическата литература, че по-голямата част от радикалните реакции на бромиране обикновено се осъществяват в халогенирани разтворители: например, вече цитирания GB 2 125 399 описва само използването на хлорирани разтворители за синтезирането на бривудин, съгласно обичайните общи познания, подходящи в тази област на техниката.

Освен това, не всичките не-съдържащ халоген разтворители могат да се използват изгодно в метода за синтезиране, и само някои от тях водят до задоволителни резултати.

Например, в метода за получаването на бривудин, описан в DE 2 915 254, бромирането на (E)-5-винил-урацил протича в безводен диметилформаид. Въпреки това, когато диметилформаид се използва съгласно настоящия метод в етапа на бромирането на съединенията с формула II, обратните добиви са изненадващо ниски, и се образуват голям брой от вторични не-точно идентифицирани продукти. Друг не-съдържащ халоген разтворител, който понякога се използва в радикални бромирования, е ацетонитрил (J. A. C. S. 1969 (91) 7398-740; J. A. C. S. 1971 (93) 5846-5850; J. A. C. S. 1974 (96) 5616-5617; но също така този разтворител не дава задоволителни резултати при бромирането на съединения с формула II. Еднакво незадоволителни резултати се получават също така с етеро-подобни разтворители, такива като 1,2-диметоксиетан, или метилцелосолв.

Методът съгласно изобретението по-нататък се илюстрира със следващите примери.

Началните междинни продукти с формула II (където R е както се дефинира по-горе) се получават съгласно известни методи, както се докладва в GB 2 125 399.



ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1

10,0 g (18,7 mmol) от 3',5'-ди-О-р-хлоробензоил-5-етил-2'-β-деоксиуридин с формула II, където R = 4-ClC₆H₄CO и 175 mg (1,1 mmol) от α,α'-азоизобутиронитрил (AIBN) се прибавят към 60 ml етил ацетат, и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник.

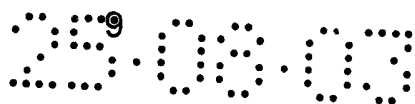
20 ml (6,33 g; 39,6 mmol) бром и 8 ml етил ацетат се прибавят на капки в сместа, в зависимост от консумирането на халогениращото средство (може да се наблюдава обезцветяване на сместа). Разтвора, получен в края на прибавянето, се нагрява в продължение на още 15 минути, докато нагряваният под обратен хладник разтвор се обезцвети. Разтворителят се изпарява при понижено налягане.

Остатъкът, който се състои от дибромопроизводните с формула III, където R = 4-ClC₆H₄CO е дехидробромиран, подобно на както е описано в GB 2125399, използвайки DMF като разтворител.

Получават се 8,0 g 3',5'-ди-О-р-хлоробензоил-(E)-5-(2-бромовинил)-2'-β-деоксиуридин с формула IV, където R = 4-ClC₆H₄CO (добив: 70 %), който след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,1 g (E)-5-(2-бромовинил)-2'-β-деоксиуридин с формула I (добив: 94 %).

Пример 2

10,0 g (18,7 mmol) 3',5'-ди-О-р-хлоробензол-5-етил-2'-β-деоксиуридин с формула II, където R = 4-ClC₆H₄CO и 175 mg (1,1 mmol) α,α'-азоизобутиронитрил (AIBN) се прибавят към



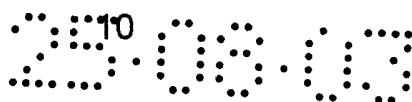
60 ml етил ацетат и се нагряват при температура на кипене под обратен хладник.

7,85 g (44,7 mmol) N-бромосукцинимид се прибавят към сместа в зависимост от скоростта на реакцията (приблизително 25 минути). Когато завърши прибавянето, сместа се нагрява в продължение на 15 минути, докато стане бистра. Остатъкът, който се състои от дибромопроизводните с формула III, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, се разтваря в 60 ml горещ AcOEt, и към разтвора се прибавят на капки 3,3 ml (23,6 mmol) триетиламин. Утайката се филтрува и ѝ се действа с 80 % EtOH. Нератвореният продукт, който се състои от съединението с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, се филтрува, промива се с EtOH, и се суши при понижено налягане. Получават се 9,4 g от съединението с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ (добив: 82 %), и след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,8 g от съединението с формула I (добив: 94 %).

Пример 3

Бромирането се осъществява съгласно пример 1 при 80°C, използвайки изобутил ацетат като разтворител.

Прибавянето на разтвор на бром в изобутил ацетат се осъществява в продължение на 20 минути. След като приключи прибавянето, разтвора се нагрява в продължение на още 15 минути, докато се обезцвети, след това реакцията протича, както се описва в пример 2. Получават се 8,6 g от съединение с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ (добив: 75 %), и след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,4 g от съединението с формула I (добив: 94 %).



Пример 4

Бромирането се осъществява съгласно пример 2 при 80°C, използвайки изобутил ацетат като разтворител.

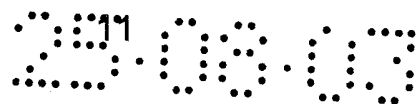
Като се следва процедурата, описана в пример 2, се получават 9,0 g от съединение с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ (добив: 79 %), и след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,6 g от съединението с формула I (добив: 94 %).

Пример 5

10,0 g (18,7 mmol) 3',5'-ди-О-р-хлоробензол-5-етил-2'-β-деоксиуридин с формула II, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ и 175 mg (1,1 mmol) α,α'-азоизобутиронитрил (AIBN) се прибавят към 25 ml 1,4-диоксан. Сместа се нагрява при температура 80°C, и след това в нея се прибавя на капки разтвор на 8,5 g (44,7 mmol) N-бромосукцинимид в 35 ml 1,4-диоксан, в зависимост от скоростта на реакцията (приблизително 30 минути). Когато завърши прибавянето, разтвора се нагрява в продължение на още 15 минути, докато се обезцвети. Реакцията продължава, както се описва в пример 1; получават се 8,8 g от съединението с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ (добив: 77 %), и след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,5 g от съединението с формула I (добив: 94 %).

Пример 6

Като се следва процедурата, описана в пример 2, и използвайки етил ацетат като разтворител, и 1,1'-бис(циклохексанкарбонитрил) (270 mg, 1,1 mmol) като радикален инициатор, се

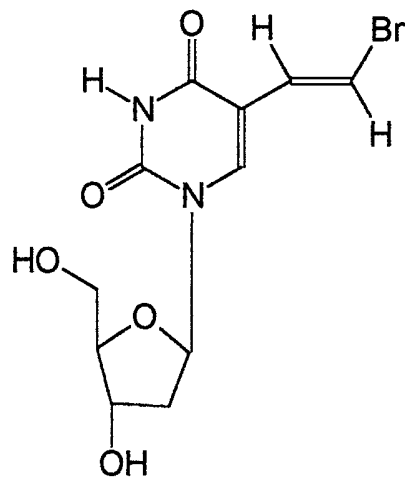


получават 8,1 g (71 %) от съединението с формула IV, където $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$, и след това се деацилира посредством известен метод, например, както се докладва в GB 2, 125 399. Получават се 4,2 g от съединението с формула I (добив: 95 %).

250803

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

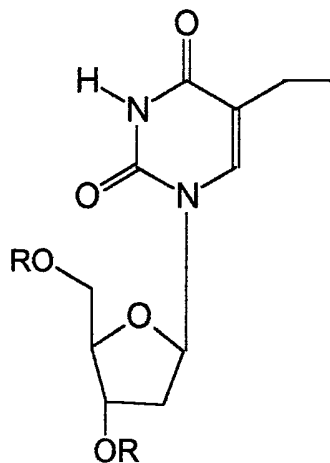
1. Метод за получаване на (E)-5-(2-бромовинил)-2'-деоксиуридин с формула I



(I)

характеризиращ се с това, че се състои в:

а) реакция на съединения с формула II,



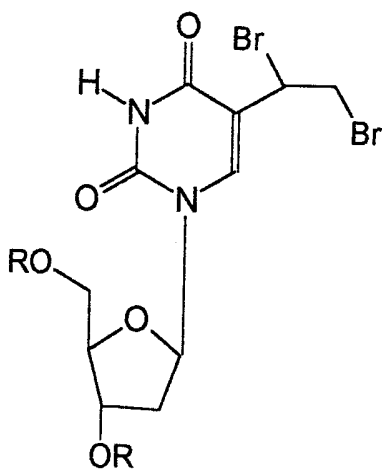
(II)

в които R е алканоилна група C1 – C8 бензоилна група, или бензоилна група заместена в пара позиция с C1 – C4

2013 08 03

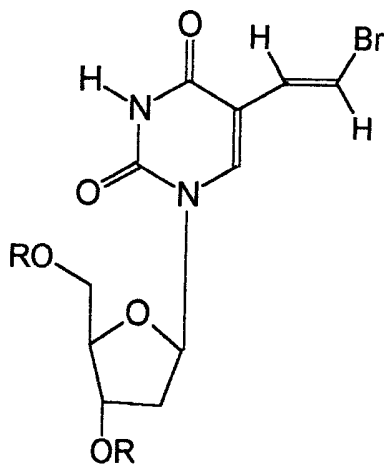
алкилова група, или с халогенен атом, с бромиращо средство, в присъствие на радикален инициатор, в не-съдържащ халоген разтворител, избран от групата, състояща се от алкилов естер, или цикличен етер;

b) дехидробромиране на полученото съединение с формула (III)

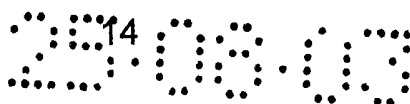


(III)

в които R има значението, посочено по-горе, със, или без основи, в не-съдържащ халоген разтворител, при което се получава междинно съединение с формула (IV),



(IV)



където R има значението, посочено по-горе;

с) отнемане на защитата на междинното съединение с формула (IV).

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че реакцията на бромиране в етапа а) протича в не-съдържащ халоген разтворител, избран от групата, състояща се от метилов, етилов, n-пропилов, изопропилов, n-бутилов, изобутилов ацетат, 1,4-диоксан.

3. Метод съгласно претенция 1, или 2, характеризиращ се с това, че се състои в реакцията на съединение с формула II, където R е група 4-ClC₆H₄CO.

4. Метод съгласно претенция 1, или 2, характеризиращ се с това, че реакцията се осъществява с молекулярен бром в присъствие на радикален инициатор.

5. Метод съгласно претенция 1, или 2, характеризиращ се с това, че реакцията се осъществява с N-бромосукцинимид в присъствие на радикален инициатор.

6. Метод съгласно претенция 1, или 2, характеризиращ се с това, че реакцията се осъществява с N-бромосукцинимид в присъствие на 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN) в етил ацетат, при температурата на кипене на разтворителя.

7. Метод съгласно претенция 1, или 2, характеризиращ се с това, че реакцията се осъществява с N-бромосукцинимид в присъствие на AIBN в 1,4 диоксан, в температурни граници от 70 до 90°C.

8. Метод съгласно която и да е от горните претенции характеризиращ се с това, че дехидробромирането в етап b) се осъществява в етил ацетат, или в N,N-диметилформаид, или N,N-диметилацетаид.