

Изобретение относится к новому способу получения 1-β-D-рибофуранозил-5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-она (6-азацитидина), который находит применение в качестве противоопухолевой и противовирусного препарата.

Известные способы получения 6-азацитидина состоят в трансформации 6-азауридина полученного биосинтетическим путем различными методами.

Так, известен способ получения 6-азацитидина путем хлорирования защищенного 6-азауридина хлористым тионилем по реакции Вильсмайера - Хаака с последующим аминированием и одновременным дебензоилированием в автоклаве при 100°C метанольным раствором аммиака [1]. Недостатками этого метода является отсутствие производства исходного сырья - 6-азауридина; частая невоспроизводимость синтеза промежуточного рибозуридина 5-хлор-1,2,4-триазин-3(2H)-она, использование при аминировании высокой температуры, автоклава.

Известен также способ получения 6-азацитидина, основанный на тионировании 6-азауридина, а затем аминировании трибензоата 4-тио-6-азауридина аммиаком в пропаноле при 100°C и с последующим деацилированием трибензоата 6-азацитидина [2]. Недостатками известного способа являются многостадийность и технологические сложности операций процесса получения и очистки целевого продукта.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому способу является способ получения 6-азацитидина путем аминирования аммиаком при 100°C в кипящем изопропанольном растворе триацетилнуклеозида, полученного гликозированием 4-тио-6-азауридина тетраацетилрибозой в присутствии силирующих агентов и тетрахлорида олова, с последующим деацилированием в среде водного этанола [3]. Недостатками этого способа являются применение газообразного аммиака и проведение реакции аминирования при высокой температуре, что сопряжено с дороговизной и небезопасностью производства.

Общим недостатком известных способов получения является проведение химических превращений при получении целевого продукта на дорогостоящем материале нуклеозидной природы.

Задачей изобретения является создание нового способа получения 1-β-D-рибофуранозил-5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-она (6-азацитидина) путем сокращения стадий процесса, подбором доступного исходного сырья и соотношения реагентов, что обеспечивает упрощение и удешевление процесса при высоких выходах целевого продукта.

Достигается это тем, что согласно заявляемому способу, включающему гликозирование гетероцикла перацилуглеводом в присутствии силилирующих агентов триметилхлорсилана и гексаметилдисилазана и четыреххлористого олова, как катализатора, в качестве гетероцикла используют 5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-он (6-азацитозин), в качестве перацилуглевода используют 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозу и гликозирование проводят при соотношении 6-азацитозин : 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофураноза :

четыреххлористое олово равно 1 : 1,2 - 1,4 : 2,0 - 2,4 в растворе хлористого метилена с последующим дебензоилированием 1н. раствором этилата натрия.

Подобранные соотношения реагентов являются оптимальными, так как увеличение или уменьшение количеств веществ приводит к изменениям выходов конечного продукта и усложняет его выделение и очистку. Так, увеличение количества исходного перацилуглевода не приводит к увеличению выхода ацилнуклеозида, а только усложняет выделение его и очистку.

Пример 1. 2',3',5'-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозид 5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-она.

К перемешиваемой смеси 2,04г (18,2ммоль) 6-азацитозина и 11г (21,8ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозы в 100мл хлористого метилена при комнатной температуре последовательно прибавили 3,05мл (14,5ммоль) гексаметилдисилазана, 3,5мл (27,3ммоль) триметилхлорсилана и прикапали раствор 4,25мл (36,4ммоль) четыреххлористого олова в 100мл хлористого метилена. Через 18час реакцию смесь отфильтровали, разбавили хлористым метилом, полученный раствор последовательно промыли насыщенными растворами Na₂HCO₃, водой, NaCl и высушили над Na₂SO₄. Контроль за ходом реакции вели ТСХ на пластинках Silufol UV₂₅₄ в системах хлороформ - этанол 9 : 1 и бутанол - уксусная кислота - вода 5 : 2 : 3.

Растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из этанола.

Выход ацилнуклеозида 6,85г (68%).

Т.пл. 217 - 218°C (по литературным источникам т.пл. 216 - 218°C).

Пример 2. В двугорлый реактор емкостью 12 литров, оснащенный мешалкой и капельной воронкой с хлоркальцевой трубкой поместили 112,1г (1моль) сухого 6-азацитозина, 706,3г (1,2моль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозы и прилили 4л хлористого метилена. К размешиваемой суспензии прибавили последовательно 167,7мл (0,8моль) гексаметилдисилазана, 192мл (1,5моль) триметилхлорсилана. В течение 3 - х часов прикапали раствор 280мл (2,4моль) четыреххлористого олова в 1 литре хлористого метилена.

Через 18час отфильтровывали осадок и фильтрат обрабатывали в соответствии с примером 1.

Выход ацилнуклеозида 406,3г (73%).

Пример 3. К суспензии сухого N₄-ацетил-6-азацитозина 1,54г (10ммоль), 6,05г (12ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозы в 100мл хлористого метилена при комнатной температуре последовательно прибавляли 1,68мл (8ммоль) гексаметилдисилазана, 1,92мл (15ммоль) триметилхлорсилана и прикапали 2,8мл (24ммоль) четыреххлористого олова в 100мл хлористого метилена.

Через 18 часов обрабатывали раствор аналогично примеру 1.

Выход 4,12г (74%).

Пример 4. В реактор емкостью 50 литров, снабженный механической мешалкой, залили 45л абсолютного этанола, присыпали при перемешивании 1015,47г (1,8моль) 2',3',5'-О-трибензоилрибофуранозил-5-амино-1,2,4-

триазина-3(2H)-она.

К перемешиваемой суспензии прилили 2,7 л 1н. раствора этилата натрия в абсолютном этаноле. Через 8 часов раствор довели до pH ~ 5 324 мл 10н раствора соляной кислоты.

Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Сухой остаток растворили в воде, профильтровали. Фильтрат экстрагировали последовательно хлороформом, затем смесью растворителей этилацетат - эфир 2 : 1, водный слой упарили.

Выход 6-азацитидина 374,5 г (85,2%). Т.пл. 223 - 224°C из 80% этанола (литературная т.пл. 222 - 224°C).

Заявляемый способ получения 6-азацитидина основан на упрощенном методе синтеза, причем проводимые операции не требуют дорогостоящего и сложного оборудования и аппаратуры, значительных энергетических затрат.

Подбор доступного сырья и выбор оптимальных условий проведения процесса позволяет решить задачу создания нового технологического способа получения препарата 6-азацитидила (1-β-D-рибофуранозид-5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-она).