



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1625881** **A1**

(51) ⁵ C 07 H 19/12

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

- (21) 4632074/04
(22) 05.01.89
(46) 07.02.91. Бюл. № 5
(71) Институт молекулярной биологии
и генетики АН УССР
(72) А.С. Шаламай, С.С. Огняник,
И.В. Алексеева и В.С. Гончаренко
(53) 547.955.07(088.8)
(56) Патент ФРГ № 2122991,
кл. C 07 H 19/06, 1982.

Авторское свидетельство СССР
№ 175483, кл. C 07 H 12/10, 1965.

Vorbruggen H., Benua B. Nucleoside
synthesis XXV, "A new simplified nuc-
leoside syntheeis". - Chem. Ber.,
Bd. 114, № 4, s. 1279-1286.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-АЗАЦИТИДИНА

2

(57) Изобретение касается производных сахаров, в частности получения 6-азацитидина - противовирусного и противоопухолевого препарата. Цель - удешевление и упрощение процесса. Последний ведут реакцией аминирования триацетата 4-тио-6-азауридина [полученного гликозилированием 4-тио-6-азауридила тетраацетатом рибофуранозы в присутствии силилирующих агентов - триметилхлорсилана и гексаметилдисилазана, и 1,2-1,4 экв(моль/моль) тетрахлорида олова] в среде этанола с последующим 0-деацилированием алкоголята натрия в среде водного 50%-ного этанола. В этом случае процесс ведут из дешевого и доступного 6-азауридила с получением целевого продукта с выходом 76%.

Изобретение относится к биоорганической химии и касается разработки способа получения 6-азацитидина - противовирусного и противоопухолевого агента.

Цель изобретения - упрощение и удешевление процесса.

Пример 1. Синтез 6-азацитидина.

К смеси 12,9 г (0,1 моль) 4-тио-6-азауридила и 41,3 г (0,13 моль) тетраацетилрибофуранозы в 1 л абсолютно го ацетонитрила приливают 18 мл гексаметилдисилазана, 35 мл триметилхлорсилана и 18 мл (0,135 моль) тетрахлорида олова. Смесь перемешивают 3 ч (контроль ТСХ), затем разбавляют 500 мл хлороформа и 200 мл воды. Ор-

ганический слой отделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (2x150 мл), водой (2x100 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 50 мл хлороформа, раствор фильтруют через слой инактивированного силикагеля, фильтрат упаривают досуха. Маслообразный остаток триацетата 4-тио-6-азауридина растворяют в 300 мл сухого технического этанола и в кипящий раствор пропускают ток аммиака в течение 3,5 ч (контроль ТСХ). Затем раствор разбавляют 300 мл воды, охлаждают до 0°C и пропускают аммиак в течение 1,5 ч, реакционную смесь выдерживают 20 ч при 20°C . После упаривания растворителя остаток кристаллизуют из водного этанола. Вы-

РПФ-К

(19) **SU** (11) **1625881** **A1**

ход 6-азацитидина 18,5 г (75%);
т.пл. 216-218°C (литературные данные
т.пл. 216-217°C). Хроматографическая
подвижность R_f 0,44 (силуфол UV-254; 5
система бутанол:уксусная кислота:
вода (5:2:3)).

Найдено, %: С 39,3; Н 4,1;
N 22,9.

$C_8H_{12}N_4O_5$.

Вычислено, %: С 39,2; Н 4,2;
N 23,0.

УФ-спектр (этанол): $\lambda_{\text{макс}}$ 264 нм
(ϵ 7880).

ИМР-спектр (D_2O/DCC -внутр.) δ , 15
м.д.: 6,1 д. ($J_{H, H_2} = 2,5$ Гц); 7,6 с.
(H_5).

П р и м е р 2. Синтез 6-азацитиди-
на.

Синтез проводят аналогично приме- 20
ру 1, но 16,6 мл (0,12 моль) тетра-
хлорида олова вводят в реакцию двумя
порциями через 1 ч. После выполнения
всех операций получают 18,06 г (74%)
6-азацитидина.

П р и м е р 3. Синтез триацетата
4-тио-6-азауридина.

Синтез проводят аналогично приме- 30
ру 1, но сырой ацилнуклеозид очищают
колоночной хроматографией на силика-
геле (элюент - смесь хлороформ:этанол = 15:1). Выход триацетата 4-тио-
6-азауридина 30,88 г (87%). Пена,
хроматографическая подвижность R_f
0,92 (силуфол UV-254; хлороформ:этанол = 15:1).

Найдено, %: С 49,7; Н 5,1;
N 12,2.

$C_{14}H_{17}N_3O_8S$.

Вычислено, %: С 49,6; Н 5,0;
N 12,4.

П р и м е р 4. Синтез триацетата
4-тио-6-азауридина.

Синтез выполняют аналогично приме- 45
ру 1, но в конденсацию сразу вводят
16,6 мл (0,12 моль) тетрахлорида оло-
ва. Ацилнуклеозид выделяют как в при-
мере 3. Выход триацетата 4-тио-6-аза-
уридина составляет 27,42 г (80%).

П р и м е р 5. Синтез 4-тио-6-аза- 50
урацила.

Смесь 6-азаурацила (40,68 г;
0,36 моль) и сульфида фосфора (158,4 г;
0,33 моль) в 1 л сухого диоксана при
перемешивании кипятят 2 ч (контроль
ТСХ). Фильтруют, фильтрат упаривают
досуша, остаток кристаллизуют из
этанола. Выход 4-тио-6-азаурацила
42 г (98%), т.пл. 221-224°C.

Способ получения 6-азацитидина ос-
нован на упрощенном трехстадийном син-
тезе, причем проводимые операции не
требуют дорогостоящего и сложного
оборудования и аппаратуры, значитель-
ных энергетических затрат. В качестве
исходного сырья применяется доступный
6-азаурацил. Источником его являются
промышленные производства или синтез
из семикарбазида и хлораль-гидрата.
Для получения промежуточного триаце-
тата 4-тио-азауридина могут быть при-
менены все химические реактивы, вы-
пускаемые промышленностью. Наиболее
дорогим реактивом является тетраацетат
рибофуранозы, получаемый в одну
стадию ацидолизом гуанозина. Стои-
мость 6-азацитидина по предлагаемому
способу составляет около 4,2 тыс.руб./кг,
что значительно дешевле, чем при син-
тезах с применением в качестве исход-
ного сырья 6-азауридина.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 6-азацитидина пу- 35
тем аминирования аммиаком при 100°C
три-О-ацил-4-тио-6-азауридина с пос-
ледующим О-деацилированием алкоголь-
том натрия ацилированного производно-
го 4-тио-6-азаурацила, о т л и ч а ю-
щ и й с я тем, что, с целью упроще-
ния и удешевления процесса, аминиро-
ванию в среде этанола подвергают три-
ацетат 4-тио-6-азауридина, получен-
ный гликозилированием 4-тио-6-азаура-
цила тетраацетатом рибофуранозы в
присутствии силилирующих агентов -
триметилхлорсилана и гексаметилдисила-
зана и 1,2-1,4 эквивалента (моль/моль)
тетрахлорида олова с последующим сов-
мещенным деацилированием в среде вод-
ного 50%-ного этанола.

Составитель И. Федосеева

Редактор И. Дербак

Техред А.Кравчук

Корректор И. Эрдейи

Заказ 260

Тираж 229

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101