



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32901 (13) A

(51) 6 C07H19/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-АЗАЦИТИДИНУ-2-β-D-РИБОФУРАНОЗИДУ 5-АМІНО-1, 2, 4-ТРИАЗИН-3(2H)-ОНУ

(21) 98073822

(22) 15.07.1998

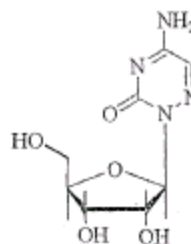
(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Алексєєва Інна Володимирівна, Пальчиківська
Лариса Гнатівна(73) Алексєєва Інна Володимирівна, Пальчиківська
Лариса Гнатівна

(57) Спосіб одержання 6-азацитидину - 2β-D-рибофуранозиду 5-аміно-1,2,4-триазин-3(2H)-ону формули:



шляхом каталітичного глікозилювання триазинової основи ацилованим цукром в присутності силілувальних агентів і тетрахлориду олова та подальшим деацилюванням проміжної сполуки, який **відрізняється** тим, що за основу використовують 5-метилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H)-он, за ацильне похідне цукру – тетраацетилрибофурозу, а наступну реакцію деацилювання здійснюють одночасно з амінолізом метилмеркаптогрупи у водному середовищі амі-аком при кімнатній температурі.

Винахід відноситься, до царини медичної хімії, зокрема, до одержання субстанції противірусного і протипухлинного хіміопрепарату 6-азацитидину. 6-Азацитидин може бути одержаний із 6-азауридину [2-β-D-рібофуранозиду 1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-діона] класичним шляхом через активацію оксофункції гетероцикла та наступним обміном тіо-, хлор або алкілсилілокси-замісника на аміногрупу [1, 2, 3].

Недоліком цього способу є багата стадійність та проведення хімічних перетворень на малодоступній та дорогій вихідній сировині глікозидної природи.

В останні 20-25 років для одержання модифікованих нуклеозидів застосовували "триметилсилільний метод", який передбачає на першому етапі приготування силільних ефірів гетероциклічних основ, а на другому - їх взаємодію з відповідними похідними цукрів в присутності каталізаторів Фріделя-Крафтса [4, 5].

До недоліків цього способу можна віднести технологічні складнощі процесів одержання та виділення силільованих похідних триазинових основ у зв'язку з їх нестійкістю-підвищеною гідролізу-

ємністю під впливом навіть вологи повітря, а також застосування високої температури та тиску (автоклав, 100°C) при амінуванні ацил-тіонуклеозидів.

Методичне спрощення вказаного способу, а саме- проведення процесів силілювання азотистої основи та глікозилювання 1-ацилоксипохідним рибозу одночасно, в одному реакторі, за участю каталізатора-тетрахлориду олова було застосовано саме при одержанні 6-азацитидину [6, 7].

Але наступні операції-деацилювання відповідних тіо- або аміно-ацилнуклеозидів передбачають застосування газоподібного амміака або алкогولاتів лужних металів, що пов'язано з технологічними незручностями.

Найбільш близьким по технічній сутності та досягнутому ефекту с отримання 6-азацитидину шляхом глікозилювання 5-аміно-1,2,4-триазин-3(2H)-она - 1-ацетил-три-О-бензоїл-рибофурозою у присутності силілюючих агентів і каталізатора з наступним деблокуванням захисних груп розчином етілата натрія в зневодненому середовищі [7].

До суттєвих недоліків наведеного вище спо-собоу, взятого нами як прототип, потрібно віднести слі-дуюче:

-вибір бензольних груп, блокуючих гідроксильні в цукровому компоненті, примушують процес деацильовування проводити як окрему стадію, викорис-товуючи одонормальний розчин алкоголю нат-рію у безводному спирті, як деацильюючий агент. Приготування такого виду розчину у виробничих масштабах представляє собою особливо складну та небезпечну задачу, пов'язану з додатковими витратами на зневоднювання спирту та підви-щенні вимоги до безпеки виробництва.

Виділення та очистка цільового нуклеозиду від похідних бензойної кислоти, які по масі значно перевищують вихід 6-азацитидину і їх утилізація, суттєво знижують ефективність способу вцілому, так як пов'язані з додатковими витратами енергії та технологічними незручностями.

Задачею винаходу є спрощення способу одержання 6-азацитидину та підвищення його техноло-гічності. Це досягається завдяки вдалому підбору співвідношення каталізатора та цукрового компо-ненту при каталітичному глікозилюванні гетероцик-лічної основи 1-ацилокси похідним цукру в середо-вищі ацетонітрила в присутності силілюючих аген-тів. За основу беруть -5-метилмеркапто-1,2,4-три-азині-3(2H)-он, а цукровим компонентом тетра-ацетилрібофуранозу. Реакція конденсації протікає в присутності тетрахлориду олова при співвідно-шенні цукор/каталізатор рівному 1,6:2,0. Амоноліз продукту конденсації проводять у водному розчині аміаку при кімнатній температурі.

В цих умовах реакція амінування і деацильовування проводяться в одну технологічну стадію, без виділення проміжних інтермедіатів.

Новим, в способі який заявляється, є прове-дення обох процесів у водному середовищі аміаку при кімнатній температурі.

Цей технологічний прийом вдалося втілити за-вдяки тому, що вихідні основа та цукор мають фу-нкціональні замісники, які збігаються за спро-можністю заміщення(амонолізу) під дією гідрок-сиду амонію.

Спосіб одержання 6-азацитидину ілюструється слідуючими прикладами:

Приклад 1. Одержання 6-азацитидину

У реакційну суміш яка містить 1,43 г (10 ммоль) триазину та 3,18 г (10 ммоль) тетраацетату рібофуранози у 60 мл сухого ацетонітрилу, вно-сять 1,68 мл (8 ммоль) гексамстидісилазану, 2,05 мл (16 ммоль) триметилхлорсилану та 1,87 мл (16 ммоль) тетрахлориду олова у 10 мл діхлоретану і перемішують протягом 4 годин (ТШХ-контроль). Розводять 100 мл хлороформу та 50 мл води. Органічну фазу відокремлюють, промивають роз-чином бікарбонату натрію (50 мл), водою (3*50 мл), сушать над сульфатом натрію та випорюють до су-хого залишку. Останній суспендують у 50 мл роз-чину водного аміаку та витримують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після випаро-вування розчинника залишок кристалізують з во-ди. Одержують 1,46 г (60%) цільового продукту, т.топл. 223 - 225° С (за літературними даними 222 - 224° С).

УФ-спектр у воді: λ_{\max} 263 нм (ϵ 8000), λ_{\min} 228 нм (ϵ 3000). ПМР- спектр (DMSO- d_6) δ , м. д. : 8,01, 7,89 s (2H, NH₂); 7,52 d (1H, C₅H); 6,01 d (1H, Cl H); 5,15 d, 4,89 d, 4,60 m (протони гідроксильних вугле-водневого кільця).

Приклад 2.

Синтез 6-азацитидину виконується аналогічно прикладу 1, але в конденсацію вводять 2,33 мл (20 ммоль) тетрахлориду олова. Після виконання всіх операцій одержують 1,64 г (67%) 6-азацитидину.

Приклад 3.

Висушену суміш 14,3 г (0,1 моль) основи та 31,8 г (0,1 моль) цукру закладають в реактор та суспендують у 0,6 л сухого розчинника. При пере-мішуванні до суміші додають 16,8 мл гексаметил-дісілазану, 20,5 мл триметилхлорсилану та 23,4 мл (0,2 моль) тетрахлориду олова; суміш зали-шають при кімнатній температурі ~ на 6 годин (мо-ніторинг ТШХ у системі MeOH: хлороформ, 1:14). Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчи-няють у хлороформі, промивають H₂O, роз-чинами NaHCO₃ NaCl до нейтральної реакції про-мивних вод, сушать над Na₂SO₄ та упарюють до отриман-ня густого олієподібного залишку три-ацетату 5-метилмеркапто-нуклеозиду. Ацил нук-леозид за-ливають 350 мл 25% водного аміаку та витриму-ють при кімнатній температурі впродовж 20 год., розчин упарюють в вакуумі, залишок кристалізу-ють з води. Одержують 18,3 г (75%) 6-азацитидину.

Запропонований спосіб одержання 6-аза-цитидину не потребує спеціального обладнання, зменшує матеріальні та енергетичні витрати на стадії амонолізу внаслідок об'єднання двох про-цесів (деацильовування та амінування) в один та ви-користанню дешевого і доступного водного розчи-ну аміаку.

Завдяки вдалому підбору вихідних ком-понентів синтезу, а саме: 5-метилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H)-ону та тетраацетилрібози спрощу-ється також виділення та очистка цільового про-дукту, що забезпечує його високий вихід.

Джерела інформації

1. Chemeckij V., Chladek S., Som F. Et al. 6-Azacytidine and some its N4-derivatives // Coll. Czechoslov. Chem. Comm. - 1962- v.27, № 1.- P. 87-92.
2. Zemlicka J., Som F. Nucleic acids components and their analogues. LXI. A new synthesis of 6-azacytidine // Coll. Czechoslov. Chem. Comm.- 1965. - v.30. - P. 2052-2067.
3. А.с. СРСР № 175483, МКВ С 07 Н 12/10. "Изобретения" 1965, № 20.
4. Пат. ФРН № 2122991 МКВ С 07 Н 19/06, 19/12. Публ. 9.07.1982 (Auszuge aus den Patent-schriftcn, № 23).
5. Пат. СРР № 91798, МКВ С 07 Д 253/06. Публ. 30.05.1981.
6. А.с. СРСР № 1625881, МКВ С 07 Н 19/12. "Изобретения", 1991, № 5.
7. Пат. України № 17209 МКВ С 07 Н 19/12. "Промислова власність", 1997, № 5 (прототип).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
