



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75110** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07H 19/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ (Е)-5-(2-БРОМВІНІЛ)-2'-ДЕЗОКСІУРИДИНУ

1

(21) 2003076955

(22) 21.02.2002

(24) 15.03.2006

(86) PCT/EP02/01833, 21.02.2002

(31) 101 09 657.7

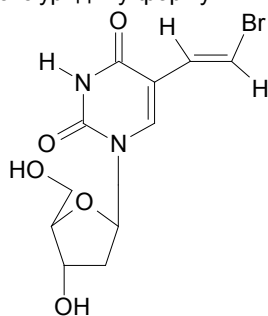
(32) 28.02.2001

(33) DE

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Салімбені Альдо , ІТ, Маджі Карло Альберто,
ІТ, Манціні Стефано , ІТ, Туроцці Даміано , ІТ(73) МЕНАРІНІ РІЧЕРКЕ С.П.А., ІТ, БЕРЛІН-ХЕМІ
АГ, DE(56) WYATT P. G. ET AL.: "A SHORT HIGH
YIELDING SYNTHESIS OF THE POTENT ANTI-VZV
CARBOCYCLIC NUCLEOSIDE ANALOGUE CARBA-
BVDU" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 14,
1995, pp. 2039-2049, XP002203038WESTWOOD N. B. ET AL.: "SYNTHESIS AND
BIOLOGICAL PROPERTIES OF A NEW SERIES OF
5-SUBSTITUTED-PYRIMIDINE-I-NUCLEOSIDE
ANALOGUES" TETRAHEDRON, vol. 54, 1998, pp.
13391-13404, XP002203039

GB 215399 A, 07.05.1924

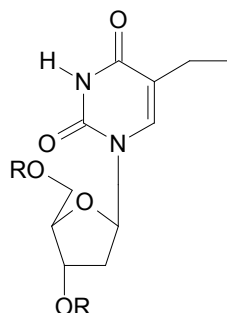
(57) 1. Спосіб отримання (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-β-
дезоксіуридину формули I

(I)

в якому

а) здійснюють реакцію сполуки формули II

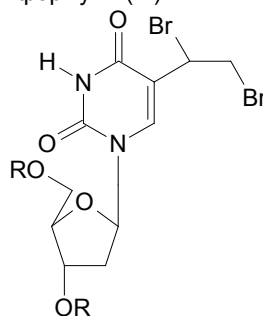
2



(II)

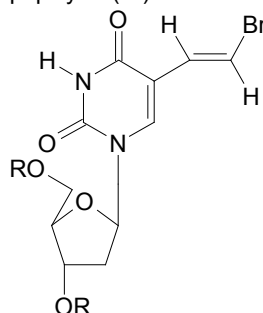
в якій R є алканойльною C1-C8 групою, бензоїльною групою або бензоїльною групою, заміщеною в пароположенні C1-C4 алкільною групою, або атомом галогену, з бромувальним засобом у присутності ініціатора радикалів, у вільному від галогену розчиннику, вибраному з алкільного естеру або циклічного етеру;

б) здійснюють дегідробромовування отриманої сполуки формули (III)



(III)

де R визначено вище, з або без основ, у вільному від галогену розчиннику для отримання інтермедіату формули (IV)



(IV)

(13) **C2**

(11) **75110**

(19) **UA**

де R визначено вище;

с) знімають захист з інтермедіату формули (IV).

2. Спосіб за п. 1, в якому бромовання на етапі а) здійснюють у вільному від галогену розчиннику, вибраному з групи, що складається з метилу, етилу, n-пропілу, ізопропілу, n-бутилу, ізобутилацетату, 1,4-діоксану.

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому при реакції сполуки формули II, R є групою 4-ClC₆H₄CO.

4. Спосіб за п. 1 або 2, де реакцію здійснюють з молекулярним бромом у присутності ініціатора радикалів.

5. Спосіб за п. 1 або 2, де реакцію здійснюють з N-бромсукцинімідом у присутності ініціатора радикалів.

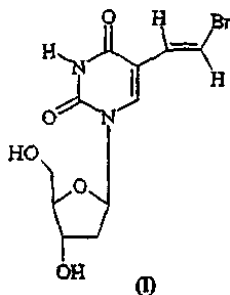
6. Спосіб за п. 1 або 2, де реакцію здійснюють з N-бромсукцинімідом у присутності 2,2'-азобісізообутиронітрилу (AIBN) в етилацетаті при температурі кипіння розчинника.

7. Спосіб за п. 1 або 2, де реакцію здійснюють з N-бромсукцинімідом у присутності AIBN в 1,4 діоксані при температурі 70-90°C.

8. Спосіб за будь-яким з вищезазначених пунктів, в якому дегідробромовання на етапі б) здійснюють в етилацетаті або N,N-диметилформаміді або N,N-диметилацетаміді.

Цей винахід описує спосіб отримання (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-дезоксидуридину (Бривудину), де вільні від галогену розчинники використовують в усьому способі і, зокрема, на першому етапі бромовання 5-етил-2'-дезоксидуридину діацилату.

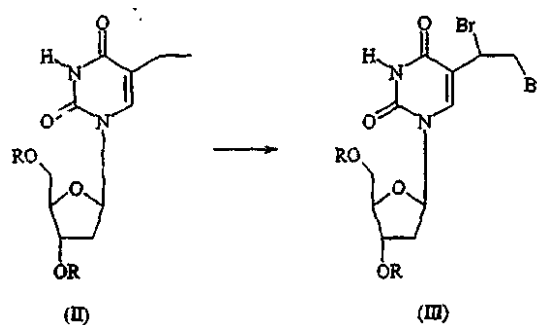
(Е)-5-(2-бромвініл)-2'-дезоксидуридин (Бривудин) формули I є сполукою, що характеризується сильною антивірусною активністю, зокрема, є придатною для лікування інфекцій Herpes Zoster.



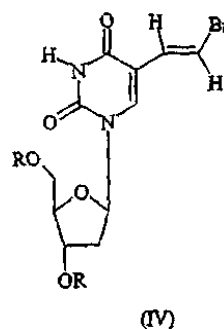
Перший спосіб синтезу описано в DE 2915254, який полягає в алкілюванні (Е)-5-(2-бромвініл)урацилу з 1-хлор-2-дезоксидеокси-3,5-ди-О-р-толіл-α-D-еритро-пентафуранозою, а і потім у деацильованні для отримання сполуки формули I.

Вадю цього способу є те, що синтез (Е)-5-(2-бромвініл)урацилу є важким і має низький вихід. Крім того, сполука формули I, яку отримують у такий спосіб, не є чистою, а є сумішшю α і β ізомерів, яка в свою чергу має практичне значення і має бути виділена хроматографією.

Інший спосіб описано в GB 2125399 (відповідає DE 3328238) і полягає у бромованні сполук формули II



(де R є алканойловою C1-C8 групою, бензоїловою групою або бензоїловою групою, заміщеною в пара позиції C1-C4 алкіловою групою або атомом галогену) бромом у галогенованому гідрокарбонівому розчиннику (як-то, 1,2-дихлоретан, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид карбону) у присутності світла, для отримання дибромпохідного формули III (де R визначено вище). Тоді, зазначену сполуку III дегідробромінують у галогенованому гідрокарбонівому розчиннику, у присутності третинної основи, для отримання нуклеозиду формули IV (де R визначено як для сполук формули II),



з виходом 62-69%: після видалення протектувальних груп, (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-дезоксидуридин формули I отримують з виходом приблизно 93%.

За останні роки бромхлорметан стали використовувати на практиці як розчинник вибору в радикальних реакціях, здійсненню якої сприяють термальні ініціатори, через їх відносно високу температуру кипіння (68°C) і через низьку токсич-

ність, у порівнянні з іншими галогенованими розчинниками, як-то, наприклад, хлороформ, карбон тетрахлорид, 1,2-дихлоретан. Незважаючи на це, використання цього розчинника було нещодавно заборонено, через ризик, пов'язаний із зменшенням озонного шару [див. Постанову СЕЕ Європейського Парламенту №2037/2000].

Нещодавно було виявлено, що Бривудин можна переважно отримати реакцією сполук формули II і III, як описано вище, у розчиннику, вибраному з алкілових естерів або циклічних етерів.

Використання вільних від галогену розчинників є переважним, у порівнянні з використанням галогенованих розчинників, оскільки вони мають нижчу токсичність, задовольняють Європейські стандарти захисту навколишнього середовища і дають можливість зменшити приблизно на 50% промислові витрати.

Отже, винахід стосується способу, який полягає у:

а) радикальному бромованні сполук формули II (в якій R визначено вище) за допомоги бромувального засобу у вільному від галогену розчиннику, вибраному з алкілових естерів та циклічних етерів, у присутності ініціатору радикалів, для отримання сполук формули (III), в якій R визначено вище;

б) дегідробромованні у вільному від галогену розчиннику, з або без основ, для отримання сполук формули IV, в якій R визначено вище;

с) знятті захисту для отримання сполуки формули (I). Бажаною R групою є пара-хлор-бензоїл.

Бромувальний засіб, яким може бути бром або N-бромсукцинімід, N-бромфталімід, 1,3-дибром-5,5-диметилдантаїн, N-бромацетамід, N-броммалеїмід, N-бромсульфонамід, використовують у молярному надлишку у межах 2-3, у порівнянні зі сполукою II. Бром і N-бромсукцинімід є зокрема переважними.

До вільних від галогену розчинників для використання на етапі а) належать алкілацетати, як-то метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутилацетат або циклічний аліфатичний етер, як-то 1,4-діоксан, переважно у відношенні від 3:1 до 12:1, у порівнянні зі сполукою II. Етилацетат і 1,4-діоксан є зокрема переважними.

Розчинником, який використовують для дегідробромовання (етап б) є диметилформамід або диметилацетамід, або їм може бути такий же, який використовують на етапі бромовання. Етилацетат і N,N-диметилформамід є зокрема переважними.

2,2'-Азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN), 2,2'-азобіс(2,4-диметилвалеронітрил), 2,2'-азобіс(2-метилбутиронітрил), азобіс(валеронітрил), 1,1'-азобіс-(циклогексанкарбонітрил), 2,2'-азобіс(2-амідинопропан)гідрохлорид, диметил 2,2'-азобіс(ізобутират) можуть бути використані як ініціатори радикалів. Азобісонітрили є бажаними, зокрема AIBN.

Зазначені сполуки використовують в молярному процентному вмісті у межах 1-6% (3 і 6% для AIBN), у порівнянні зі сполукою II.

Температура реакції складає межі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, а час реакції складає межі від 15хв. до 4 годин. Бажаними умовами є реакція з N-бромсукцинімідом у присутності 2,2'-

азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) в етилацетаті при температурі кипіння розчинника або реакція з N-бромсукцинімідом у присутності AIBN в 1,4 діоксані при температур 70-90°C.

На додаток до економічних переваг, що впливають з низьких витрат, низької токсичності і з відповідності нормам захисту навколишнього середовища, як було описано вище, спосіб згідно з винаходом також характеризується відносно високими виходами. Це досить несподіваний факт, оскільки з хімічної літератури відомо, що більшість реакцій радикального бромовання звичайно проводять в галогенованих розчинниках: наприклад, у вищезгаданій заявці GB 2125399 описується лише використання хлорувальних розчинників для синтезу Бривудину, у відповідності з загальними знаннями, наявними з рівня техніки.

Крім того, не усі вільні від галогену розчинники можна переважно використовувати у способі синтезу і лише декілька з них дають задовольняючі результати.

Наприклад, у способі отримання Бривудину, описаному в DE 2915254, бромовання (Е)-5-вінілурацилу відбувається в безводному диметилформаміді. Однак, коли диметилформамід використовувати у цьому способі на етапі бромовання сполук формули II, виходи перетворення будуть несподівано низькими, і буде утворюватися число не точно визначених побічних продуктів. Іншим вільним від галогену розчинником, що інколи застосовують у радикальному бромованні, є ацетонітрил [J.A.C.S. 1969 (91) 7398-740; J.A.C.S. 1971 (93) 5846-5850; J.A.C.S. 1974 (96) 5616-5617], але цей розчинник також не давав задовольняючих результатів у бромованні сполук формули II. Такі ж не сприятливі результати отримують з етерних розчинників, як-то 1,2-диметоксетан або метилцелозоль.

Далі, спосіб згідно з винаходом буде ілюстровано у наступних прикладах.

Вихідні інтермедіати формули II (де R визначено вище) отримують відомим способом, як описано в GB 2125399.

Приклад 1

10,0г (18,7ммоль) 3',5'-ди-О-р-хлорбензоїл-5-етил-2'-β-дезоксисуридину формули H, де R=4-ClC₆H₄CO, і 175мг (1,1ммоль) α,α'-азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) додають до 60мл етилацетату і суміш нагрівають під зворотним холодильником.

2,05мл (6,33г; 39,6ммоль) бром у 8мл етилацетату додають краплями у суміш, в залежності від витрачання галогенованого засобу (можна спостерігати знебарвлення суміші). Розчин, отриманий в кінці додавання, нагрівають протягом ще 15хв., доки флегма зі зворотного кольору не стане безбарвною. Розчинник випаровують під зниженим тиском.

Залишок, який складається з дибромпохідного формули III, де R=4-ClC₆H₄CO, дегідробромінують, подібно до того, як описано, в GB 2125399, використовуючи ДМФ як розчинник.

8,0г 3',5'-ди-О-р-хлорбензоїл-(Е)-5-(2-бромвініл)-2'-β-дезоксисуридину формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, отримують (вихід: 70%), а потім деацилюють відомим способом, наприклад, як

описано в GB 2125399. 4,1г (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-β-дезоксисуридину формули і отримують (вихід: 94%).

Приклад 2

10,0г (18,7ммоль) 3',5'-ди-О-р-хлорбензоіл-5-етил-2'-β-дезоксисуридину формули II, де R=4-ClC₆H₄CO, та 175мг (1,1ммоль) α,α'-азоізобутиронітрилу (AIBN) додають до 60мл етилацетату і нагрівають під зворотним холодильником.

7,85г (44,1 моль) N-бромсукциніміду додають до суміші відповідно до швидкості реакції (приблизно 25хв.). В кінці додавання суміш нагрівають ще протягом 15хв., доки вона не стане чистою. Залишок, що складається з дибромпохідного формули III, де R=4-ClC₆H₄CO, розчиняють в 60мл гарячого AcOEt і 3,3мл (23,6ммоль) триетиламіну додають краплями у розчин. Осад фільтрують і оброблюють 80% EtOH. Нерозчинений матеріал, що складається із сполуки формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, фільтрують, промивають EtOH і висушують під зниженим тиском. 9,4г сполуки формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, отримують (вихід: 82%), а потім деацилюють відомим способом, наприклад, як описано в GB 2125399. 4,8г сполуки формули I отримують (вихід: 94%).

Приклад 3

Бромування проводять відповідно до прикладу 1 при температурі 80°C, використовуючи ізобутилацетат як розчинник.

Додавання розчину бром у ізобутилацетат здійснюють у межах 20хв. В кінці додавання, розчин нагрівають протягом ще 15хв., доки він не стане безбарвним, тоді реакцію здійснюють як описано у прикладі 2. 8,6г сполуки формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, отримують (вихід: 75%), а тоді деацилюють відомим способом, наприклад, як описано в GB 2125399. 4,4г (вихід: 94%) сполуки формули I

отримують (вихід: 94%).

Приклад 4

Бромування здійснюють відповідно до прикладу 2 при температурі 80°C, використовуючи ізобутилацетат як розчинник.

Продовжуючи здійснювати процедуру, як описано в прикладі 2, 9,0г сполуки формули IV, в якій R=4-ClC₆H₄CO, отримують (вихід: 79%), а тоді деацилюють відомим способом, наприклад, як описано в GB 2125399. 4,6г сполуки формули I отримують (вихід: 94%).

Приклад 5

10,0г (18,7ммоль) 3',5'-ди-О-р-хлорбензоіл-5-етил-2'-β-дезоксисуридину формули II, де R=4-ClC₆H₄CO, і 175мг (1,1ммоль) α,α'-азоізобутиронітрилу (AIBN) додають до 25мл 1,4-діоксану. Суміш нагрівають при 80°C, а тоді розчин 8,5г (47,7ммоль) N-бромсукциніміду в 35мл 1,4-діоксану додають краплями відповідно до швидкості реакції (приблизно 30хв.). По завершенні додавання, розчин нагрівають ще протягом 15хв., доки він не стане безбарвним. Реакцію продовжують як описано в прикладі 1; 8,8г сполуки формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, отримують (вихід: 77%), а тоді деацилюють відомим способом, наприклад, як описано в GB 2125399. 4,5г сполуки формули I отримують (вихід: 94%).

Приклад 6

Слідуючи процедурі, описаній в прикладі 2 і використовуючи етилацетат як розчинник, а 1,1'-біс(циклогексанкарбонітрил) (270мг, 1,1ммоль) як ініціатор радикалів, 8,1г (71%) сполуки формули IV, де R=4-ClC₆H₄CO, отримують, а тоді деацилюють відомим способом, наприклад, як описано в GB 1125399. 4,2г сполуки формули I отримують (вихід: 95%).