



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 294

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 30 01 81
(21) PV 669-81

(51) Int. Cl.³

C 07 H 19/06

// C 07 H 19/08

(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 01 02 84

(75)

Autor vynálezu BERÁNEK JIŘÍ ing.DrSc., HŘEBABECKÝ HUBERT ing.CSc.,
HLAVÁČKOVÁ JANA, PRAHA

(54)

Způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl) pyrimidin-2(1H)-onu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu vyznačený tím, že se na 4-amino-1-(5-chlor-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on působí silně basickým iontoměničem s výhodou v karbonátovém cyklu a produkt se izoluje z reakční směsi odfiltrováním iontoměniče, odpařením filtrátů, s výhodou ve vakuu a krystalizací odparku, s výhodou z vody.

Látka je analogem přirozeného nukleosidu cytidinu. Dosavadní postupy přípravy poskytovaly nízké výtěžky a vedly často ke směsím látek obtížně isolovatelným.

Způsob podle vynálezu vede k produktu o vysoké čistotě a vysokých výtěžcích. Na podkladě dřívějších poznatků se podařilo vypracovat velmi jednoduchý postup, snadno zvládnutelný i v průmyslovém měřítku.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu.

Látka připravovaná způsobem podle předmětného vynálezu je analogem přirozeného nukleosidu cytidinu. Látka náleží mezi anhydroderiváty nukleosidů, které byly dosud připravovány několikastupňovými syntesami, které poskytovaly nízké výtěžky, eventuálně vedly ke směsím látek, z kterých žádané anhydroderiváty byly obtížně izolovány (J.Org.Chem. 1965, 30, 467; J.Org.Chem. 1965, 30, 476).

Způsob podle vynálezu připravuje 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on za velmi snadno zvládnutelných experimentálních podmínek, vede k produktu o vysoké čistotě a vysokých výtěžcích. Na podkladě dřívějších poznatků se podařilo vypracovat velmi jednoduchý postup, snadno zvládnutelný i v průmyslovém měřítku.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu jehož podstatou je, že se na 4-amino-1-(5-chlor-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on působí silně basickým iontoměníčem, s výhodou v karbonátovém cyklu. Produkt se izoluje z reakční směsi velmi jednoduše odfiltrováním iontoměníče, odpařením filtrátu, s výhodou ve vakuu a krystalisací odparku, s výhodou vody.

Výchozí látka pro syntesu podle vynálezu, tj. 4-amino-1-(5-chlor-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on se připraví známým postupem (Collect.Czech.Chem.Comm. 1980, 45, 599; čs.a.o. č. 199949 a č. 204212).

Další výhodou vynálezu je, že postup podle předmětného vynálezu je možno provést v širokém rozmezí teplot mezi 15-80 °C, přičemž nižší reakční teplotě odpovídá delší reakční doba. Dále místo silně basického iontoměníče v karbonátovém cyklu jako reakčního činidla je možno použít roztoku hydroxidu alkalických kovů, jako hydroxid sodný, draselný, lithný nebo amoniaku nebo alabě basického iontoměníče v OH⁻ cyklu, eventuálně i silně basického iontoměníče v OH⁻ cyklu.

V dalším je vynález popsán v příkladu provedení.

Příklad 1.

K roztoku 4-amino-1-(5-chlor-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu (2,62 g, 10 mmol) ve 200 ml vody zahřátému na 50 °C se přidá silně basický iontoměníč v karbonátovém cyklu (DOVEX 1x8 (CO₃²⁻)) (125 ml). Směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 6 h. Iontoměníč se odfiltruje, promyje 0,5 l vody a spojené filtráty se odpaří ve vakuu. Krystalisací odparku z vody se získá 1,6 g (68 %) 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu ve formě heptahydrátu o t.t. 264-266 °C (za rozkladu), $[\alpha]_D^{25} + 233^\circ$ (c 0,50, voda). Další podíl téže látky (0,5 g, 21%) se získá obdobnou krystalisací z matečných louhů.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu, vyznačený tím, že se na 4-amino-1-(5-chlor-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on působí silně basickým iontoměníčem, s výhodou v karbonátovém cyklu a produkt se izoluje z reakční směsi odfiltrováním iontoměníče, odpařením filtrátu, s výhodou ve vakuu a krystalisací odparku, s výhodou z vody.