



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

212052

(11)

(B1)

[51] Int. Cl.³

C 07 H 19/06

[22] Přihlášeno 18 05 79.

[21] (PV 3454-79)

[40] Zveřejněno 31 07 80

[45] Vydáno

[75]

Autor vynálezu

BERÁNEK JIŘÍ ing. CSc., BROKEŠ JOSEF RNDr.,
HŘEBABECKÝ HUBERT ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 1-β-D-arabinofuranosylcytosinu

Vynález se týká přípravy 1-β-D-arabinofuranosylcytosinu, významného cytostatika, které je zavedeno v klinické léčbě zejména myeloblastických leukémií. Způsob podle vynálezu vychází z cytidinu a dovádí přípravu arabinosylcytosinu k maximální ekonomické výhodnosti a provozní jednoduchosti.

Dosavadní způsoby přípravy arabinosylcytosinu, ať již vlastní nebo cizí metody [Collect. Czech. Chem. Commun. **39**, 3100 (1974), Collect. Czech. Chem. Commun. **42**, 1588 (1977) a citace tam obsažené], poskytují v měřítku větším nežli 0,5 kg výtěžky pod 50 % a vedou ke směsi nukleosidů. Všechny dosud známé výrobní postupy jsou náročné na zpracování reakčních směsí a izolaci čistého konečného produktu. Složitě výrobní operace a nižší výtěžky činí tyto postupy ekonomicky nevýhodné.

Uvedené nedostatky jsou odstraněny postupem podle vynálezu, jehož podstatou je způsob přípravy 1-β-D-arabinofuranosylcytosinu, vyznačený tím, že se na cytidin působí thionylchloridem za chlazení v teplotním rozmezí 0 až 8 °C, za vzniku 5'-chlor-sulfinyl-2', 3'-sulfinylcytidinu, který se převede s výhodou methanolem v etheru na 2', 3'-cyklický sulfit cytidinu, který se dále převede zahříváním s výhodou s dimethylsulfoxidem s methanolem na hydrochlorid

cyklocytidinu, který se převede s výhodou působením silně basického iontoměniče v karbonátovém cyklu na 1-β-D-arabinofuranosylcytosin, který se získá ve formě volného nukleosidu krystalizací s výhodou ze zředěného alkoholu.

Předností předmětného vynálezu je jednoduché provedení jednotlivých reakčních stupňů, nenáročnost na technické vybavení laboratoře a snadné experimentální podmínky. Významnou výhodou postupu je, že jednotlivé stupně syntézy poskytují téměř kvantitativní výtěžky, takže výtěžek počítaný pro celou syntézu dosahuje 80 až 90 % čistého krystalického produktu. Zásadní výhodou rovněž je, že finální produkt se získá ve formě volného nukleosidu, nikoli ve formě soli a bez znečištění minerálními solemi. Získaný preparát, 1-β-D-arabinofuranosylcytosin, vykazuje vysokou čistotu a konstantní hodnoty fyzikálně chemické. Kromě toho je pravděpodobné, že volný nukleosid vykazuje nižší toxicitu při aplikaci in vivo nežli jeho soli a vykazuje i vyšší stabilitu. Výhodou rovněž je, že použitá rozpouštědla se dají regenerovat a opakovaně použít, čímž se postup dále ekonomicky zvyhodňuje.

Provedení prvního stupně syntézy, reakce cytidinu s thionylchloridem, za chlazení v teplotním rozmezí 0 až 8 °C zabraňuje tvor-

bě vedlejších reakčních produktů. Hydrolyza reakčního produktu methanolem a etherem prováděná za chlazení poskytuje vysoký výtěžek hydrochloridu 2',3'-sulfinylcytidinu. Další stupeň syntézy byl vypracován do té míry, že vede ke kvantitativnímu výtěžku hydrochloridu cyklocytidinu. Poslední stupeň syntézy poskytuje vysoký výtěžek produktu, který se v průběhu chromatografie na iontoměniči vyčistí od minoritních nukleosidových příměsí a od anorganických iontů.

V dalším je vynález blíže objasněn na příkladu provedení, aniž se tím jakkoliv omezuje.

Příklad 1

K suspenzi cytidinu (200 g) v acetonitrilu (2,4 l) se za míchání a chlazení přidá thionylchlorid (480 g), tak, že teplota v reakční směsi nepřevýší $+4^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se míchá do rozpuštění, přičemž teplota reakční směsi nepřekročí $+8^{\circ}\text{C}$. Po půlhodinovém stání se roztok nakape do směsi

etheru (20 l) a methanolu (2 l) za chlazení ledem. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje etherem (2 l). Sraženina se vaří ve směsi dimethylsulfoxidu (2 l) a methanolu (2 l) po dobu 7 hod. Roztok se za vakua zahustí na objem asi 2300 ml a poté se za míchání nakape do etheru (15 l). Sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Poté se rozpustí ve vodě (2 l) a nanese na sloupec silně basického iontoměniče (Dowex 1 $\times$ 8) v karbonátové formě (1500 ml). Sloupec se promývá vodou a eluát obsahující arabinosylcytosin se odpaří na objem asi 300 ml, a k vodnému roztoku se přidá ethanol (asi 1 l). Získaný produkt se překrystaluje ze zředěného ethanolu. Získá se 130 g (65 %) krystalického 1- β -D-arabinofuranosylcytosinu, o. b. t. 217 až 219 $^{\circ}\text{C}$. Krystalizací matečných louhů se získá dalších 32 g (16 %) látky o stejné teplotě tání. Celkový výtěžek 162 g (81 %). Zpracování matečných louhů chromatografií na basickém iontoměniči v borátovém cyklu se získá ještě 18 g (9 %) arabinosylcytosinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 1- β -D-arabinofuranosylcytosinu, vyznačený tím, že se na cytidin působí thionylchloridem za chlazení v teplotním rozmezí 0 až 8°C , za vzniku 5'-chlor-sulfinyl-2',3'-sulfinylcytidinu, který se převede s výhodou methanolem v etheru na 2',3'-cyklický sulfit cytidinu, který se dále převede zahříváním s výhodou s dimethyl-

sulfoxidem a methanolem na hydrochlorid cyklocytidinu, který se převede s výhodou působením silně basického iontoměniče v karbonátovém cyklu na 1- β -D-arabinofuranosylcytosin ve formě volného nukleosidu krystalizací s výhodou ze zředěného alkoholu.