



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

**223224**  
(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/06

(22) Přihlášeno 04 02 81  
(21) (PV 837-81)

(40) Zveřejněno 31 12 82

(45) Vydáno 15 03 86

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-  
-pyrimidin-2(1H)-onu

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidin-2(1H)-onu. Látka je analogem přirozeného nukleosidu cytidinu.

Výchozí látka přípravy je hydrochlorid [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha\beta$ )]-2-chlormethyl-2,3,3a,9a-tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6H-furo[2',3':4,5]oxazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidin, na který se působí silně bazickým iontoměničtem, s výhodou v karbonátovém cyklu.

Produkt se izoluje z reakční směsi velmi jednoduše odfiltrováním iontoměniče.

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

Podstatou způsobu přípravy podle vynálezu je, že se na hydrochlorid [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha\beta$ )]-2-chlormethyl-2,3,3a,9a-tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6H-furo[2',3':4,5]oxazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidinu působí silně bazickým iontoměničem, s výhodou v karbonátovém cyklu a produkt se izoluje z reakční směsi odfiltrováním iontoměniče, odpařením filtrátu, s výhodou ve vakuu a krystalizací odparku, s výhodou z vody. Hydrochlorid [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha\beta$ )]-2-chlormethyl-2,3,3a,9a-tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6H-furo[2',3':4,5]oxazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidin lze připravit známým postupem [Collect. Czech. Chem. Commun. 1980, 45, 599; čs. autorská osvědčení číslo 199 949 a číslo 204 212].

Postup podle vynálezu je možno provést v širokém rozmezí teplot mezi 15 až 80 °C, přičemž nižší reakční teplotě odpovídá delší reakční doba. Místo silně bazického iontoměniče v karbonátovém cyklu jako reakčního činidla je možno použít roztoku hydroxidu alkalických kovů, jako hydroxid sodný, draselný, lithný, nebo amoniaku nebo slabě bazického iontoměniče v OH<sup>-</sup>cyklu.

Látka připravovaná podle vynálezu náleží mezi analogy nukleových kyselin a na zá-

kladě provedených testů je možno reálně předpokládat, že se může stát významným antimetabolitem nukleových kyselin a představitelem nové skupiny látek biologicky vysoce účinných léčiv podobně jako 5'-halogenderiváty (chlor, brom, jod deriváty) a 5'-azido,5'-O-methansulfonyl a 5'-O-p-toluensulfonyl deriváty arabinosylcytosinu i cyklocytidinu.

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

#### Přík l a d

Hydrochlorid [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha\beta$ )]-2-chlormethyl-2,3,3a,9a-tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6H-[2',3':4,5]oxazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidinu (2,80 g, 10 mmol) se rozpustí v 200 ml vody, roztok se zahřeje na 50 °C, přidá se silně bazický iontoměnič v karbonátovém cyklu [DOVEX 1x8 (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>)] a reakční směs se za míchání zahřívá na 50 °C po dobu 6 h. Poté se pryskyřice odfiltruje a promyje 0,5 l vody. Spojené filtráty a promývací roztoky se odpaří ve vakuu. Odparek se krystaluje z vody a získá se celkem 1,72 gramu (73 %) produktu, 4-amino-1-(2,5-anhydro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-onu ve formě hemihydrátu a t. t. 264 až 266 °C (za rozkladu), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +233 stupňů, (t = 0,50, voda).

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 4-amino-1-(2,5-anhydro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-pyrimidin-2-(1H)-onu, vyznačený tím, že se na hydrochlorid [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,9 $\alpha\beta$ )]-2-chlormethyl-2,3,3a,9a-tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6H-furo[2',3':4,5]oxazolo[3,2- $\alpha$ ]pyrimidinu působí

silně bazickým iontoměničem, s výhodou v karbonátovém cyklu a produkt se izoluje z reakční směsi odfiltrováním iontoměniče, odpařením filtrátu, s výhodou ve vakuu a krystalizací odparku, s výhodou z vody.