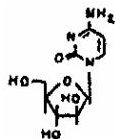


Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 1-  $\beta$ -D - арабинофуранозид цитозина (цитозинарабинозида), который находит применение в качестве антивирусного и противолейкозного препарата.

Известен способ получения цитозина-рабинозида формулы,



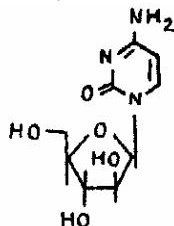
включающий взаимодействие цитидина с хлористым тионом в среде органического растворителя при температуре выше 8°C, превращение полученного 5'-хлорсульфинил-2',3'-O-сульфинилцитидина обработкой его смесью эфира с метанолом в 2',3'-O-сульфинилцитидин, дальнейшую циклизацию сульфенилпроизводного цитидина кипячением в течение 7 часов в смеси диметилсульфоксида и метанола.

Полученный **02,2'** -циклоцитидин подвергают очистке. Гидролиз очищенного продукта циклизации на анионообменной колонке **Dowex 1x8 (CO<sub>3</sub><sup>-2</sup>)** приводит к образованию цитозинарабинозида с выходом 81%.

Недостатком известного способа являются многостадийность процесса, использование дорогостоящих, горючих и ядовитых растворителей, проведение реакции циклизации длительное время при высоких температурах, что сопряжено с дороговизной и небезопасностью производства. Стадия гидролиза технологически трудоемка и громоздка и неприменима для крупномасштабного производства, что также является недостатком способа-прототипа.

Задачей настоящего изобретения является создание усовершенствованного способа получения 1-  $\beta$ -D -арабинофуранозид цитозина (цитозинарабинозида) путем подбора доступных реагентов, сокращения стадий процесса и выбора условий их проведения, что обеспечивает упрощение, удешевление, безопасность ведения процесса при высших выходах целевого продукта.

Достигается это тем, что в способе получения 1-  $\beta$ -D -арабинофуранозид цитозина формулы



включая обработку цитидина хлористым тионом в среде полярного органического растворителя с последующей циклизацией сульфенилпроизводного цитидина и гидролизом продукта циклизации, обработку цитидина хлористым тионом проводят в среде абсолютного ацетонитрила при температуре 5 - 7°C, циклизацию сульфенилпроизводного цитидина осуществляют нагреванием в слабокислом водно-спиртовом растворе с последующим гидролизом продукта циклизации в мягких щелочных условиях.

Подбор условий взаимодействия цитидина с хлористым тионом приводит к получению сульфенилпроизводного цитидина - 2',3'-O-сульфинилцитидина, которое без предварительной обработки и очистки вводят в стадию циклизации, осуществляемую нагреванием в растворе 0,01н соляной кислоты и изопропанола в течение 2 - х часов. Продукт циклизации - **02,2'** - циклоцитидин без очистки и выделения подвергают гидролизу 5% раствором аммиака. Целевой продукт **1- $\beta$ -D** -арабинофуранозид цитозина доочищают на колонке с ионообменной смолой КУ-2 - 8 в (H<sup>+</sup>) форме с выходом 84%.

Подобранные условия проведения процесса позволяют получить **1- $\beta$ -D** -арабинофуранозид цитозина упрощенным технологическим способом в килограммовых количествах.

Сущность изобретения поясняется следующим примером.

Цитидин высушивают в вакууме над пятиокисью фосфора при 60°C в течение 6ч. В трехгорлый реактор емкостью 5л, снабженный мешалкой, термометром и капельной воронкой помещают 0,4кг (1,64 моля) сухого цитидина и 2,611кг (3,335 литра) абсолютного ацетонитрила. Смесь охлаждают до температуры 5 - 7°C и при размешивании в течение часа прокапывают 0,785кг (0,474 литра) (6,59 моля) перегнанного тионила хлористого. Через 3 часа реакционную смесь выливают в 10 литров охлажденной воды. В течение часа через раствор барботируют воздух для удаления двуокиси серы, которую поглощают 10% - ным щелочным раствором. Смесь оставляют на ночь при температуре -20°C. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Бесцветные иглы. Выход 412,4г.

При упаривании маточного раствора дополнительно выделяют 13,5г вещества. Общий выход продукта 425,82г (80%).  **$R_f = 0,71$**  в системе метанол - насыщенный раствор буры в 1М ацетате аммония (9 : 1).

УФ спектр (**pH 2**)  **$\lambda_{\text{макс}} 278 \text{ нм}$ ,  $\lambda_{\text{мин}} 241 \text{ нм}$ .**

В 12-литровый двугорлый реактор снабженный мешалкой и обратным холодильником помещают 0,425кг (1,26 моля) 2',3',0-сульфинилцитидина гидрохлорида и 10л раствора 0,01н. соляной кислоты и изопропанола (1 : 1). Смесь нагревают при перемешивании в течение 2 - х часов. Выделяющуюся при этом двуокись серы поглощают 10% раствором щелочи. Раствор упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 4 - х литрах 5% раствора аммиака.

Очистку целевого продукта осуществляют нанесением на колонку с ионообменной смолой КУ-2 - 8 в  **$H^+$**  форме ( **$V = 2,78 \text{ л}$** ) и промыванием дистиллированной водой до исчезновения примесей (контроль - на хроматографе с УФ-детекцией).

Цитозинарабинозид элюируют 1н. раствором аммиака. Фракции содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из водного этанола. Выход 0,230кг (84%) с т.пл. 218 - 220°C,  **$R_f = 0,75$**  в системе метанол - боратный буфер (1М раствор аммония уксуснокислого в насыщенном растворе буры) 9 : 1, УФ спектр (pH 2):  **$\lambda_{\text{макс}} 283,6 \text{ нм}$ .  $\lambda_{\text{мин}} 243,3 \text{ нм}$ .**

Предлагаемый способ получения **1- $\beta$ -D** -арабинофуранозил цитозина основан на упрощенном двухстадийном синтезе, причем проводимые операции не требуют дорогостоящих реактивов, сложного оборудования и аппаратуры, значительных энергетических затрат.