



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 H 17/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

642 974

⑫① Gesuchsnummer: 13184/77

⑫② Anmeldungsdatum: 28.10.1977

⑫③ Priorität(en):
28.10.1976 JP 51-130200
15.04.1977 JP 52-43214
20.05.1977 JP 52-58492
13.09.1977 JP 52-110370
14.09.1977 JP 52-110867

⑫④ Patent erteilt: 15.05.1984

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.05.1984

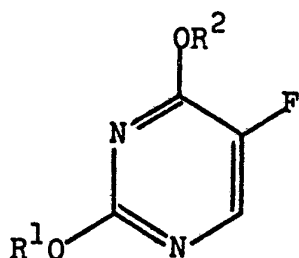
⑫⑦ Inhaber:
Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)

⑫② Erfinder:
Tsuneo Baba, Fukuoka-City/Fukuoka (JP)
Masakatsu Kaneko, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Bunji Shimizu, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Masao Arakawa, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)

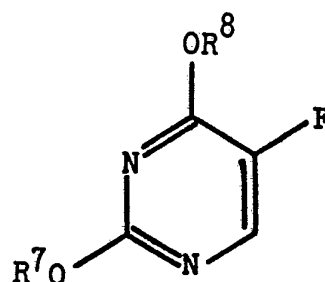
⑫④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑫⑤ Verfahren zur Herstellung neuer 5-Fluoruracilderivate.

⑫⑦ Hergestellt werden neue Verbindungen der Formel:



(I)



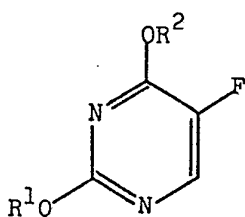
(II)

worin eines von R¹ und R² Wasserstoff und das andere gewisse Glycosidreste, die in den Ansprüchen 1, 18 und 19 definiert sind, bedeutet. Das Verfahren besteht in der Umsetzung einer Verbindung der Formel:

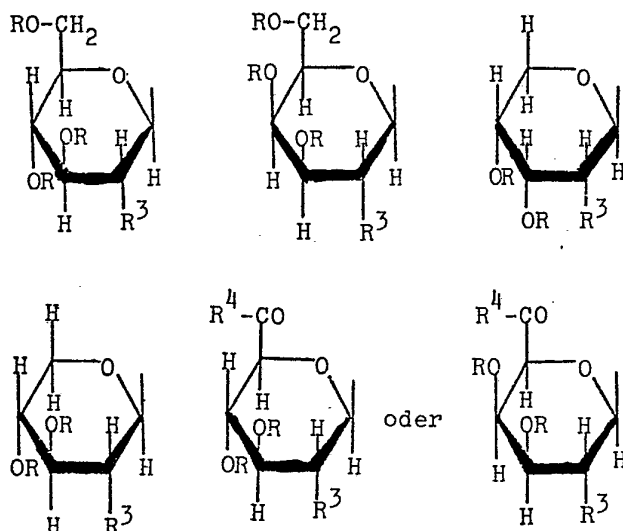
worin eines von R⁷ und R⁸ ein Metallion und das andere eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, mit einem Glycosidhalogenid und der Reduktion und Hydrolyse, beide Stufen auch in umgekehrter Reihenfolge, des entstandenen Zwischenproduktes. Erhaltene Ester können verseift, erhaltene Alkylester können mit Aminen in Amide umgewandelt werden. Die Verbindungen haben eine Antitumoraktivität.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluoruracilderivaten der Formel:



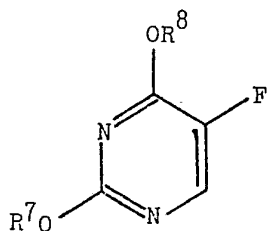
worin eines der Symbole R¹ und R² Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:



darstellt, wobei R Wasserstoff bedeutet, R³ eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt und R⁴ eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aminogruppe der Formel:



bedeutet, wobei R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe darstellen oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Aminogruppe bilden, und, falls R³ eine Aminogruppe bedeutet, von Säureadditionssalzen derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man (a) eine Verbindung der Formel:

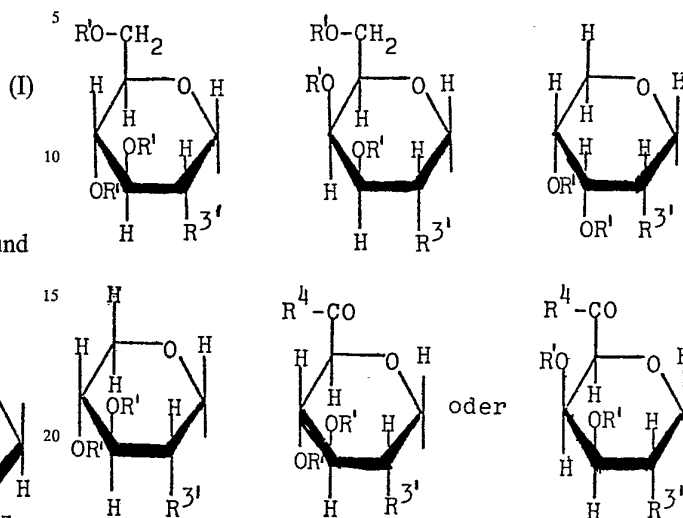


worin eines der Symbole R⁷ und R⁸ ein Metallion bedeutet und das andere eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel:

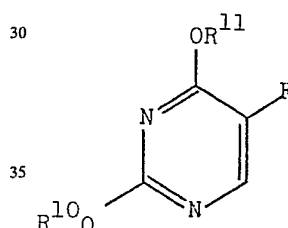
R⁹-X

(III)

worin X ein Halogenatom bedeutet und R⁹ einen Glycosidrest der Formel:



25 darstellt, wobei R' eine Acylgruppe bedeutet, R³' eine Gruppe der Formel -OR' oder eine geschützte Aminogruppe darstellt und R⁴ wie oben definiert ist, zu einer Verbindung der Formel:



(IV)

40 worin eines der Symbole R¹⁰ und R¹¹ eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe bedeutet und das andere die Gruppe R⁹ darstellt, umsetzt,

(b) die Verbindung der Formel IV in beliebiger Reihenfolge der Reduktion und der Hydrolyse unterwirft, um die Verbindung der Formel I herzustellen, und

45 (c) die Verbindung der Formel I gegebenenfalls der Salz- bildung zu einem Säureadditionssalz unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Metallion ein Silber-, Mercurio-, Natrium- oder Ka-

50 liumion oder ein Ion der Formel HgCl⁺ oder HgBr⁺ ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Stufe (a) in Gegenwart eines aromatischen Kohlenwasserstoffes, eines Dialkylamides einer aliphatischen Säure, eines Dialkylsulfoxydes, eines Phosphorsäureamides, eines Nitroalkans oder eines Nitrils als Lösungsmittel

55 ausführt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C ausführt.

60 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe (a) ein nicht polares Lösungsmittel verwendet und diese Stufe bei einer Temperatur von 100 bis 150 °C ausführt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Stufe (a) in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels und bei einer Temperatur von etwa Umgebungstemperatur ausführt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch

gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Stufe (b) mit Hilfe von Wasserstoff und einem Katalysator ausführt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Palladium auf Kohle verwendet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Stufe (b) mit Hilfe von metallischem Zink und einer Säure oder einem Alkohol ausführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Essigsäure verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkohol Methanol oder Äthanol verwendet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse in Stufe (b) mit Hilfe einer Base in Gegenwart eines Lösungsmittels ausführt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Ammoniak oder ein Alkalimetallalkoholat verwendet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Salzbildung in Stufe (c) mit Hilfe von Salzsäure ausführt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass eines der Symbole R^{10} und R^{11} Benzyl, eine substituierte Benzylgruppe mit einem oder mehreren Nitro- und/oder Halogensubstituenten im Phenylrest oder eine β -Halogenäthylgruppe bedeutet und das andere einen Glycosidrest der im Zusammenhang mit Formel III angegebenen Formel darstellt, wobei R' eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine aromatische Acylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^3 eine Gruppe der Formel $-OR'$, eine Benzyloxycarbonylaminogruppe, eine substituierte Benzyloxycarbonylaminogruppe mit einem oder mehreren Nitro- und/oder Halogensubstituenten im Phenylrest oder eine β -Halogenäthoxycarbonylaminogruppe darstellt und R^4 eine unverzweigte oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, eine Aralkoxygruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Aralkoxygruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der aromatische Ring einen oder mehrere Substituenten aufweist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen gewählt sind, eine Aryloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Aryloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der aromatische Ring einen oder mehrere Substituenten aufweist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen gewählt sind, oder eine Aminogruppe der Formel:



bedeutet, wobei R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei der aromatische Ring einen oder mehrere Substituenten aufweist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen gewählt sind, eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine substituierte Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der aromatische Ring einen oder mehrere Substituenten aufweist, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen gewählt sind, dar-

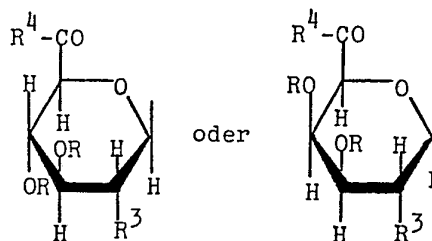
stellen oder R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Aminogruppe bilden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass eines der Symbole R^{10} und R^{11} eine Benzylgruppe oder eine β -Halogenäthylgruppe bedeutet und das andere einen Glycosidrest der im Zusammenhang mit Formel III angegebenen Formel darstellt, wobei R' eine Acetylgruppe bedeutet, R^3 eine Gruppe der Formel $-OR'$, eine Benzyloxycarbonylaminogruppe oder eine β -Halogenäthoxycarbonylaminogruppe darstellt und R^4 eine unverzweigte oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe der Formel:



bedeutet, wobei R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen.

17. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 5-Fluoruracilderivaten der Formel I, in welcher eines der Symbole R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:

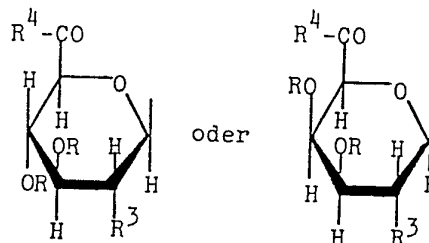


darstellt, wobei R Wasserstoff bedeutet, R^3 eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt und R^4 eine Aminogruppe der Formel:



darstellt, wobei R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, in welcher R^4 eine Alkoxygruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel R^5R^6NH in Gegenwart eines Lösungsmittels umsetzt.

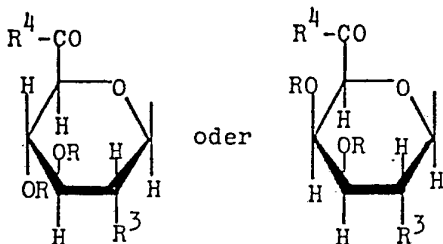
18. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluoruracilderivaten der Formel I, in welcher eines der Symbole R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:



darstellt, wobei R Wasserstoff bedeutet, R^3 eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt und R^4 Hydroxyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 entsprechende Verbindungen der Formel I, in welcher R^4 eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aralkoxygruppe oder eine Aryloxygruppe be-

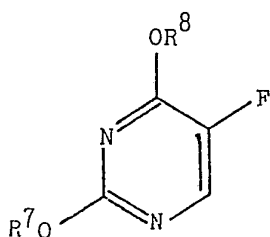
deutet, herstellt und diese Verbindungen der Hydrolyse unterwirft.

19. Verfahren zur Herstellung von 5-Fluoruracilderivaten der Formel I, in welcher eines der Symbole R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:



darstellt, wobei R Wasserstoff bedeutet, R^3 eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt und R^4 Hydroxyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man

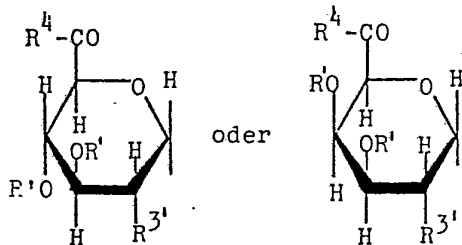
(a) eine Verbindung der Formel:



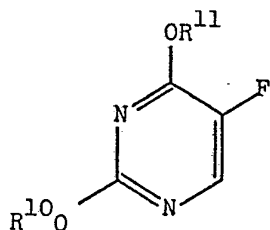
worin eines der Symbole R^7 und R^8 ein Metallion bedeutet und das andere eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel:

R^9-X

worin X ein Halogenatom bedeutet und R^9 einen Glycosidrest der Formel:



darstellt, wobei R' eine Acylgruppe bedeutet, R^3' eine Gruppe der Formel $-OR'$ oder eine geschützte Aminogruppe darstellt und R^4 eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel:



worin eines der Symbole R^{10} und R^{11} eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe bedeutet und das andere die Gruppe R^9 darstellt, umgesetzt und

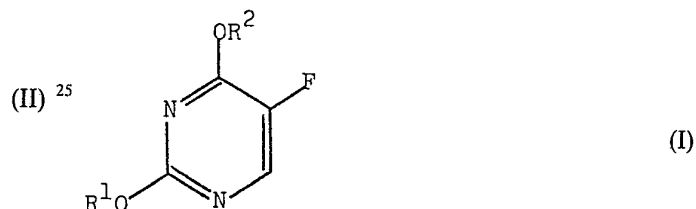
(b) die Verbindung der Formel IV in beliebiger Reihen-

folge der Reduktion und der Hydrolyse unterwirft, derart, dass auch die Carbonsäureestergruppe gespalten wird.

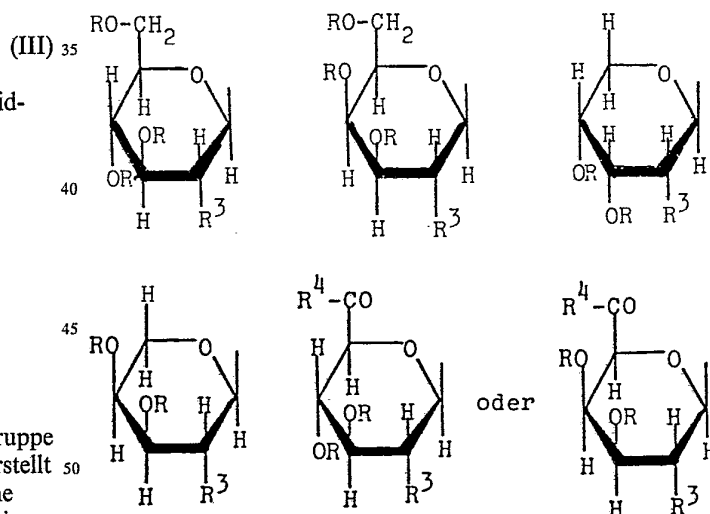
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Klasse von einem Glycosidrest enthaltenden 5-Fluoruracilderivaten.

Bestimmte 5-Fluoruracilderivate sind als Antitumormittel bekannt. Z.B. wurde behauptet, dass 5-Fluoruracil selbst (das im folgenden als «5-FU» bezeichnet wird) und N^1 -(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil (das im folgenden als «FT-207» bezeichnet wird) eine gute Antitumorwirkung zeigen [R. Duschinsky et al., J. Amer. Chem. Soc. 79, 4559 (1957) und S.A. Hiller et al., Dokl. Akad. Nauk. (USSR) 176, 332 (1967)]. Es besteht jedoch ein Bedarf für ein Mittel mit einer Antitumoraktivität, die ebensogut wie oder besser als diejenige von 5-FU und FT-207 ist, aber mit weniger Nebenwirkungen und einer geringen Toxizität.

Die erfindungsgemäss erhältlichen 5-Fluoruracilderivate entsprechen der Formel:



worin eines der Symbole R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:



darstellt, worin R Wasserstoff bedeutet, R^3 eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt und R^4 Hydroxyl, eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aminogruppe der Formel:



bedeutet, wobei R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen, Arylgruppen oder Aryloxygruppen darstellen oder R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7-gliedrige cyclische Aminogruppe bilden, sowie,

falls R^3 eine Aminogruppe bedeutet, die pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze davon.

Erfindungsgemäss werden die 5-Fluoruracilderivate der Formel I, in welcher R^4 keine Hydroxylgruppe darstellt, nach dem im Anspruch 1 definierten Verfahren, jene der Formel I, in welcher R^4 nur die Hydroxylgruppe darstellt, nach den in den Ansprüchen 18 und 19 definierten Verfahren hergestellt.

Bevorzugte Beispiele von Hydroxylschutzgruppen, die in den Verbindungen der Formel II durch R^8 oder R^9 wiedergegeben werden können, sind Benzylgruppen, die unsubstituiert sein können oder deren Phenylrest durch eine oder mehrere Nitrogruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, z.B. Benzyl selbst, o-Nitrobenzyl, m-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, o-Chlorbenzyl, m-Chlorbenzyl, p-Chlorbenzyl, o-Brombenzyl, m-Brombenzyl, p-Brombenzyl, o-Fluorbenzyl, m-Fluorbenzyl oder p-Fluorbenzyl, sowie β -Halogenäthylgruppen, z.B. 2,2,2-Trichloräthyl, 2,2,2-Tribromäthyl, 2,2-Dichloräthyl oder 2,2-Dibromäthyl.

Die Acylgruppe R' ist vorzugsweise eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Acetyl, n-Propionyl, n-Butyryl oder Isobutyryl, oder eine aromatische Acylgruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen, z.B. Benzoyl, p-Nitrobenzoyl, p-Methylbenzoyl, p-Methoxybenzoyl oder Naphthoyl.

Wenn R^3 eine geschützte Aminogruppe darstellt, ist diese vorzugsweise leicht durch Reduktion entfernbar. Derartige Schutzgruppen sind z.B.: Benzyloxycarbonylgruppen, die unsubstituiert sein können oder deren Phenylrest einen oder mehrere Nitro- und/oder Halogensubstituenten aufweisen kann, z.B. Benzyloxycarbonyl, o-Nitrobenzyloxycarbonyl, m-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, o-Chlorbenzyloxycarbonyl, m-Chlorbenzyloxycarbonyl, p-Chlorbenzyloxycarbonyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, m-Brombenzyloxycarbonyl, p-Brombenzyloxycarbonyl, o-Fluorbenzyloxycarbonyl, m-Fluorbenzyloxycarbonyl oder p-Fluorbenzyloxycarbonyl, oder β -Halogenäthoxycarbonylgruppen, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 2,2-Dibromäthoxycarbonyl oder 2,2-Dichloräthoxycarbonyl.

R^4 bedeutet vorzugsweise Hydroxyl, eine unverzweigte oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, n-Pentyloxy, Isopentyloxy, n-Hexyloxy, sek-Hexyloxy, n-Heptyloxy, n-Octyloxy oder 2-Äthylhexyloxy, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy, eine Aralkoxygruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, deren aromatischer Ring unsubstituiert sein kann oder einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die aus Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Isobutoxy, oder Halogenatome, z.B. Chlor, Brom oder Fluor, gewählt sind, z.B. Phenylloxy.

Wenn R^4 eine Aminogruppe der Formel:



darstellt, sind R^5 und R^6 gleich oder verschieden und bedeuten jeweils vorzugsweise Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl oder Isopentyl, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, z.B. Benzyl oder Phenyläthyl, deren aromatischer Ring unsubstituiert sein kann oder einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Isobutoxy, oder Halogenatomen, z.B. Chlor, Brom oder Fluor, gewählt sind, eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Phenyl, deren aromatischer Ring unsubstituiert sein kann oder einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die aus Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Isobutoxy, oder Halogenatomen, z.B. Chlor, Brom oder Fluor, gewählt sind, oder R^5 und R^6 können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cyclische Aminogruppe mit 5 oder 6 Ringatomen, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, bedeuten.

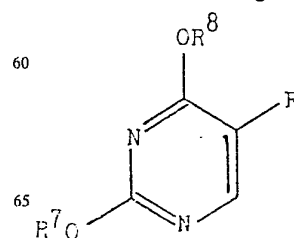
Bevorzugte Beispiele von erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen werden im folgenden aufgezählt. Die Nummern, mit denen die Verbindungen in der folgenden Liste bezeichnet sind, werden im folgenden zur Identifizierung dieser Verbindungen verwendet.

1. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure.
2. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester.
3. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureäthylester.
4. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-propylester.
5. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester.
6. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-butylester.
7. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisobutylester.
8. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-pentylester.
9. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-hexylester.
10. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-heptylester.
11. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-octylester.
12. 1-0-(r-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
13. N,N-Dimethyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
14. N,N-Diäthyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
15. N-n-Propyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
16. N-Isopropyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
17. N-n-Butyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
18. N-Isobutyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.

19. N-n-Pentyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
20. N-Benzyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
21. 1-[1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-pyrrolidin.
22. 1-[1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-piperidin.
23. 4-[1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-morpholin.
24. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure.
25. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester.
26. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureäthylester.
27. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-propylester.
28. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester.
29. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-butylester.
30. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisobutylester.
31. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-pentylester.
32. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-hexylester.
33. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-heptylester.
34. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure-n-octylester.
35. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
36. N,N-Dimethyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
37. N,N-Diäthyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
38. N-n-Propyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
39. N-Isopropyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
40. N-n-Butyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
41. N-Isobutyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
42. N-n-Pentyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
43. N-Benzyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
44. 1-[1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-pyrrolidin.
45. 1-[1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-piperidin.
46. 4-[1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronyl]-morpholin.
47. O²-(β -D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
48. O²-(β -D-Galactopyranosyl)-5-fluoruracil.
49. O²-(β -D-Ribopyranosyl)-5-fluoruracil.
50. O²-(β -D-Xylopyranosyl)-5-fluoruracil.
51. O⁴-(β -D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
52. O⁴-(β -D-Galactopyranosyl)-5-fluoruracil.
53. O⁴-(β -D-Ribopyranosyl)-5-fluoruracil.
54. O⁴-(β -D-Xylopyranosyl)-5-fluoruracil.
55. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure.
56. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäuremethylester.

57. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäureäthylester.
58. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure-n-propylester.
59. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäureisopropylester.
60. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure-n-butylester.
61. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäureisobutylester.
62. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäure.
63. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäuremethylester.
64. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäureäthylester.
65. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäure-n-propylester.
66. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäureisopropylester.
67. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäure-n-butylester.
68. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-galactopyranuronsäureisobutylester.
69. O⁴-(2-Amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
70. O⁴-(2-Amino-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl)-5-fluoruracil.
71. O⁴-(2-Amino-2-desoxy- β -D-ribopyranosyl)-5-fluoruracil.
72. O⁴-(2-Amino-2-desoxy- β -D-xylopyranosyl)-5-fluoruracil.
73. O²-(2-Amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
74. O²-(2-Amino-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl)-5-fluoruracil.
75. O²-(2-Amino-2-desoxy- β -D-ribopyranosyl)-5-fluoruracil.
76. O²-(2-Amino-2-desoxy- β -D-xylopyranosyl)-5-fluoruracil.
77. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranuronsäure.
78. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranuronsäure.
79. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2-amino-2-desoxy- β -D-galactopyranuronsäure.
80. 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2-amino-2-desoxy- β -D-galactopyranuronsäure.
81. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopentylester.
82. 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäurecyclohexylester.
83. N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
84. N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.

In der Verbindung der Formel:



(II)

bedeutet eines der Symbole R⁷ und R⁸ ein Metallion und das andere eine reaktiv abspaltbare Schutzgruppe. Das Metall-

ion kann ein beliebiges einwertiges Ion sein, das ein Metall enthält, wobei das Metall selbst einwertig oder mehrwertig sein kann. Wenn das Metall einwertig ist, besteht das Metallion vorzugsweise aus dem Metall allein, z.B. ein Silberion, ein Mercurion (Hg^+) oder ein Alkalimetallion, z.B. ein Natrium- oder Kaliumion. Wenn das Metall mehrwertig ist, enthält das Metallion das Metall und einen oder mehrere anionische Liganden, so dass das Metallion selbst einwertig ist. Beispiele sind HgCl^+ und HgBr^+ . Wenn das Metall mehrwertig ist, kann die Verbindung der Formel II auch mehr als einen Rest eines 5-Fluoruracilderivates enthalten, und das Metallion wird dann so angesehen, als ob es aus dem Metall und allen diesen Resten mit Ausnahme eines einzigen besteht.

Statt das Metallsalz der Formel II für sich zu dem Reaktionsgemisch zuzugeben, kann das Metallsalz in situ aus dem entsprechenden freien 5-Fluoruracilderivat gebildet werden. Z.B. kann die Reaktion ausgeführt werden, indem man z.B. Mercuricyanid zu einer Lösung des entsprechenden freien 5-Fluoruracilderivates gibt und dann die Verbindung der Formel III hinzugibt.

Die Verbindung der Formel III ist ein α -Glycosylhalogenid, wobei das Halogenatom vorzugsweise Chlor oder Brom ist. Wenn dieses α -Glycosylhalogenid mit der Verbindung der Formel II reagiert, so bildet sich das entsprechende β -Glycosid des 5-Fluoruracilderivates.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II und III miteinander wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt. Es kann jedes beliebige Lösungsmittel verwendet werden, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat. Beispiele von geeigneten Lösungsmitteln sind aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol oder Xylol, Dialkylamide von aliphatischen Säuren, z.B. N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, Dialkylsulfoxyde, z.B. Dimethylsulfoxyd, Phosphorsäureamide, z.B. Hexamethylphosphorsäuretriamid, Nitroalkane, z.B. Nitromethan, und Nitrile, z.B. Acetonitril. Obgleich keine spezielle Beschränkung hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht, wird die Reaktion im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C ausgeführt. Wenn ein nicht polares Lösungsmittel verwendet wird, beträgt die bevorzugte Reaktionstemperatur 100 bis 150 °C. Wenn ein polares Lösungsmittel verwendet wird, wird eine Reaktionstemperatur von annähernd Umgebungstemperatur bevorzugt. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur und dem verwendeten Lösungsmittel ab, liegt aber im allgemeinen zwischen 5 Minuten und 20 Stunden.

Nach Beendigung der Umsetzung kann die resultierende Verbindung der Formel IV aus dem Reaktionsgemisch nach herkömmlichen Methoden abgetrennt werden. Z.B. kann das Lösungsmittel nach Abfiltrieren von unlöslichen Substanzen aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt werden, worauf der Rückstand mit einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, extrahiert werden kann. Der Extrakt kann dann mit Wasser gewaschen und getrocknet werden, worauf das Lösungsmittel durch Destillation aus dem Extrakt entfernt werden kann. Der so erhaltene Rückstand kann mit einer organischen Flüssigkeit, wie Äthanol, versetzt werden, worauf man das Gemisch in der Kälte, z.B. in einem Kühlschrank, stehen lassen kann, um die gewünschte Verbindung der Formel IV in Form von Kristallen zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel IV stellen Zwischenprodukte für die Synthese der Antitumormittel der Formel I dar und werden durch Reduktion und Hydrolyse, die in beliebiger Reihenfolge ausgeführt werden können, leicht in derartige Antitumormittel übergeführt.

Die Hydroxylschutzgruppe in dem Pyrimidinrest und/oder die Aminoschutzgruppe in dem Glycosidrest werden

durch Reduktion entfernt, indem man die Verbindung der Formel IV mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, in Berührung bringt. Das verwendete Reduktionsmittel kann zur Erzielung der besten Resultate unter Berücksichtigung der Art der zu entfernenden Schutzgruppe gewählt werden. Wenn die Hydroxylschutzgruppe eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe ist oder die Aminoschutzgruppe eine gegebenenfalls substituierte Benzoyloxycarbonylgruppe ist, besteht das Reduktionsmittel vorzugsweise aus Wasserstoff und einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle. Wenn die Hydroxylschutzgruppe eine β -Halogenäthylgruppe ist oder die Aminoschutzgruppe eine β -Halogenäthoxycarbonylgruppe ist, besteht das Reduktionsmittel vorzugsweise aus metallischem Zink mit einer Säure, z.B. Essigsäure, oder einem Alkohol, z.B. Methanol oder Äthanol. Die Art des verwendeten Lösungsmittels spielt keine entscheidende Rolle, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat. Geeignete Lösungsmittel sind Alkohole, wie Methanol oder Äthanol, und Äther, wie Tetrahydrofuran und Dioxan. Die Reaktionstemperatur spielt ebenfalls keine entscheidende Rolle; der Bequemlichkeit halber wird die Reaktion daher vorzugsweise etwa bei Umgebungstemperatur ausgeführt. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Art des Reduktionsmittels ab, liegt aber im allgemeinen im Bereich von 5 bis 60 Minuten.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Produkt nach herkömmlichen Methoden gewonnen werden. Z.B. kann das Lösungsmittel nach Abfiltrieren der unlöslichen Substanzen aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und eine organische Flüssigkeit, wie Äthanol, zu dem resultierenden Rückstand zugesetzt werden, worauf man das Gemisch stehen lassen kann, um das gewünschte Produkt in kristalliner Form zu erhalten.

Die Hydrolyse, die vor oder nach der Reduktion erfolgt, kann ausgeführt werden, indem man die Verbindung der Formel IV oder das durch Reduktion der Verbindung der Formel IV erhaltene Produkt mit einer Base in Gegenwart eines Lösungsmittels in Berührung bringt, um die durch R' dargestellte Acylgruppe in dieser Verbindung zu entfernen. Als Base verwendet man vorzugsweise Ammoniak oder ein Alkalimetallalkoholat, z.B. Natriummethylat, Natriumäthylat oder Kalium-tert.-butylat. Es kann jedes beliebige Lösungsmittel verwendet werden, das die Reaktion nicht stört, obgleich die Verwendung eines Alkohols, wie Methanol, Äthanol oder tert.-Butanol, oder eines Gemisches eines oder mehrerer dieser Alkohole mit einem oder mehreren anderen organischen Lösungsmitteln, wie Äthern, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Halogenkohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, bevorzugt wird. Die Reaktion wird vorzugsweise unter wasserfreien Bedingungen ausgeführt. Es besteht keine spezielle Beschränkung hinsichtlich der Reaktionstemperatur; Temperaturen im Bereich von -30 bis +50 °C, vorzugsweise von 0 °C bis etwa Umgebungstemperatur, liefern gute Ergebnisse. Die Reaktionsdauer hängt in erster Linie von der Reaktionstemperatur ab, beträgt aber im allgemeinen 2 bis 20 Stunden.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Produkt aus dem Reaktionsgemisch nach herkömmlichen Methoden gewonnen werden. Z.B. kann das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einer kleinen Menge wasserfreiem Methanol gelöst werden, wonach durch Zusatz von Chloroform Kristalle ausfallen, die abfiltriert werden können.

Die Hydrolyse der Verbindung der Formel IV oder des Produktes, das durch Reduktion einer Verbindung der Formel IV, worin R⁴ eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aralkoxygruppe oder eine Aryloxygruppe bedeutet,

erhalten wurde, zu einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ Hydroxyl darstellt, wird vorzugsweise bei ca. pH = 11 unter Verwendung von Ammoniak in Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt. Die Art des Lösungsmittels unterliegt keinen Beschränkungen, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst; im allgemeinen wird vorzugsweise ein Gemisch eines Alkohols, z.B. Methanol oder Äthanol, mit Wasser verwendet. Es besteht auch keine spezielle Beschränkung hinsichtlich der Reaktionstemperatur; die Reaktion wird daher im allgemeinen bei einer Temperatur von -10 bis +50 °C ausgeführt. Der Bequemlichkeit halber erfolgt die Reaktion vorzugsweise bei etwa Umgebungstemperatur. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur ab, liegt aber im allgemeinen im Bereich von 3 bis 24 Stunden.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Produkt mittels herkömmlichen Methoden gewonnen werden. Z.B. kann das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand dann durch Fraktionierung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel gereinigt werden. Die erhaltene Fraktion, welche die gewünschte Verbindung enthält, kann mit einem organischen Lösungsmittel, wie Methanol, extrahiert werden, worauf das Lösungsmittel durch Destillation aus dem Extrakt entfernt werden kann. Durch Zugabe einer organischen Flüssigkeit, wie Äthanol, zu dem Rückstand und Stehenlassen des Gemisches in der Kälte, z.B. in einem Kühlschrank, erhält man das gewünschte Produkt in Form von Kristallen.

Wenn R⁴ eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aryloxygruppe bedeutet, wird die Hydrolyse der Acylgruppe R' vorzugsweise vor der Reduktion ausgeführt.

Verbindungen der Formel I, worin R⁴ eine Gruppe der Formel:



darstellt, werden erfindungsgemäss auch hergestellt, indem

man eine Verbindung der Formel I, worin R⁴ eine Alkoxygruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel R⁵R⁶NH in Gegenwart eines Lösungsmittels umsetzt.

Es besteht keine spezielle Beschränkung hinsichtlich der Art des für diese Reaktion zu verwendenden Lösungsmittels, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst; es ist im allgemeinen zweckmässig, einen Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, zu verwenden. Die Reaktionstemperatur spielt ebenfalls keine entscheidende Rolle; im allgemeinen werden gute Resultate bei Temperaturen von 0 bis 100 °C, vorzugsweise bei etwa Umgebungstemperatur, erhalten. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur ab, liegt aber im allgemeinen im Bereich von 3 bis 18 Stunden, gewöhnlich von 12 bis 18 Stunden, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt wird.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Produkt aus dem Reaktionsgemisch nach herkömmlichen Methoden abgetrennt werden. Z.B. kann das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das gewünschte Produkt durch Zugabe einer organischen Flüssigkeit, wie Äthanol, zu dem resultierenden Rückstand erhalten werden.

5-Fluoruracilderivate der Formel I, worin R³ eine Aminogruppe bedeutet, können in herkömmlicher Weise in pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze übergeführt werden. Beispiele von geeigneten Salzen sind die Säureadditionssalze mit Mineralsäuren, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, z.B. Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure.

Die Antitumoraktivität der erfindungsgemäss erhaltenen 5-Fluoruracilderivate wurde nach dem Verfahren getestet, das in Gann 61, 485 bis 493 (1970), Japan, beschrieben ist. Die Resultate dieser Tests sind in den folgenden Tabellen I bis IV wiedergegeben. In jedem Falle wurden als Testtiere Mäuse des Stammes BDF₁ verwendet, und die Tests wurden ausgeführt, indem man die Mäuse mit L-1210-Leukämiezellen (1 × 10⁵) intraperitoneal impfte. Der in der Tabelle angegebene Tag der Verabreichung des Mittels bedeutet die Anzahl Tage nach der Impfung mit den Leukämiezellen.

Tabelle I
Mittel

Mittel	Dosierung mg/kg/Tag	Tag der Verabreichung	Art der Verabreichung	Mittlere Überlebensdauer (Tage)	Verbesserung der Länge der Überlebensdauer (%)
Verbindung 2	50	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9	i.p.	13,0	59
Verbindung 2	100	1, 2, 3, 4, 6, 7	i.p.	16,2	98
Verbindung 2	200	1, 2, 3, 4, 6, 7	i.p.	15,6	90
Vergleich	—	—	—	8,2	—
Verbindung 2	500	1	i.p.	11,8	57
Verbindung 2	250	1	i.p.	9,6	28
Vergleich	—	—	—	7,5	—
Verbindung 2	1000	1	p.o.	14,6	74
Verbindung 2	500	1	p.o.	11,6	38
Verbindung 2	250	1	p.o.	8,8	5
5-FU	200	1	p.o.	13,2	57
FT-207	1000	1	p.o.	14,0	67
Vergleich	—	—	—	8,4	—

Tabelle II
Mittel

Mittel	Dosierung mg/kg/Tag	Tag der Verab- reichung	Art der Verabrei- chung	Mittlere Überle- bensdauer (Tage)	Verbesserung der Länge der Überlebens- dauer (%)
Verbindung 51	500	1	i.p.	15,0	88
5-FU	125	1	i.p.	15,0	88
FT-207	400	1	i.p.	11,6	45
Vergleich	—	—	—	18,0	—
Verbindung 51	500	1	p.o.	13,8	73
Vergleich	—	—	—	8,0	—

Tabelle III
Mittel

Mittel	Dosierung mg/kg/Tag	Tag der Verab- reichung	Art der Verabrei- chung	Mittlere Überle- bensdauer (Tage)	Verbesserung der Länge der Überlebens- dauer (%)
Verbindung 25	150	1–5	i.p.	11,5	35
FT-207	100	1–5	i.p.	11,2	32
Vergleich	—	—	—	8,5	—
Verbindung 35	500	1	i.p.	10,2	20
FT-207	250	1	i.p.	10,4	22
Vergleich	—	—	—	8,5	—

Es wird somit bewiesen, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen eine wertvolle Antitumoraktivität haben.

Die Verbindungen der Formel I können mittels beliebiger Verfahren, die gewöhnlich für die Verabreichung von Antitumormitteln angewandt werden, verabreicht werden, z.B. durch parenterale Verabreichung, intravenöse Injektion oder orale Verabreichung in Form von z.B. Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulvern oder Sirupen. Die zu verabreichende Menge hängt von den Symptomen, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten ab, liegt aber im allgemeinen im Bereich von 5 bis 50 mg pro kg und pro Tag für einen Erwachsenen bei intravenöser Verabreichung und zwischen 200 und 2 000 mg pro Tag für einen Erwachsenen bei oraler Verabreichung. Die Verbindung kann in unterteilten Dosen ein- bis viermal täglich verabreicht werden.

Es wurde von U. Bicker in Nature 252, 726 (1974) berichtet, dass durch Kombination von Glucose mit einem Antitumormittel im allgemeinen eine Erhöhung der Antitumoraktivität erzielt wird. Es wurde gefunden, dass diese Kombination

mit den 5-Fluoruracilderivaten der Formel I besonders wirksam ist. Um diese Wirkung zu beweisen, wurden weibliche Mäuse vom Stamm DBA/2 nach dem in Gann 61, 535 bis 539 (1970), Japan beschriebenen Verfahren unter Verwendung eines Trokars in der Achselhöhle mit einem Stück Lymphoma LS-1-Gewebe mit ca. 2 mm Durchmesser subkutan geimpft. Das Antitumormittel (Verbindung 2 oder 5-FU) wurde in der in Tabelle V angegebenen Dosis einmal täglich am ersten, dritten, fünften, siebten und neunten Tag nach der Impfung mit dem Lymphomgewebe intraperitoneal verabreicht. Glucose wurde in Form einer 10%igen wässrigen Lösung in einer Menge von 1 ml am gleichen Tag wie das Antitumormittel verabreicht. In Tabelle V ist der Zeitpunkt der Glucoseinjektion mit «0» bezeichnet, wenn die Glucose gleichzeitig mit dem Antitumormittel verabreicht wurde, bzw. mit «1» bezeichnet, wenn die Glucose 1 Stunde vor der Verabreichung des Antitumormittels verabreicht wurde. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle V wiedergegeben.

Tabelle V

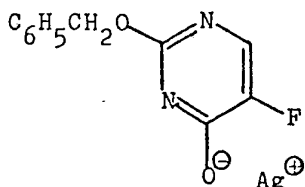
Mittel	Dosis	Zeitpunkt der Glucose- injektion	Durchschnittlicher Tumordurchmesser am Tag 12 (mm)	Hemmung (%)
Verbindung 2	200	—	10,8	42
Verbindung 2 + Glucose	200	0	0	100
Verbindung 2 + Glucose	200	1	0	100
Verbindung 2 + Glucose	100	1	7,5	60
Verbindung 2 + Glucose	50	1	13,1	29
Verbindung 2 + Glucose	25	1	16,2	12
5-FU + Glucose	20	1	4,8	74
Vergleich	—	—	18,5	—

Aus den in Tabelle V wiedergegebenen Resultaten ist ersichtlich, dass die Glucose vorzugsweise mit oder vor der Verabreichung des 5-Fluoruracilderivates der Formel I verabreicht wird. Die verabreichte Menge Glucose beträgt vorzugsweise 400 bis 4 000 mg pro kg und pro Tag für einen Erwachsenen.

Die Erfindung sei ferner durch das folgende Präparat, welches die Herstellung eines beim vorliegenden Verfahren zur Anwendung gelangenden Ausgangsmaterials erläutert, und durch die folgenden Beispiele erläutert.

Herstellung 1

Silbersalz von O²-Benzyl-5-fluoruracil



5,387 g (24,5 mMol) O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 90 ml Wasser suspendiert und hierauf durch Zugabe von 29,4 ml einer wässrigen 1n-Natriumhydroxyldlösung vollständig gelöst. Zu dieser Lösung wurde hierauf tropfenweise eine Lösung von 4,17 g (24,5 mMol) Silbernitrat in 30 ml Wasser eingerührt und das Gemisch anschliessend während weiteren 15 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird der Niederschlag durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Durch weiteres Trocknen bei 60 °C in Gegenwart von Phosphorpentoxid während 7 Stunden erhielt man 7,9 g des gewünschten Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil.

Elementaranalyse für C₁₁H₈O₂N₂FAg·0,5H₂O:

Berechnet: C = 39,31; H = 2,70; N = 8,34; F = 5,65%;

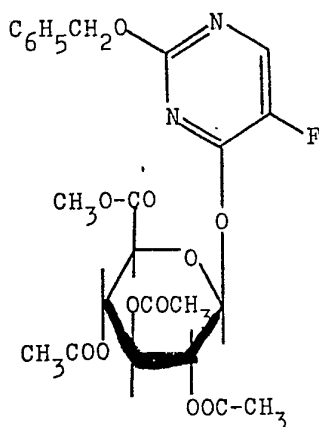
Gefunden: C = 39,14; H = 2,48; N = 8,41; F = 5,78%.

Andere Metallsalze von 5-Fluoruracilderivaten lassen sich in ähnlicher Weise herstellen.

Beispiel 1

1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronsäuremethylester

a) 1-0-(2-Benzyl-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester



7,9 g (24,2 mMol) des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil (erhalten gemäss Herstellung 1) wurden in 320 ml trockenem Xylol suspendiert, worauf ungefähr 90 ml des Lösungsmittels durch Destillation entfernt wurden, wobei man

10

zur Entfernung des Wassers in der Suspension einen Wasserabscheider verwendete. Das entstandene Gemisch wurde hierauf abkühlen gelassen. Zu der so erhaltenen Suspension wurden 9,1 g (24,2 mMol) 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-α-D-glucopyranuronsäuremethylester hinzugegeben und das Gemisch anschliessend während 5 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde das Gemisch abkühlen gelassen, und die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wurde nacheinander mit 5 gew.-%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 gew.-%iger wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Waschwasser wurden mit Chloroform extrahiert. Nach dem Vereinigen und Trocknen der Chloroformphasen wurde das Lösungsmittel abdestilliert, wobei man einen karamellähnlichen Rückstand erhielt. Hierauf wurde Äthanol dem Rückstand zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 4 °C stehen gelassen, wobei man 7,3 g des gewünschten 1-0-(2-Benzyl-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylesters in Form von Kristallen, welche bei 120 bis 121 °C schmelzen, erhielt.

Elementaranalyse für C₂₄H₂₅O₁₁N₂F:

Berechnet:

C = 53,73; H = 4,70; N = 5,22; F = 3,54%;

Gefunden:

C = 53,94; H = 4,56; N = 5,19; F = 3,48%.

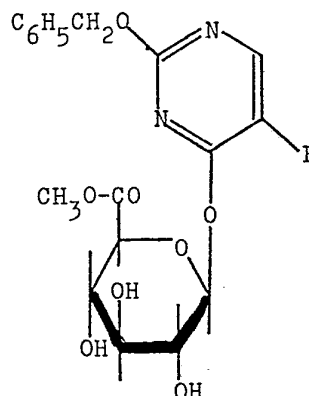
Ultravioletabsorptionsspektrum:

λ_{max}(0,1n-HCl, CH₃OH) 271 nm (ε, 8000);

λ_{max}(CH₃OH) 271 nm (ε, 7300);

λ_{max}(0,1n-NaOH, CH₃OH) 270 nm (ε, 9000).

b) 1-0-(2-Benzyl-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronsäuremethylester



50

6,06 g (11,3 mMol) 1-0-(2-Benzyl-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester (erhalten nach den Angaben gemäss Abschnitt a) wurden zu 70 ml einer Mischung von wasserfreiem Methanol und Methylenchlorid (Mischungsverhältnis 3:2 Vol-Teile) hinzugegeben. Nach dem Kühlen des Gemisches mit Eiswasser wurde es mit 6,6 ml einer methanolischen 1n-Natriummethylatlösung versetzt und das Gemisch sofort gerührt. Hierauf wurde es während weiteren 40 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurden dem Gemisch 2,5 ml 1n-Salzsäure hinzugegeben, um es neutral zu stellen. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation aus der getrockneten Lösung entfernt, wobei man 4,46 g eines karamellartigen Rückstandes erhielt. Dieser Rückstand wurde über 100 g Kieselgel unter Verwendung von 2,5 Vol-%

Methanol enthaltendem Chloroform der Säulenchromatographie unterworfen. Das Eluat wurde gesammelt und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Dann wurde Äthanol dem Rückstand hinzugegeben und das Gemisch dann stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gewonnen, wobei man 1,78 g des gewünschten 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylesters in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 159 bis 160 °C erhielt. Weitere 540 mg Kristalle liessen sich noch aus der Mutterlauge gewinnen.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{19}O_8N_2F$:

Berechnet: C = 52,68; H = 4,67; N = 6,83; F = 4,63%;

Gefunden: C = 53,05; H = 4,50; N = 6,93; F = 4,41%.

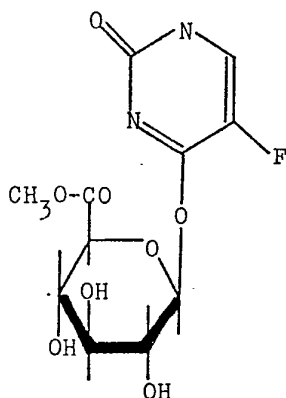
Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1n-HCl) 269 nm (ϵ , 7100);

$\lambda_{\max}$ (H₂O) 270 nm (ϵ , 7300);

$\lambda_{\max}$ (0,1n-NaOH) 269 nm (ϵ , 7700).

c) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester



2,03 g (4,95 mMol) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 100 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsbehälter wurde durch Stickstoff ersetzt, worauf man 400 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle hinzugab. Die Atmosphäre wurde erneut durch frisches Stickstoffgas ersetzt und hierauf unter Rühren während 15 Minuten bei Atmosphärendruck Wasserstoffgas eingeleitet. Nach beendeter katalytischer Reduktion wurden die unlöslichen Bestandteile aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Den ausgefallenen Kristallen wurde Äthanol hinzugegeben und das Gemisch hierauf filtriert, wobei man 1,529 g des gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylesters (Verbindung 2) in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 122 bis 124 °C erhielt.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{13}O_8N_2F \cdot 0,5H_2O$:

Berechnet: C = 40,13; H = 4,29; N = 8,51; F = 5,77%;

Gefunden: C = 39,97; H = 4,64; N = 8,44; F = 5,47%.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

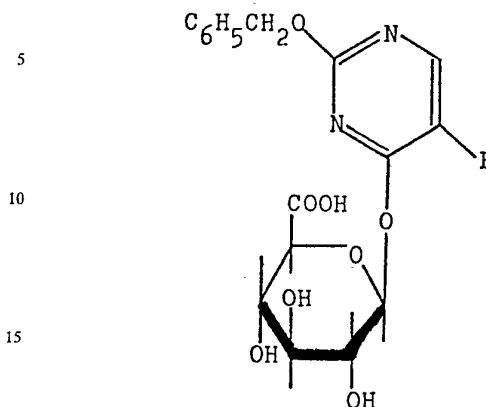
$\lambda_{\max}$ (H₂O) 188 nm (ϵ , 5700).

Die so erhaltenen Kristalle wurden aus einer Mischung von wasserfreiem Methanol und Äthanol (Mischungsverhältnis 1:1 Vol.-Teile) umkristallisiert, wobei man zu weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 127 bis 128 °C gelangte.

Beispiel 2

1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure

a) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure



1,025 g (2,5 mMol) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester (erhalten nach den Angaben gemäss Beispiel 1, Abschnitt b) wurden in 23 ml einer Mischung von Methanol, Wasser und konzentriertem wässrigem Ammoniak (Mischungsverhältnis 6:3,9:0,1 Vol.-Teile) gelöst. Die Lösung wurde hierauf während 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck durch Destillation entfernt, wobei man 1,2 g eines karamellartigen Rückstandes erhielt. Dieser Rückstand wurde über Kieselgel unter Verwendung von 35 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Entwicklungslösungsmittel der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltende Fraktion wurde mit Methanol extrahiert und das Lösungsmittel aus dem Extrakt verdampft. Dann wurde Äthanol dem so erhaltenen karamellartigen Rückstand zugegeben und das Gemisch in einem Kühlschrank über Nacht stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 724,5 mg des gewünschten Produktes in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 129 bis 130 °C erhielt.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{17}O_8N_2F \cdot 2H_2O$:

Berechnet: C = 47,23; H = 4,90; N = 6,48; F = 4,39%;

Gefunden: C = 47,77; H = 4,60; N = 6,39; F = 4,00%.

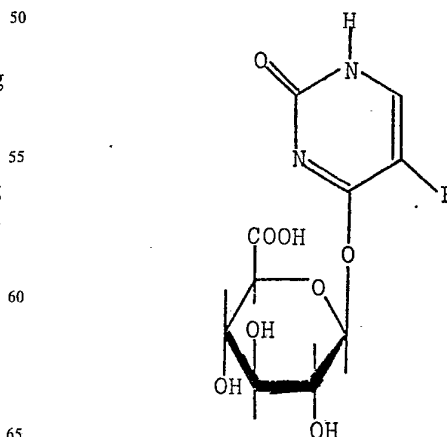
Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (pH 4,01) 269 nm (ϵ , 8800);

$\lambda_{\max}$ (H₂O) 269 nm (ϵ , 8400);

$\lambda_{\max}$ (pH 9,18) 269 nm (ϵ , 8500).

b) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure



362,6 mg 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäure wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol

anol gelöst. Die Atmosphäre des Reaktionsbehälters, welcher diese Lösung enthielt, wurde dann durch Stickstoffgas ersetzt, worauf man der Lösung 72,5 mg 10 gew.-%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator zugab. Das Gemisch wurde unter Einleiten von Wasserstoffgas bei Zimmertemperatur gerührt.

Nach beendeter Umsetzung wurde der Katalysator aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei man zu einem kristallinen Pulver gelangte. Dieses Pulver wurde hierauf in wenig Äthanol suspendiert, durch Filtrieren gewonnen und gewaschen, wobei man 254 mg der gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronsäure (Verbindung 1) als weisses Pulver erhielt.

Elementaranalyse für $C_{10}H_{11}O_8N_2F$:

Berechnet: C=39,2; H=3,62; N=9,15; F=6,20%;

Gefunden: C=38,95; H=3,51; N=9,01; F=6,31%.

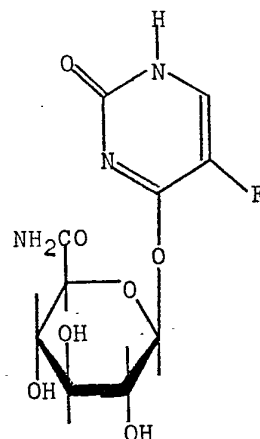
UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM:

$\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ 288 nm.

UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM:

$\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ 288 nm (ϵ , 4800).

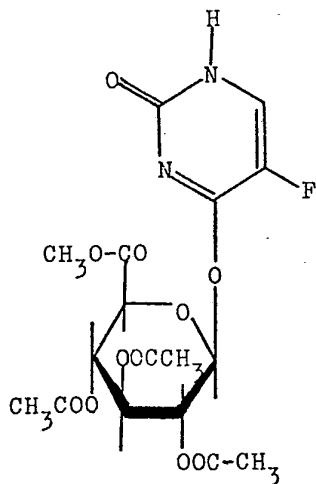
b) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamid



Beispiel 3

1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamid

a) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester



1,2 g 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester (erhalten nach dem obigen Beispiel 1a) wurden in 120 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Atmosphäre in die Lösung enthaltenen Reaktionsbehälter wurde durch Stickstoff ersetzt, worauf man der Lösung 240 mg 10 gew.-%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator hinzugab. Die Atmosphäre wurde erneut durch frisches Stickstoffgas ersetzt und das Gemisch anschliessend während 15 Minuten gerührt, wobei man gleichzeitig unter Atmosphärendruck Wasserstoffgas einleitete. Nach beendeter Umsetzung wurden die unlöslichen Bestandteile aus dem Reaktionsgemisch entfernt, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernte. Schliesslich wurde der entstandene Rückstand mit Äthanol versetzt, und die ausgefallten Kristalle wurden durch Filtrieren gewonnen, wobei man 891 mg des gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylesters in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 115 bis 117 °C erhielt. Weitere 106 mg Kristalle liessen sich aus der Mutterlauge gewinnen.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{19}O_{11}N_2F \cdot H_2O$:

Berechnet: C=43,97; H=4,56; N=6,03; F=4,10%;

Gefunden: C=44,70; H=4,55; N=5,89; F=4,26%.

200 mg 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit Ammoniakgas gesättigt und der Behälter dicht verschlossen, worauf man ihn in einem Kühlschrank über Nacht stehen liess. Nach beendeter Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Dann wurde der entstandene kristalline Rückstand mit Methanol versetzt und das Gemisch filtriert, wobei man 111 mg des gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamids (Verbindung 12) in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 146 bis 150 °C (unter Zersetzung) erhielt.

Elementaranalyse für $C_{10}H_{12}O_7N_2F$:

Berechnet: C=39,35; H=3,96; N=13,77; F=6,22%;

Gefunden: C=39,10; H=3,81; N=13,65; F=6,12%.

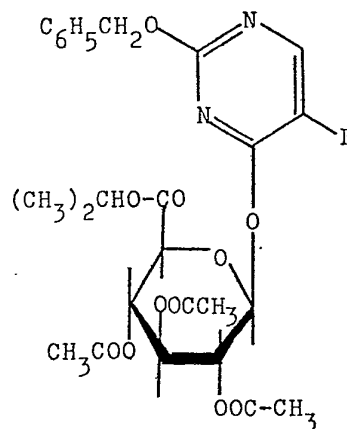
UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM:

$\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ 286 nm (ϵ , 9200).

Beispiel 4

1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronsäureisopropylester

a) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäureisopropylester



3,27 g (10 mMol) des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 150 ml trockenem Xylol suspendiert. Um das Wasser zu entfernen, wurden ungefähr 40 ml des Lösungsmittels bei gewöhnlichem Druck abdestilliert, worauf

die verbleibende Suspension kühlen gelassen wurde. Die Suspension wurde anschliessend mit 4,25 g 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy- α -D-glucopyranuronsäureisopropylester versetzt und das Gemisch während 5 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Gemisch kühlen gelassen und die ausgefällten, unlöslichen Substanzen anschliessend abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Rückstand verblieb, welcher anschliessend in 100 ml Chloroform gelöst wurde. Die Chloroformlösung wurde nacheinander mit 50 ml einer wässrigen 5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und 50 ml einer wässrigen 20%-igen Natriumchloridlösung gewaschen. Die Waschwasser wurden erneut mit 50 ml Chloroform extrahiert und sämtliche Chloroformphasen vereinigt und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation entfernt, wobei man zu einem farblosen, karamellähnlichen Rückstand gelangte. Dieser Rückstand wurde in Äthanol gelöst und die Lösung über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Diese beim Stehenlassen ausgefällten Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 4,97 g des gewünschten 1-O-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäureisopropylesters in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 138 bis 139 °C erhielt.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{29}O_{11}N_2F$:

Berechnet: C = 55,32; H = 5,18; N = 5,00; F = 3,37%;

Gefunden: C = 55,08; H = 5,21; N = 4,93; F = 3,12%.

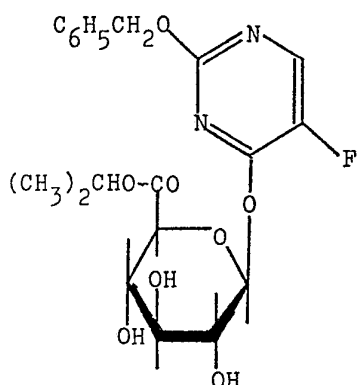
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (50%, 0,1n-HCl, 50% CH_3OH) 270 nm (ϵ , 10500);

$\lambda_{\max}$ (50% CH_3OH , 50% H_2O) 270 nm (ϵ , 10300);

$\lambda_{\max}$ (50% 0,1n-NaOH, 50% CH_3OH) 270 nm (ϵ , 10800).

b) 1-O-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester



100 ml wasserfreies Methanol wurden in einem Dreihalskolben eingetragen, worauf man 0,366 g metallisches Natrium hinzugab. Das Gemisch wurde in Abwesenheit von Feuchtigkeit auf -30 °C gekühlt. Zur so erhaltenen methanolischen Natriummethylatlösung gab man 4,50 g 1-O-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester hinzu, worauf man das Gemisch während 6 Stunden rührte. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Essigsäure neutral gestellt und hierauf zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Äthylacetat gelöst und die Äthylacetatlösung zweimal mit jeweils 2,5 gew.-%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung bzw. mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel hierauf unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei ein Rückstand verblieb, welcher aus Methanol umkristallisiert wurde.

Auf diese Weise erhielt man den gewünschten 1-O-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester, Schmelzpunkt 68–69 °C.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{23}O_8N_2F \cdot 1/3 H_2O$:

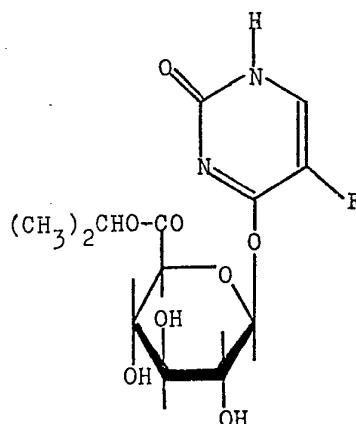
Berechnet: C = 54,05; H = 5,37; N = 6,30; F = 4,28%;

Gefunden: C = 54,06; H = 5,45; N = 6,24; F = 4,04%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(CH_3OH)$ 270 nm (ϵ , 7300).

c) 1-O-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester



0,46 g 1-O-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Atmosphäre im die Lösung enthaltenden Reaktionsbehälter wurde durch Stickstoff ersetzt, worauf man 52,5 mg 10 gew.-%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator und anschliessend Wasserstoffgas bei Atmosphärendruck hinzugab. Nachdem 23 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren, wurde der Katalysator durch Filtrieren aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Lösungsmittel alsdann unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Zugabe von wasserfreiem Methanol zum Reaktionsgemisch fielen Kristalle aus, welche durch Filtrieren gesammelt wurden. Auf diese Weise erhielt man den gewünschten 1-O-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureisopropylester (Verbindung 5) vom Schmelzpunkt 151–152 °C.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{17}O_8N_2F \cdot 6/5 H_2O$:

Berechnet: C = 42,21; H = 5,29; N = 7,57; F = 5,14%;

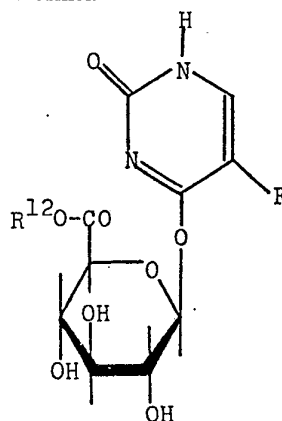
Gefunden: C = 42,25; H = 5,08; N = 7,63; F = 4,71%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(pH\ 6,86\ \text{Phosphatpuffer})$ 288 nm (ϵ , 5200).

Beispiele 5–12

Die in der obigen Aufzählung identifizierten Verbindungen 3, 4, 6, 7, 8, 81, 9 und 82 wurden unter Verwendung des im Beispiel 4 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei man aber anstelle des in Beispiel 4 verwendeten 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy- α -D-glucopyranuronsäureisopropylesters das entsprechende Halogensaccharid zur Anwendung brachte. Dabei gelangte man zu einer Verbindung der folgenden Formel:



worin R¹² die in der Tabelle VI erwähnte Bedeutung hat. Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen finden sich in den Tabellen VI und VII.

Tabelle VI

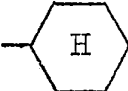
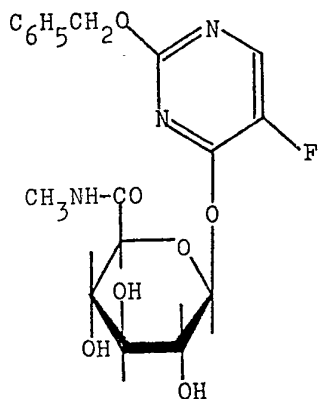
Beispiel Nr.	Verbindung Nr.	R ¹²	Schmelzpunkt (°C)	Ultravioletspektrum λ _{max} (pH 6,86 Phosphatpuffer) nm (ε)
5	3	-CH ₂ CH ₃	128-130	288 (4900)
6	4	-(CH ₂) ₂ CH ₃	134-135	288 (5100)
7	6	-(CH ₂) ₃ CH ₃	140-141	288 (5100)
8	7	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	136-137	288 (4800)
9	8	-(CH ₂) ₄ CH ₃	126-127	288 (4900)
10	81	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	126-129	288 (5100)
11	9	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	127-129	288 (5000)
12	82		145-148	288 (5200)

Tabelle VII

Verbindung Nr.	Summenformel	Berechnet (%)				Gefunden (%)			
		C	H	N	F	C	H	N	F
3	C ₁₂ H ₁₅ O ₈ N ₂ F.2/3H ₂ O	41,62	4,75	8,06	5,49	41,32	5,01	7,83	5,73
4	C ₁₃ H ₁₇ O ₈ N ₂ F.6/5H ₂ O	42,21	5,29	7,57	5,14	42,14	5,00	7,30	5,59
6	C ₁₄ H ₁₉ O ₈ N ₂ F.6/5H ₂ O	43,79	5,62	7,30	4,95	43,62	5,42	7,08	5,23
7	C ₁₄ H ₁₉ O ₈ N ₂ F.H ₂ O	44,21	5,57	7,37	5,00	44,09	5,47	7,25	5,15
8	C ₁₅ H ₂₁ O ₈ N ₂ F.0,5H ₂ O	46,75	5,75	7,27	4,73	46,23	5,34	7,22	4,63
81	C ₁₅ H ₂₁ O ₈ N ₂ F.1,5H ₂ O	44,67	6,00	6,95	4,71	44,90	5,72	7,10	4,60
9	C ₁₆ H ₂₃ O ₈ N ₂ F.H ₂ O	47,06	6,17	6,86	4,65	47,04	5,54	6,99	4,50
82	C ₁₆ H ₂₁ O ₈ N ₂ F.1,5H ₂ O	46,27	5,82	6,74	4,57	46,22	5,59	6,89	4,62

Herstellung 2

N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamid



1,34 g 1-0-(2-Benzyl-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 70 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Dann wurde innerhalb von 10 bis 15 Minuten feuchtigkeitsfrei trockenes Monomethylamin in die Lösung eingeführt. Der Reaktionsbehälter wurde hierauf mit einem Stopfen verschlossen und die Lösung während 3 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Abdestillieren unter vermindertem Druck aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Durch Zugabe von wasserfreiem Äthanol zum so erhaltenen Rückstand wurden Kristalle ausgefällt, welche durch Filtrieren gewonnen wurden. Auf diese Weise erhielt man 528 mg des gewünschten N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamids vom Schmelzpunkt 159 bis 160 °C.

³⁵ Aus der Mutterlauge liessen sich weitere 114 mg der gewünschten Verbindung gewinnen.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₀O₇N₃F:

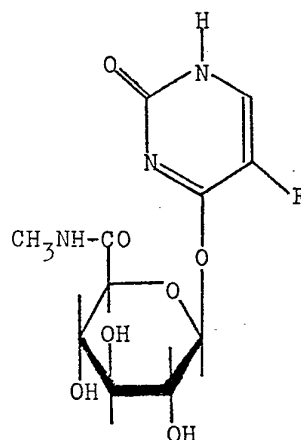
Berechnet: C = 52,81; H = 4,92; N = 10,26; F = 4,64%;
Gefunden: C = 52,58; H = 5,11; N = 10,24; F = 4,55%.

⁴⁰ Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max}(0,1n-HCl) 270 nm (ε, 7100);
λ_{max}(CH₃OH) 270 nm (ε, 7400);
λ_{max}(0,1n-NaOH) 270 nm (ε, 7800).

⁴⁵ Herstellung 3

N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamid



⁶⁵ 40,9 mg N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamid wurden in 5 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die im die Lösung enthaltenden Reaktionsbehälter vorhandene Atmosphäre wurde durch Stickstoffgas

ersetzt, worauf man 8,2 mg 10 gew.-%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator der Lösung hinzugab und während ungefähr 5 Minuten Wasserstoffgas in die Lösung einleitete. Nach beendeter Umsetzung wurde der Katalysator durch Filtrieren aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei man zu einem kristallinen Rückstand gelangte. Dieser Rückstand wurde dann mit wasserfreiem Äthanol versetzt, worauf die ausgefällten Kristalle durch Filtrieren gewonnen wurden. Auf diese Weise erhielt man 13,8 mg des gewünschten N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronamids (Verbindung 83) Schmelzpunkt 130–140 °C (unter Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{11}H_{14}O_7N_3F \cdot CH_3OH$:

Berechnet: C = 41,03; H = 5,16; N = 11,96; F = 5,41%;

Gefunden: C = 39,87; H = 5,13; N = 11,85; F = 5,48%.

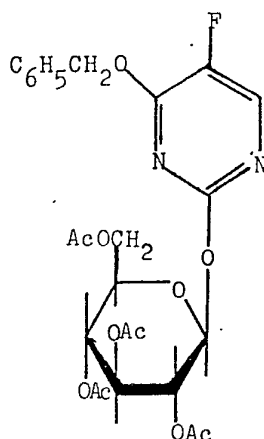
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(H_2O)$ 287 nm (ϵ , 4600).

Beispiel 13

O²-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil

a) O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O⁴-benzyl-5-fluoruracil



Ac = Acetyl

1,95 g (6,1 mMol) des Silbersalzes von O⁴-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 100 ml wasserfreiem Xylol, welches zuvor mittels Calciumhydrid entwässert und hierauf destilliert worden war, suspendiert. Das Gemisch wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, um ungefähr 10 ml des Lösungsmittels zu entfernen. Dabei wurde das Wasser durch azeotrope Destillation beseitigt. Nach dem Kühlen des entstandenen Gemisches wurde es mit 2,51 g (6,1 mMol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylbromid versetzt und das Gemisch während 5 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wurden die unlöslichen Materialien abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck destilliert, wobei man zu einem karamellartigen Rückstand gelangte, welcher in 30 ml Äthylacetat gelöst und hierauf einmal mit einer wässrigen 5 gew.-%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit jeweils 20 ml Wasser gewaschen wurde. Die Waschwasser wurden mit 15 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatlösungen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert, wobei man zu einer karamellartigen Substanz gelangte, die man in 15 ml Äthanol löste. Die Lösung wurde stehen gelassen, worauf weisse Kristalle ausschieden. Diese Kristalle wurden aus einer Mischung von 15 ml Äthanol und 4 ml Benzol umkristallisiert, wobei man 1,986 g O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O⁴-benzyl-5-fluoruracil, Schmelzpunkt 140–141 °C, erhielt.

Die Mutterlauge wurde weiter eingeeengt und getrocknet, worauf der Rückstand unter Verwendung von Kieselgel unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel der Säulenchromatographie unterzogen wurde, um verschiedene Fraktionen zu erhalten, welche man reinigte. Auf diese Weise erhielt man 274 mg des gewünschten kristallinen Produktes.

Elementaranalyse für $C_{25}H_{27}O_{11}N_2F$:

Berechnet: C = 54,55; H = 4,94; N = 5,09; F = 3,45%;

Gefunden: C = 54,34; H = 5,08; N = 5,04; F = 3,30%.

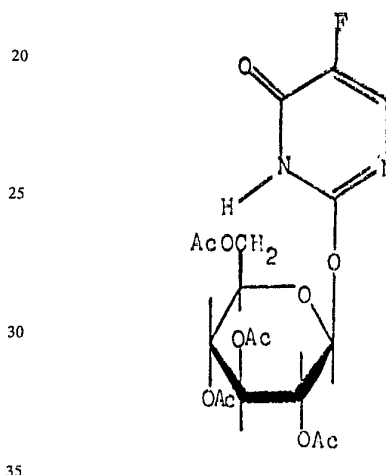
10 Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(0,1n-HCl \text{ in } CH_3OH)$ 264 nm (ϵ , 5200);

$\lambda_{\max}(CH_3OH)$ 264 nm (ϵ , 5100);

$\lambda_{\max}(0,1n-NaOH \text{ in } CH_3OH)$ 265 nm (ϵ , 5500).

b) O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-flu-



Ac = Acetyl

550 mg (1 mMol) O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O⁴-benzyl-5-fluoruracil wurden in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die im die Lösung enthaltenden Reaktionsbehälter vorhandene Atmosphäre wurde durch trockenes Stickstoffgas ersetzt, worauf man 100 mg eines 10 gew.-%-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysators hinzugab. Dann wurde bei normalem Druck und bei Zimmertemperatur Wasserstoffgas in die Lösung eingeleitet, wobei der Behälter so lange geschüttelt wurde, bis 24 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach beendeter Umsetzung wurde die Atmosphäre im Behälter erneut durch frisches Stickstoffgas ersetzt und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingeeengt und hierauf getrocknet, wobei man einen kristallinen Rückstand erhielt. Dieser wurde unter Erhitzen in 45 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Die äthanolische Lösung liess man über Nacht in einem Kühlschrank stehen, wobei sich Kristalle abschieden. Diese wurden abfiltriert und ergaben 373 mg weisse Kristalle des gewünschten O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils. Diese Kristalle schmolzen bei 140 bis 142 °C und zersetzten sich unter Verfärbung bei 197 bis 212 °C.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{21}O_{11}N_2F$:

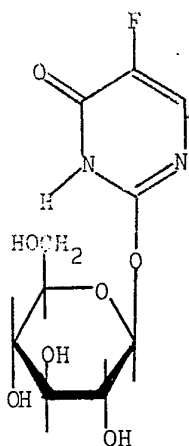
Berechnet: C = 46,96; H = 4,60; N = 6,09; F = 4,13%;

65 Gefunden: C = 47,23; H = 4,90; N = 5,73; F = 3,95%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(CH_3OH)$ 266 nm (ϵ , 6200).

c) O²-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil



460 mg (1 mMol) O²-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 25 ml wasserfreiem Methanol gelöst; die Lösung wurde dann mit trockenem Ammoniakgas gesättigt, worauf man sie 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur stehen liess und dann über Nacht in einem Kühlschrank aufbewahrte. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Rückstand in einem kleinen Volumen Methanol gelöst. Durch Zugabe von 10 ml Chloroform zu der resultierenden Lösung erhielt man ein kristallines pulveriges Material, das abfiltriert wurde und 307 mg des gewünschten O²-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracils (Verbindung 47) ergab. Dieses Material schmolz zum Teil bei 103 bis 109 °C und zersetzte sich unter Blasenbildung bei 116 bis 119 °C.

Elementaranalyse für C₁₀H₁₃O₇N₂F·CH₃OH, NH₃·H₂O:
Berechnet: C = 36,77; H = 6,17; N = 11,70; F = 5,29%;
Gefunden: C = 36,06; H = 5,73; N = 12,07; F = 5,38%.

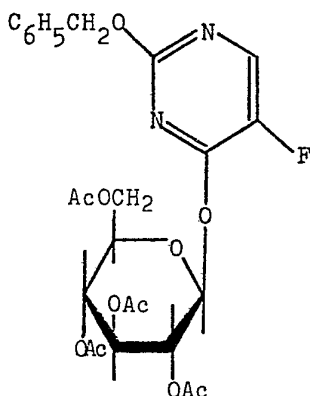
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max}(0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 268 nm
(ε = 7000).

Beispiel 14

O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil

a) O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O²-benzyl-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

4,91 g (15 mMol) des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 220 ml trockenem Xylol suspendiert; dann wurden 20 ml Xylol abdestilliert, um alles Wasser zu entfernen. Danach wurden 6,17 g (15 mMol) 2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid zu der Suspension gegeben, worauf das Gemisch 5 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde ein gräulich-gelbes unlösliches Material abfiltriert und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt und getrocknet. Der Rückstand wurde in 100 ml Äthylacetat gelöst, worauf die Lösung

einmal mit 70 ml einer 5 gew.-%-igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit 70 ml Wasser gewaschen wurde. Die wässrigen Waschflüssigkeiten wurden mehrere Male mit 50 ml Äthylacetat extrahiert, und die vereinigten Äthylacetatlösungen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei eine karamellähnliche Substanz erhalten wurde, die dann in Äthanol gelöst wurde. Durch Zugabe von Isopropanol zu der Äthanollösung fielen Kristalle aus, die abfiltriert und getrocknet wurden und 5,795 g des gewünschten O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O²-benzyl-5-fluoruracils in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 95 bis 96 °C ergaben.

Elementaranalyse für C₂₅H₂₇O₁₁N₂F:

15 Berechnet: C = 54,54; H = 4,94; N = 5,09; F = 3,26%;
Gefunden: C = 54,33; H = 4,92; N = 4,70; F = 3,26%.

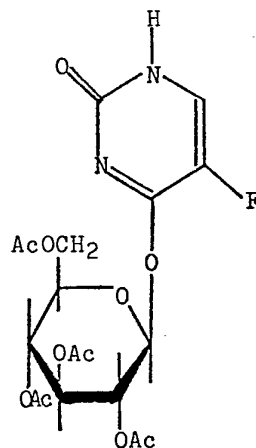
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max}(0,1-normale HCl in CH₃OH) 270 nm (ε = 7200);

λ_{max}(CH₃OH) 270 nm (ε = 7100);

20 λ_{max}(0,1-normale NaOH in CH₃OH) 270 nm (ε = 8300).

b) O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

5,795 g (10,5 mMol) O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O²-benzyl-5-fluoruracil wurden in 130 ml destilliertem Tetrahydrofuran gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäss wurde dann durch Stickstoffgas ersetzt, worauf 526 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle zu der Lösung gegeben wurden. In das Gefäss wurde Wasserstoff eingeleitet und das Gemisch unter Schütteln bei Umgebungstemperatur und -druck reduziert, bis 254 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Die Atmosphäre in dem Gefäss wurde dann wieder durch Stickstoffgas ersetzt, worauf weitere 52 mg Palladium auf Kohle zugesetzt und weitere 14 ml Wasserstoffgas absorbiert wurden. Als die Umsetzung beendet war, wurde die Atmosphäre in dem Gefäss durch Stickstoffgas ersetzt und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingeeengt und dann getrocknet, wobei ein kristalliner Rückstand entstand, der mit Methanol versetzt wurde. Die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 4,318 g des gewünschten O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils vom Schmelzpunkt 154 bis 155 °C.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁O₁₁N₂F:

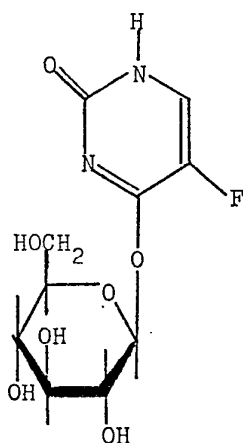
Berechnet: C = 46,96; H = 4,60; N = 6,09; F = 4,13%;

65 Gefunden: C = 46,87; H = 4,67; N = 5,93; F = 3,94%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max}(CH₃OH) 288 nm (ε = 4200).

c) O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil



2,3 g (5 mMol) O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 125 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Lösung unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt, 6 Stunden lang gerührt und dann über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Wasserfreies Äthanol wurde zugesetzt, worauf auch dieses abdestilliert wurde. Die so erhaltene gelatinöse Substanz wurde abfiltriert und getrocknet und ergab 1,40 g des gewünschten O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracils (Verbindung 51) in Form eines weissen Pulvers vom Schmelzpunkt 114 bis 115 °C.

Elementaranalyse für C₁₀H₁₃O₇N₂F·0,5H₂O:

Berechnet: C = 39,87; H = 4,68; N = 9,30; F = 6,31%;

Gefunden: C = 39,36; H = 5,02; N = 9,31; F = 6,13%.

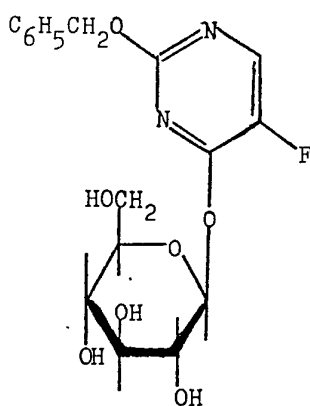
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max}(0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 286 nm (ε = 4600).

Beispiel 15

O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil

a) O²-Benzyl-O⁴-(β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



550 mg O⁴-(2,3,4,6-Tetra-0-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O²-benzyl-5-fluoruracil (wie in Beispiel 14, Abschnitt a) beschrieben erhalten) wurden in 100 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf das Gemisch mit trockenem Ammoniak bei Raumtemperatur gesättigt und nach dichtem Verschliessen des Reaktionsgefäßes 2 Stunden lang gerührt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 410 mg einer karamellartigen Substanz zurückblieben, die der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Fraktionierungskieselgelplatte unterworfen wurde und mit 10 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Entwicklungslösungsmittel eluiert und gereinigt wurde. Es wurden 310 mg des gewünschten O²-

Benzyl-O⁴-(β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils in Form einer karamellartigen Substanz erhalten, die bei der Dünnschichtchromatographie einen einzigen Flecken ergab und einen Schmelzpunkt von 82 bis 83 °C hatte.

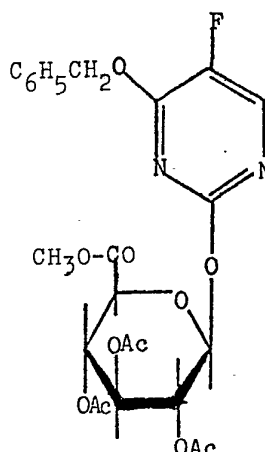
b) O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil

310 mg O²-Benzyl-O⁴-(β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 50 mg 10 gew.-%-igem Palladium auf Kohle versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck unter einem Wasserstoffgasstrom gerührt. Als 16 ml Wasserstoff absorbiert worden waren, wurde der Katalysator nach 5 Minuten abfiltriert und das Lösungsmittel dann unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei eine karamellartige Substanz entstand, die in Äthanol gelöst wurde. Man liess die Äthanol-lösung stehen, wobei sich Kristalle ausschieden. Diese Kristalle wurden abfiltriert und ergaben das gewünschte O⁴-(β-D-Glucopyranosyl)-5-fluoruracil als weisses Pulver; die Eigenschaften dieses Produktes waren identisch mit den Eigenschaften der in Beispiel 14, Abschnitt c hergestellten Verbindung.

Beispiel 16

1-0-(5-Fluor-1H-4-oxopyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäuremethylester

a) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-0-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester



5,23 g (16 mMol) des Silbersalzes von O⁴-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 250 ml trockenem Xylol suspendiert, worauf die Suspension zum Rückfluss erhitzt wurde. Dann wurden ca. 50 ml Xylol durch azeotrope Destillation entfernt, um das Wasser zu beseitigen. Die restliche Suspension wurde mit 6,35 g (16 mMol) 2,3,4-Tri-0-acetyl-1-brom-1-desoxy-α-D-glucopyranuronsäuremethylester versetzt und das Gemisch 12 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung liess man das Gemisch sich abkühlen, worauf unlösliche Substanzen, die beim Stehenlassen ausfielen, durch Filtration entfernt wurden. Das Filtrat wurde dann durch Destillation unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei ein Rückstand zurückblieb, der in 100 ml Äthylacetat gelöst wurde. Die Äthylacetatlösung wurde der Reihe nach mit 50 ml einer 5%-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und 50 ml Wasser gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei ein karamellähnliches Material zurückblieb. Dieses Material wurde mit einem Gemisch aus Benzol und Äthanol versetzt, wodurch das Material kristallisierte. Es wurden 7,107 g des gewünschten 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-0-acetyl-β-D-glucopyranuronsäure-

methylesters in Form von weissen pulverigen Kristallen erhalten. Weitere 450 mg Kristalle wurden aus der Mutterlauge erhalten. Der Schmelzpunkt des Produktes betrug 141 °C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{25}O_{11}N_2F$:

Berechnet: C = 53,73; H = 4,70; N = 5,22; F = 3,54%;

Gefunden: C = 54,03; H = 4,68; N = 5,03; F = 3,56%.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

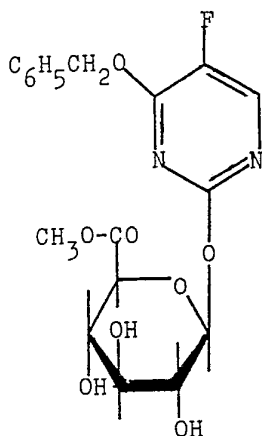
$\lambda_{\max}$ (50% 0,1-normale HCl, 50% CH_3OH) 264 nm

($\epsilon = 8200$);

$\lambda_{\max}$ (50% CH_3OH , 50% H_2O) 264 nm ($\epsilon = 8000$);

$\lambda_{\max}$ (50% 0,1-normale NaOH, 50% CH_3OH) 265,5 nm ($\epsilon = 8200$).

b) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester



5,9 g (11 mMol) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in einem Gemisch aus 18 ml wasserfreiem Methanol und 12 ml Methylchlorid gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit 5,5 ml einer 1-normalen methanolischen Natriummethylatlösung versetzt, worauf das Gemisch unter Rühren 1,5 Stunden lang stehen gelassen wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde 1-normale Salzsäure zu dem Reaktionsgemisch gegeben, um den pH-Wert der Lösung auf ca. 7 herabzusetzen; das Lösungsmittel wurde dann durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Äthylacetat gelöst und die Äthylacetatlösung mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde hierauf durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei 5,8 g eines kristallinen Rückstandes erhalten wurden. Dieser Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung einer Kieselgel enthaltenden Säule (4 × 22 cm) unterworfen. Die mit 5 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform eluierten Fraktionen wurden gesammelt, worauf das Lösungsmittel durch Destillation entfernt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Äthanol versetzt und ergab 2,735 g des gewünschten 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylesters als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 146 bis 148 °C.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{19}O_8N_2F$:

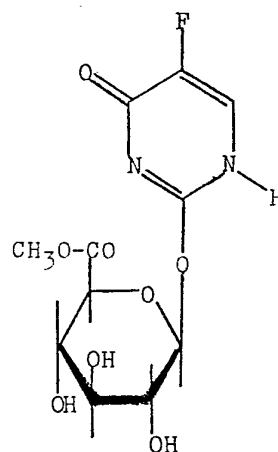
Berechnet: C = 52,68; H = 4,67; N = 6,83; F = 4,63%;

Gefunden: C = 52,25; H = 4,64; N = 7,03; F = 4,36%.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH_3OH) 265 nm ($\epsilon = 7700$).

c) 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxopyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester



0,65 g 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsgefäss durch Stickstoffgas ersetzt wurde. Dann wurden 130 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle zu der Lösung gegeben, worauf das Gemisch 8 Minuten lang in einem Wasserstoffstrom gerührt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde in einem kleinen Volumen Methanol gelöst und die Lösung dann mit Aceton versetzt, um ein Pulver auszufällen, das abfiltriert wurde und 47 mg des gewünschten (1-0-(5-Fluor-1H-4-oxopyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylesters) ergab. Diese Verbindung lieferte bei der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel unter Entwickeln mit 30 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Lösungsmittelsystem einen einzigen Flecken. Der Schmelzpunkt des Produktes war 142 bis 145 °C unter Zersetzung.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{13}O_8N_2F \cdot 1,5H_2O$:

Berechnet: C = 38,05; H = 4,64; N = 8,07; F = 5,47%;

Gefunden: C = 38,70; H = 4,56; N = 7,44; F = 5,00%.

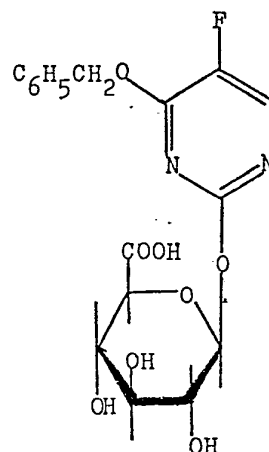
Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 267 nm ($\epsilon = 6400$).

Beispiel 17

1-0-(Fluor-1H-4-oxopyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure

a) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäure



821 mg (2,0 mMol) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäuremethylester (wie in Beispiel 16,

Abschnitt b beschrieben erhalten) wurden in 20 ml eines Gemisches aus Methanol, Wasser und konzentriertem wässrigem Ammoniak im Vol.-Verhältnis 6:3,9:0,1 gelöst; die Lösung wurde bei Raumtemperatur 21 Stunden lang gerührt. Dann wurden weitere 0,2 ml konzentriertes wässriges Ammoniak zu der Lösung gegeben, um den pH-Wert auf 10 bis 11 einzustellen; die resultierende Lösung wurde dann bei Raumtemperatur weitere 48 Stunden lang gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde in einem kleinen Volumen Methanol gelöst und das Produkt durch präparative Dünnschichtchromatographie über Kieselgel abgetrennt. Das Produkt wurde durch Extraktion mit Methanol isoliert, mit Äthanol versetzt und der erhaltene pulvrige Rückstand durch Filtration isoliert, wobei 660 mg der gewünschten 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäure als weisses Pulver vom Schmelzpunkt 155 bis 159 °C (unter Zersetzung) erhalten wurden.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{17}O_8N_2F \cdot 1,5H_2O$:

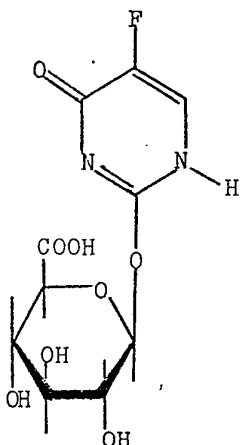
Berechnet: C=48,23; H=4,76; N=6,62; F=4,49%;

Gefunden: C=48,23; H=5,13; N=7,06; F=4,10%.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$ 266 nm ($\epsilon = 7800$).

b) 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäure



500 mg (1,26 mMol) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäure wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsgefäß durch Stickstoffgas ersetzt wurde. 63 mg 10 gew.-%iges Palladium auf Kohle wurden zu der Lösung gegeben, worauf Wasserstoffgas bei Raumtemperatur unter Rühren durch die Lösung geleitet wurde, bis 22,5 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel danach unter vermindertem Druck abdestilliert. Der so erhaltene pulvrige Rückstand wurde in wasserfreiem Äthanol suspendiert, durch Filtration zurückgewonnen, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und dann getrocknet, wobei 294 mg der gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäure (Verbindung 24) als weisses Pulver vom Schmelzpunkt 146 bis 150 °C (unter Zersetzung) erhalten wurden.

Elementaranalyse für $C_{10}H_{11}O_8N_2F \cdot 2/3C_2H_5OH \cdot 2H_2O$:

Berechnet: C=36,49; H=5,13; N=7,51; F=5,09%;

Gefunden: C=36,62; H=4,96; N=7,57; F=4,71%.

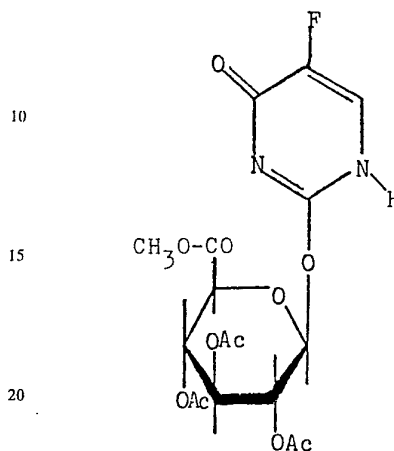
Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(0,02\text{-molarer Phosphatpuffer, pH } 6,86)$: 266,5 nm.

Beispiel 18

1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäureamid

a) 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester



0,55 g (1,04 mMol) 1-0-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester (wie in Beispiel 16, Abschnitt a beschrieben erhalten) wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsgefäß durch Stickstoffgas ersetzt wurde. Dann wurden 0,11 g 10 gew.-%iges Palladium auf Kohle zu der Lösung gegeben, worauf das Gemisch 7 Minuten lang in einem Strom von Wasserstoffgas gerührt wurde. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel danach unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei ein Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde durch Zugabe von wasserfreiem Äthanol kristallisiert und ergab 378 mg des gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylesters in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 165 bis 167 °C.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{19}O_{11}N_2F$:

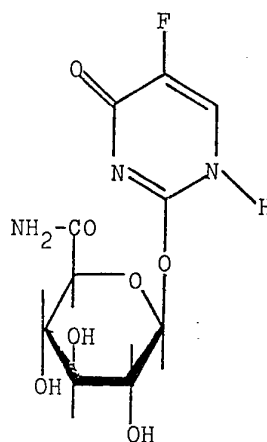
Berechnet: C=45,75; H=4,29; N=6,28; F=4,26%;

Gefunden: C=45,35; H=4,35; N=6,32; F=4,02%.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$ 266 nm ($\epsilon = 6400$).

b) 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-β-D-glucopyranuronsäureamid



357 mg (0,8 mMol) 1-0-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 27 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Lösung durch Einleiten von trockenem Ammoniak mit Am-

moniak gesättigt wurde. Man liess das resultierende Gemisch über Nacht in einem Kühlschrank stehen. Als die Umsetzung beendet war, wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf der Rückstand in einem kleinen Volumen Methanol gelöst wurde. 10 ml Chloroform wurden zu der Lösung zugesetzt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der durch Filtration isoliert und dann in Chloroform suspendiert wurde. Die Suspension wurde 30 Minuten lang gerührt und dann filtriert und ergab 270 mg eines Pulvers, das bei der Dünnschichtchromatographie über Kieselgel unter Entwicklung mit 50 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform einen einzigen Flecken lieferte. Der Schmelzpunkt war 120 bis 125 °C (unter Zersetzung).

Elementaranalyse für $C_{10}H_{12}O_7N_3F \cdot H_2O$:

Berechnet: C = 37,16; H = 4,37; N = 13,00; F = 5,88%;

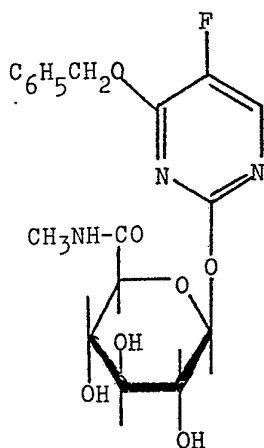
Gefunden: C = 37,05; H = 4,23; N = 12,85; F = 5,66%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 268 nm ($\epsilon = 6700$).

Herstellung 4

N-Methyl-1-0-(4-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid



590 mg (1,1 mMol) 1-0-(4-Benzyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Lösung wurde dann durch Einleiten von trockenem Methylamin in die Lösung mit Methylamin gesättigt. Nach Verschliessen des das Gemisch enthaltenden Gefässes mit einem Stopfen wurde das Gemisch 35 Stunden lang bei 0 °C gerührt. Als die Reaktion beendet war, wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand in wasserfreiem Äthanol suspendiert, worauf die Suspension 30 Minuten lang gerührt wurde. Das ausgefallte Pulver wurde durch Filtration gewonnen, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und getrocknet und ergab 378 mg des gewünschten N-Methyl-1-0-(4-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamids als weisses Pulver, das bei der Dünnschichtchromatographie über Kieselgel unter Entwicklung mit 10 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform einen einzigen Flecken ergab. Der Schmelzpunkt der Verbindung betrug 181 bis 182 °C unter Zersetzung.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{20}O_7N_3F$:

Berechnet: C = 52,81; H = 4,92; N = 10,27; F = 4,64%;

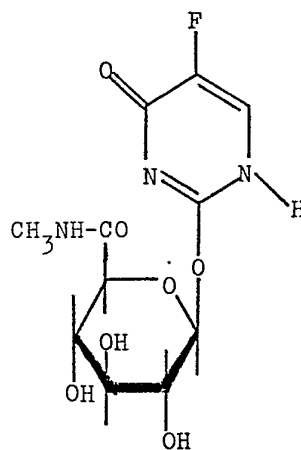
Gefunden: C = 53,16; H = 5,21; N = 10,23; F = 4,34%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH_3OH) 265 nm ($\epsilon = 7500$).

Herstellung 5

N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid



300 mg (0,734 mMol) N-Methyl-1-0-(4-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsgefäss durch Stickstoffgas ersetzt wurde. Dann wurden 37 mg 10 gew.-%iges Palladium auf Kohle zu der Lösung gegeben, worauf das Gemisch unter Durchleiten von Wasserstoffgas gerührt wurde, bis 15 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der so erhaltene pulvrige Rückstand wurde in wasserfreiem Äthanol suspendiert und nach halbstündigem Rühren durch Filtration isoliert. Es wurden 142 mg des gewünschten N-Methyl-1-0-(5-fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamids (Verbindung 84) als weisses Pulver mit einem Schmelzpunkt von 130 bis 135 °C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{11}H_{14}O_7N_3F$:

Berechnet: C = 40,25; H = 4,61; N = 12,80; F = 5,79%;

Gefunden: C = 40,53; H = 4,67; N = 12,60; F = 5,85%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

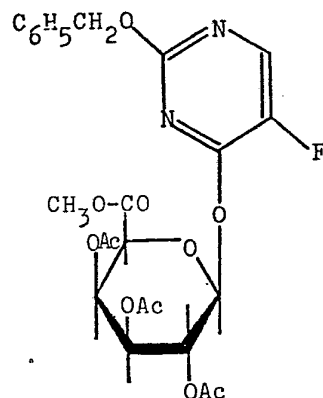
$\lambda_{\max}$ (0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 267 nm

($\epsilon = 7400$).

Beispiel 19

1-0-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäuremethylester

a) 1-0-(2-Benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranuronsäuremethylester



7,9 g des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 320 ml trockenem Toluol suspendiert, worauf ca. 90 ml des Lösungsmittels durch Destillation unter Verwendung eines Wasserabscheiders entfernt wurden, um das Wasser zu beseitigen. Die zurückbleibende Suspension liess man abkühlen. Dann wurden 9,1 g 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy- α -D-

galactopyranuronsäuremethylester zugesetzt, worauf das Gemisch 30 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Beendigung der Umsetzung wurden unlösliche Substanzen durch Filtration entfernt, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in 300 ml Äthylacetat gelöst und die resultierende Lösung nacheinander mit 200 ml Wasser, 300 ml 5 Gew.-%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml 20 gew.-%-iger wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Jede der wässrigen Waschflüssigkeiten wurde mit 200 ml Äthylacetat extrahiert, worauf die Äthylacetatlösungen vereinigt wurden. Die vereinigten Lösungen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde und ein karamellartiger Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung von Chloroform als Eluierungsmittel gereinigt und ergab 10,1 g des gewünschten 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-0-acetyl-β-D-galactopyranuronsäuremethylesters als karamellartige Substanz, die bei der Dünnschichtchromatographie einen einzigen Flecken lieferte.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{25}O_{11}N_2F$:

Berechnet: C = 53,73; H = 4,70; N = 5,22; F = 3,54%;

Gefunden: C = 53,96; H = 4,55; N = 5,20; F = 3,52%.

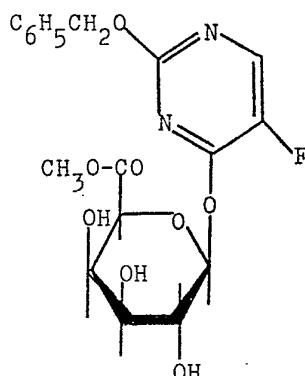
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,01-normale HCl, CH_3OH) 271 nm;

$\lambda_{\max}$ (CH_3OH) 271 nm;

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH, CH_3OH) 270 nm.

b) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäuremethylester



Eine Lösung von Natriummetholat in Methanol wurde hergestellt, indem man 0,55 g metallisches Natrium in 160 ml wasserfreiem Methanol löste, und dann auf $-30^\circ C$ abgekühlt; diese Lösung wurde mit 6,44 g 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-0-acetyl-β-D-galactopyranuronsäuremethylester versetzt, worauf man das Gemisch unter wasserfreien Bedingungen 6 Stunden lang bei $-30^\circ C$ reagieren liess. Dann wurde eine Lösung von 2,01 g Essigsäure in 10 ml wasserfreiem Methanol zugesetzt, worauf man sich überzeugte, dass das Gemisch neutral reagierte. Das Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei sich ein karamellartiger Rückstand bildete, der danach in 90 ml Äthylacetat gelöst und einmal mit 100 ml einer wässrigen Phosphatpufferlösung (pH = 7,0) sowie zweimal mit 60 ml einer 10 gew.-%-igen wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Jede wässrige Waschflüssigkeit wurde mit 50 ml Äthylacetat extrahiert, worauf die Äthylacetatlösungen vereinigt und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Darauf wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Als der grösste Teil des Äthylacetates entfernt worden war, wurden 50 ml Isopropanol zu dem restlichen Gemisch gegeben, worauf dieses Lösungsmittel allmählich entfernt wurde. Als der Geruch von Äthylacetat vollständig verschwunden war,

wurde die weisse pulvrige Substanz, die ausfiel, durch Filtration isoliert und getrocknet und ergab 1,8 g des gewünschten 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäuremethylesters.

5 Elementaranalyse für $C_{18}H_{19}O_8N_2F$:

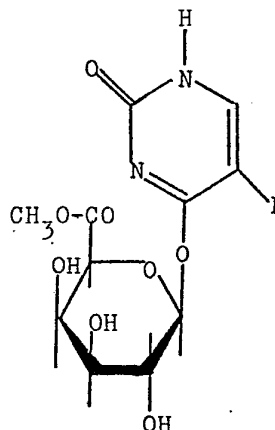
Berechnet: C = 52,68; H = 4,67; N = 6,83; F = 4,63%;

Gefunden: C = 52,81; H = 4,50; N = 6,91; F = 4,42%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (H_2O) 270 nm.

10 c) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäuremethylester



2,46 g 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäuremethylester wurden in 90 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf das Gemisch 15 Minuten lang in einem Wasserstoffstrom gerührt wurde. Die Atmosphäre in dem Reaktionsgefäss wurde dann durch Stickstoffgas ersetzt. Darauf wurden 300 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle zu der Lösung zugesetzt, worauf 134 ml Wasserstoffgas bei Umgebungstemperatur unter Atmosphärendruck absorbiert wurden. Der Katalysator wurde anschliessend durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur unter $30^\circ C$ verdampft. Als der grösste Teil des Methanols abgedampft worden waren, wurde der Rückstand mit 30 ml Äthanol versetzt und das Verdampfen fortgesetzt. Dieses Verfahren wurde zweimal wiederholt, worauf ein weisses pulvrige Produkt durch Filtration isoliert wurde und 1,1 g des gewünschten 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäuremethylesters (Verbindung 56) ergab.

45 Elementaranalyse für $C_{11}H_{13}O_8N_2F$:

Berechnet: C = 41,26; H = 4,09; N = 8,75; F = 5,93%;

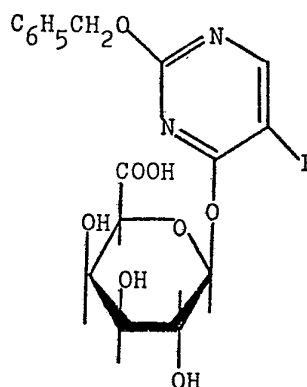
Gefunden: C = 41,55; H = 4,30; N = 8,77; F = 5,99%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

50 $\lambda_{\max}$ (0,02-molarer Phosphatpuffer, pH 6,86) 288 nm.

Beispiel 20

a) 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-galactopyranuronsäure



1,0 g 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäuremethylester (wie in Beispiel 19, Abschnitt b beschrieben erhalten) wurden in 23 ml eines Gemisches aus Methanol, Wasser und konzentriertem wässrigem Ammoniak im Vol.-Verhältnis 6:3,9:0,1 gelöst, worauf man die Lösung 24 Stunden lang unter Rühren stehen liess. Als die Umsetzung beendet war, wurde das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 1,1 g eines karamellartigen Rückstandes zurückblieben. Dieser Rückstand wurde der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen und eine Fraktion, welche die gewünschte Verbindung enthielt, unter Verwendung von 35 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Entwicklungslösungsmittel abgetrennt. Diese Fraktion wurde mit Methanol extrahiert, worauf das Methanol aus dem Extrakt verdampft wurde, wobei ein karamellartiger Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde mit Äthanol versetzt, worauf man das Gemisch in einem Kühlschrank stehen liess; darauf fiel eine pulverige Substanz aus und wurde anschließend durch Filtration isoliert. Sie ergab die gewünschte 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{17}O_8N_2F \cdot 2H_2O$:

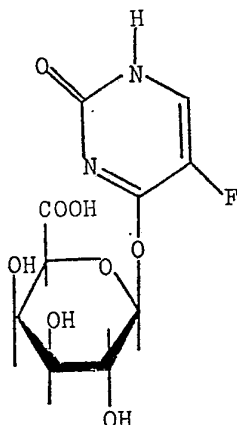
Berechnet: C=47,23; H=4,90; N=6,48; F=4,39%;

Gefunden: C=47,56; H=4,51; N=6,32; F=4,21%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(H_2O)$ 269 nm.

b) 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure



396 mg 1-0-(2-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem Reaktionsgefäß durch Stickstoffgas ersetzt wurde. 50 mg 10 gew.-%iges Palladium auf Kohle wurden zu der Lösung gegeben, worauf das Gemisch bei Umgebungstemperatur unter Atmosphärendruck gerührt wurde, während man Wasserstoff durchleitete, bis 22 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Reaktion beendet war, wurde der Katalysator durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch entfernt, wonach das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Als der grösste Teil des Methanols entfernt worden war, wurde wasserfreies Äthanol zu dem restlichen Gemisch gegeben, worauf die Destillation fortgesetzt wurde. Die weisse pulverige Substanz, die sich bildete, wurde durch Filtration isoliert, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und dann getrocknet und ergab die gewünschte 1-0-(5-Fluor-1H-2-oxopyrimidin-4-yl)- β -D-galactopyranuronsäure (Verbindung 55).

Elementaranalyse für $C_{10}H_{11}O_8N_2F$:

Berechnet: C=39,22; H=3,62; N=9,15; F=6,20%;

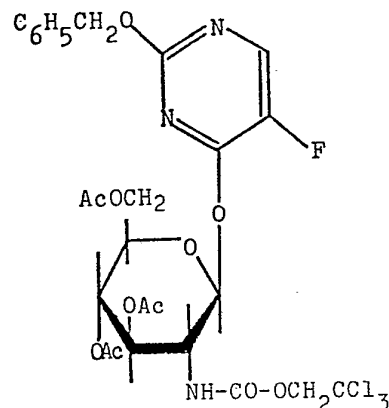
Gefunden: C=39,45; H=3,45; N=9,32; F=5,95%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(0,02\text{-molarer Phosphatpuffer, pH } 6,86)$ 288 nm.

Beispiel 21

O⁴-(2-Amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil
a) O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



23,1 g (71 mMol) des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 710 ml wasserfreiem Toluol, die mit Calciumhydrid entwässert und destilliert worden waren, suspendiert; die Suspension wurde danach destilliert, bis 50 ml Toluol entfernt worden waren, um Wasser durch azeotrope Destillation zu beseitigen. Die Suspension wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine Lösung von 33,6 g (71 mMol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- α -D-glucopyranosylbromid in 100 ml trockenem Toluol wurde zu der Suspension gegeben, worauf das Gemisch unter Rühren 15 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt wurde. Als die Reaktion beendet war, wurden unlösliche Substanzen abfiltriert, worauf das Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt und getrocknet wurde. Dabei bildete sich ein karamellartiger Rückstand, der in 500 ml Äthylacetat gelöst und dann nacheinander mit 300 ml einer 5 gew.-%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und 500 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Nach dem Abfiltrieren von unlöslichen Substanzen wurde die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Dabei wurden 43,2 g des gewünschten O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils als karamellartige Substanz erhalten. Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Abschnitt verwendet, aber für die Analyse wurde sie durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung von 1 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Eluierungsmittel gereinigt.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(0,1\text{-normale HCl in } CH_3OH)$ 270 nm ($\epsilon = 6950$);

$\lambda_{\max}(CH_3OH)$ 271 nm ($\epsilon = 7260$);

$\lambda_{\max}(0,1\text{-normale NaOH in } CH_3OH)$ 272 nm ($\epsilon = 7310$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum ($CDCl_3$), δ (ppm):

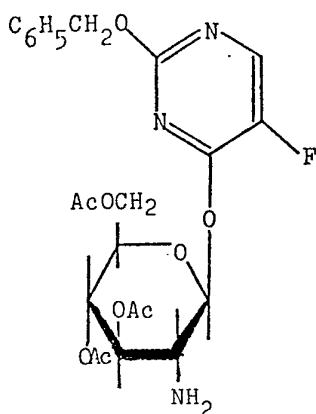
6,30 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,5$ Hz)

Elementaranalyse für $C_{26}H_{27}O_{11}N_3Cl_3F \cdot 1/3CHCl_3$:

Berechnet: C=43,77; H=3,81; N=5,81; F=2,56%;

Gefunden: C=43,88; H=3,66; N=6,04; F=2,56%.

b) O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

43,2 g (63,0 mMol) des im Abschnitt a erhaltenen rohen O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils wurden in 200 ml 80%-iger Essigsäure gelöst. Inzwischen wurden 20,4 g (31,5 mMol) Zinkstaub in 330 ml 80%-iger Essigsäure suspendiert, ca. 5 Minuten lang gerührt und mit Eis auf ca. 20 °C abgekühlt. Die Lösung wurde dann unter Rühren zu der Suspension gegeben und das Gemisch nach der Zugabe von 80%-iger Essigsäure weitere 70 Minuten lang gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurden unlösliche Substanzen abfiltriert, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft wurde. Es wurde ein Rückstand erhalten, der in 300 ml Äthylacetat gelöst und dann der Reihe nach mit 300 ml Eiswasser, mit 500 ml 5 gew.-%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, mit 200 ml Wasser und mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen wurde. Jede der wässrigen Waschflüssigkeiten wurden mit 100 ml Äthylacetat extrahiert, worauf alle Äthylacetatlösungen vereinigt und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; darauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthanol gelöst und die Lösung destilliert, um ihr Volumen auf ca. 100 ml zu verringern; danach liess man die Lösung über Nacht bei ca. 5 °C stehen. Die Kristalle, die ausfielen, wurden abfiltriert und getrocknet und ergaben 14,38 g des gewünschten O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 141 bis 142 °C.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale HCl in CH₃OH) 270 nm (ϵ = 6900);
 $\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 271 nm (ϵ = 6990);
 $\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 270 nm (ϵ = 6880).

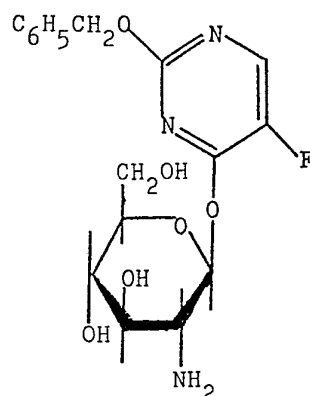
Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), δ (ppm):

8,24 (Dublett, H in der 6-Stellung, J_{6H-F} = 2,0 Hz);
 5,90 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 8,5 Hz);
 5,40 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

Elementaranalyse für C₂₃H₂₆O₉N₃F:

Berechnet: C = 54,44; H = 5,16; N = 8,28; F = 3,74%;
 Gefunden: C = 54,18; H = 5,44; N = 8,28; F = 3,45%.

c) O²-Benzyl-O⁴-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



15

2,06 g (4 mMol) O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in einem Gemisch aus 30 ml wasserfreiem Methanol und 20 ml Methylenchlorid gelöst, worauf die Lösung auf -35 °C abgekühlt wurde. 8 ml einer 1-normalen methanolischen Natriummethylatlösung wurden zugesetzt, worauf das Gemisch 2 Stunden lang auf einer Temperatur von -30 bis -25 °C gehalten wurde. Am Ende dieser Zeit wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt und mit 10 ml wasserfreiem Methanol in 528 mg Essigsäure versetzt. Eine Lösung von wasserfreiem Methanol in 0,1 ml Essigsäure wurde zugetropft, um den pH-Wert auf 6 bis 7 einzustellen, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft wurde, wobei ein gelartiger Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde mit 50 ml einer 0,1-normalen Phosphorsäurepufferlösung und 50 ml Äthylacetat versetzt, worauf das Gemisch gut gerührt wurde. Es bildete sich ein Niederschlag, der zerkleinert, abfiltriert, mit je 20 ml Äthylacetat und Wasser gewaschen und dann getrocknet wurde und 597 mg des gewünschten O²-Benzyl-O⁴-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 124 bis 126 °C (unter Zersetzung) ergab.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 270 nm (ϵ = 6930).

40 Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxy-d₆), δ (ppm):

8,50 (Dublett, H in der 6-Stellung, J_{6H-F} = 2,5 Hz);
 5,83 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 8,0 Hz);
 5,40 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

45 Elementaranalyse für C₁₇H₂₀O₆N₃F:

Berechnet: C = 53,54; H = 5,29; N = 11,02; F = 4,93%;
 Gefunden: C = 53,54; H = 5,45; N = 11,03; F = 4,51%.

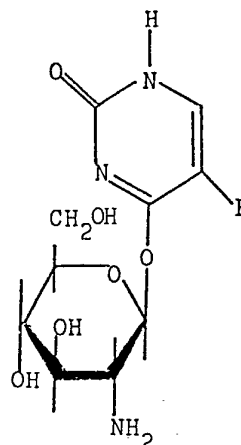
d) O⁴-(2-Amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil

50

55

60

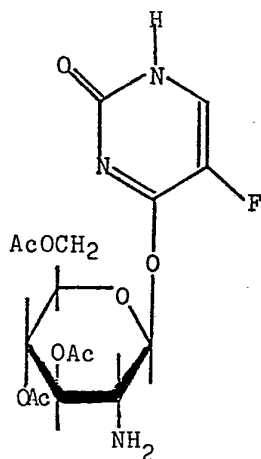
65



762 mg (2 mMol) O²-Benzyl-O⁴-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 60 ml wasserfreiem Methanol gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäß wurde durch trockenes Stickstoffgas ersetzt, worauf 100 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle zugesetzt wurden. Durch die Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur Wasserstoff geleitet, bis 46 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert, worauf das Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt wurde, wobei Kristalle entstanden. Ein kleines Volumen wasserfreies Äthanol wurde zu den Kristallen zugesetzt, worauf sie abfiltriert und getrocknet wurden. Man erhielt auf diese Weise das gewünschte O⁴-(2-Amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil (Verbindung 69) in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 120 bis 130 °C (unter Zersetzung).

Herstellung 6

O⁴-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

517 mg O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 50 ml wasserfreiem Äthanol gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Reaktionsgefäß wurde dann durch trockenes Stickstoffgas ersetzt. 50 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle wurden zugesetzt; worauf die Lösung unter Einleiten von Wasserstoffgas bei Atmosphärendruck gerührt wurde, bis 20 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Reaktion beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml wasserfreiem Methanol gelöst. 20 ml wasserfreies Äthanol wurden zugesetzt, worauf die Lösung durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt wurde. Es bildeten sich Kristalle, die abfiltriert und getrocknet wurden. Es wurden 250 mg des gewünschten O⁴-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils vom Schmelzpunkt 129 bis 130 °C (unter Zersetzung) erhalten.

Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$ 291 nm ($\epsilon = 5010$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxyd₆), δ (ppm):

8,13 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{6\text{H-F}} = 5,5$ Hz);

6,06 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,0$ Hz).

Elementaranalyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{N}_3\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

Berechnet: C = 44,14; H = 5,09; N = 9,65; F = 4,36%;

Gefunden: C = 44,05; H = 4,77; N = 9,39; F = 3,87%.

Herstellung 7

O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid

3,04 g (6 mMol) O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil, das wie in Beispiel 21, Abschnitt b beschrieben erhalten wurde, wurden in 160 ml Aceton gelöst; eine Lösung von 1,96 ml Diäthyläther, die 0,95 Äquivalente Chlorwasserstoff enthielten, in 40 ml Aceton wurde zugetropft. Als die Umsetzung beendet war, wurde der erzeugte weisse Niederschlag abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet und ergab 2,67 g des gewünschten Produktes in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 171 bis 172 °C (unter Zersetzung). Das Filtrat wurde eingengt, wobei ein kristalliner Rückstand zurückblieb, der mit 200 ml Aceton versetzt wurde. Weitere 378 mg des gewünschten Produktes wurden durch Abfiltrieren des Rückstandes, Waschen mit Aceton und Trocknen erhalten. Auch dieses Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 171 bis 172 °C (unter Zersetzung).

Ultravioletabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$ 270 nm ($\epsilon = 7030$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxyd₆), δ (ppm):

8,63 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{6\text{H-F}} = 2,7$ Hz);

6,78 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,5$ Hz).

Elementaranalyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{N}_3\text{F}\cdot\text{HCl}$:

Berechnet: C = 50,79; H = 5,00; N = 7,73; Cl = 6,52; F = 3,49%;

Gefunden: C = 50,84; H = 4,98; N = 7,80; Cl = 6,55; F = 3,30%.

Herstellung 8

O⁴-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid

54,4 mg O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid wurden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäß wurde dann durch trockenes Stickstoffgas ersetzt. 50 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle wurden zugesetzt, worauf Wasserstoffgas unter Rühren bei Atmosphärendruck durch die Lösung geleitet wurde, bis 20 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Reaktion beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt, wobei sich Kristalle bildeten, die abfiltriert, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und dann getrocknet wurden. Man erhielt weisse Kristalle des gewünschten O⁴-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorids vom Schmelzpunkt 112 bis 116 °C (unter Zersetzung).

Elementaranalyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{N}_3\text{F}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

Berechnet: C = 40,73; H = 4,70; N = 8,91; Cl = 7,51; F = 4,03%;

Gefunden: C = 40,66; H = 4,67; N = 9,55; Cl = 7,23; F = 3,57%.

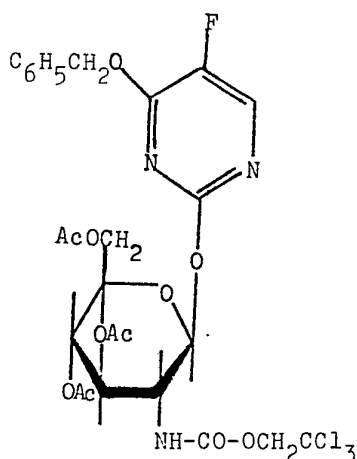
Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_3\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$:

Berechnet: C = 38,71; H = 5,91; N = 12,31; F = 5,57%;

Gefunden: C = 38,59; H = 5,62; N = 12,06; F = 5,26%.

Beispiel 22

O²-(2-Amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil
a) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

10,8 g (33 mMol) des Silbersalzes von O⁴-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 330 ml wasserfreiem Toluol, die mit Calciumhydrid entwässert und dann destilliert worden waren, suspendiert. Die Suspension wurde dann erhitzt, um ca. 30 ml Toluol abzudestillieren und so Wasser durch azeotrope Destillation zu entfernen; die Suspension wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Darauf wurde die Suspension mit einer Lösung von 17,9 g (33 mMol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- α -D-glucopyranosylbromid in 30 ml wasserfreiem Toluol versetzt, worauf das Gemisch 30 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurde der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthylacetat gelöst und einmal mit 150 ml 5 gew.-%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen. Jede der wässrigen Waschflüssigkeiten wurde mit 50 ml Äthylacetat extrahiert, worauf die Äthylacetatlösungen vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 26,3 g des gewünschten O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils als rohes karamellartiges Produkt erhalten wurden. Zwecks Identifizierung wurde dieses rohe Produkt durch Chromatographie über Kieselgel unter Verwendung von 1 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Eluierungsmittel gereinigt. Es wurde jedoch ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial im folgenden Abschnitt verwendet.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale HCl in CH₃OH) 265 nm (ϵ = 6900);
 $\lambda_{\max}$ (H₂O/CH₃OH) 265 nm (ϵ = 8200);
 $\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 266 nm (ϵ = 8000).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), δ (ppm):

8,48 (Dublett, H in der 6-Stellung, J_{6H-F} = 2,6 Hz);
 6,18 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 9,0 Hz);
 5,55 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

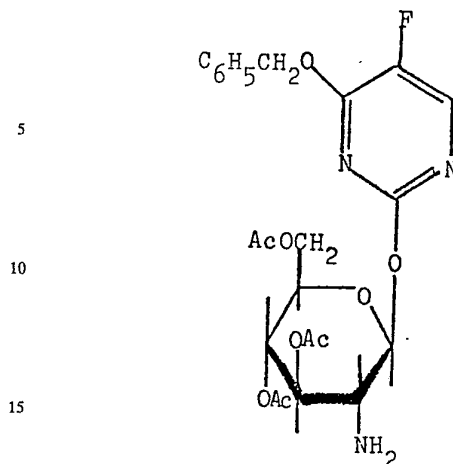
Elementaranalyse für C₂₆H₂₇O₁₁N₃Cl₃F.1/

8CHCl₃.0,5CH₃OH:

Berechnet: C = 44,80; H = 4,11; N = 5,89; Cl = 16,76;
 F = 2,66%;

Gefunden: C = 44,63; H = 3,82; N = 5,57; Cl = 16,72;
 F = 2,41%.

b) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

9,8 g (150 mMol) Zinkstaub wurden in 250 ml 80%-iger Essigsäure suspendiert, worauf das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt und auf ca. 20 °C abgekühlt wurde. Die resultierende Suspension wurde mit einer Lösung von 20,5 g (30 mMol) des im Abschnitt (a) erhaltenen rohen O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxycarbonylamino- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils in 80 ml 80%-iger Essigsäure versetzt; dann wurde das Gemisch 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurden unlösliche Substanzen abfiltriert, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei ein karamellähnlicher Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde in 350 ml Äthylacetat gelöst und einmal mit je 300 ml Eiswasser, 300 ml einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung bzw. 300 ml Eiswasser gewaschen. Jede der wässrigen Waschflüssigkeiten wurde mit 100 ml Äthylacetat extrahiert, worauf die Äthylacetatlösungen vereinigt wurden. Die vereinigten Lösungen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Es wurde ein Rückstand erhalten, der in Äthanol gelöst wurde. Die Äthanolösung wurde eingengt, wobei sich Kristalle bildeten, die abfiltriert wurden und 10,7 g des gewünschten O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils vom Schmelzpunkt 61 bis 62 °C ergaben.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale HCl in CH₃OH) 263,5 nm (ϵ = 8300);
 $\lambda_{\max}$ (H₂O/CH₃OH) 265 nm (ϵ = 8200);
 $\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 265 nm (ϵ = 8200).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxy-d₆), δ (ppm):

8,49 (Dublett, H in der 6-Stellung, J_{6H-F} = 2,6 Hz);
 5,94 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 8,5 Hz);
 5,58 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

Elementaranalyse für C₂₃H₂₆O₉N₃F.0,5C₂H₅OH:

Berechnet: C = 54,34; H = 5,51; N = 7,92; F = 3,58%;
 Gefunden: C = 53,91; H = 5,31; N = 8,00; F = 3,50%.

c) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid

9,3 g (18,3 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in einem Gemisch aus 60 ml Aceton und 30 ml Diäthyläther gelöst. Dann wurde die Lösung unter Eiskühlung mit einer ätherischen Lösung, die ein Äquivalent Chlorwasserstoff enthielt, versetzt. Als die Umsetzung beendet war, wurden ca. 80 ml Aceton zu dem Reaktionsgemisch gegeben, wodurch Kristalle ausfielen. Diese Kristalle wurden zerkleinert, abfiltriert, mit Aceton gewaschen und dann getrocknet und erga-

ben 8,5 g des gewünschten O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracilhydrochlorids in Form von weissen Kristallen mit dem Schmelzpunkt 157 bis 159 °C (unter Zersetzung).

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$ 263 nm ($\epsilon = 7600$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxyd₆), δ (ppm):

8,55 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{6\text{H-F}} = 2,5$ Hz);

6,57 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,0$ Hz);

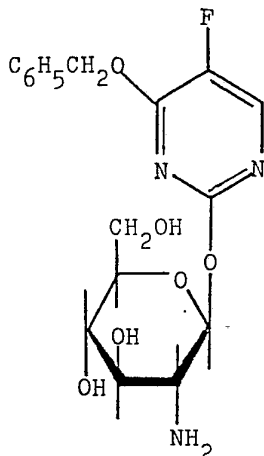
5,61 (Singulett, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

Elementaranalyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{N}_3\text{F}\cdot\text{HCl}$:

Berechnet: C = 50,48; H = 5,00; N = 7,73; Cl = 6,51; F = 3,49%;

Gefunden: C = 50,48; H = 5,03; N = 7,55; Cl = 6,50; F = 3,28%.

d) O⁴-Benzyl-O²-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



2,18 g (4 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracilhydrochlorid wurden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Lösung auf -30 °C abgekühlt wurde. Durch Zugabe von 4 ml (1 Äquivalent) einer 1-normalen methanolischen Natriummethylatlösung fiel ein weisser Niederschlag der freien Aminoverbindung aus, der durch weitere Zugabe von 30 ml Methylenchlorid gelöst wurde. 8 ml (2 Äquivalente) einer 1-normalen Lösung von Natriummethylat in Methanol wurden dann zugesetzt, worauf das Gemisch 3,5 Stunden lang bei -30 ± 5 °C gerührt wurde. Nach Abkühlen der Lösung auf -40 °C wurden 10 ml wasserfreies Methanol, die 625 mg (10,4 mMol) Essigsäure enthielten, zugetropft. Das Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck destilliert, wobei ein Rückstand erhalten wurde, der mit 30 ml einer 1-molaren Phosphorsäurepufferlösung (pH = 6,5) versetzt wurde, so dass sich Kristalle bildeten. Diese Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und ergaben 1,53 g des gewünschten O⁴-Benzyl-O²-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 116 bis 119 °C.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(0,1\text{-normale HCl})$ 262 nm ($\epsilon = 8100$);

$\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH})$ 264 nm ($\epsilon = 7900$);

$\lambda_{\max}(0,1\text{-normale NaOH})$ 265 nm ($\epsilon = 8000$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxyd₆), δ (ppm):

8,50 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{6\text{H-F}} = 2,5$ Hz);

5,80 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,5$ Hz);

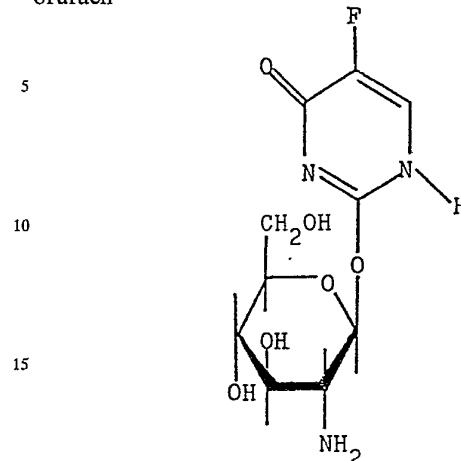
5,55 (Singulett, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

Elementaranalyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_3\text{F}\cdot 0,1/4\text{K}_2\text{HPO}_4$:

Berechnet: C = 44,29; H = 5,30; N = 9,12; F = 4,12%;

Gefunden: C = 43,76; H = 5,34; N = 9,58; F = 4,29%.

e) O²-(2-Amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



762 mg (2 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 60 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäss durch trockenes Stickstoffgas ersetzt wurde. Dann wurden 100 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle zugesetzt, worauf Wasserstoffgas bei Atmosphärendruck unter Rühren durch die Lösung geleitet wurde, bis 46 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert, worauf das Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt wurde, wobei sich Kristalle bildeten. 40 ml wasserfreies Äthanol wurden zugesetzt, worauf die Destillation fortgesetzt wurde. Die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 516 mg eines rohen Produktes. Dieses rohe Produkt wurde in 80 ml wasserfreiem Methanol gelöst, worauf 30 ml wasserfreies Äthanol zugesetzt wurden. Die Lösung wurde dann durch Eindampfen unter vermindertem Druck zu einem Pulver eingengt, das abfiltriert, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und danach getrocknet wurde und 233 mg des gewünschten O²-(2-Amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils (Verbindung 86) in reiner Form als weisse pulvrige Substanz vom Schmelzpunkt 161 bis 165 °C (unter Zersetzung) ergab.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}(\text{Phosphatpuffer, pH 6,86})$ 267 nm ($\epsilon = 4400$).

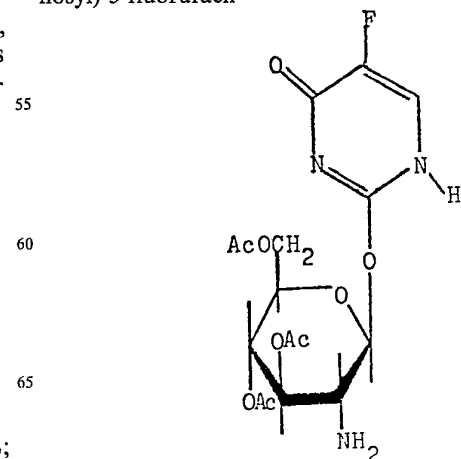
Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_3\text{F}\cdot 4,5\text{H}_2\text{O}\cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:

Berechnet: C = 34,45; H = 5,90; N = 10,04; F = 4,54%;

Gefunden: C = 34,68; H = 5,76; N = 9,53; F = 4,43%.

Herstellung 9

O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil



worin Ac = Acetyl

507 mg (1 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil wurden in 30 ml Wasserfreiem Methanol gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäß wurde durch getrocknetes Stickstoffgas ersetzt. 50 mg 10 Gew.-%-iges Palladium auf Kohle wurden dann zu der Lösung gegeben, worauf bei Raumtemperatur Wasserstoffgas hindurchgeleitet wurde, bis 23 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit wasserfreiem Methanol versetzt und das Gemisch durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt, wobei ein Niederschlag erhalten wurde. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und dann getrocknet und ergab 283 mg des gewünschten O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils (Verbindung 100) als weisses Pulver vom Schmelzpunkt 103 bis 104 °C.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max} (CH₃OH) 267 nm ($\epsilon = 6000$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxy-d₆), δ (ppm):

7,84 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{\text{H-F}} = 3,7$ Hz);

5,97 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1',2'} = 8,3$ Hz).

Elementaranalyse für C₁₆H₂₀O₉N₃F_{0,5}H₂O:

Berechnet: C = 45,07; H = 4,96; N = 9,86; F = 4,46%;

Gefunden: C = 45,33; H = 5,33; N = 9,93; F = 3,92%.

Herstellung 10

O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid

544 mg (1 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid wurden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst; die Atmosphäre in dem die Lösung enthaltenden Gefäß wurde dann durch trockenes Stickstoffgas ersetzt. 50 mg 10 gew.-%-iges Palladium auf Kohle wurden zu der Lösung zugesetzt, worauf das Gemisch bei Umgebungstemperatur unter Durchleiten von Wasserstoffgas gerührt wurde, bis 21 ml Wasserstoffgas absorbiert worden waren. Als die Umsetzung beendet war, wurde der Katalysator abfiltriert, worauf das Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt wurde, wobei sich Kristalle bildeten. Ein kleines Volumen wasserfreies Äthanol wurde dann zugesetzt, worauf die Destillation fortgesetzt wurde. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und dann getrocknet und ergaben 304 mg des gewünschten O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracilhydrochlorids in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 140 bis 148 °C (unter Zersetzung).

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 6,86) 266 nm ($\epsilon = 6000$).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxy-d₆), δ (ppm):

7,94 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{\text{H-F}} = 3,5$ Hz);

6,32 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1',2'} = 8,0$ Hz).

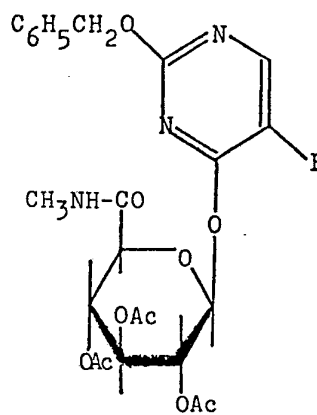
Elementaranalyse für C₁₆H₂₀O₉N₃F.HCl:

Berechnet: C = 42,35; H = 4,66; N = 9,26; Cl = 7,81; F = 4,19%;

Gefunden: C = 42,03; H = 4,56; N = 9,00; Cl = 7,77; F = 3,83%.

Herstellung 11

N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäureamid



worin Ac = Acetyl

3,27 g (10 mMol) des Silbersalzes von O²-Benzyl-5-fluoruracil wurden in 130 ml trockenem Xylol, das mit Calciumhydrid entwässert und destilliert worden war, suspendiert; ca. 30 ml des Lösungsmittels wurden dann unter Verwendung eines Wasserabscheiders abdestilliert, um Wasser aus der Suspension zu entfernen, worauf man das restliche Gemisch sich abkühlen liess. Danach wurden 3,96 g (10 mMol) 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-N-methyl-α-D-glucopyranuronsäureamid zu der Suspension gegeben, worauf das Gemisch 5 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurden unlösliche Materialien abfiltriert, worauf das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, wobei ein Rückstand zurückblieb. Dieser Rückstand wurde in 200 ml Äthylacetat gelöst und dann zuerst mit einer 5 gew.-%-igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit einer 20 gew.-%-igen wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Jede der wässrigen Waschflüssigkeiten wurde mit 100 ml Äthylacetat extrahiert. Danach wurden die Äthylacetatlösungen vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, wobei ein karamellariger Rückstand erhalten wurde. Dieser Rückstand wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Beispiel 58 verwendet. Für Analysenzwecke wurden jedoch Teile des Materials durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Eluieren mit Chloroform gereinigt, wobei man das gewünschte N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäureamid (Verbindung 27) als chromatographisch reine, karamellähnliche Substanz erhielt.

Elementaranalyse für C₂₄H₂₆O₁₀N₃F:

Berechnet: C = 53,83; H = 4,89; N = 7,85; F = 3,55%;

Gefunden: C = 53,59; H = 4,66; N = 7,81; F = 3,31%.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max} (CH₃OH) 271 nm;

λ_{max} (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 271 nm;

λ_{max} (0,1-normale HCl in CH₃OH) 271 nm.

Herstellung 12

N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-β-D-glucopyranuronsäureamid

2,67 g (5 mMol) N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäureamid wurden zu 30 ml eines Gemisches aus wasserfreiem Methanol und Methylenchlorid im Volumenverhältnis 3:2 gegeben. Nach Abkühlen des Gemisches mit Eiswasser wurden 2,5 ml einer 1-normalen methanolischen Natriummethylatlösung zugesetzt und dann gerührt, worauf das Gemisch weitere 40 Minuten lang 0 °C gerührt wurde. Als die Umsetzung beendet war, wurden 2,5 ml 1-normale Essigsäure in Methanol zugesetzt, um das Reaktionsgemisch zu neutralisieren, worauf das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung dann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Darauf wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, wobei 1,80 g eines karamellartigen Rückstandes erhalten wurden. Dieser Rückstand wurde der Säulenchromatographie über Kieselgel unter Verwendung von 10 Vol.-% Methanol enthaltendem Chloroform als Eluierungsmittel unterworfen. Das Lösungsmittel wurde aus dem aufgefangenen Eluat durch Destillation unter vermin-

dertem Druck entfernt, worauf der resultierende Rückstand in einem kleinen Volumen Methanol gelöst wurde. Dann wurde eine kleine Menge Äthanol zugesetzt. Die Lösung wurde danach durch Eindampfen unter vermindertem Druck auf ca. 30 ml eingeeengt, wobei das gewünschte N-Methyl-1-0-(2-benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid als weisses pulvriges Material erhalten wurde. Die physikalischen Eigenschaften dieses Produktes stimmten vollständig mit denjenigen des in Herstellung 2 erhaltenen Produktes überein.