



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148060 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2563/80

(51) Int.Cl.⁴: C 07 H 19/06

(22) Indleveringsdag: 13 jun 1980

(41) Alm. tilgængelig: 16 dec 1980

(44) Fremlagt: 18 feb 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 jun 1979 CH 5625/79

(71) Ansøger: F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; Basel, CH.

(72) Opfinder: Richard D'Sousa; CH, Joseph *Kiss; CH.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

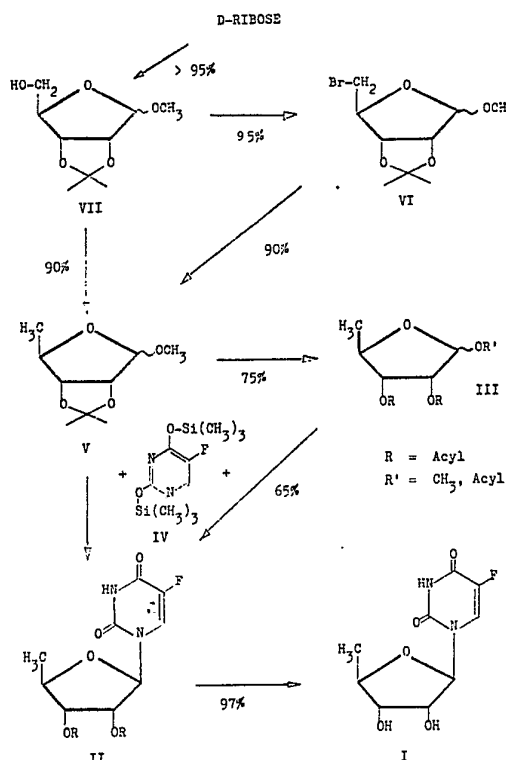
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 5'-deoxy-5-fluoruridin

(57) Sammen drag:

2563-80

5'-Deoxy-5-fluoruridin fremstilles ved, at acylgrupperne i et 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil fraspaltes. De hidtil ukendte udgangsforbindelser kan fremstilles ved, at et 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acyl-D-ribofuranosid eller et 5-deoxy-2,3-di-O-acyl-1-O-methyl-D-ribofuranosid i form af en anomerblanding omsættes med 2,4-bis-(trimethylsilyl)-5-fluoruracil i nærværelse af en egnet katalysator, hvorefter β-anomeren isoleres fra reaktionsblandingen.

5-Deoxy-1,2,3-tri-O-acyl-D-ribofuranosid kan på side fremstilles ud fra methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid ved hydrolyse med en vandig mineralsyre til dannelsen af 5-deoxy-D-ribose, som derefter acyleres. 5-Deoxy-2,3-di-O-acyl-1-O-methyl-D-ribofuranosid kan også fremstilles ud fra methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid ved selektiv fraspaltning af isopropyliden-gruppen. Methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid kan fremstilles ud fra methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid ved udskiftning af 5-hydroxygruppen med brom og påfølgende reaktiv eliminering af bromatomet. Den første af disse reaktioner foretages ved behandling af methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid med brom ved stuetemperatur i methylenchlorid og i nærværelse af triphenylphosphin. På denne måde fås et meget rent produkt, når der arbejdes under udelukkelse af vand. Methyl-(5-deoxy-5-brom-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid omdannes til den tilsvarende 5-deoxy-forbindelse ved katalytisk hydrogenering i et protisk opløsningsmiddel.



DK 148060 B

- 5'-Deoxy-5-fluoruridin (I) er en kendt forbindelse (jfr. f.eks. USA patentskrift nr. 4.071.680) med meget god cytostatisk aktivitet, hvilken forbindelse kan fremstilles i en flertrinssyntese ud fra 5-fluoruridin, idet elimineringen af 5'-hydroxygruppen foretages via den tilsvarende 5'-iodforbindelse.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 5'-deoxy-5-fluoruridin i meget godt udbytte og på enkel måde ud fra 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil (II).

- 10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at acetylgrupperne i 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil (II) fraspaltes. Spaltningen forløber på i og for sig kendt måde, praktisk taget kvantitativt, og kan foretages ved sur eller alkalisk hydrolyse, f.eks. i vandigt eller alkoholisk miljø ved hjælp af en
- 15 mineralsyre eller en stærk organisk syre. Hydrolysen udføres fortrinsvis i alkoholisk, vandfrit miljø, f.eks. i methanol, ved behandling med et alkalimetalkoholat, f.eks. natriummethylat (Zemplén's metode). For at spaltningen kan forløbe kvantitativt, må det dannede methylacetat fjernes kontinuerligt eller ved gentagen vakuumdestillation.
- 20 Fraspaltningen af acetylgrupperne kan dog også foretages ved behandling med en stærk organisk base, f.eks. en trialkylamin såsom triethylamin i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis methanol, eller ved hjælp af en stærk basisk ionbytter (OH^- -form).

- Oparbejdningen af reaktionsblandingen kan foretages på sædvanlig
- 25 måde. Neutralisationen af blandingen foretages fordelagtigt ved behandling med en kationbytter (H^+ -form); 5'-deoxy-5-fluoruridin kan fås i højt udbytte og med høj renhed fra denne opløsning efter fjernelse af ionbytterharpiksen.

- Udgangsforbindelsen med formlen II, som er hidtil ukendt, kan fremstilles ved, at et 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid (IIIa) eller et 5-deoxy-2,3-di-O-acyl-1-O-methyl-D-ribofuranosid (IIIb) i
- 30 form af en anomerblanding omsættes med 2,4-bis-(trimethylsilyl)-5-fluoruracil (IV) i nærværelse af en egnet katalysator, fortrinsvis

trimethylsilyl-trifluormethansulfonat eller tintetrachlorid ved stuetemperatur eller ved en temperatur derunder, fortrinsvis under isafkøling, i et inert organisk opløsningsmiddel, og den ønskede β -anomer isoleres fra reaktionsblandingen. I tilfælde af 2,3-di-O-acetylforbindelsen (II) forløber denne opspaltning særlig simpelt og praktisk taget kvantitativt, da β -anomen selv i varmt ethylacetat er meget tungtopløselig.

Forbindelsen IIIa kan fremstilles ud fra methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid (V) derved, at denne forbindelse ved hydrolyse med en vandig mineralsyre på kendt måde omdannes til 5-deoxy-D-ribose, som på ligeledes kendt måde acetyleres, hvilket f.eks. kan foretages med eddikesyreanhydrid i pyridin. Rensningen kan enten foretages ved destillation eller fortrinsvis på aluminiumoxid eller silicagel. Forbindelsen IIIb kan ligeledes fremstilles ud fra forbindelse V, nemlig ved selektiv fraspaltning af isopropylidengruppen, f.eks. ved 10 minutters behandling med en fortyndet syre (0,01N HCl) og påfølgende acylering (f.eks. eddikesyreanhydrid/pyridin).

På den anden side kan en forbindelse II også fremstilles ud fra forbindelsen V ved, at den sidstnævnte på i og for sig kendt måde ved selektiv fraspaltning af isopropylidengruppen og påfølgende acetylering omdannes til et methyl-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl)-D-ribofuranosid, som på den ovenfor beskrevne måde omsættes med 2,4-bis-(trimethylsilyl)-5-fluoruracil. Denne fremgangsmåde giver dog et forholdsvis mindre udbytte af forbindelsen II.

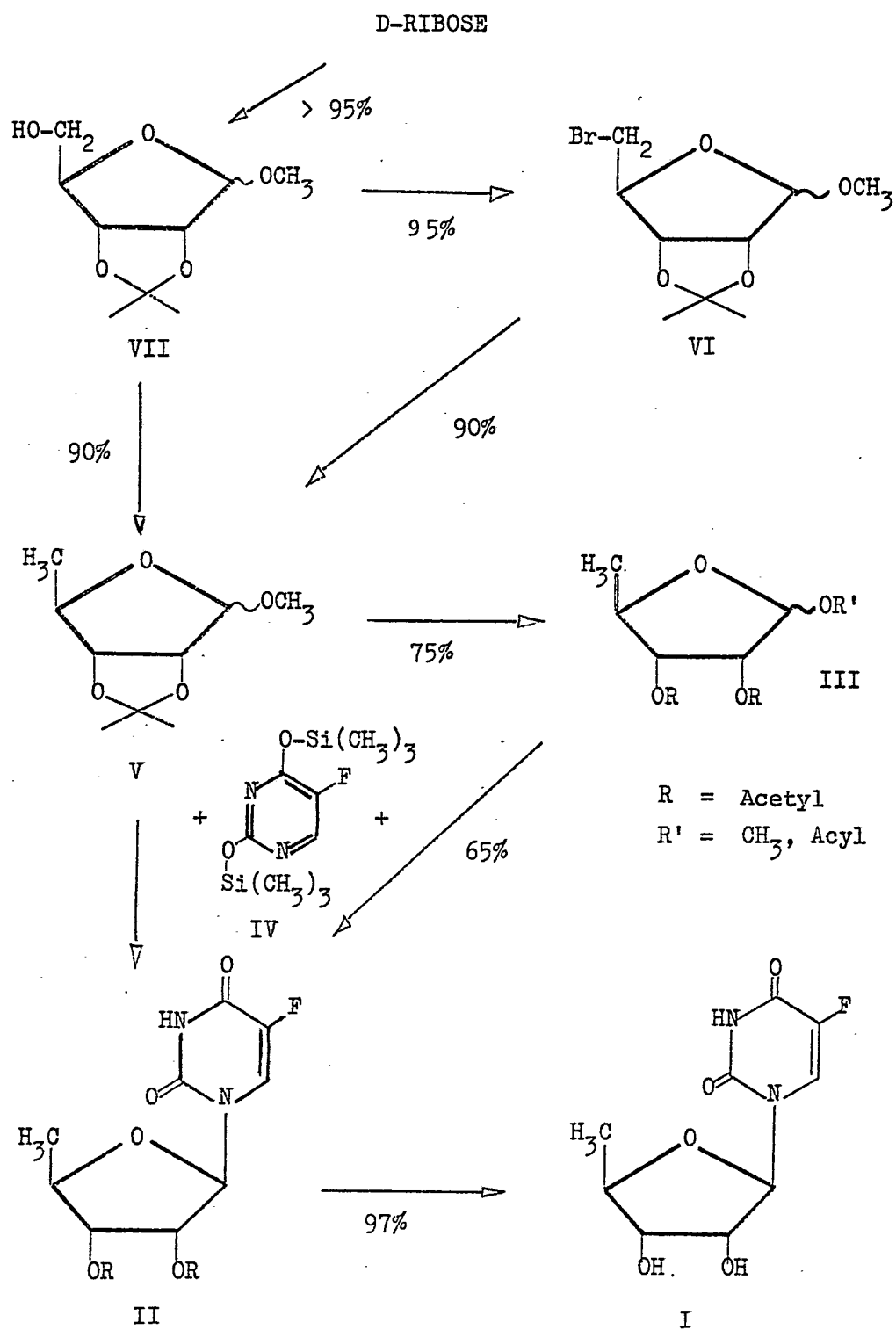
Fremstillingen af forbindelsen V kan foretages på i og for sig kendt måde ud fra det kendte methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid (VII), nemlig ved udskiftning af 5-hydroxygruppen med brom (forbindelse VI) og påfølgende reduktiv eliminering af bromatomet. Til den første af de to reaktioner anvendes dog en særlig fremgangsmåde, som går ud på, at methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid ved stuetemperatur behandles med brom i methylenchlorid og i nærværelse af triphenylphosphin. Ved en simpel reaktion fås på denne måde et meget rent produkt i stort udbytte, såfremt der arbejdes under streng udelukkelse af vand.

Det vundne, hidtil ukendte, methyl-(5-deoxy-5-brom-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid (VI) kan let omdannes til den tilsvarende 5-deoxyforbindelse (V) ved katalytisk hydrogenering i et protisk opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, fortrinsvis methanol, under anvendelse af en ædelmetalkatalysator, f.eks. palladium, eventuelt på et inert bærestof, f.eks. kul eller bariumsulfat, eller i nærværelse af Raney-nikkel. Hydrogeneringen kan foretages ved en temperatur mellem 0 og 60°C, fortrinsvis ved stuetemperatur, under et tryk på 1-5 atmosfærer, fortrinsvis under atmosfæretryk, i nærværelse af en uorganisk eller organisk base, f.eks. kaliumhydroxid eller triethylamin.

På den anden side kan forbindelsen V fås i ca. 90%'s udbytte ud fra forbindelsen VII ved acylering (fortrinsvis acetylering) af denne i 5-stilling og påfølgende bestråling i hexamethylphosphorsyretriamid i nærværelse af en ringe mængde vand (ca. 5%) og under beskyttelsesgas (f.eks. argon) i nogle timer, fortrinsvis med en kviksølv-højtrykslampe.

Nedenstående reaktionsskema er en oversigt over opfindelsen og fremstillingen af udgangsmaterialet med formlen II, der ligeledes illustreres i eksemplerne:

Reaktionsskema



5'-Deoxy-5-fluoruridinet fremstilles i betydeligt højere udbytte, når der går ud fra en forbindelse med formlen II, hvor beskyttelsesgrupperne i 2'- og 3'-stilling er acetylgrupper, end når disse beskyttelsesgrupper, som i USA-patentskrift nr. 4.071.680, er 2',3'-ketalgrupper såsom isopropyliden.

EKSEMPEL 1

A. Fremstilling af udgangsmaterialet

En opløsning af 204,22 g methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid og 524,5 g triphenylphosphin i 7000 ml methylenchlorid afkøles til 5-8°C og tilsættes i løbet af 60 minutter under omrøring 102 ml brom. Reaktionsblandingen opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 4 timer og omrøres derefter i 14 timer ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 50 ml methanol vaskes der fire gange med hver gang 2000 ml vand, med 2000 ml 3% vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og yderligere med 2000 ml vand. Den organiske fase tørres over vandfrit natriumsulfat og indampes under reduceret tryk og let opvarmning til ca. 1000 ml. Til den koncentrerede opløsning sættes 1000 ml hexan, og de dannede krystaller frasuges og vaskes to gange med hver gang 300 ml hexan. Den ud fra de samlede opløsninger ved indampning vundne remanens ekstraheres to gange med hver gang 1000 ml hexan og elueres derefter på en silicagelsøjle (6 x 80 cm) med 1500 ml hexan. Af de samlede hexanopløsninger fås efter indampning i vakuum og påfølgende vakuumdestillation 226 g (85% af det teoretiske) methyl-(5-deoxy-5-brom-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid, kogepunkt/0,6 mm Hg: 72-75°C, $n_D^{24} = 1,4712$, $[\alpha]_D^{364} = -237,6^\circ$ (c = 1% i CHCl_3).

802 g methyl-(5-deoxy-5-brom-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid i 7500 ml methanol hydrogeneres i 15 timer ved stuetemperatur i nærværelse af methanolisk kaliumhydroxid (185 g i 3000 ml methanol) og 50 g 5% palladium/kul. Reaktionsblandingen filtreres og indampes under reduceret tryk ved 35°C, og remanensen fortyndes med 2000 ml hexan og hældes på en silicagelsøjle (5 x 80 cm), som elueres med

4000 ml hexan. Efter inddampning af eluatet under vakuumdestillation fås 510 g (90% af det teoretiske) methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid, kogepunkt/10-12 mm Hg: 72-75°C, $n_D^{20} = 1,4340$, $[\alpha]_D^{25} = -96,6^\circ$ ($c = 0,34$ i CHCl_3).

- 5 En blanding af 282 g methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid, 162 ml 1N saltsyre og 3860 ml vand opvarmes til 110°C i 2 timer under omrøring. Ved at blive hældt ud i isvand afkøles opløsningen til 16-20°C og neutraliseres ved tilsætning af 1000 ml af anionbytteren "Amberlite"[®] IR-45 (OH⁻-form). Efter 30 minutters omrøring
- 10 ligger pH-værdien i blandingen på 6. Ionbytteren frafiltreres og vaskes med 2000 ml vand; de vandige opløsninger inddampes under reduceret tryk ved 40-45°C, og den olieagtige remanens inddampes i nærværelse af 3000 ml pyridin. Der fås 202 g rå 5-deoxy-D-ribose, som opløses i 3000 ml pyridin og acetyleres ved behandling med 720 g
- 15 eddikesyreanhydrid. Reaktionsblandingen lades henstå i 20 timer ved stuetemperatur, inddampes under reduceret tryk til et rumfang på 400-500 ml og hældes under omrøring ud i 2000 ml af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den vandige opløsning ekstraheres to gange med hver gang 1000 ml methylenchlorid, og ekstrakten
- 20 vaskes to gange med hver gang 1000 ml vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Den sirupsagtige remanens inddampes to gange efter tilsætning af hver gang 2000 ml toluen, optages i 1000 ml ether og røres i 15 minutter med 10 g aktivkul. Efter filtrering og vask af remanensen med 500 ml ether
- 25 inddampes den etheriske fase, og den renses ved vakuumdestillation (kogepunkt/0,1-0,3 mm Hg: 96-102°C). Der fås 210 g (75% af det teoretiske) 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid i form af en anomerblanding. Den deraf isolerede krystallinske β -anomer har et smeltepunkt på 66-67°C.
- 30 Til en opløsning af 305 g frisk destilleret 5-deoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid (anomerblanding) i 3000 ml methylenchlorid sættes ud fra 165 g 5-fluoruracil og 620 ml hexamethyldisilazan friskfremstillet 2,4-bis-(trimethylsilyl)-5-fluoruracil i 1000 ml methylenchlorid. Omsætningen foretages under isafkøling og under kraftig omrøring i
- 35 nærværelse af 230 ml trimethylsilyltrifluormethansulfonat i 250 ml

methylenchlorid. Blandingen lades henstå i 20 timer ved stuetemperatur, hældes ud i 3000 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, omrøres i 30 minutter og ekstraheres tre gange med hver gang 800 ml methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes tre gange med hver gang 300 ml vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk til et rumfang på 500-600 ml. Til koncentratet sættes 500 ml hexan, og opløsningen inddampes ved stuetemperatur i løbet af ca. 2 timer. Det vundne krystallinske produkt vaskes med en til 0°C afkølet blanding af 900 ml ethylacetat og 900 ml hexan og opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 10 minutter med 500 ml ethylacetat. Opløsningen afkøles og lades henstå i 12 timer i køleskab. Der fås 250 g rent 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil, smeltepunkt 176-177°C.

B. Fremstilling af 5'-deoxy-5-fluoruridin ud fra 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil

Til en opløsning af 860 g 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil i 16 liter methanol sættes natriummethoxid, der er friskfremstillet ud fra 42 g natrium og 2000 ml methanol. Det under reaktionen dannede methylacetat fjernes ved flere ganges inddampning af reaktionsblandingen. Blandingen neutraliseres ved tilsætning af 1000 ml af kationbytterharpiksen "Amberlite"® IRC-120 (H⁺-form), der er friskvasket med methanol. Efter fjernelse af ionbytterharpiksen inddampes den methanoliske opløsning under reduceret tryk, og det i krystallinsk form forekommende slutprodukt vaskes med en til 0°C afkølet blanding af 1000 ml methanol og 1000 ml ethylacetat. Ved oparbejdning af moderluden fås i alt 680 g (97% af det teoretiske) rent 5'-deoxy-5-fluoruridin, smeltepunkt 192-193°C, $[\alpha]_D^{25} = +139^\circ$ (c = 0,9 i methanol).

EKSEMPEL 2

Til en opløsning af 100 g methyl-(5-deoxy-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosid i 500 ml methanol sættes 500 ml 0,1N svovlsyre, og der opvarmes til kogning under tilbagesvaling på dampbad, indtil der

- ifølge tyndtlagschromatografi ikke mere kan påvises udgangsmateriale. Reaktionsblandingen neutraliseres derefter (pH-værdi 6-7) ved tilsætning af bariumcarbonat under omrøring og frasuges gennem en glasfilterplade, og filtratet indampes til tørhed under reduceret tryk.
- 5 Remanensen optages to gange i en blanding af 150 ml methanol og 100 ml benzen, indampes igen og optages endelig i 500 ml tørt pyridin og 400 ml eddikesyreanhydrid. Efter 24 timers henstand ved 20-22°C indampes blandingen under reduceret tryk, optages to gange i hver gang 200 ml toluen og indampes, og remanensen opløses i 300 ml
- 10 methylenchlorid. Opløsningen vaskes to gange med hver gang 150 ml 1N svovlsyre og med 100 ml 2% s natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes under reduceret tryk. Der fås 130 g rå methyl-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl)-D-ribofuranosid i form af et gulligt, olieagtigt materiale, som destilleres under reduceret tryk:
- 15 kogepunkt/0,3 mm Hg: 78-79°C, $n_D^{20} = 1,4371-1,4380$.

- Til en opløsning af 8,1 g friskdestilleret methyl-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl)-D-ribofuranosid i 81 ml methylenchlorid sættes 30 ml af en opløsning af bis-trimethylsilyl-5-fluoruracil (fremstillet ud fra 5,2 g fluoruracil og 20 ml hexamethyldisilazan) i methylenchlorid. Reaktions-
- 20 blandingen afkøles med is og tilsættes under omrøring en opløsning af 7 ml trimethylsilyl-trifluormethansulfonat i 8 ml methylenchlorid. Blandingen lades henstå i 20 timer ved stuetemperatur, hældes ud i 200 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og omrøres i 30 minutter, og blandingen ekstraheres tre gange med hver gang 100
- 25 ml methylenchlorid. De samlede ekstrakter vaskes to gange med hver gang 50 ml vand, tørres over vandfrit natriumsulfat, indampes til 60 ml uden opvarmning under reduceret tryk og indampes efter tilsætning af 60 ml hexan under samme betingelser. Remanensen lades henstå i 4 timer i køleskab, og krystallerne frafiltreres, vaskes med
- 30 en kold 1:1-blanding af ethylacetat og hexan og vaskes til slut med ethylacetat. Der fås 7 g rent 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil, smeltepunkt 179-181°C, $[\alpha]_D^{20} = +34,6^\circ$ (c = 1,0 i methanol).

- 2,5 g 1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil op-
- 35 varmes til kogning under tilbagesvaling i 60 ml methanol i nærværelse

af 0,3 ml triethylamin, indtil der ifølge tyndtlagschromatografi ikke mere kan påvises udgangsprodukt. Den farveløse klare opløsning indampes under reduceret tryk, og det vundne hvide, krystallinske materiale omkrystalliseres af vand. Der fås rent 5'-deoxy-5-fluoruridin, smeltepunkt 192-193°C (98% af det teoretiske).

PATENTKRAV

Fremgangsmåde til fremstilling af 5'-deoxy-5-fluoruridin,
k e n d e t e g n e t ved, at man spalter acetylgrupperne fra
1-(5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 126198.