



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 71566

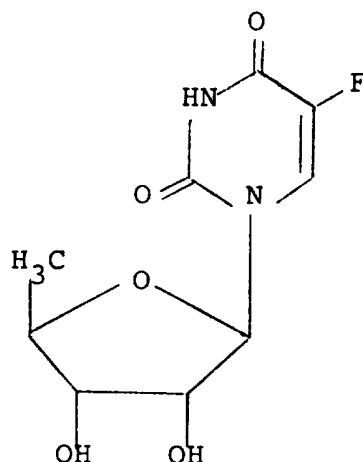
C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljat 19 01 1987

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 H 19/06

(21) Patentihakemus — Patentansökning	801450
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	06.05.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	06.05.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	16.12.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	10.10.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	15.06.79
Sveitsi-Schweiz(CH) 5625/79	

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Richard D'Sousa, Basel, Joseph Kiss, Arlesheim, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä 5'-deoksi-5-fluoruridiinin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 5'-deoxi-5-fluoruridin

Keksintö kohdistuu uuteen menetelmään 5'-deoksi-5-fluoriuridiinin valmistamiseksi, jolla on kaava I

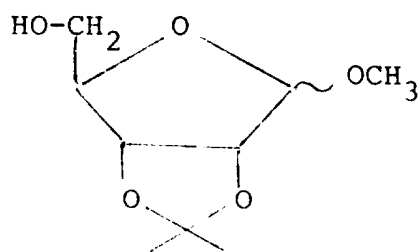


(I)

5'-deoksi-5-fluoriuridiini (I) on erittäin hyvän sytostaattisen vaikutuksen omaava tunnettu yhdiste (ks. esim. US-patenttijulkaisu 4 071 680), jota saadaan tunnetun monivaiheisen synteesin avulla 5-fluoriuridiinista, jolloin 5'-hydroksiryhmän poisto tapahtuu vastaavan 5'-jodiyhdisteen välityksellä.

Keksinnön mukaisella uudella menetelmällä saadaan 5'-deoksi-5-fluoriuridiinia erittäin suurella saannolla. Tälle menetelmälle on tunnusomaista, että

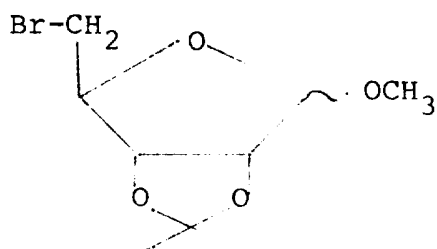
a) metyyli-2,3-O-isopropylideeni-D-ribofuranosidiä



(VII)

käsitellään bromilla huoneen lämpötilassa metyleenikloridissa ja trifenyylifosfiinin läsnäollessa,

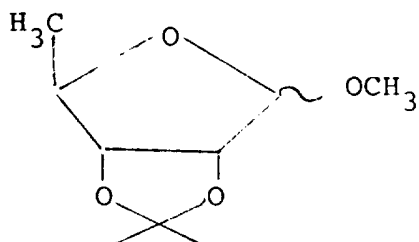
b) saadussa metyyli-(5-deoksi-5-bromi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidissä



(VI)

oleva bromiatomi poistetaan pelkistävästi,

c) saatu metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidi

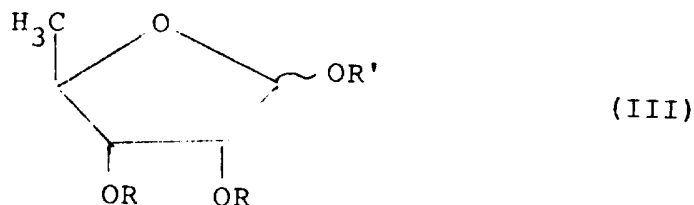


(V)

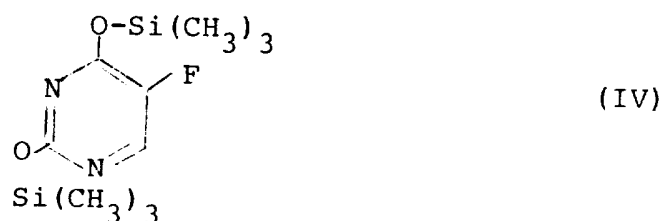
joko hydrolysoidaan 5-deoksi-D-riboosiksi tai sen isopropylidee-niryhmä lohkaistaan selektiivisesti,

d) vaiheesta c) saatu tuote asyloidaan,

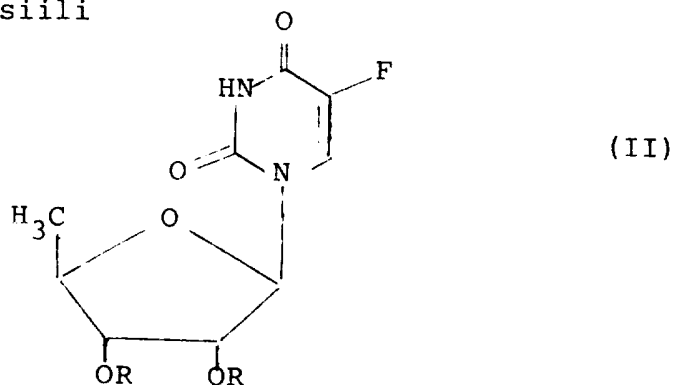
e) vaiheesta d) saatu tuote, 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asyyli-D-ribofuranosidi tai 5-deoksi-2,3-di-O-asyyli-1-O-metyyli-D-ribofuranosidi, joilla on kaava



jossa R on asyyli ja R' on CH₃ tai asyyli, saatetaan reagoimaan 2,4-bis-O-trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiilin



kanssa ja β -anomeeri, 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiili



eristetään reaktioseoksesta, ja

f) saadusta 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilista lohkaistaan asyyliryhmät.

Asyylliryhminä tulevat kyseeseen tavanomaiset, sokerikemias-
sa suojaryhminä tunnetut alifaattisten ja aromaattisten happojen
tähteet, jolloin bentsoyyli- ja asetyylliryhmä ovat suositelta-
via. Asyylliryhmän lohkaaisu (vaihe f) tapahtuu sinänsä tunnetulla
tavalla, käytännössä kvantitatiivisesti ja voidaan se suorittaa
happamen tai alkaalisen hydrolyysin avulla esimerkiksi vesi- tai
alkoholipitoisessa väliaineessa mineraalihapon tai vahvan orgaa-
nisen hapon avulla. Edullisesti hydrolyysi suoritetaan alkoholi-
pitoisessa vedettömässä väliaineessa, esimerkiksi metanolissa,
käsittelemällä alkalimetallialkoholaatilla, esimerkiksi natrium-
metylaatilla (Zemplén'in menetelmä). Lohkaisun suorittamiseksi
kvantitatiivisesti täytyy muodostuva metyyliasetaatti poistaa
joko jatkuvasti tai toistuvan tyhjötislauksen avulla. Asyylliryh-
mien lohkaaisu voidaan suorittaa kuitenkin myös käsittelemällä
vahvalla orgaanisella emäksellä esim. trialkyyliamiinilla, kuten
trietyyliamiinilla, orgaanisessa liuottimessa, edullisesti metano-
lissa, tai vahvan emäksisen ioninvaihtajan (OH^- -muoto) avulla.

Reaktioseoksen käsittely voi tapahtua tavanomaisella taval-
la. Edullisesti seoksen neutralointi suoritetaan käsittelemällä
kationinvaihtajalla (H^+ -muoto); tästä liuoksesta saadaan ionin-
vaihtohartsin poistamisen jälkeen 5'-deoksi-5-fluoriuridiini
haihduttamalla suurena saantona ja erittäin puhtaana.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä ei ole aikaisemmin esitetty
missään. Niitä voidaan menetelmävaiheen e) mukaisesti valmistaa
siten, että 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asyyli-D-ribofuranosidin (IIIa)
tai 5-deoksi-2,3-di-O-asyyli-1-O-metyyli-D-ribofuranosidin (IIIb)
annetaan anomeeriseoksena reagoida 2,4-bis-O-trimetyylisilyyli)-
5-fluoriurasiilin (IV) kanssa sopivan katalysaattorin, edullises-
ti trimetyylisilyyli-trifluorimetaanisulfonaatin tai tinatetra-
kloridin läsnäollessa huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella
olevassa lämpötilassa, edullisesti jäiden avulla jäähdyttäen,
inertissä orgaanisessa liuottimessa ja haluttu β -anomeeri eris-
tetään reaktioseoksesta. Käytettäessä 2,3-di-O-asetyyliyhdistet-
tä (II), tämä eristäminen tapahtuu erikoisen yksinkertaisesti ja
käytännössä kvantitatiivisesti, koska β -anomeeri itse liukenee
erittäin vähän kuumaan etyyliasetaattiin.

Yhdiste IIIa saadaan metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidista (V) vaiheen c) mukaisesti siten, että tämä yhdiste muutetaan hydrolysoimalla tunnetulla tavalla vesipitoisella mineraalilihapolla 5-deoksi-D-riboosiksi ja tämä sitten myös tunnetulla tavalla asyloidaan, edullisesti asetyloidaan, mikä voi tapahtua esim. asetanhydridin kanssa pyridiinissä. Puhdistus voidaan suorittaa joko tislamalla tai edullisesti alumiinioksidin tai siliikageelin avulla. Yhdiste IIIb voidaan saada myös yhdisteestä V isopropylideeniryhmän selektiivisen poistamisen avulla esim. 10-minuuttisen käsittelyn avulla laimealla hapolla (0,01N HCl) ja sen jälkeen asyloimalla (esim. asetanhydridi/pyridiini).

Toisaalta yhdiste II voidaan valmistaa myös yhdisteestä V siten, että yhdiste V sinänsä tunnetulla tavalla muutetaan isopropylideeniryhmän selektiivisen lohkaisun ja siihen liittyvän asyloinnin avulla metyyli-(5-deoksi-2,3-di-O-asylli)-D-ribofuranosidiksi ja tämän annetaan sitten reagoida edellä esitetyllä tavalla 2,4-bis-(trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiilin kanssa. Tämä menetelmätapa antaa kuitenkin verrattain vähäisen yhdisteen II saannon.

Yhdisteen V valmistus voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla tunnetusta metyyli-2,3-O-isopropylideeni-D-ribofuranosidista (VII) korvaamalla 5-hydroksiryhmä bromilla (yhdiste VI) ja poistamalla sitten pelkistävästi bromiatomi.

Molempien reaktioiden lähtöaineiden valmistukseen käytetään kuitenkin keksinnön mukaisen uuden menetelmän vaihetta a), jossa metyyli-2,3-O-isopropylideeni-D-ribofuranosidia käsitellään bromilla huoneen lämpötilassa metyleenikloridissa ja trifenyylifosfiinin läsnäollessa. Yksinkertaista reaktion ohjausta käyttäen saadaan tällä tavalla erittäin puhdasta tuotetta suurena saantona, mikäli huolehditaan tarkoin veden poistosta.

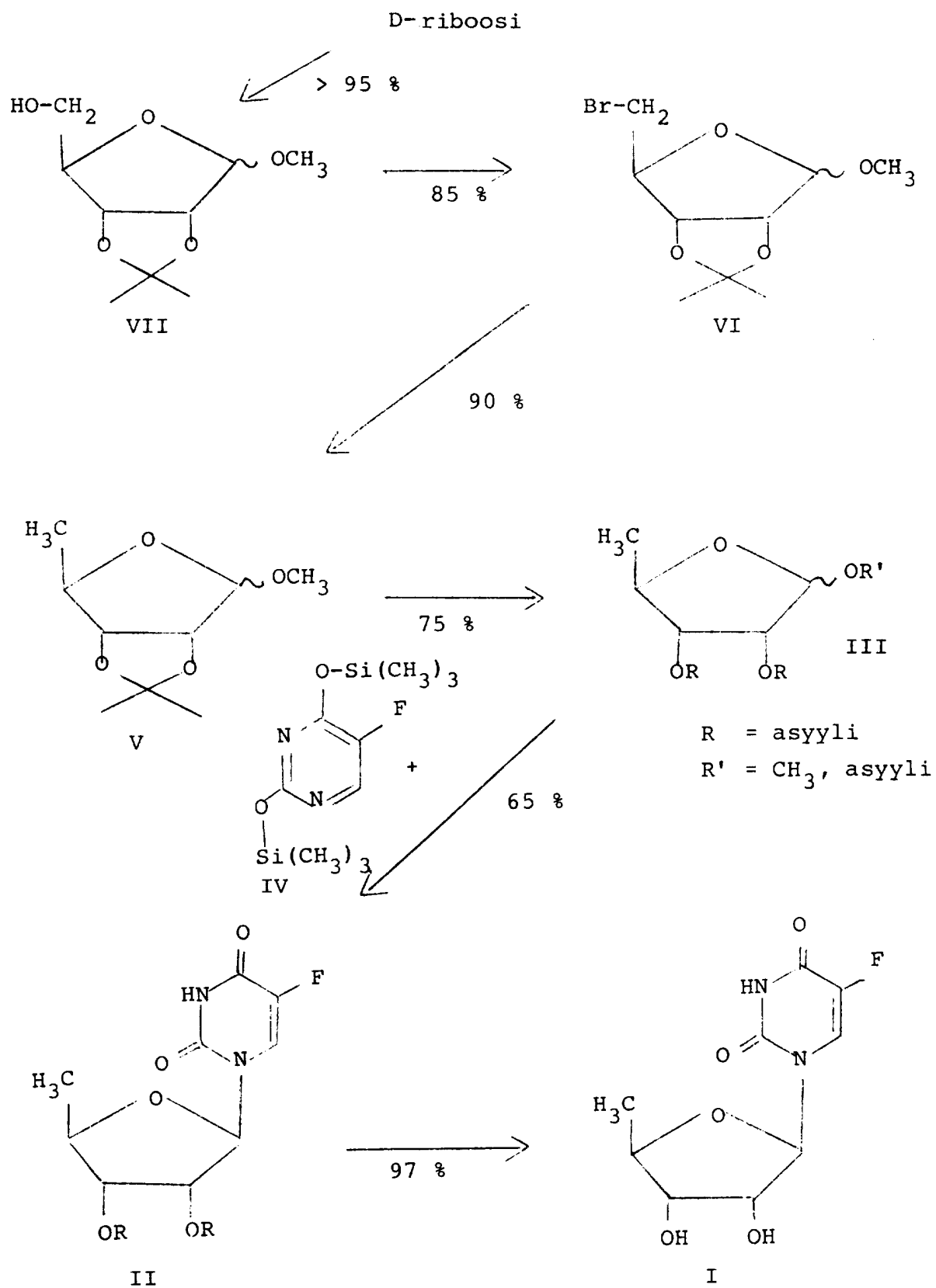
Saatu metyyli(5-deoksi-5-bromi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidi (VI) voidaan muuttaa helposti menetelmävaiheessa b) vastaavaksi 5-deoksiyhdisteeksi (V) hydraamalla katalyyttisesti proottisessa liuottimessa, esim. alkoholissa, edullisesti metanolissa, jalometallikatalysaattoria esim. palladiumia käyttäen, joka mahdollisesti on inertillä kantajamateriaalilla, kuten hiilellä tai bariumsulfaatilla, tai Raney-nikkelin läsnäollessa. Hydraus voidaan

suorittaa välillä 0-60°C olevassa lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilassa noin 1-5 ilmakehän paineessa, edullisesti normaali-paineessa, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, kuten kaliumhyd-
roksidin tai trietyyliamiinin läsnäollessa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan kaavan (I) mukaista 5'-deoksi-5-fluoriuridiiniä huomattavasti paljon suuremmalla saan-nolla, kun lähdetään kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä, jossa 2'- ja 3'-asemien suojaryhmät ovat asetyyliiryhmiä, kuin jos lähdettäi-siin yhdisteestä, jossa näiden suojaryhmien tilalla olisi 2', 3'-ketaaliryhmä, kuten isopropylideeniryhmä kuten US-patenttijulkai-sun 4 071 680 mukaisessa menetelmässä. Kuten seuraavasta reaktio-kaaviosta ja esimerkeistä käy ilmi, tapahtuu yhdisteen II muutta-minen yhdisteeksi I käytännössä kvantitatiivisesti (97 %), kun taas ko. US-patenttijulkaisun esimerkin 7 mukaisesti vastaavan isopropy-lideeniyhdisteen muuttaminen halutuksi kaavan (I) mukaiseksi yhdis-teeksi 79 % saannolla. Tämä saanto on käytännössä, erityisesti suu-rempien valmistusmäärien kyseessä ollen oleellisesti vielä alhai-sempi, koska tässä tunnetussa prosessissa tapahtuu sekä epimeroi-tumista ei-toivotuksi α -muodoksi että C-N-sidoksen katkeamista.

Seuraava reaktiokaavio antaa yleiskuvan edellä esitetystä keksinnöstä, jota esitellään lisäksi seuraavien esimerkkien avulla.

Reaktiokaavio:



Esimerkki 1

- a) Liuos, joka sisälsi 204,22 g metyyli-2,3-O-isopropylideeni-D-ribofuranosidia ja 524,5 g trifenyylifosfiinia 7000 millilitrassa metyleenikloridia, jäädytettiin 5-8°C lämpötilaan ja siihen lisättiin 60 minuutin aikana sekoittaen 102 ml bromia. Reaktioseosta keitettiin 4 tuntia palauttaen ja sitä sekoitettiin sitten 14 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin 50 ml metanolia ja seosta pestiin sitten neljä kertaa kulloinkin 2000 millilitralla vettä, 2000 millilitralla 3-prosenttista NaHCO₃-vesiliuosta ja vielä keran 2000 millilitralla vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutettiin alennetussa paineessa heikosti lämmittäen noin 1000 millilitran tilavuuteen. Väkevöityyn liuokseen lisättiin 1000 ml heksaania, muodostuneet ki-teet erotettiin suodattamalla imun avulla ja pestiin kahdesti kulloinkin 300 millilitralla heksaania. Yhdistetyistä liuoksista haihduttamalla saatua jäännöstä uutettiin kaksi kertaa kulloinkin 1000 millilitralla heksaania ja se eluoitiin sitten silikageelipylvässä (6 x 80 cm) 1500 millilitralla heksaania. Yhdistetyistä heksaaniliuoksista saatiin haihduttamisen jälkeen kuiviin tyhjöissä ja suorit-tamalla sitten tyhjötislaus 226 g (85 %) metyyli-(5-deoksi-5-bromi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidia, $kp_{0,6} = 72-75^{\circ}C$, $n_D^{24} = 1,4712$, $[\alpha]_D^{364} = -237,6^{\circ}$ (1 % CHCl₃:ssa).
- b) 802 g metyyli-(5-deoksi-5-bromi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidia 7500 millilitrassa metanolia hydrattiin huoneen-lämpötilassa kaliumhydroksidin metanoliuoksen (185 g 3000 milli-litrassa metanolia) ja 50 gramman läsnäollessa 5-prosenttista Pd/-C-katalyyttiä 15 tunnin aikana. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin suodattamisen jälkeen alennetussa paineessa 35°C lämpötilassa, jäännös laimennettiin 2000 millilitralla heksaania ja kaadettiin silikageelipylvääseen (5 x 80 cm), jota eluoitiin 4000 millilit-ralla heksaania. Eluaatin kuiviin haihduttamisen ja tyhjötislauk-sen jälkeen saatiin 510 g (90%) metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropy-lideeni)-D-ribofuranosidia, $kp_{10-12} = 72 - 75^{\circ}C$, $n_D^{20} = 1,4340$, $[\alpha]_D^{25} = -96,6^{\circ}$ (c = 0,34 CHCl₃).
- c) Seosta, joka sisälsi 282 g metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropy-lideeni)-D-ribofuranosidia, 162 ml 1N suolahappoa ja 3860 ml vettä,

lämmitettiin 2 tuntia sekoittaen 110°C lämpötilassa. Liuos jäähdytettiin $16-20^{\circ}\text{C}$ lämpötilaan kaatamalla jääveteen ja neutraloitiin lisäämällä 1000 ml anioninvaihtajaa Amberlite[®] IR-45 (OH^- -muoto). 30-minuuttisen sekoittamisen jälkeen oli seoksen pH-arvo 6. Ioninvaihtaja poistettiin suodattamalla ja pestiin 2000 millilitralla vettä; vesiliuokset haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa $40-45^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa ja öljymäinen jäännös haihdutettiin kuiviin 3000 millilitrasta pyridiiniä. Saatua raaka 5-deoksi-D-riboosi (202 g) liuotettiin 3000 millilitraan pyridiiniä ja asetuloitiin käsittelemällä 720 grammalla asetanhydridiä. Reaktioseoksen annettiin seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutettiin alennetussa paineessa 400-500 millilitran tilavuuteen ja kaadettiin sekoittaen 2000 millilitraan kyllästettyä NaHCO_3 -vesiliuosta. Vesiliuosta uutettiin kaksi kertaa kulloinkin 1000 millilitralla metyleenikloridia, uute pestiin vedellä (2 x 1000 ml), kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Siirappimainen jäännös haihdutettiin kuiviin kahdesti lisäten molemmilla kerroilla 2000 millilitraa toluolia, pantiin 1000 millilitraan eetteriä ja sekoitettiin 15 minuuttia 10 g kanssa aktiivihieletä. Suodatuksen ja jäännöksen pesun jälkeen 500 millilitralla eetteriä haihdutettiin eetterifaasi kuiviin ja puhdistettiin tyhjötislauksen avulla ($k_{p,0,1-0,3} = 96-102^{\circ}\text{C}$). Saatiin 210 g (75%) 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asetyyli-D-ribofuranosidia anomeeriseoksena. Siitä eristetyn kiteisen β -anomeerin sulamispiste on $66-67^{\circ}\text{C}$.

d) Liuokseen, joka sisälsi 305 g juuri tislattua 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asetyyli-D-ribofuranosidia (anomeeriseos) 3000 millilitrassa metyleenikloridia, lisättiin 165 grammasta 5-fluoriurasiilia ja 620 millilitrasta heksametyylidisilaania juuri valmistettua 2,4-bis-(trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiilia 1000 millilitrassa metyleenikloridia. Reaktio tapahtui jäähdyttäen jäällä ja voimakkaasti sekoittaen 230 millilitran läsnäollessa trimetyylisilyyli-trifluorimetaanisulfonaattia 250 millilitrassa metyleenikloridia. Seoksen annettiin seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin 3000 millilitraan kyllästettyä NaHCO_3 -vesiliuosta, sekoitettiin 30 minuuttia ja sitä uutettiin kolme kertaa kulloinkin 800 millilitralla metyleenikloridia. Uutoksia pestiin kolme kertaa kulloinkin 300 millilitralla vettä, kuivattiin vedettömän

natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutettiin alennetussa paineessa 500-600 millilitran tilavuuteen. Väkevöityyn liuokseen lisättiin 500 ml heksaania ja liuos haihdutettiin kuiviin huoneen lämpötilassa noin 2 tunnin aikana. Saatua kiteistä tuotetta pestiin 0°C lämpötilaan jäädytetyllä seoksella, joka sisälsi 900 ml etyyliasetyyliasettaattia ja 900 ml heksaania ja sitä keitettiin 10 minuuttia palauttaen 500 millilitrassa etyyliasettaattia. Liuos jäädytettiin ja sen annettiin seistä 12 tuntia jääkaapissa. Saatiin 250 g puhdasta 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilia, sp. 176-177°C.

e) Liuokseen, joka sisälsi 860 g 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilia 16 litrassa metanolia, lisättiin 42 grammasta natriumia ja 2000 millilitrasta metanolia juuri valmistettua natriummetoksidia. Reaktion aikana muodostunut metyyliasettaatti poistettiin reaktioseoksen useampikertaisen kuiviin haihdutuksen avulla. Seos neutraloitiin lisäämällä 1000 millilitraa kationinvaihtohartsia Amberlite[®] IRC-120 (H⁺-muoto) välittömästi metanolipesun jälkeen. Ioninvaihtohartsin poistamisen jälkeen haihdutettiin metanolipitoinen liuos alennetussa paineessa kuiviin ja kiteisenä saatu lopputuote pestiin 0°C lämpötilaan jäädytetyllä seoksella, joka sisälsi 1000 ml metanolia ja 1000 ml etyyliasettaattia. Käsittelemällä emäliuosta saatiin kaikkiaan 680 g (97 %) puhdasta 5'-deoksi-5-fluoriuridiinia, sp. 192-193°C $[\alpha]_D^{25} = +139^{\circ}$ (c = 0,9 metanolissa).

Esimerkki 2

Liuokseen, joka sisälsi 100 g metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidia 500 millilitrassa metanolia, lisättiin 500 ml 0,1N rikkihappoa ja sitä keitettiin palauttaen vesihauteessa, kunnes ohutkerroskromatograafisessa tutkimuksessa ei voitu enää osoittaa lähtömateriaalia. Reaktioseos neutraloitiin sitten sekoittaen lisäämällä bariumkarbonaattia (pH-arvo 6-7), suodatettiin imun avulla lasisuodattimella ja suodos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös pantiin kaksi kertaa seokseen, joka sisälsi 150 ml metanolia ja 100 ml bentseeniä ja haihdutettiin yhä uudestaan ja lopuksi pantiin seokseen, joka sisälsi 500 ml kuivaa pyridiiniä ja 400 ml asetanhidridiä. Seos haihdutettiin kuiviin 24-tuntisen seisomisen jälkeen alennetussa paineessa, haihdutettiin kaksi kertaa kulloinkin 200 millilitrasta tolueenia

ja jäännös liuotettiin 300 millilitraan metyleenikloridia. Liuosta pestiin kahdesti kulloinkin 150 millilitralla 1N rikkihappoa ja 100 millilitralla 2-prosenttista natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Saatiin 130 g raakaa metyyli-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli)-D-ribofuranosidia kellertävänä, öljymäisenä materiaalina, joka tislattiin alennetussa paineessa, $kp_{0,3} = 78-79^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,4371-1,4380$.

Liukseen, joka sisälsi 8,1 g juuri tislattua metyyli-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli)-D-ribofuranosidia 81 millilitrassa metyleenikloridia, lisättiin 30 ml bis-trimetyylisilyyli-5-fluoriurasiiliin (valmistettu 5,2 grammasta fluoriurasiilia ja 20 millilitrasta heksametyylidisilatsaania) liuosta metyleenikloridissa. Reaktio-seos jäähdytettiin jäällä ja siihen lisättiin sekoittaen liuos, joka sisälsi 7 ml trimetyylisilyylitrifluori-metaanisulfonaattia 8 millilitrassa metyleenikloridia. Seoksen annettiin seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin 200 millilitraan kyllästettyä natriumkarbonaatin vesiliuosta, sekoitettiin 30 minuuttia ja seosta uutettiin kolme kertaa kulloinkin 100 millilitralla metyleenikloridia. Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti kulloinkin 50 millilitralla vettä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella, haihdutettiin alennetussa paineessa 60 millilitran tilavuuteen ja 60 millilitran lisäämisen jälkeen heksaania haihdutettiin kuiviin samoissa olosuhteissa. Jäännöksen annettiin seistä 4 tuntia jääkaapissa, kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin kylmällä etyyliasetaatin ja heksaanin suhteessa 1:1 olevalla seoksella ja lopuksi etyyliasetaatilla. Saatiin 7 grammaa puhdasta 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilia, $kp. 179-181^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +34,6^{\circ}$ ($c = 1,0$ metanolissa).

2,5 grammaa 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilia keitettiin 60 millilitrassa metanolia 0,3 millilitran kanssa trietyyliamiinia palauttaen niin kauan, kunnes ohutkerroskromatografisen tutkimuksen avulla ei enää havaittu lähtömateriaalia. Väritön, kirkas liuos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja saatu valkoinen, kiteinen materiaali kiteytettiin uudestaan vedestä. Saatiin puhdasta 5'-deoksi-5-fluoriuridiiinia, $sp. 192-193^{\circ}\text{C}$ (saanto 98 %).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 5'-deoksi-5-fluoriuridiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) metyyli-2,3-O-isopropylideeni-D-ribofuranosidiä käsitellään bromilla huoneen lämpötilassa metyleenikloridissa ja trifenyylifosfiinin läsnäollessa,

b) saadussa metyyli-(5-deoksi-5-bromi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidissä oleva bromiatomi poistetaan pelkistävästi,

c) saatu metyyli-(5-deoksi-2,3-O-isopropylideeni)-D-ribofuranosidi joko hydrolysoidaan 5-deoksi-D-riboosiksi tai sen isopropylideeniryhmä lohkaistaan selektiivisesti,

d) vaiheesta c) saatu tuote asyloidaan,

e) vaiheesta d) saatu tuote, 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asyyli-D-ribofuranosidi tai 5-deoksi-2,3-di-O-asyyli-1-O-metyyli-D-ribofuranosidi, saatetaan reagoimaan 2,4-bis-O-(trimetyyllisilyyli)-5-fluoriurasiilin kanssa ja β -anomeeri, 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiili eristetään reaktioseoksesta, ja

f) saadusta 1-(5-deoksi-2,3-di-O-asyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5-fluoriurasiilista lohkaistaan asyyliryhmät.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa d) 5-deoksi-D-riboosi asetyloidaan 5-deoksi-1,2,3-tri-O-asetyyli-D-ribofuranosidiksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 5'-deoxi-5-fluoruridin, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) metyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid behandlas med brom vid rumstemperatur i metylenklorid och i närvaro av tri-fenylfosfin,

b) den i den erhållna metyl-(5-deoxi-5-brom-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosiden närvarande bromatomen avspjälks reduktivt,

c) den erhållna metyl-(5-deoxi-2,3-O-isopropyliden)-D-ribofuranosiden antingen hydrolyseras till 5-deoxi-D-ribos eller dess isopropylidengrupp avspjälks selektivt,

d) den från steget c) erhållna produkten acyleras,

e) den från steget d) erhållna produkten, 5-deoxi-1,2,3-tri-O-acyl-D-ribofuranosid eller 5-deoxi-2,3-di-O-acyl-1-O-metyl-D-ribofuranosid, omsätts med 2,4-bis-O-(trimetylsilyl)-5-fluoruracil och β -anomeren, 1-(5-deoxi-2,3-di-O-acyl- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoruracil separeras ur reaktionsblandningen, och

f) av det erhållna 1-(5-deoxi-2,3-di-O-acyl- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoruracilet spjälks acylgrupperna.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steget d) 5-deoxi-D-ribos acetyleras till 5-deoxi-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

The Journal of Organic Chemistry, vol. 39, (1974) nro 25, Niedballa, V., Vorbrüggen, H., A General synthesis of N-glycosides I. Synthesis of pyrimidine nucleosides, p. 3654-3660.
Chemical abstracts, vol. 84 (1976), 31370 j: JP Kokai 75-93983.