



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 H 17/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT SCHRIFT A5

11

643 272

21 Gesuchsnummer: 8004/81

62 Teilgesuch von: 13184/77

22 Anmeldungsdatum: 28.10.1977

30 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

24 Patent erteilt: 30.05.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.05.1984

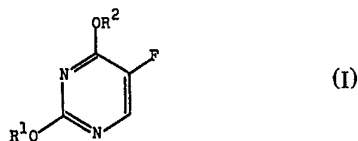
73 Inhaber:
Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)

72 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)

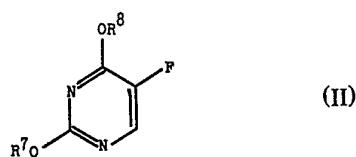
74 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

54 Verfahren zur Herstellung neuer 5-Fluoruracilderivate.

57 Hergestellt werden neue Verbindungen der Formel:



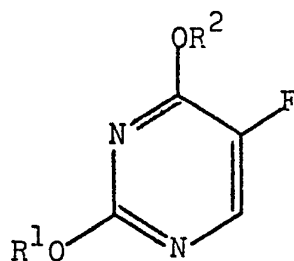
worin eines von R¹ und R² Wasserstoff und das andere gewisse Glycosidreste, die im Anspruch 1 definiert sind, bedeutet. Das Verfahren besteht in der Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin eines von R⁷ und R⁸ ein Metallion und das andere eine reduktiv abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, mit einem Glycosidhalogenid und der Reduktion. Die Verbindungen haben eine Antitumoraktivität.

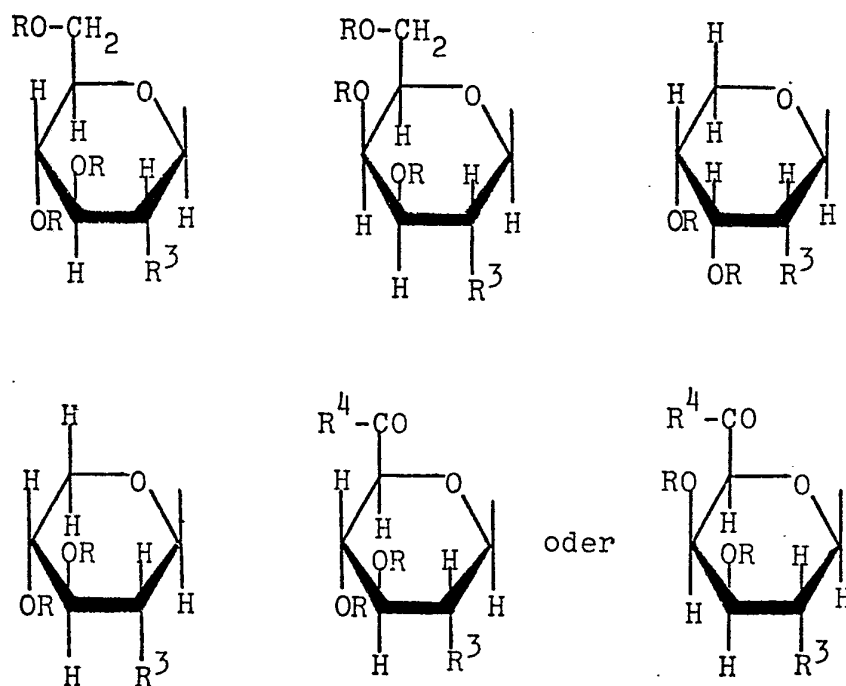
PATENTANSPRÜCHE

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



(I)

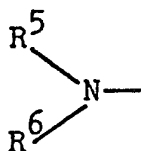
15
worin eines der Symbole R¹ und R² Wasserstoff bedeutet und das andere einen Glycosidrest der Formel:



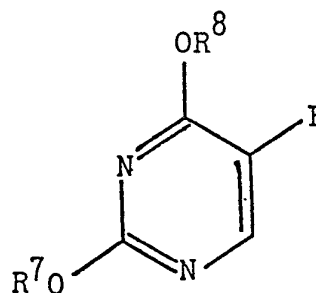
45

darstellt, wobei R eine Acylgruppe bedeutet, R³ eine Gruppe der Formel -OR oder eine Aminogruppe darstellt und R⁴ eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aralkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aminogruppe der Formel:

a) eine Verbindung der Formel:



55



(II)

60

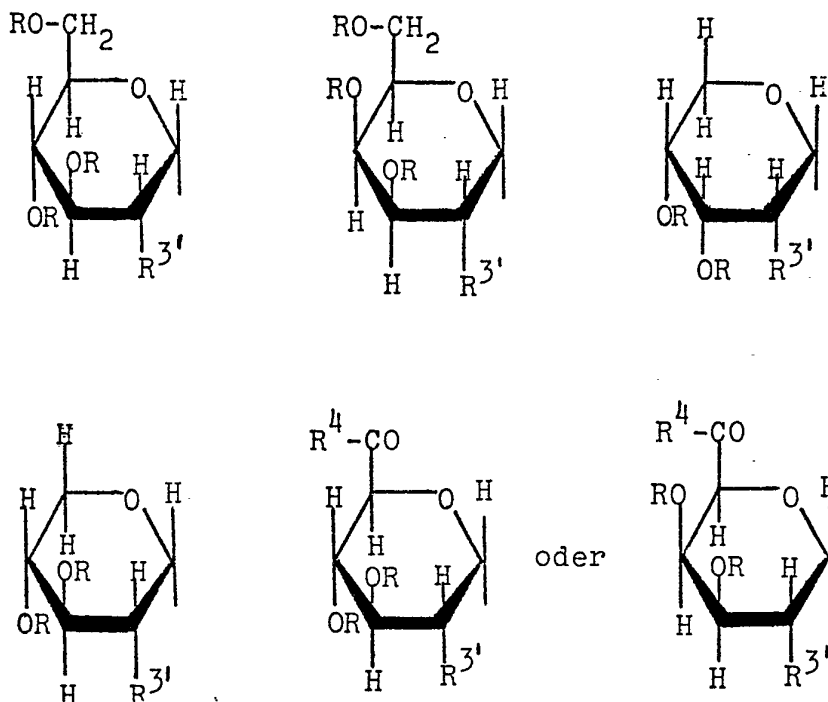
bedeutet, wobei R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Arylgruppe darstellen oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7gliedrige cyclische Aminogruppe bilden, oder,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

65

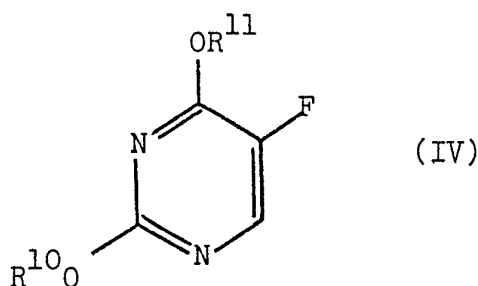
worin eines der Symbole R⁷ und R⁸ ein Metallion bedeutet und das andere eine reaktiv abspaltbare Hydroxylschutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel:



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



darstellt, wobei R und R⁴ die obigen Bedeutungen haben und R³ eine Gruppe der Formel -OR oder eine geschützte Aminogruppe darstellt, zu einer Verbindung der Formel:



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

b) die Verbindung der Formel IV der Reduktion unterwirft, um die Verbindung der Formel I herzustellen, und

c) die Verbindung der Formel I gegebenenfalls der Salzbildung zu einem Säureadditionssalz unterwirft.

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

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

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 Lösungsmit-

tels 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.

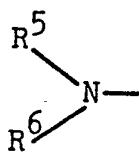
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Essigsäure verwendet.

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 Salzbildung in Stufe c mit Hilfe von Salzsäure ausführt.

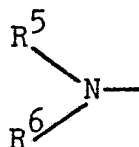
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eines der Symbole R¹⁰ und R¹¹ Benzyl, eine substituierte Benzylgruppe mit einem oder mehreren Nitro- und/oder Halogensubstituenten im Phenylrest oder eine β-Halogenäthylgruppe bedeutet und das andere einen Glycosidrest der 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, R³ 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 R⁴ 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 Koh-

lenstoffatomen, 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:



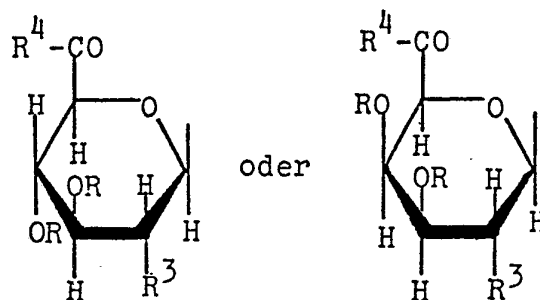
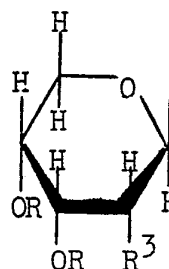
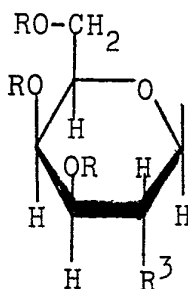
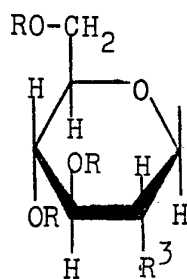
bedeutet, wobei R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Aralkylgruppe mit 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, 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, darstellen oder R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7gliedrige cyclische Aminogruppe bilden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, 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 $-\text{OR}$, 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.

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

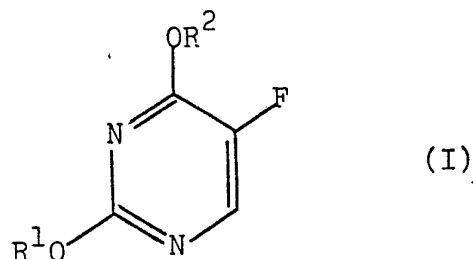


darstellt, wobei R Wasserstoff bedeutet, R^3 Hydroxy oder eine Aminogruppe und R^4 eine Aminogruppe bedeutet oder, falls R^3 eine Aminogruppe bedeutet, von Säureadditionssalzen derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R^4 jedoch eine Alkoxygruppe bedeutet, herstellt und diese Verbindung mit Ammoniak umsetzt.

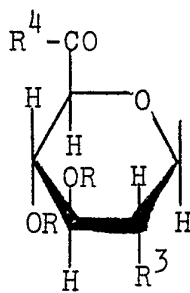
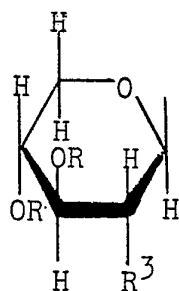
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Klasse von einen Glycosidrest enthaltenden 5-Fluoruracilderivaten.

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 Antitumorstoffwirkung 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 Antitumorstoffaktivität, die ebensogut wie oder besser als diejenige von 5-FU und FT-207 ist, aber mit weniger Nebenwirkungen und einer geringen Toxizität.

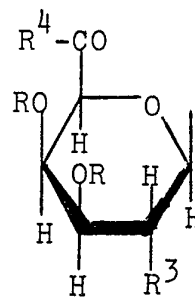
Die erfindungsgemäss erhältlichen 5-Fluoruracilderivate entsprechen der Formel:



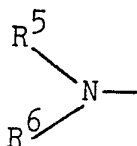
worin eines der Symbole R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet und das andere eine Glycosidrest der Formel:



oder



darstellt, worin R eine Acylgruppe bedeutet, R³ eine Gruppe der Formel -OR oder eine Aminogruppe darstellt und R⁴ eine Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe, eine Aralkoxygruppe, eine Aryloxygruppe oder eine Aminogruppe der Formel:



20

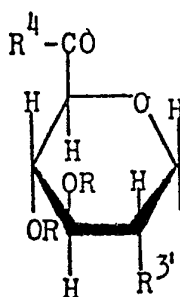
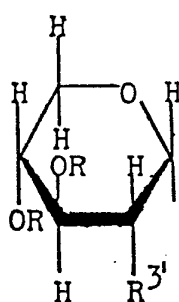
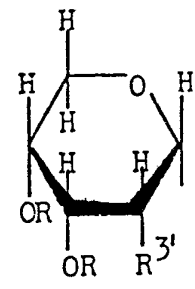
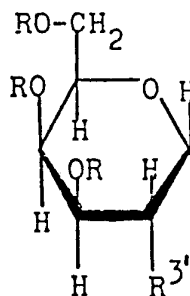
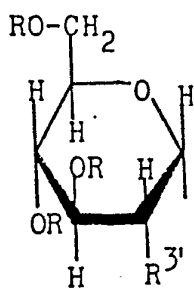
bedeutet, wobei R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen, Aralkylgruppen oder Arylgruppen darstellen oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 5- bis 7gliedrige cyclische Aminogruppe bilden, sowie, falls R³ eine Aminogruppe bedeutet, die pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze davon.

Erfindungsgemäss werden die 5-Fluoruracilderivate der Formel I hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel:

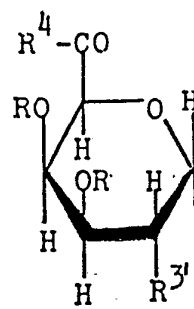
25 worin eines der Symbole R⁷ und R⁸ ein Metallion bedeutet und das andere eine reaktiv abspaltbare Hydroxylschutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel:



30 worin X ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, bedeutet und R⁹ einen Glycosidrest der Formel:

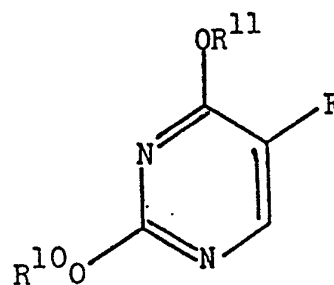


oder



darstellt, worin R und R⁴ die obigen Bedeutungen haben und R^{3'} eine Gruppe der Formel -OR oder eine geschützte Aminogruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel:

65



(IV)

worin eines der Symbole R^{10} und R^{11} eine reduktiv absaltbare Hydroxylschutzgruppe darstellt und das andere eine Gruppe R^9 gemäss obiger Definition bedeutet, umsetzt und die Verbindung der Formel IV der Reduktion unterwirft.

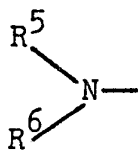
Bevorzugte Beispiele von Hydroxylschutzgruppen, die in den Verbindungen der obigen Formel II durch R^7 oder R^8 wiedergegeben werden können, sind Benzylgruppen, die unsubstituiert sein können oder deren Phenylrest durch eine oder mehrere Nitrogruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert 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 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 Aryloxygruppe 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. Benzyloxy oder Phenyläthoxy, oder eine Aryloxygruppe mit 6 bis 10 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 Halogenatomen, z.B. Chlor, Brom oder Fluor, gewählt sind, z.B. Phenylloxy.

Wenn R^4 eine Aminogruppe der Formel:

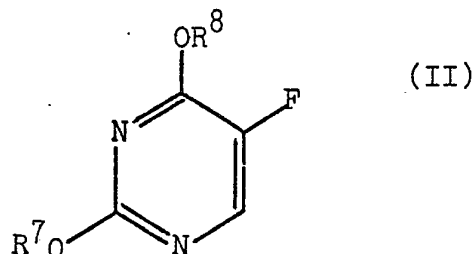


darstellt, sind R^5 und R^6 gleich oder verschieden und bedeuten jeweils vorzugsweise Wasserstoff, eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl oder Isopentyl, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, eine Arylgruppe 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-Pyrrolidiny, 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-O-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
2. 1-O-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)- β -D-glucopyranuronsäureamid.
3. O⁴-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
4. O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
5. 1-O-(5-Fluor-1H-2-oxypyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäuremethylester.
6. O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
7. O⁴-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil.
8. 1-O-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäuremethylester.
9. O⁴-(3,4,6-(Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid.
10. O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil-hydrochlorid.

In der Verbindung der Formel:



⁶⁵ bedeutet eines der Symbole R^7 und R^8 ein Metallion und das andere eine Hydroxylschutzgruppe. Das Metallion 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 Mercuroion (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 Kühlschranks, stehen lassen kann, um die gewünschte Verbindung der Formel IV in Form von Kristallen zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel IV sind Zwischenprodukte der Synthese der Antitumormittel der Formel I und werden durch Reduktion 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 Benzyloxycarbonylgruppe 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.

5-Fluoruracilderivate der Formel I, worin R^3 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 erhältlichen 5-Fluoruracilderivate wurde nach dem Verfahren getestet, das in Gann 61, 485 bis 493 (1970), Japan, beschrieben ist. Die Resultate dieser Tests sind in der folgenden Tabelle I 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 (1×10^5) 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	Dosierung mg/kg/ Tag	Tag der Verabreichung	Art der Verabreichung	Mittlere Überlebensdauer (Tage)	Verbesserung der Überlebensdauer (%)
Verbindung 2	500	1	i.p.	10,2	20
FT-207	250	1	i.p.	10,4	22
Vergleich	—	—	—	8,5	—
Verbindung 3	500	1	i.p.	13,0	78
5-FU	100	1	i.p.	13,2	81
FT-207	400	1	i.p.	9,2	26
Vergleich	—	—	—	7,3	—

Mittel	Dosie- mg/kg	Tag der Verab- reichung	Art der Verab- reichung	Mittlere Überle- bensdauer (Tage)	Verbesse- rung der Länge der Überle- bensdauer (%)
Verbin- dung 10	500	1	i.p.	10,6	33
5-FU	100	1	i.p.	13,8	73
FT-207	400	1	i.p.	11,0	38
Vergleich	—	—	—	8,0	—

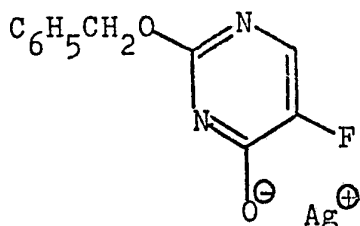
Es wird somit bewiesen, dass die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen eine wertvolle Antitumoraktivität haben.

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 2000 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, können weibliche Mäuse vom Stamm DBA/2 nach dem in Gann 61, 535-539 (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 werden. Das Antitumormittel wird täglich am ersten, dritten, fünften, siebten und neunten Tag nach der Impfung mit dem Lymphomgewebe intraperitoneal verabreicht. Glucose in Form einer 10%igen wässrigen Lösung in einer Menge von 1 ml wird am gleichen Tag wie das Antitumormittel verabreicht. Die Glucose wird vorzugsweise mit oder vor der Verabreichung des 5-Fluoruracilderivates der Formel I verabreicht. Die verabreichte Menge Glucose beträgt vorzugsweise 400 bis 4000 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.

Präparat
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-Natriumhydroxydlösung 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:

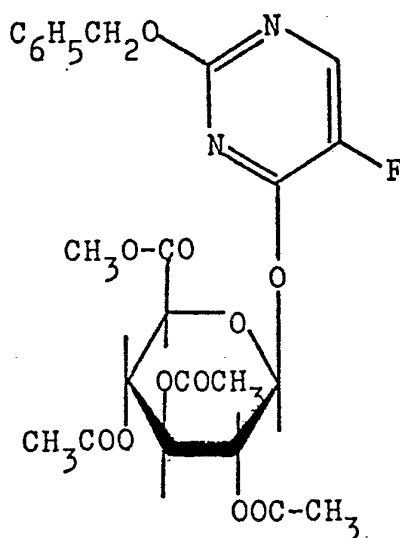
Berechnet: C 39,31 H 2,70 N 8,34 F 5,65%
Gefunden: C 39,14 H 2,48 N 8,41 F 5,78%

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

Beispiel 1

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

a) 1-O-(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 obigem Präparat) wurden in 320 ml trockenem Xylol suspendiert, worauf ungefähr 90 ml des Lösungsmittels durch Destillation entfernt wurden, wobei man 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-O-(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.

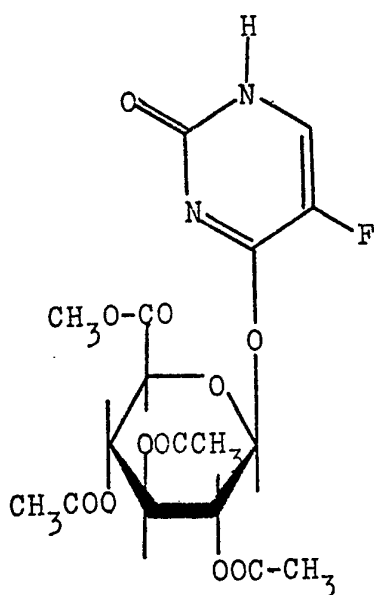
Elementaranalyse für $C_{24}H_{25}O_{11}N_2F$:

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%

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1n-HCl, CH_3OH) 271 nm ($\epsilon = 8000$);
 $\lambda_{\max}$ (CH_3OH) 271 nm ($\epsilon = 7300$);
 $\lambda_{\max}$ (0,1n-NaOH, CH_3OH) 270 nm ($\epsilon = 9000$).

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



1,2 g 1-O-(2-Benzyloxy-5-fluorpyrimidin-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäuremethylester wurden in 120 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Atmosphäre im die Lösung enthaltenden 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 Filterieren gewonnen, wobei man 891 mg des gewünschten 1-O-(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%

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

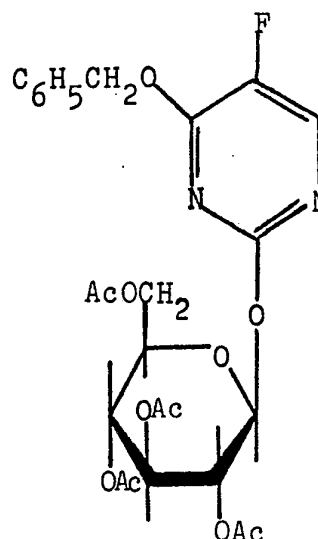
$\lambda_{\max}$ (H_2O) 288 nm ($\epsilon = 4800$).

Beispiel 2

O²-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- 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- α -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 Washwasser 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 stehengelassen, 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 eingengt 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.

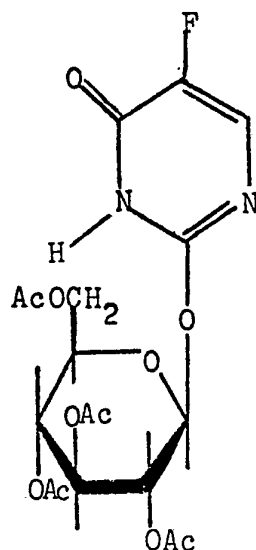
Elementaranalyse für $C_{25}H_{27}O_{11}N_2F$:

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%

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1n-HCl in CH_3OH) 264 nm ($\epsilon = 5200$);
 $\lambda_{\max}$ (CH_3OH) 264 nm ($\epsilon = 5100$);
 $\lambda_{\max}$ (0,1n-NaOH in CH_3OH) 265 nm ($\epsilon = 5500$).

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



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 eingengt 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 (Verbindung 6). Diese Kristalle schmolzen bei 140 bis 142 °C und zersetzten sich unter Verfärbung bei 197 bis 212 °C.

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁O₁₁N₂F:

Berechnet: C 46,96 H 4,60 N 6,09 F 4,13%
Gefunden: C 47,23 H 4,90 N 5,73 F 3,95%

Ultravioletabsorptionsspektrum:

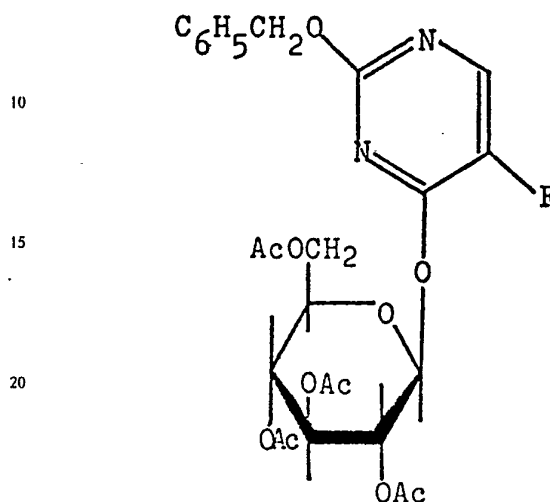
λ_{max}(CH₃OH) 266 nm (ε = 6200).

Beispiel 3

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

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

5



25

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-O-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 eingengt 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 Äthanolösung fielen Kristalle aus, die abfiltriert und getrocknet wurden und 5,795 g des gewünschten O⁴-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-O²-benzyl-5-fluoruracils in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 95 bis 96 °C ergaben.

Elementaranalyse für C₂₅H₂₇O₁₁N₂F:

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%.

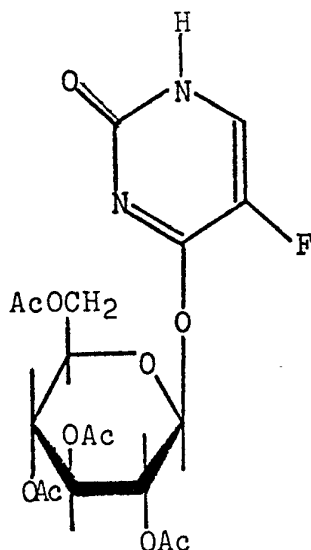
Ultravioletabsorptionsspektrum:

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

λ_{max}(CH₃OH) 270 nm (ε = 7100);

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

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



worin Ac = Acetyl

5,795 g (10,5 mMol) O⁴-(2,3,4,6-Tetra-O-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 eingengt 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-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracils (Verbindung 7) vom Schmelzpunkt 154 bis 155 °C.

Elementaranalyse für C₂₅H₂₇O₁₁N₂F:

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%.

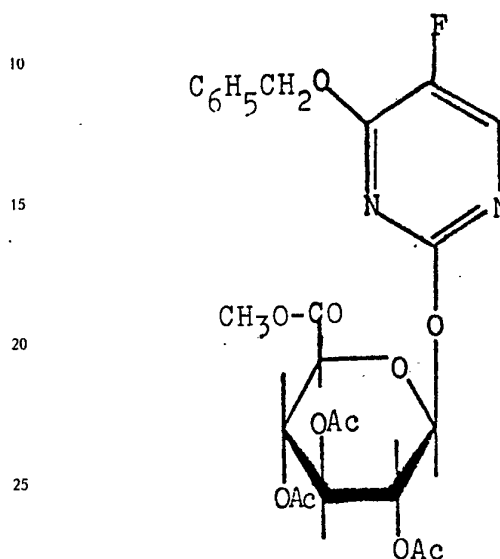
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max} (0,1-normale HCl in CH₃OH) 270 nm (ϵ = 7200);
 λ_{max} (CH₃OH) 270 nm (ϵ = 7100);
 λ_{max} (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 270 nm (ϵ = 8300).

Beispiel 4

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

a) 1-O-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-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-O-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-O-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylesters in Form von weissen pulvrigen Kristallen erhalten. Weitere 450 mg Kristalle wurden aus der Mutterlauge erhalten. Der Schmelzpunkt des Produktes betrug 141 °C.

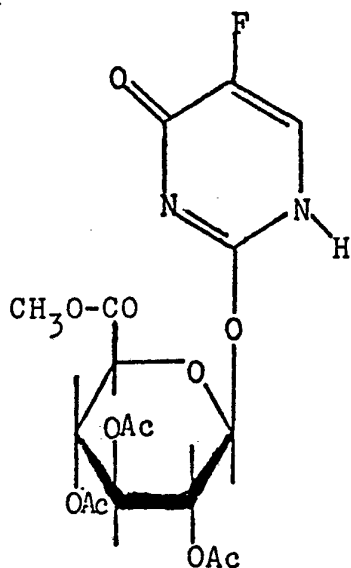
Elementaranalyse für C₂₄H₂₅O₁₁N₂F:

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%

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

λ_{max} (50% 0,1-normale HCl, 50% CH₃OH) 264 nm (ϵ = 8200);
 λ_{max} (50% CH₃OH, 50% H₂O) 264 nm (ϵ = 8000);
 λ_{max} (50% 0,1-normale NaOH, 50% CH₃OH) 265,5 nm (ϵ = 8200).

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



0,55 g (1,04 mMol) 1-O-(4-Benzoyloxy-5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylester 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-O-(5-Fluor-1H-4-oxypyrimidin-2-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäuremethylesters (Verbindung 8) in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 165 bis 167 °C.

Elementaranalyse für $C_{17}H_{19}O_{11}N_3F$:

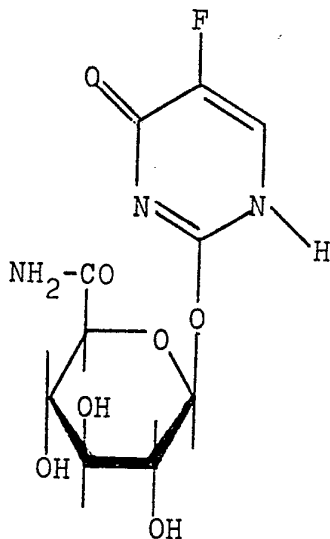
Berechnet: C 45,75 H 4,29 N 6,28 F 4,26%
Gefunden: C 45,35 H 4,35 N 6,32 F 4,02%

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

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

Beispiel 5

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



357 mg (0,8 mMol) 1-O-(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 Ammoniak 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%

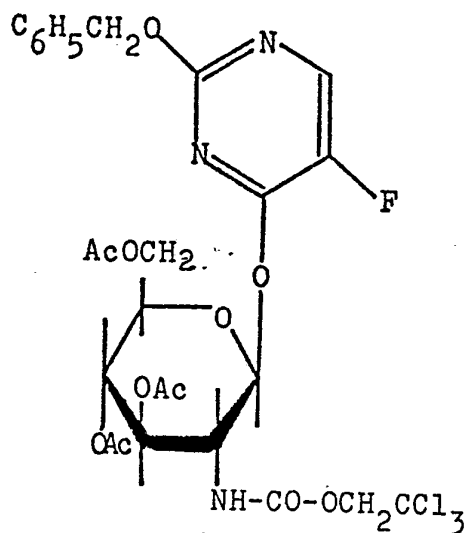
Ultraviolettabsorptionsspektrum:

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

25 Beispiel 6

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

a) O²-Benzyl-O⁴-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trichloräthoxy carbonylamino-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-2-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 in der folgenden Stufe 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-normale HCl in CH₃OH) 270 nm (ϵ = 6950);

$\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 271 nm (ϵ = 7260);

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 272 nm (ϵ = 7310).

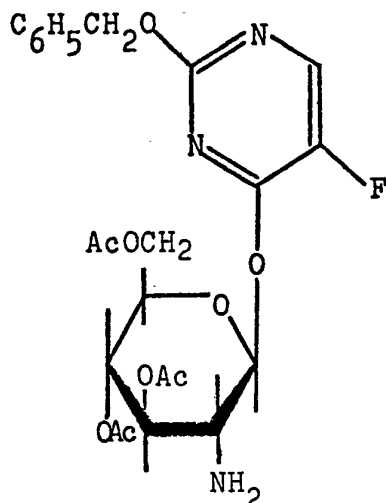
Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), δ (ppm): 6,30 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 8,5 Hz)

Elementaranalyse für C₂₆H₂₇O₁₁N₃Cl₃F · 1/3CHCl₃:

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 in Stufe (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 wurde mit 100 ml Äthylacetat extrahiert, worauf alle Äthylacetatlösungen vereinigt und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; darauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde ein 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);

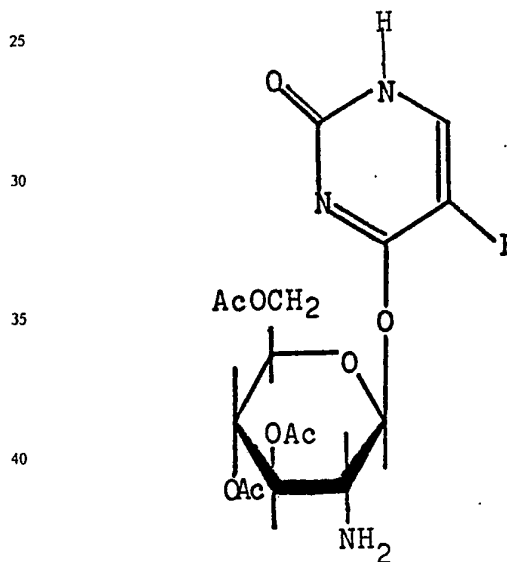
15 5,40 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

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%

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



45 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 (Verbindung 3) vom Schmelzpunkt 129 bis 130 °C (unter Zersetzung) erhalten.

65 Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 291 nm (ϵ = 5010).

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

8,13 (Dublett, H in der 6-Stellung, $J_{6H-F} = 5,5$ Hz);
6,06 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'} = 8,0$ Hz).

Elementaranalyse für $C_{16}H_{20}O_9N_3F \cdot H_2O$:

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%

Beispiel 7

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

a) 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 6b) 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 zugepfropft. 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 eingeeengt, 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).

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 270 nm ($\epsilon = 7030$).

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

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

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

Elementaranalyse für $C_{23}H_{26}O_9N_3F \cdot HCl$:

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%

b) 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 eingeeengt, 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 $C_{16}H_{20}O_9N_3F \cdot HCl \cdot H_2O$:

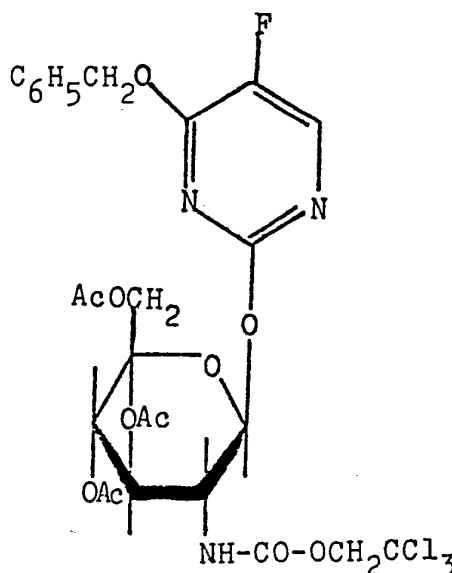
Berechnet: C 40,73 H 4,70 N 8,91 Cl 7,51
F 4,03%

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

Beispiel 8

O²-(3,4,6-Tri-O-acetyl-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 abdestillieren 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 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 in der folgenden Stufe verwendet.

Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale HCl in CH₃OH) 265 nm ($\epsilon = 6900$);

$\lambda_{\max}$ (H₂O/CH₃OH) 265 nm ($\epsilon = 8200$);

$\lambda_{\max}$ (0,1-normale NaOH in CH₃OH) 266 nm ($\epsilon = 8000$).

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).

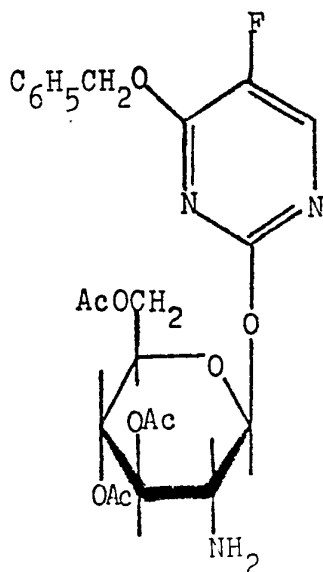
Elementaranalyse für

$C_{26}H_{27}O_{11}N_3Cl_3F \cdot \frac{1}{2}CHCl_3 \cdot 0,5CH_3OH$:

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 in der Stufe (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 mm 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 Äthanollösung wurde eingeeengt, 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 (Dimethylsulfoxyd-_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);

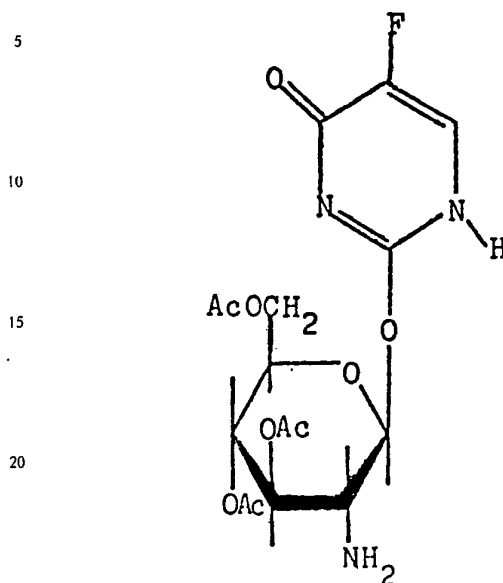
5,58 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

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



25 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 eingeeengt, 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 4) als weisses Pulver vom Schmelzpunkt 103 bis 104 °C.

45 Ultraviolettabsorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}$ (CH₃OH) 267 nm (ϵ = 6000).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (Dimethylsulfoxyd-_d₆), δ (ppm):

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

50 5,97 (Dublett, H in der 1'-Stellung, $J_{1'-2'}$ = 8,3 Hz).

Elementaranalyse für C₁₆H₂₀O₉N₃F·0,5H₂O:

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%

55 Beispiel 9

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

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

60 9,3 g (18,3 mMol) O⁴-Benzyl-O²-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-5-fluoruracil (wie in Beispiel 8b beschrieben erhalten) 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 ergaben 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:

λ_{max} (CH₃OH) 263 nm ($\epsilon = 7600$).

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

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

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

5,61 (Singulett, -CH₂-C₆H₅).

Elementaranalyse für C₂₃H₂₆O₉N₃F · 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%

b) 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 (Dimethylsulfoxyd-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%