



H U 0 0 0 2 1 7 9 7 6 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 01826

(22) A bejelentés napja: 1993. 06. 21.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/902,303 1992. 06. 22. US

(40) A közzététel napja: 1994. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 05. 29.

(11) Lajstromszám:

217 976 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 H 7/02

C 07 B 57/00

(72) Feltalálók:

Chou, Ta-Sen, Indianapolis, Indiana (US)

McCarthy, Timothy James, Flora, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest(54) **Eljárás 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-alkil-szulfonát-anomerek
elválasztására**

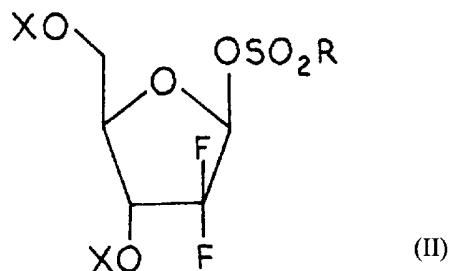
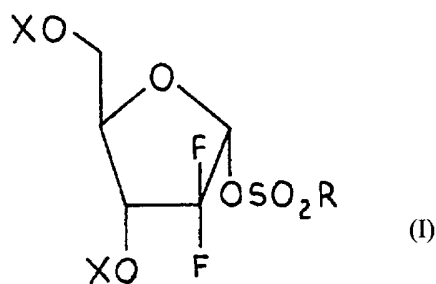
KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) és (II) általános képlettű anomerkeverék elválasztására, ahol az általános képletekben

X egymástól függetlenül hidroxilcsoport védőcsoport, így formil-, acetyl-, szubsztituált acetyl-, propionil-, butinil-, pivaloil-, 2-klór-acetyl-, benzoil-, szubsztituált benzoil-, fenoxi-karbonil-, metoxi-acetyl-, terc-butoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, vinil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, benzil-, difenil-metil-, trifenil-metil-, terc-butil-, metoxi-metil-, tetrahidropiranyl-, allyl-, tetrahidro-rotienil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, trialkil-szilil-, trimetil-szilil-, izopropil-dialkil-szilil-, alkil-diizopropil-szilil-, triizopropil-szilil-, terc-butil-dialkil-szilil-, 1,1,3,3-tetraizopropil-diszilil-oxanil-, N-fenil-karbamat- vagy N-imidazoil-karbamat-csoport, és

R 1–7 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással elválasztott anomer-származék közbelső terméként alkalmazható daganat- és/vagy vírusellenes hatóanyagok szintézisében.



HU 217 976 B

A találmány tárgya eljárás 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-alkil-szulfonát anomerkeverékekből történő elválasztására és kristályosítására, amely vegyület daganatellenes és/vagy vírusellenes hatóanyagok előállításában közbenső terméként alkalmazható.

M. Hofer, Chem. Ber., 93: 277 (1960) és Bhahacharya, J. Org. Chem., 28: 428 (1963) közleményekben leírták az 1-klór-2-dezoxi-3,5-O-(di-p-toluil)-D-eritro-pentofuranóz előállítását. Mivel az 1-klór-2-dezoxi-3,5-O-(di-p-toluil)-D-eritro-pentofuranóz α -anomer (a anomer) formája kristályos anyag, ez elválasztható szűrés segítségével a β -anomer (b anomer) formától, és tiszta, kristályos anyagként kinyerhető. Ennélfogva a kristályos klorid alapvető kiindulási anyaggá vált 2-dezoxi-ribofuranozil-származékokból kiinduló b-nukleozidok előállításában.

A 2-dezoxi-ribofuranozil-alkil-szulfonát-származékok nem stabilak. Ennek következtében a kémiai szakirodalomban ezeket a vegyületeket csak ritkán említik. Azonban a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-alkil-szulfonát-származékok stabilak, mivel a 2-helyzetben geminális difluoregységet tartalmaznak. Ezeket a vegyületeket pirimidin- és purinnukleozidok előállításában alkalmazzák. Azonban a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-metánszulfonátok anomerkeverék formában léteznek, és eddig nem próbálták a tiszta anomereket elválasztani egymástól. Ennélfogva például a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-metánszulfonátokból előállított nukleozidok szintézise nem sztereoselektív.

A biológiailag aktív 2'-dezoxi-2',2'-difluor-ribofuranozil-nukleozidok sztereoselektív előállítása igen nagy tisztaságú α -anomer 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-alkil-szulfonát közbenső termék alkalmazását igényli. Azonban a fenti alkil-szulfonát-származékok rendszerint anomerkeverék formájában keletkeznek. Ebből eredően szükséges eljárás kidolgozása 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-alkil-szulfonát-anomerek szétválasztására.

A találmány tárgya eljárás 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-alkil-szulfonát anomerkeverékeinek szétválasztására.

A találmány tárgya továbbá eljárás 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-alkil-szulfonátok anomerkeverékeinek szétválasztására, amely eljárásban az α -anomer kristályos formában nyerjük.

A találmány tárgya eljárás az (I) és (II) általános képletű vegyületek anomerkeverékeinek elválasztására, ahol az általános képletekben

X jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport védőcsoport, és

R jelentése alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárás során az anomerkeveréket egy oldószerrel elegyítjük, majd felmelegítjük, ezután az elegyhez kicsapó oldószert adagolunk, majd a hőmérsékletet csökkentjük.

A leírásban valamennyi hőmérsékletértéket Celsius-fokban adunk meg, valamennyi arányt, százalékot és hasonlót tömegegységben, továbbá valamennyi keverékarányt térfogategységben adunk meg, ha csak ezt

másképp nem jelöljük. Az anomerkeverékek arányát százaléktértekben fejezzük ki. A „xilolok” elnevezés alatt valamennyi xilizomert és ezek keverékét értjük. A „szulfonát” elnevezés alatt – önmagában vagy más nevezékekkel kombinálva – valamennyi xilizomert, illetve ezek keverékét értjük. A „szulfonát” elnevezés alatt önmagában vagy más nevezékekkel kombinálva olyan vegyületeket értünk, amelyek RSO_3 általános képletűek, ahol

10 R jelentése alkilcsoport.

Az „alkilcsoport” elnevezés alatt egyenes és elágazó szénláncú alifás szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek maximálisan 7 szénatomot tartalmaznak, és lehetnek például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, terc-butil-, n-pentil-, n-hexil-, 3-metil-pentil-csoport és hasonló csoportok.

15 A 3,5-hidroxilcsoportokon védett 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-alkil-szulfonát anomerkeveréke alkalmas kiindulási anyag a jelen találmány szerinti elválasztási eljárásban, és ezt a 4,526,988 számú, valamint a 4,965,374 számú amerikai szabadalmi bejelentésben leírták.

Egy előnyös találmány szerinti eljárásban a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-(di-O-benzoil)-1-metánszulfonát, a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-(di-O-benzoil)-1-etánszulfonát vagy ezek alkilcsoporttal szubsztituált formáinak anomerkeverékét alkalmazzuk kiindulási anyagként.

A hidroxilcsoport védőcsoportokat (X) a szakirodalomban leírták, és például ilyen csoportokat írtak le a Protective Groups in Organic Chemistry, McOmie Ed., Plenum Press, New York (1973) 3. fejezetében, valamint a Protective Groups in Organic Synthesis, Green, John, J. Wiley és Sons, New York (1981) 2. fejezetében. Előnyösen alkalmazható védőcsoportok az észtert képző csoportok, mint például a formilcsoport, acetyl-csoport, szubsztituált acetyl-csoport, propionilcsoport, butirilcsoport, pivaloilcsoport, 2-klór-acetyl-csoport, benzoilcsoport, szubsztituált benzoilcsoport, fenoxi-karbonil-csoport, metoxi-acetyl-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, vinil-oxi-karbonil-csoport, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport és a benzil-oxi-karbonil-csoport; továbbá benzil-csoport, difenil-metil-csoport, trifenil-metil-csoport, terc-butil-csoport, metoxi-metil-csoport, tetrahidropiranyl-csoport, allilcsoport, tetrahidrotienilcsoport, 2-metoxi-etoxi-metil-csoport; a trialkil-szilil-csoport, trimetil-szilil-csoport, izopropil-dialkil-szilil-csoport, alkil-diizopropil-szilil-csoport, triizopropil-szilil-csoport, terc-butil-dialkil-szilil-csoport és az 1,1,3,3-tetraizopropilsziloxanil-csoport; az N-fenil-karbamát és az N-imidazolil-karbamát-csoport; legelőnyösebben alkalmazható védőcsoportok a benzoilcsoport, monoszubsztituált benzoilcsoport és a diszubsztituált benzoilcsoport, acetyl-csoport, pivaloilcsoport, trifenil-metil-éterek és a szilil-éter-képző csoportok; különösen a terc-butil-dimetil-szilil-csoport; míg a legelőnyösebben alkalmazható védőcsoport a benzoilcsoport.

20 A találmány szerinti eljárásban alkalmazható oldószerek a diklór-metán, 1,2-diklór-etán, 1,1,2-triklór-etán,

propil-acetát, izopropil-acetát, amil-acetát, anizol, toluol, xilolok és ezek keverékei; előnyösen alkalmazható oldószer a propil-acetát, 1,2-diklór-etán, anizol és ezek keverékei.

Miután a 3,5-hidroxilcsoporton védett 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-alkánszulfonáthoz az oldószert hozzáadagoljuk, az elegyet körülbelül 30–50 °C közötti hőmérsékletre melegítjük abból a célból, hogy oldatot nyerjünk.

A kicsapó oldószert ezután adagoljuk az oldathoz. Alkalmasság kicsapó oldószerek a találmány szerinti eljárásban az etanol, denaturált etanol (metanollal, toluollal, etil-acetáttal, izopropil-alkohollal, metil-izobutilketonnal vagy ezek keverékeivel denaturált), izopropil-alkohol, metanol, etanol, metil-terc-butil-éter, dietil-éter és ezek keverékei; előnyösen alkalmazható oldószer az etanol és az izopropil-alkohol.

Ezt követően az elegy hőmérsékletét 23–10 °C közötti, előnyösebben körülbelül 23–5 °C közötti hőmérsékletre csökkentjük.

Az előnyös, találmány szerinti eljárásban, amikor a hőmérsékletet csökkentjük, 3,5-hidroxilcsoporton védett 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-1-a-alkil-szulfonát-kristályok, mint például 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-(di-O-benzoil)-1-a-metánszulfonát-kristályok keletkeznek.

A jelen találmány szerinti eljárás kristályosítási folyamat, és nem amorf, szilárd anyag lecsapása. A keletkező kristályok jól fejlett kristályfelülettel rendelkeznek, és kristálymikroszkópon megfigyelhető, hogy magas kettős törést mutatnak.

Amennyiben a jelen eljárásban az anomerarány az α -anomerre vonatkoztatva 50% alatti, azaz az anomerek spontán kristályosodása nem történik meg, szükséges lehet, hogy bizonyos mennyiségű α -anomer oltó-kristályt adagoljunk az elegybe abból a célból, hogy a kristályosítást elősegítsük.

A találmány szerinti eljárást előnyösen atmoszferikus nyomáson végezzük, és a folyamat körülbelül 30 perc–20 óra időtartamon belül befejeződik. Előnyösebben a folyamat körülbelül 2 órán belül lezajlik.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyös, mivel egyszerű, valamint nem vártan magas hozamot eredményez az egyes anomer esetében, amelynek mennyisége nagyobb, mint az anomerkeverékben található aránya. Amennyiben α - és β -anomerkeverékre alkalmazzuk a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-(di-O-benzoil)-1-alkil-szulfonát esetében, a jelen találmány szerinti eljárás lehetővé teszi, hogy az α -anomert kristályos formában nyerjük ki, amely különösen jelentős, mivel ezt a formát alkalmazhatjuk biológiai jelentős β -anomernukleozidok glükozilezési reakciójában.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.

1. példa

11,9 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeveréket 45 ml

diklór-metánban 30 °C hőmérsékletre melegítünk. Ezután az oldathoz dietil-étert adagolunk mindaddig, amíg a keverék zavarossá válik (körülbelül 45 ml). Ezt követően az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtjük, miközben sűrű, kocka alakú, kristályos anyag válik ki. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, ekkor tús kristály kezd képződni. Ebben az időpontban a felülszót leöntjük. A kocka alakú kristályokat szűrjük, majd 3 : 1 arányú diklór-metán : dietil-éter eleggyel mosuk, és végül megszáritjuk. A fizikai analízis azt mutatja, hogy a kocka alakú kristályok 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-b-metán-szulfonát-kristályok. Néhány órával később az anyalúgból kiváló tű alakú kristályokat leszűrjük. A tű alakú kristályok fizikai analízisei azt mutatják, hogy ez 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát.

Olvadáspont: 88–89 °C.

α_D (c = 1,01, oldószer: kloroform, 589 nm), +84,2°.

α_{365} (c = 1,01, oldószer: kloroform, 365 nm), +302,0°. FDMS-spektrum: 456 (m + 1).

2. példa

11,53 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeveréket (78% α - és 22% β -anomertartalmú) 35 ml anizolban 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítünk. Ezután az oldathoz 3A-alkoholt 5 tömeg% metanollal denaturált etanol (145 ml) adagolunk, majd az elegyet 15 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 18 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1'- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 5,7 g terméket kapunk. A termelés 49,8%. A szűrlet a két anomert 1 : 1 arányban tartalmazza.

3. példa

11,9 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeveréket (78% α - és 22% β -anomertartalmú) 24 ml anizolban 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítünk. Az oldathoz 120 ml 3A-alkoholt adagolunk, majd az elegyet 30 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 17 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 6,2 g terméket kapunk. A termelés 55%.

4. példa

11,9 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (78% α - és 22% β -anomertartalmú) 12 ml diklór-metánban készült elegyét 40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Az oldathoz 24 ml 3A-alkoholt adagolunk, majd az elegyet 30 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-

O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 17 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 5,9 g terméket kapunk. A termelés 51%.

5. példa

11,9 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (78% α - és 22 β -anomertartalmú) 12 ml 1,2-diklór-etánban készült elegyét 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Az oldathoz 36 ml 3A-alkoholt adagolunk, majd az elegyet 23 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 17 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 7,3 g terméket kapunk. A termelés 61%.

6. példa

25 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (70% α - és 30% β -anomertartalmú) 300 ml etanolban készült elegyét 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyhez 72 ml anizolt adagolunk, majd az elegyet 15 °C hőmérsékletre csökkentjük. Az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 3 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 13,5 g terméket kapunk. A termelés 52%.

7. példa

3,38 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (70% α - és 30 β -anomertartalmú) 8,3 ml amil-acetátban készült elegyét 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyhez 40 ml etanolt adagolunk, majd az elegyet 15 °C hőmérsékletre csökkentjük. Az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 3 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 2,31 g terméket kapunk. A termelés 68%.

8. példa

12 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (80% α - és 20 β -anomertartalmú) diklór-metánban készült elegyét 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután a diklór-metánt vákuumdesztilláció segítségével elpárologtatjuk. Ezt követően a maradékhoz 48 ml anizol

és 144 ml etanol keverékét adjuk, majd az oldatot 0–5 °C hőmérsékletre csökkentjük. 2 óra elteltével a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályokat leszűrjük, és ily módon 4,6 g terméket kapunk. A termelés 38%.

9. példa

7,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (68% α - és 31 β -anomertartalmú) diklór-metánban készült elegyét 30–40 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután a diklór-metánt vákuumdesztilláció segítségével elpárologtatjuk. Ezt követően a maradékhoz 20 ml propil-acetát és 70 ml etanol keverékét adjuk, majd az oldatot 15 °C hőmérsékletre csökkentjük. Az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 3 órán át 15 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályokat leszűrjük, és ily módon 4,62 g terméket kapunk. A termelés 63%.

10. példa

100 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1-metánszulfonát-anomerkeverék (66% α - és 33 β -anomertartalmú) 290 ml izoamil-acetátban készült elegyét 50 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyhez 1200 ml etanolt adagolunk, majd az elegyet 15 °C hőmérsékletre csökkentjük. Az oldatot 0,1–0,3 g 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristállyal beoltjuk. A szuszpenziót 3 órán át 5 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anyagot leszűrjük, és ily módon 36,7 g terméket kapunk. A termelés 35,5%.

A jelen találmány szerinti eljárást a példákkal részletesen ismertettük. A találmány szerinti eljárásba beleértjük a szakember által végrehajtott lehetséges változásokat az eljárásban, amely változások nem érintik az eljárást lényegét, azonban annak módosítását és/vagy javítását eredményezhetik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) és (II) általános képletű anomerkeverék elválasztására, ahol az általános képletekben

- 50 X jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport védőcsoport, így formil-, acetyl-, szubsztituált acetyl-, propionil-, butinil-, pivaloil-, 2-klór-acetyl-, benzoil-, szubsztituált benzoil-, fenoxi-karbonil-, metoxi-acetyl-, terc-butoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, vinil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, benzil-, difenil-metil-, trifenil-metil-, terc-butyl-, metoxi-metil-, tetrahidropiranyl-, allil-, tetrahidrotienil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, trialkil-szilil-, trimetil-szilil-, izopropil-dialkil-szilil-, alkil-diizopropil-szilil-, triizopropil-szilil-, terc-butyl-dialkil-szilil-,

1,1,3,3-tetraizopropil-diszilil-oxanil-, N-fenil-karbamát- vagy N-imidazoil-karbamát-csoport, és
R jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy az anomerkeveréket egy oldószerrel elegyítjük, ahol az oldószer diklór-metán, 1,2-diklór-etán, 1,1,2-triklór-etán, propil-acetát, izopropil-acetát, amil-acetát, anizol, toluol, xilolok és a fentiek elegye lehet, majd felmelegítjük, ezután az elegyhez kicsapó oldószert adagolunk, ahol a kicsapó oldószer etanol, metanollal, toluollal, etil-acetáttal, izopropil-alkohollal, metil-izobutil-ketonnal vagy ezek elegyével denaturált etanol; izopropil-alkohol, metanol, etanol,

metil-terc-butyl-észter, dietil-éter, anizol vagy ezek elegye lehet, majd a kapott elegy hőmérsékletét 23 és –10 °C közötti értékre csökkentjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
5 hogy a melegítést 30–50 °C közötti értéken végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az (I) és (II) általános képletekben
R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
10 hogy az eljárásban 2-dezoxi-2,2-difluor-D-ribofuranozil-3,5-di-O-benzoil-1- α -metánszulfonát-kristályos anomer állítunk elő.

