

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770741 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770741

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.03.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.03.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.12.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.06.1976 JP 51-73329

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Nikken Chemicals Co. Ltd.,** Sumitomo-Tsukiji Building, No. 4-14, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Hoshide, Yasuo,** Japan, JAPANI, (JP)

**2 • Hashimoto, Yashio,** Japan, JAPANI, (JP)

**3 • Ogawa, Hiroshi,** Japan, JAPANI, (JP)

**4 • Tasaka, Shigeyuki,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

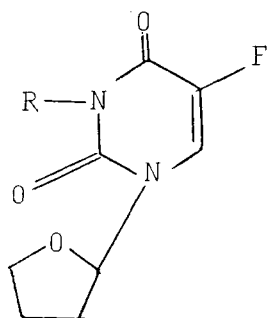
**5-flurourasiilin valmistusmenetelmä**

**Förfarande för framställning av 5-flurouracil**

Nikken Chemicals Co., Ltd., Sumitomo-Tsukiji Building,  
No. 4-14, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokio, Japani.

5-fluoriurasiilin valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av fluorouracil

Tämä keksintö koskee kaavan (I) mukaisen 5-fluoriurasiili-  
johdoksen valmistusmenetelmää



(I)

missä R on vetyatomi tai 2-tetrahydrofuryyliryhmä.

Kaavan (I) mukaiset 5-fluoriurasiilijohdokset ovat hyödyllisiä lääkkeitä ja lääkkeiden välituotteita. Varsinkin N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili (R = H kaavassa I) tunnetaan oraalisena antineoplastisena aineena, jonka myrkyllisyys on vain vähäinen, ja N<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>-bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili (R = 2-tetrahydrofuryyli kaavassa I) tunnetaan välituotteena

$N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia valmistettaessa.

Tähän mennessä tunnetaan seuraavat kaavan (1) mukaisten 5-fluoriurasiiliyhdisteiden valmistusmenetelmät.

a) Menetelmä, jossa 5-fluoriurasiilin elohopeasuola saatetaan reaktioon 2-klooritetrahydrofuraanin kanssa matalassa lämpötilassa. (Hiller et al. Dokl. Akad. Nauk. USSR 176, (2), 332 (1967))

b) Menetelmä, jossa 2,4-bis(trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiili saatetaan reaktioon 2-klooritetrahydrofuraanin kanssa. (Brittiläinen patenttijulkaisu no. 1 168 391)

c) Menetelmä, jossa 2,4-bis(trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiili saatetaan reaktioon 2-alkoksitetrahydrofuraanin tai 2-asyylioksitetrahydrofuraanin kanssa ja näin saatu  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili käsitellään hapolla niin, että saadaan  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili. (Japanin tutkimattomat patenttijulkaisut no. 50384/1975 ja 105674/1975)

d) Menetelmä, jossa 5-fluoriurasiilin alkalimetallisuola saatetaan reaktioon 2-klooritetrahydrofuraanin kanssa polaarisisä orgaanisissa liuotteissa. (Japanin tutkimaton patenttijulkaisu no. 8282/1976)

e) Menetelmä, jossa 5-fluoriurasiilin alkalimetallisuola saatetaan reaktioon 2-alkoksitetrahydrofuraanin tai 2-asyylioksitetrahydrofuraanin kanssa polaarisisä orgaanisissa liuotteissa. (Japanin tutkimaton patenttijulkaisu no. 127981/1974).

f) Menetelmä, jossa 2,3-dihydrofuraanin dikloorimetaaniliuokseen lasketaan HCl-kaasua ja näin saatu tuote saatetaan reaktioon 2,4-bis(trimetyylisilyyli)-5-fluoriurasiilin kanssa. (Belgian patenttijulkaisu no. 830 215).

Näillä tunnetuilla menetelmillä on kuitenkin seuraavat heikoudet, jotka tekevät niistä teollisiksi tuotantomenetelmiksi sopimattomia.

Menetelmissä (a), (b) ja (d) käytetty 2-klooritetrahydrofuraani on hyvin pysymätön yhdiste ja tästä syystä vaikea käsitellä, valmistuksessa täytyy käyttää kloorivetyä ja tästä syystä työturvallisuuden säilyttäminen on vaikeata, ja menetelmien saanto on tavallisesti huono.

Menetelmissä (b), (c) ja (f) täytyy lähtöaineen valmistuksessa käyttää kallista silylointireagenssia. Tarvitaan yksi reaktiovaihe lisää, ja reaktiossa kehittyy ärsyttävää ammoniakkikaasua, joka vaatii turvallisuustoimenpiteitä.

Menetelmien (c) ja (e) saanto on liian pieni. 2-alkoksi- ja 2-asyylioksitetrahydrofuraanin valmistusvaihe on hyvin eksoterminen ja vaatii turvallisuustoimenpiteitä.

Menetelmän (f) saanto on suhteellisen korkea, mutta reaktiossa täytyy käyttää suuri määrä kloorivetykaasua. Reaktio on erittäin eksoterminen, mutta reaktiolämpötilan pitää pysyä välillä  $-5 - +5^{\circ}\text{C}$ . Näin ollen reaktion säätö on vaikeata eikä turvallisuusvaatimuksia ole helppo noudattaa.

Aikaisemmassa menetelmässä (a) on väitetty mahdottomaksi valmistaa kondensoitu tuote saattamalla substituoitu urasiili suoraan reaktioon 2,3-dihydrofuraanin kanssa. Sama väite on esitetty julkaisussa C.W. Noell et al., J. Heterocyclic Chem. 3,5, (1966). 5-fluoriurasiilijohdosten valmistusta substituoitua urasiilin ja 2,3-dihydrofuraanin välisellä suoralla reaktiolla on siis pidetty mahdottomana.

Tämän keksinnön tekijät ovat tukineet 5-halogeenisubstituoitua urasiilin reaktiokykyä yksityiskohtaisesti ja havainneet yllättäen, että 5-halogeenisubstituoitua urasiilin ja 2,3-dihydrofuraanin välinen reaktio tapahtuu polaarissa aprottisessa liuotuksessa paineessa kuumentamalla.

Tämä keksintö tarjoaa uuden 5-fluoriurasiilijohdosten valmistusmenetelmän, jossa 5-fluoriurasiili ja 2,3-dihydrofuraani saataan suoraan reaktioon toistensa kanssa ilman edellä selostettuja epäedullisia piirteitä.

Edelleen keksintö tarjoaa taloudellisesti edullisen parannetun 5-fluoriurasiilijohdosten valmistusmenetelmän.

Muut keksinnön kohteet ilmenevät seuraavasta selostuksesta.

Keksinnön kohde on saavutettu valmistamalla kaavan (I) mukaista 5-fluoriurasiilijohdosta siten, että 5-fluoriurasiili saatetaan reaktioon yli ekvimolaarisen 2,3-dihydrofuraanimäärän kanssa polaarissa aprottisessa liuotuksessa  $50-160^{\circ}\text{C}$ :ssa höyrystymisen tasapainotilassa (autovaporizing pressure) tai sitä korkeammassa paineessa.

Sopivia dipolaarisia aprottisista liuottimista ovat mm. dietyylieetteri, aseton, metyylietyyliketoni, N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, tetrametyyliurea, heksametyylifosforamidi, dimetyylisulfoksidi, sulfolääni, tetrahydrofuraani, dioksaani,

asetonitriili, nitrometaani, nitroetaani, dikloorimetaani, dikloorietaani, kloroformi, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini,  $\gamma$ -pikoliini, lutidiini, kinoliini, isokinoliini, pyrimidiini, pyratsiini, N,N-dimetyylianiiliini jne.

On edullista käyttää N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, tetrametyyliureaa, heksametyylifosforamidia, asetonitriiliä, nitrometaania, pyridiiniä,  $\alpha$ -pikoliinia,  $\beta$ -pikoliinia,  $\gamma$ -pikoliinia tai lutidiinia jne., ja erittäin edullisia ovat N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini ja  $\gamma$ -pikoliini.

Keksinnön menetelmässä on edullista käyttää 2,3-dihydrofuraaniylimäärää 5-fluoriurasiiliin verrattuna, mutta suuren 2,3-dihydrofuraaniylimäärän käyttö on epätaloudellista ja epäedullista. Näin ollen 2,3-dihydrofuraania käytetään yli 1 mooli, edullisesti 1-10 moolia ja erittäin edullisesti 2-5 moolia 5-fluorurasiilimoolia kohti.

Reaktiolämpötila on välillä 50-160°C, edullisesti välillä 100-160°C ja erittäin edullisesti välillä 120-150°C.

2,3-dihydrofuraani höyrystyy yli 60°C:ssä, ja keksinnön reaktio suoritetaan tavallisesti autoklaavissa itsehöyrystyvässä tilassa tai sitä korkeammassa paineessa.

Jos reaktio suoritetaan ilmakehän paineessa, ei haluttua reaktiotulosta saavuteta. Näin ollen on tärkeätä, että reaktio suoritetaan höyrystymisen tasapainotilassa (autovaporizing pressure) tai tätä korkeammassa paineessa.

Reaktioaika riippuu liuottimista, lämpötilasta jne., mutta tavallisesti se on 5-100 tuntia, edullisesti 5-48 tuntia.

Seuraavassa selostetaan keksinnön optimaalinen toteutustapa.

Reaktio suoritetaan laittamalla autoklaaviin yli 1 mooli, edullisesti 1-10 moolia ja erittäin edullisesti 2-5 moolia 2,3-dihydrofuraania 5-fluoriurasiilimoolia kohti ja polaarista aprotista liuotinta kuten N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, tetrametyyliureaa, heksametyylifosforamidia, asetonitriiliä, nitrometaania, pyridiiniä,  $\alpha$ -pikoliinia,  $\beta$ -pikoliinia,  $\gamma$ -pikoliinia, lutidiinia tms., tai erittäin edullisesti N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, pyridiiniä,  $\alpha$ -pikoliinia,

$\beta$ -pikoliinia,  $\gamma$ -pikoliinia tms., ja kuumentamalla seosta edullisesti 100-160°C:ssa, erittäin edullisesti 120-150°C:ssa 5-48 tuntia.

Saatu tuote voidaan reaktion tapahduttua helposti erottaa reaktioseoksesta käyttämällä tavallisia erotus- ja puhdistusmenetelmiä kuten liuotinuuttoa, kiteytystä, pylväskromatografiaa jne. Tarvittaessa tuote voidaan modifioida.

$N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilin ( $R=H$  kaavassa I) erottamiseksi liuotin tislataan reaktioseoksesta ja jäännös liuotetaan sellaiseen liuottimeen, johon 5-fluoriurasiili ei liukene, kuten kloroformiin tai dikloorietaaniin, liukenematon, reagoimaton 5-fluoriurasiili suodatetaan pois ja liuottimena toiminut kloroformi tai dikloorietaani tislataan pois ja jäännös uudelleenkiteytetään liuottimesta, johon  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili liukenee, kuten etanolista, tai nestettä, johon  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili ei liukene, kuten bentseeniä, eetteriä tms., lisätään niin, että muodostuu sakka. Tuotteet voidaan helposti ottaa talteen suodattamalla.

$N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilin ( $R=2$ -tetrahydrofuryyli kaavassa I) erottamiseksi liuotin tislataan reaktioseoksesta, jäännös liuotetaan liuottimeen, johon  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili liukenee, kuten dietyylieetteriin, ja yhdiste kiteytetään tai puhdistetaan pylväskromatograafisesti silikageeliä käyttämällä (kehitysluos: kloroformi-asetoniseos = 8:1 (tilav/tilav) tai bentseeni-etyyliasetatti-asetoniseos = 2:1:1 (tilav/tilav)) ja tuote uudelleenkiteytetään eetteristä tms.

Käsittellä inertissä liuottimessa huoneenlämpötilassa lyhyt aika (yli 5 minuuttia, edullisesti yli 15 minuuttia) hapolla voidaan  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili ( $R=2$ -tetrahydrofuryyli kaavassa I) muuntaa helposti keksinnön mukaisesti  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiiliksi.

Happokäsittelyssä käytettäviksi inerteiksi liuottimiksi sopivat sellaiset, joihin  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili ja happo liukenevat, mutta yhdisteen epäedullisia reaktioita on vältettävä.

Sopivia liuottimia ovat mm. bentseeni, tolueeni, dietyylieetteri, kloroformi, dikloorimetaani, metanoli, etanoli jne.

Sopivia happoja ovat mm. epäorgaaniset hapot kuten kloorivety, rikkihappo tai fosforihappo, orgaaniset hapot kuten etikkahappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo ja Lewis-hapot kuten booritrifluoridieetteraatti jne. On edullista käyttää kloorivetyä, etikkahappoa, trifluorietikkahappoa tai booritrifluoridieetteraattia.

Käsittelyaika on yli 5 minuuttia, edullisesti yli 15 minuuttia, mutta ei mielellään yli 24 tuntia huonon hyötysuhteen ja epätaloudellisuuden vuoksi.

Keksinnön menetelmän mukaisesti on mahdollista suorittaa happokäsittely paitsi eristetyllä  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilille myös  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia sisältävälle reaktioseokselle.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilin valmistusvaiheita voidaan lyhentää huomattavasti, voidaan käyttää taloudellisia raaka-aineita, reaktio-olosuhteet ovat melko meidot, saanto on huomattavan hyvä ja tuotantokustannukset ovat supistuneet huomattavasti.

Keksintöä valaistaan lisäksi seuraavilla esimerkeillä.

#### Esimerkki 1

Ilmatiiviissä putkessa kuumennettiin  $100^{\circ}\text{C}$ :ssa 19 tuntia seosta, jossa oli 780 mg (6 mmoolia) 5-fluoriurasiilia, 1,26 g (18 mmoolia) 2,3-dihydrofuraania ja 10 ml pyridiiniä. Pyridiini tislattiin pois reaktioseoksesta alipaineessa, jäännös liuotettiin kloroformiin, liukenematon reagoimaton 5-fluoriurasiili (294 mg) suodatettiin pois ja kloroformi tislattiin pois suodoksesta. Kun jäännös (1,298 g) uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin 473 mg kiteistä  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia.

Kun tuote kiteytettiin vielä etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli  $166-168^{\circ}\text{C}$ . Tuotteen infrapunaspektri oli aivan samanlainen kuin vertailuyhdisteen.

Alkuaineanalyysi:  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$

|               | C     | H    | N     |
|---------------|-------|------|-------|
| Laskettu (%): | 48,00 | 4,53 | 13,99 |
| Löydetty (%): | 48,07 | 4,63 | 14,09 |

Esimerkki 2

Ilmatiiiviissä putkessa kuumennettiin 20 tuntia 100°C:ssa seosta, jossa oli 780 mg (6 mmoolia) 5-fluoriurasiilia, 1,26 g (18 mmoolia) 2,3-dihydrofuraania ja 5 ml N,N-dimetyyliformamidia. N,N-dimetyyliformamidi tislattiin pois reaktioseoksesta alipaineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, liukenematon reagoimaton 5-fluoriurasiili (509 mg) suodatettiin erilleen ja kloroformi tislattiin pois suodoksesta. Kun jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin 382,2 mg N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilikiteitä.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 166-168°C. Tuotteen infrapunaspektri oli aivan samanlainen kuin vertailuyhdisteen.

Esimerkki 3

Ilmatiiiviissä putkessa kuumennettiin 20 tuntia 135°C:ssa seosta, jossa oli 1,04 g (8 mmoolia) 5-fluoriurasiilia, 1,68 g (24 mmoolia) 2,3-dihydrofuraania ja 5 ml pyridiiniä. Pyridiini tislattiin pois reaktioseoksesta alipaineessa. Jäännökseen lisättiin 10 ml tolueenia ja 1,0 ml trifluorietikkahappoa ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Kun tolueeni ja trifluorietikkahappo tislattiin pois ja jäännös pestiin eetterillä, saatiin 1,49 g N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilikiteitä, joiden sulamispiste oli 154-157°C.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 166-168°C.

Esimerkki 4

Ilmatiiiviissä putkessa kuumennettiin 20 tuntia 135°C:ssa seosta, jossa oli 1,04 g (8 mmoolia) 5-fluoriurasiilia, 1,68 g (24 mmoolia) 2,3-dihydrofuraania ja 5 ml N,N-dimetyyliformamidia. N,N-dimetyyliformamidi tislattiin pois reaktioseoksesta alipaineessa. Kun jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikageelin avulla (kehitysliuos: kloroformi-asetoniseos = 8:1 (tilav/tilav), saatiin 865 mg N<sub>1</sub>,N<sub>3</sub>-bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia



ja 800 mg  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia.

Kun edellinen tuote kiteytettiin eetteristä, saatiin puhdasta  $N_1,N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 99-101°C.

Alkuaineanalyysi:  $C_{12}H_{15}N_2O_4F$

|               | C     | H    | N     |
|---------------|-------|------|-------|
| Laskettu (%): | 53,33 | 5,59 | 10,36 |
| Löydetty (%): | 53,10 | 5,52 | 10,22 |

Kun jälkimmäinen tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta tuotetta, jonka sulamispiste oli 166-168°C.

#### Esimerkki 5

Kun reaktio suoritettiin esimerkin 4 menettelyä noudattaen käyttämällä 5 ml  $\beta$ -pikoliinia  $N,N$ -dimetyyliformamidin tilalla ja kuumentamalla seosta 22 tuntia 140-145°C:ssa ilmatiiviissä putkessa, saatiin 645 mg  $N_1,N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia ja 983 mg  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia.

Kun edellinen tuote uudelleenkiteytettiin eetteristä, saatiin puhdasta  $N_1,N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 99-101°C. Kun jälkimmäinen tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 166-168°C.

#### Esimerkki 6

Kun reaktio suoritettiin esimerkin 4 menettelyä noudattaen käyttämällä 5 ml heksametyylifosforamidia  $N,N$ -dimetyyliformamidin tilalla ja kuumentamalla seosta 22 tuntia ilmatiiviissä putkessa 140-145°C:ssa, saatiin 328 mg  $N_1,N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia ja 818 mg  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia.

#### Esimerkki 7

Kun reaktio suoritettiin esimerkin 4 menettelyä noudattaen käyttämällä 5 ml  $N,N$ -dimetyyliasetamidia  $N,N$ -dimetyyliformamidin tilalla ja kuumentamalla seosta 23 tuntia ilmatiiviissä putkessa 135-140°C:ssa, saatiin 882 mg  $N_1,N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia ja 827 mg  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia.

#### Esimerkki 8

Ilmatiiviissä putkessa kuumentettiin 90 tuntia 100°C:ssa seosta, jossa oli 1,04 g (8 mmoolia) 5-fluoriurasiilia, 2,8 g (40 mmoolia) 2,3-dihydrofuraania ja 5 ml pyridiiniä. Reaktion pää-

tyttyä pyridiini tislattiin alipaineessa pois reaktioseoksesta. Jäännökseen sekoitettiin 0,5 ml tolueenia ja 0,5 ml trifluorietikkahappoa, seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja tolueeni ja trifluorietikkahappo tislattiin pois. Kun jäännös pestiin eetterillä, saatiin 1,53 g  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 153,5-157,5°C.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 166-168°C.

#### Esimerkki 9

Pyridiini tislattiin alipaineessa pois esimerkin 3 reaktioseoksesta. Jäännökseen lisättiin 2,8 ml etanolia ja 1,2 ml etikkahappoa, saatua seosta refluksoitettiin 2 tuntia ja sen jälkeen etanoli ja etikkahappo tislattiin alipaineessa. Kun jäännös pestiin eetterillä, saatiin 1,44 g  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilikiteitä, joiden sulamispiste oli 158,5-161°C.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste on 166-168°C.

#### Esimerkki 10

Pyridiini tislattiin alipaineessa pois esimerkin 3 reaktioseoksesta. Jäännös liuotettiin 4 ml:aan metanolia, ja metanoli-liuokseen lisättiin 4 ml jään avulla jäähdytettyä suolahapon 2,5N metanoliliuosta. Kun seosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa, liuotin tislattiin pois alipaineessa ja jäännös pestiin eetterillä, saatiin 1,52 g  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste oli 151,5-156,5°C.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste on 166-168°C.

#### Esimerkki 11

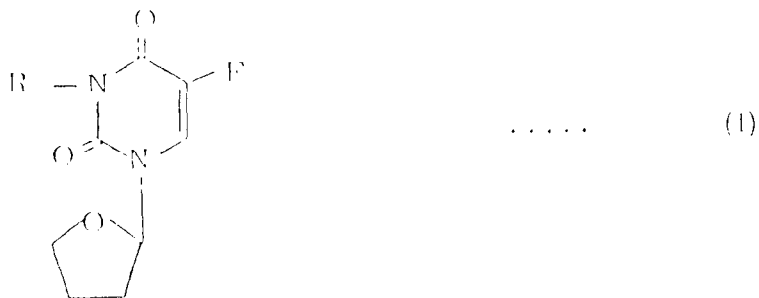
Pyridiini tislattiin alipaineessa pois esimerkin 3 reaktioseoksesta. Jäännös liuotettiin 4 ml:aan dikloorimetaania. Kun tähän liuokseen lisättiin liuos, joka oli saatu kyllästämä 11ä 8 ml dikloorimetaania kloorivetykaasulla, näin syntyneestä seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0 - -5°C:ssa, dikloorimetaani tislattiin pois

alipaineessa ja jäännös pestiin eetterillä, saatiin 1,50 g  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste on 152,5-156,5°C.

Kun tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin puhdasta  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiilia, jonka sulamispiste on 166-168°C.

## Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä, jolla valmistetaan 5-fluoriurasiilijohdos, jonka kaava on



jossa R on vetyatomi tai 2-tetrahydrofuryyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yli ekvimolaarinen määrä 2,3-dihydrofuraania reaktioon 5-fluoriurasiilin kanssa polaarisisä aprottisessa liuottimessa 50-160°C:ssa höyrystymisen tasapainotilassa (autovaporized condition) tai sitä korkeammassa paineessa.

2. Menetelmä, jolla valmistetaan 5-fluoriurasiilijohdos patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, t u n n e t t u siitä, että mainittu polaarinen aprottinen liuotin voi olla dietyylieetteri, aseton, metyylietyyliketoni, N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, tetrametyyliurea, heksametyylifosforamidi, dimetyylisulfoksidi, sulfolaani, tetrahydrofuraani, dioksaani, asetonitriili, nitrometaani, nitroetaani, dikloorimetaani, dikloorietaani, kloroformi, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini,  $\gamma$ -pikoliini, lutidiini, kinoliini, isokinoliini, pyrimidiini, pyratsiini tai N,N-dimetyylianiiliini, ja reaktio suoritetaan 100-160°C:ssa 5-100 tunnissa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan autoklaavissa 5-48 tunnissa 120-150°C:ssa.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu liuotin voi olla tetrametyyliurea, heksametyylifosforamidi, N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, aseto-

nitriili, nitrometaani, pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini,  $\gamma$ -pikoliini tai lutidiini.

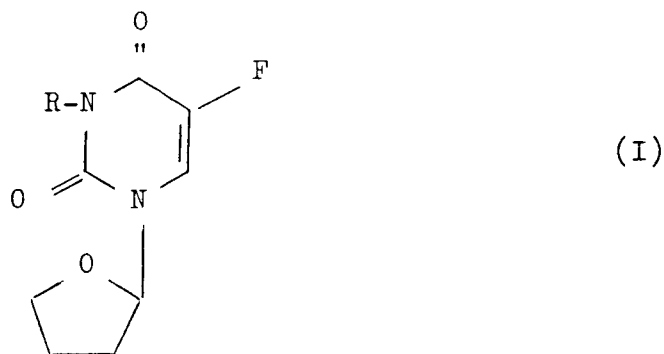
5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu liuotin on pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini,  $\gamma$ -pikoliini, N,N-dimetyyliformamidi tai N,N-dimetyyliasetamidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2,3-dihydrofuraanin moolimäärän ja 5-fluoriurasiilin moolimäärän suhde on välillä 2-5, mainittu liuotin voi olla N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, pyridiini,  $\alpha$ -pikoliini,  $\beta$ -pikoliini tai  $\gamma$ -pikoliini ja reaktio suoritetaan autoklaavissa 5-48 tunnissa 120-150°C:ssa höyrystymisen tasapainotilassa (autovaporized pressure).

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseos käsitellään inertissä liuottimessa hapolla niin, että seoksen sisältämä  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiili  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryyli)-5-fluoriurasiiliksi.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 5-fluoruracilderivat med formeln:



vari R betecknar en väteatom eller 2-tetrahydrofurylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar mer än en ekvimolar mängd 2,3-dihydrofuran med 5-fluoruracil i ett polart aprotiskt lösningsmedel vid 50-160°C under självförångande tillstånd eller högre tryck.

2. Förfarande för framställning av 5-fluoruracilderivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda aprotiska lösningsmedel valts bland dietyleter, aceton, metyletylketon, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, tetrametylurea, hexametylfosforamid, dimetylsulfoxid, sulfolan, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, nitrometan, nitroetan, diklormetan, dikloretan, klorform, trietylamin, N-metylmorforin, pyridin,  $\alpha$ -picolin,  $\beta$ -picolin,  $\gamma$ -picolin, lutidin, kinolin, isokinolin, pyrimidin, pyrazin och N,N-dimetylanilin och att reaktionen utföres vid 100-160°C under 5-100 timmar.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i en autoklav under 5-48 timmar vid 120-150°C.

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda lösningsmedel är valt bland tetrametylurea, hexametylfosforamid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril, nitrometan, pyridin,  $\alpha$ -picolin,  $\beta$ -picolin,  $\gamma$ -picolin och lutidin.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda lösningsmedel är pyridin,  $\alpha$ -picolin,  $\beta$ -picolin,  $\gamma$ -picolin, N,N-dimetylformamid och N,N-dimetylacetamid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att molförhållandet 2,3-dihydrofuran till 5-fluoruracil är 2 till 5, att

nämnda lösningsmedel är valt från gruppen bestående av N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, pyridin,  $\alpha$ -picolin,  $\beta$ -picolin och  $\gamma$ -picolin och att reaktionen utföres i en autoklav under 5-48 timmar vid 120-150°C under det självförångande trycket.

7. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionsblandningen behandlas i ett inert lösningsmedel i närvaro av en syra för att omvandla komponenten  $N_1, N_3$ -bis(2-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil till  $N_1$ -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil.