



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 145307**

(51) Int. cl.<sup>3</sup> C 07 H 19/06

(21) Patentsøknad nr. 774375  
(22) Inngitt 19.12.77  
(23) Løpedag 19.12.77

(41) Alment tilgjengelig fra 21.06.78  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 16.11.81  
(30) Prioritet begjært 20.12.76, USA, nr. 752510

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk virksomme nucleosider.

(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.  
AKTIENGESELLSCHAFT,  
Grenzacherstrasse 124-184,  
CH-4002 Basel,  
Sveits.

(72) Oppfinner ALAN FREDERICK COOK,  
Cedar Grove, NJ,  
USA.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 138146 (C 07 H 19/06);  
139298 (C 07 H 19/06)

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive pyrimidinnukleosider som kan anvendes som antitumormidler, 5'-deoksy-5-fluorcytidin og 5'-deoksy-5-fluoruridin selv, samt deres fysiologisk fordragelige syreaddisjonssalter.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan lett fremstilles fra 5-fluorcytidin henholdsvis 5-fluoruridin ifølge analoge metoder til fremstillingen av 5'-deoksy-5-fluorcytidin henholdsvis 5'-deoksyuridin fra cytidin henholdsvis uridin. Således kan utgangsneukleosidene henholdsvis halogeneres på kjent måte i 5'-stilling direkte eller fortrinnsvis etter forutgående beskyttelse av de to hydroksygruppene i 2'- og 3'-stilling ved dannelse av et ketal.

Foreliggende oppfinnelse er karakterisert ved at man hydrolytisk avspalter 2',3'-O-beskyttelsesgruppen fra i 2',3'-stilling ketalisert 5'-deoksy-5-fluorcytidin eller 5'-deoksy-5-fluoruridin eller reduserer 5'-deoksy-5'-halogen-5-fluoruridin i 5'-stillingen og om ønsket omsetter det erholdte 5'-deoksy-5-fluorcytidin henholdsvis 5'-deoksy-5-fluoruridin med en fysiologisk fordragelig syre.

Uttrykket "fysiologisk fordragelige salter" omfatter ikke-toksiske salter, som 5'-deoksy-5-fluorcytidin og -uridin danner med uorganiske mineralsyrer og organiske syrer, f.eks. hydroklorider, hydrobromider, fosfater, sulfater, nitrater.

145307

2

acetater, formiater, maleater, fumarater eller benzoater.

Foretrukne 2', 3'-hydroksybeskyttelsesgrupper er alkyliden-, cykloalkyliden- og aralkyliden-grupper som videre kan være substituert. Eksempler på slike beskyttelsesgrupper er anisyliden, cykloheksyliden, metoksymetyliden og fortrinnsvis isopropyliden eller benzyliden.

Overføringen av 5-fluorcytidin henholdsvis 5-fluoruridin i et 2' 3'-ketal kan skje på i og for seg kjent måte. Således kan i en foretrukket utførelsesform fluornukleosidet omsettes med en organisk sulfonsyre, f.eks. p-toluensulfonsyre og et ketaliseringsmiddel, f.eks. 2,2-dimetoksypropan i et egnet organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis et ketonisk som aceton ved en temperatur på ca. 0°C til 60°C fortrinnsvis ved romtemperatur.

Innføringen av halogenatomet i 5'-stillingen kan enten skje i 5-fluorcytidin henholdsvis 5-fluoruridin eller og fortrinnsvis, et i tilsvarende 2', 3'-ketal. Som halogener er brom og jod foretrukne. Innføringen av jod kan f.eks. skje ved omsetning med et joderingsmiddel som metyltrifenoksyfosfoniumjodid (MPTI) i et polært aprotisk organisk løsningsmiddel som dimetylformamid (DMF) ved en temperatur mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis romtemperatur. Innføringen av brom kan skje ved omsetning med et bromeringsmiddel som trifenylofosfin/karbontetrabromid i et polært aprotisk løsningsmiddel som dimetylformamid (DMF) ved en temperatur mellom 10 og 100°C.

Overføringen av 5'-halogenforbindelsen i den tilsvarende 5'-deoksyforbindelsen kan lett skje ved katalytisk hydrogenering i et protisk polært løsningsmiddel, som en alkohol, fortrinnsvis metanol under anvendelse av en edelmetallkatalysator som palladium, eventuelt på et inert bæremateriale som karbon eller bariumsulfat eller også i nærvær

av nikkel. Hydrogeneringen kan utføres ved en temperatur mellom 0 og 60°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og under et trykk fra 1 til 5 atomosfærer, fortrinnsvis under normalttrykk i nærvær av en organisk base, fortrinnsvis et tri-laverealkyl-amin som trietylamin.

Andre egnede reduksjonsmidler for fremstillingen av 5'-deoksyforbindelser fra tilsvarende 5'-halogenforbindelser er komplekse metallhydrider, som tributylsinkhydrid, natriumcyanoborhydrid eller litium-trietylborhydrid. Reduksjonen med disse midlene kan utføres ved en temperatur på 0 til 100°C under anvendelse av de alment kjente løsningsmidler.

Spaltningen av ketalgruppen i 2', 3'-stilling i nukleosid kan lett oppnås ved hydrolyse på i og for seg kjent måte. Således kan f.eks. en isopropylidengruppe avspaltes ved behandling med trifluoreddiksyre ved romtemperatur.

De ved anvendelse av en isopropylidenbeskyttelsesgruppe beholdte mellomprodukter 5'-deoksy-2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin og 5'-deoksy-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin er nye forbindelser.

5'-deoksy-5-fluorcytidin og 5'-deoksy-5-fluoruridin samt deres fysiologisk fordragelig syreaddisjonssalter virker mot Ehrlich Karzinom og Sarkom 180 hos mus innenfor et bredt doseringsområde oralt og parenteralt. Disse forbindelsene er derfor verdifulle antitumormidler og kan anvendes som legemidler i form av farmasøytiske preparater med direkte eller retardert frigivning av virksom substans i blanding med for enteral (f.eks.oral) eller parenteral applikasjon egnede, ikke toksiske, inerte, faste eller flytende bæremidler som f.eks. vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, polyalkylen-glykoler, vaseliner osv. De farmasøytiske preparatene kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorer, kapsler eller i flytende form, f.eks. som løsninger,

145307

4

suspensjoner eller emulsjoner. De er eventuelt sterilisert og henholdsvis eller inneholder videre hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, midler for smaksforbedring, salter for endring av det osmotiske trykk eller puffersubstanser. Fremstillingen av de farmasøytiske preparater kan skje på enhver åpenbar måte for fagmannen.

Antitumorforsøk:

For administrering til dyr ble forbindelsene oppløst i vann.

Sarkom 180-forsøk:

18 - 20 g tunge albinomus ble implatert med hjelp av Trokar små tumorstykker (20 - 30 mg) subkutan i høyre bekkenområde. Tumorfragmentene ble tatt fra giveren som 7 - 10 dager forut hadde implanterte faste, subkutane tumorer. Behandlingen ble begynt på implantasjonsdagen forsatte en gang daglig i 8 dager. Dyrene ble avlivet 8 dager etter implantasjonen og tumorene skåret ut og veiet. Forholdet av gjennomsnittsvekten av tumorene til den ubehandlede kontrollgruppen (C) til gjennomsnittsvekten av tumorene til den behandlede gruppe (T) ble beregnet. Hemningen av tumorveksten i % ble angitt som  $(C - T) \cdot 100/C$ . En forbindelse ble ansett som aktiv ved en bestemt dose når hemningen i % var  $\geq 50$ .

Ehrlich Karzinom-forsøk:

Den faste form av denne tumor ble erholdt ved subkutan implantasjon av 0,5 ml av en celleduspensjon av en ascitisk tumor fortynnet med koksaltløsning til 1 - 10. Som giver tjente en 18 - 20 g tung albinomus som 7 - 10 dager forut var implantert med en tumor. Behandlingen og vurderingen av resultatene fant sted på den ovenfor angitte måte.

De resultater som oppnås med forbindelsene ifølge oppfinnelsen samt to forbindelser ifølge teknikkens stand er sammenstilt i tabellene 1 og 2.

TABELL 1: Virkning av pyrimidinnukleosider mot Sarkom 180 hos mus

Dose x 8 (mg pr. kg)	5'-deoksy-5-fluorcytidin			5'-deoksy-5-fluoruridin		
	Under- søkte dyr	Over- levende	Hemming (%)	Under- søkte dyr	Over- levende	Hemming (%)
400 i.p.	16	14	95			
200	16	14	93	16	15	88
100	16	16	86	16	16	88
50	16	15	72	16	15	89
25	16	16	64	16	14	67
12,5	8	8	37	8	7	43
400 o.p.	16	16	92	16	15	90
200	16	13	82	16	15	90
100	16	14	76	16	16	83
50	16	16	65	16	16	80
25	16	15	76	16	16	75
12,5	24	23	62	16	16	73
6,25	8	7	26	15	15	68
3,12				16	16	51
1,56				8	8	30

145307

6

TABELL II: Virkning av pyrimidinnukleosider mot Ehrlich  
Karzinom hos mus

Forbindelse	Dose x 8 (mg pr. kg)	Undersøkte dyr	Over- levende	Hemming (%)	
5'-deoksy-5-fluor cytidin	400 i.p.	15	14	91	
	200	24	23	72	
	100	16	16	65	
	50	24	23	57	
	25	15	15	45	
	800 p.o.	8	8	99	
	400	16	16	95	
	200	24	24	80	
	100	24	24	71	
	50	16	16	58	
	25	16	16	37	
	5'-deoksy-5-fluor- uridin	400 i.p.	16	14	98
		200	24	22	86
		100	24	20	71
50		24	23	59	
25		24	22	43	
800 p.o.		8	8	99	
400		16	16	98	
200		16	16	90	
100		15	15	70	
50		8	8	56	
25		8	8	27	
5'-deoksyuridin		200 i.p.	8	8	9
		100	8	8	41
2',5'-dioksy-5- fluoruridin		400 i.p.	16	14	81
	200	16	14	68	
	100	16	16	37	
	200 p.o.	8	8	34	

Videre kan det oppnådde tekniske fremskritt vises ved sammenlig-  
ning av de terapeutiske kvosienter Q av 2,2'-anhydro-1 $\beta$ -D-  
arabinofuranosyl-5-fluorcytosin (AAFC) og 5'-deoksy-5-fluor-  
urin (DFU).

Q er definert som kvosienten til den dose som fremkaller en  
middels leukopeni (2000 - 3000 leukocyter pr.  $\mu$ l) og den

dose ved hvilken en terapeutisk index på C/T = 3,0 oppnås hos Crocker-Sarkom S-180.

$$Q = \frac{D_{\text{Leuc 2000 - 3000}}}{D_{\text{C/T 3.0}}}$$

$$Q_{\text{AAFC p.o.}} = \frac{800}{400} = 2.0$$

$$Q_{\text{AAFC i.p.}} = \frac{500}{200} = 2.5$$

$$Q_{\text{DFU p.o.}} = \frac{500}{50} = 10.0$$

$$Q_{\text{DFU i.p.}} = \frac{800}{50} = 16.0$$



145307

8

#### EKSEMPEL 1

En suspensjon av 5-fluorcytidin (92 g) og p-toluensulfon-syre-monohydrat (80 g) i aceton (1 500 ml) og 2,2-dimetoksypropan (200 ml) ble rørt 2 timer ved romtemperatur. Det ble tilsatt overskudd av fast natriumbikarbonat og rørt inntil nøytralisasjonen av syren. Den faste resten ble frafiltrert og vasket med aceton mens filtratet og vaskeløsningen ble inndampet til tørrhet. Resten ble behandlet med varmt etylacetat (700 ml) og begynte langsomt å krystallisere. Etter oppbevaring natten over ble den faste resten vasket med etylacetat og tørket i vakuum. Utbyttet: 99,5 g (94%) 2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin. En prøve ble omkrystallisert fra metanol/etylacetat, smeltepunkt 182 - 184°C.

En løsning av 2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin (32 g) og metyltrifenoksy-fosfoniumjodid (MTPI, 60 g) i dimetylformamid (DMF, 300 ml, tørt) ble holdt 1 1/2 time ved romtemperatur. Så ble metanol (100 ml) tilsatt og etter 30 minutter ble inndampet til oljeaktig konsistens og fordelt mellom etylacetat (700 ml) og vandig natriumtiosulfat (5%, 700 ml). Etylacetatskiktet ble vasket en gang med vandig tiosulfat (700 ml) og to ganger med vann (700 ml) og inndampet til en olje som ble oppløst i varm etylacetat (400 ml). Den varme løsningen ble tilsatt heksan til begynnende krystallisasjon. Etter oppbevaring ved 0°C ble det krystallinske bunnfallet vasket med heksan og tørket i vakuum. Etter opparbeiding av moderluten beholdtes tilsammen 30,1 g (69%) 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin, smeltepunkt 192 - 194°C.

En løsning av 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin (48 g) i metanol (500 ml) og trietylamin (20 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og under normaltrykk 30 minutter i nærvær av palladium på karbon (5%, 25 g) under stadig røring. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering over Celite <sup>(R)</sup>, filtratet inndampet til tørrhet og behandlet med etylacetat (200 ml). Man lot stå natten over, filtrerte krystallene fra, inndampet filtratet til ca. 100 ml og lot

igjen en gang stå natten over. De på nytt anvendte krystaller ble frafiltrert og filtratet inndampet under redusert trykk til tørrhet. Det erholdtes 31 g (93%) 5'-deoksy-2',3'-O-isopropyliden-5-fluor-cytidin i form av et skum. Dette materialet ble karakterisert ved dannelsen av et krystallinsk pikratsalt, smeltepunkt 168 - 170°C.

5'-deoksy-2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin (31 g) ble behandlet 40 minutter med 90% trifluoreddiksyre (200 ml). Løsningen ble inndampet til tørrhet, resten flere ganger inndampet med etanol for å fjerne vann og trifluoreddiksyre og til slutt løst i etylacetat (400 ml). Med trietylamin ble gjort alkalisk, hvorpå krystallisasjonen begynte etter noen minutter. Etter oppbevaring natten over ble krystallene vasket med etylacetat og tørket i vakuum. Det erholdtes 14 g (49%) 5'-deoksy-5-fluorcytidin. Ytterligere materiale ble erholdt ved kromatografi av moderluten på en kiselgelsøyle (600 g) og eluering med etylacetat (4 l) samt etylacetat/metanol (5:1, v/v 4 l). Fraksjonene som kom på tale ble inndampet til tørrhet og satt på en søyle med Dowex 50 <sup>®</sup> (H<sup>+</sup>-form, 2,3 x 60 cm). Denne ble så vasket med vann og til slutt med ammoniakk (1N). De ammoniakalske fraksjonene ble inndampet til tørrhet og resten omkrystallisert fra metanol. På denne måten erholdtes ytterligere 6,7 g 5'-deoksy-5-fluorcytidin. Totalutbyttet: 20,7 g (78%), smeltepunkt 209 - 211°C.

#### EKSEMPEL 2

5'-deoksy-5'-jod-5-fluorcytidin (1,5 g) i metanol (30 ml) og trietylamin (1 ml) ble hydrogenert 90 minutter ved romtemperatur og under normaltrykk i nærvær av palladium på karbon (0,75 g, 10%) under stadig røring. Katalysatoren ble adskilt ved filtrering, vasket med metanol, filtratet inndampet til tørrhet og oppløst i vann (100 ml). Den vandige løsningen ble satt på en søyle med en Dowex 50 <sup>®</sup> (H<sup>+</sup>-form, 2,3 x 30 cm).

145307

10

Dernest ble det eluert med vann ( 1 l) og så med vandig ammoniumhydroksyd (2N, 2 l). Det ammoniakalske eluatet ble inndampet til tørrhet, resten tatt opp to ganger med 200 ml etanol og inndampet og endelig krystallisert fra etanol. Det erholdtes 0,685 g (69%) 5'-deoksy-5-fluorcytidin, smeltepunkt 207 - 208°C. Utgangsmaterialet ble fremstilt på de to følgende måter:

a) fra 5-fluorcytidin

En løsning av 5-fluorcytidin (2,61 g) i DMF (50 ml) ble behandlet med (MTPI) (5,42 g) 5 timer ved romtemperatur. Da ennå utgangsmaterialet kunne påvises i reaksjonsblandingen ved tynnskiktskromatografi ble igjen MTPI (5,42 g) tilsatt. Etter 90 minutter ble 10 ml metanol tilsatt og videre 15 minutter senere ble løsningen inndampet til oljeaktig konsistens. Resten ble løst i etylacetat/metanol (1:1, v/v, 30 ml) og satt på en kiselgelsøyle (600 g). Søylene ble eulert med etylacetat/metanol (10:1, v/v). Det ble oppsamlet fraksjoner på 20 ml. Fraksjonene 190 - 280 ble slått sammen, inndampet og den faste resten løst i vann (30 ml). Den vandige løsningen ble brakt på en Dowex 50 <sup>®</sup>-søyle H<sup>+</sup>-form, 2,3 x 40 cm). Deretter ble eluert med vann og så med 2N ammoniumhydroksydløsning. Eluatet ble inndampet til en krystallinsk masse på 200 mg (5,4%). Omkrystallisasjonen fra etanol ga rent materiale med et smeltepunkt på 187 - 189°C.

b) fra 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin

En løsning av 5'-deoksy-5'-jod-2'3'-O-isopropyliden-5-fluorcytidin (20 g) i trifluoreddiksyre/vann (9:1, v/v, 100 ml) ble holdt 70 minutter ved romtemperatur, så inndampet til tørrhet, inndampet to ganger med 200 ml etanol og endelig løst i etylacetat (200 ml). Det ble nøytralisert med trietylamin og etter henstand natten over ble det krystallinske bunnfall tørket. Utbytte: 16,8 g (93%).

## EKSEMPEL 3

En suspensjon av 5-fluoruridin (50 g) og p-toluensulfonsyre-monohydrat (39,3 g) i aceton (750 ml) og 2,2-dimetoksypropan (94 ml) ble rørt 50 minutter ved romtemperatur. Til den klare løsningen ble satt overskudd av fast natriumbi-karbonat og løsningen ble rørt så lenge til den reagerte nøytralt. Den faste resten ble fjernet ved filtrering, vakset med aceton og filtratet inndampet til tørrhet. Den faste resten ble omkrystallisert fra etylacetat (2 l) og ga 48 g (83%) 2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin, smeltepunkt 196 - 197°C.

En løsning av 2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin (46,4 g) i MDF (250 ml, tørt) ble behandlet med MTPI (86,7 g) og holdt 50 minutter ved romtemperatur. 30 minutter etter tilsetning av 200 ml etanol ble løsningen inndampet og den oljeaktige resten fordelt mellom etylacetat (1 l) og vandig natriumtiosulfat (5%, 1 l). Etylacetatskiktet ble vasket to ganger med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Den oljeaktige resten ble krystallisert fra etylacetat (350 ml). Man fikk 52,9 g (85%) 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin, smeltepunkt 202 - 203,5°C.

En løsning av 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin (24 g) i metanol (800 ml) og trietylamin (15 ml) ble hydrogenert 90 minutter ved romtemperatur og under normaltrykk samt under stadig røring i nærvær av palladium på karbon (12 g, 5%). Katalysatoren ble frafiltrert over Celite<sup>®</sup> og vasket med metanol, mens filtratet ble inndampet til tørrhet og resten behandlet i en time med 200 ml etylacetat. Det ble filtrert fra det krystallinske bunnfall, filtratet ble inndampet til halvparten, fikk stå natten over og ble igjen filtrert. Dette filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk og ga 5'-deoksy-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin [UV (CH<sub>3</sub>OH): λ maks 204 nm (ε 10 900) og 267 nm (ε 8 670). IR (KBr): 3 380, 3 200, 1 710, 1 670 cm<sup>-1</sup>], som ble behandlet en time med

145307

12

vandig trifluoreddiksyre (90%, 200 ml). Produktet ble inndampet til tørrhet, inndampet for fjerning av vann og trifluoreddiksyre flere ganger med etanol og krystallisert fra etylacetat. Man fikk 11,35 g 5'-deoksy-5-fluoruridin, smeltepunkt 189 - 190°C.

#### EKSEMPEL 4

En løsning av 5'-deoksy-5'-jod-5-fluoruridin (291 mg) i metanol (10 ml) og trietylamin (0,5 ml) ble hydrogenert i 1/2 time ved romtemperatur og under normalt trykk i nærvær av palladium på karbon (5%, 145 mg). Katalysatoren ble frafiltrert, filtratet ble brakt til tørrhet og oppløst i en liten mengde varmt etylacetat. Under avkjølingen utkrystalliserte trietylammoniumjodid som ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble inndampet til tørrhet og omkrystallisert fra etanol. Det beholdtes 130 mg (68%) 5'-deoksy-5-fluoruridin.

Utgangsmaterialet ble beholdt etter de to følgende metoder:

#### a) fra 5-fluoruridin

En løsning av 5-fluoruridin (2,62 g) i MDF (50 ml) ble behandlet i 3/4 time ved romtemperatur med MTPI (5,42 g). 30 minutter etter tilsetning av 10 ml metanol ble løsningen inndampet til en olje, oppløst i etylacetat (30 ml) og brakt på en kiselgelsøyle (500 g). Søylene ble eluert med etylacetat hvorved fraksjoner på 20 ml ble oppsamlet. Fraksjonen 61-130 ble slått sammen, inndampet til tørrhet og oppløst i varm etylacetat (50 ml). Etter tilsetning av heksan (10 ml) ble et krystallinsk materiale beholdt. Man lot stå natten over ved romtemperatur, vasket det krystalliske bunnfallet med heksan og tørket under redusert trykk. Etter opparbeiding av moderlutene beholdtes tilsammen 1,13 g (30%) 5'-deoksy-5'-jod-5-fluoruridin, smeltepunkt 174,5 - 175,5°C.

b) fra 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoridin

4 g 5'-deoksy-5'-jod-2',3'-O-isopropyliden-5-fluoruridin ble behandlet 15 minutter ved romtemperatur med trifluoreddiksyre/vann (9:1, v/v, 30 ml). Løsningen ble inndampet til tørrhet, inndampet to ganger med 100 ml etanol og resten omkrystallisert fra etylacetat. Utbytte: 1,865 g (88%).

## P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktivt 5'-deoksy-5-fluor-cytidin henholdsvis 5'-deoksy-fluoruridin samt av deres fysiologisk fordragelige syreaddisjonssalter k a r a k t e r i s e r t v e d at man hydrolytisk avspalter 2',3'-O-beskyttelsesgruppen fra i 2',3'-stilling ketalisert 5'-deoksy-5-fluorcytidin eller 5'-deoksy-5-fluoruridin eller resuserer 5'-deoksy-5'-halogen-5-fluoruridin i 5'-stillingen og om ønsket omsetter det erholdte 5'-deoksy-5-fluorcytidin henholdsvis 5'-deoksy-5-fluoruridin med en fysiologisk fordragelig syre.