

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

# 177104

Bejelentés napja: 1977. XII. 16. (HO-2030)

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:  
1976. XII. 20. (752.510)

Közzététel napja: 1981. I. 28.

Megjelent: 1982. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:  
C 07 H 19/06

Feltaláló:

Cook Alan Frederick vegyész Cedar Grove, N.J.  
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

F. Hoffmann-la Roche et Co.  
Aktiengesellschaft Bazel, Svájc

## Eljárás 5'-dezoxi-5-fluor-citidin és -uridin előállítására

1

Találmányunk tumorelleses szerként felhasználható új pirimidin-nukleozidok előállítására vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebbről eljárás az új 5'-dezoxi-5-fluor-citidin és 5'-dezoxi-5-fluor-uridin és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik, valamint az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű 5'-dezoxi-5-fluor-citidin és 5'-dezoxi-5-fluor-uridin (mely képletben P jelentése az (A) vagy (B) képletű csoport) és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű (mely képletben R jelentése izopropilidén-csoport és P a fenti jelentésű) vegyületet hidrolizálunk; vagy

b) valamely (III) általános képletű 5'-dezoxi-5'-halogén-5-fluor-citidint vagy 5'-dezoxi-5'-halogén-5-fluor-uridint (mely képletben X jelentése halogénatom és P a fenti jelentésű) iners szerves oldószerben katalitikusan hidrogénezünk vagy egy komplex fémhidriddel redukálunk,

és kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet (mely képletben P jelentése a fent megadott) gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóit képező savval reagáltatjuk.

A „gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sók” kifejezésen az 5'-dezoxi-5-fluor-citidin és 5'-dezoxi-5-fluor-uridin szervesen vagy szerves savakkal

2

képezett, gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóit értjük (pl. hidrokloridok, hidrobromidok, foszfátok, szulfátok, nitrátok; illetve acetátok, formiátok, maleátok, fumarátok vagy benzoátok).

Eljárásunk a) változata szerint a nukleozid 2',3'-helyzetű izopropilidén-csoportját önmagában ismert módon hidrolitikus úton hasítjuk le. Így pl. az izopropilidén-csoportot trifluoecetsavval szobahőmérsékleten történő kezeléssel hasítjuk le.

Eljárásunk b) változata szerint a (III) általános képletű 5'-halogén-vegyületet poláros protikus oldószerben végrehajtott katalitikus hidrogénezéssel könnyen a megfelelő 5'-dezoxi-vegyületté alakíthatjuk. A hidrogénezést előnyösen alkanolos (pl. metanolos) közegben, nemesfém-katalizátor (pl. adott esetben hordozóra felvitt palládium, pl. szénre vagy bárium-szulfátra felvitt palládium) vagy nikkel jelenlétében végezzük el. A hidrogénezést 0–60°C-os hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten és 1–5 atm. nyomáson – előnyösen atmoszférikus nyomáson – végezzük el. A reakciót szerves bázis (előnyösen valamely kis szénatomszámú trialkilamin, pl. trietilamin) jelenlétében végezzük el.

Az 5'-halogén-vegyületeknek a megfelelő 5'-dezoxi-vegyületekké történő átalakítását továbbá komplex fémhidridekkel is elvégezhetjük. E célra pl. tributilónhidridet, nátriumcianobórhidridet vagy lítium-trietilbórhidridet alkalmazhatunk. A redukciót 0–100°C-os hőmérsékleten, az ilyen típusú

redukcionál szokásos iners oldószerekben hajthatjuk végre.

A kiindulási anyagokat a következőképpen állíthatjuk elő: Az 5-fluor-citidint, illetve 5-fluor-uridint önmagában ismert módon alakíthatjuk a megfelelő 2',3'-ketállá. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a fluor-nukleozidot szerves szulfonsav (pl. p-toluolszulfonsav) jelenlétében, megfelelő szerves oldószerekben (előnyösen valamely ketonban, pl. acetonban) kb. 0°C és kb. 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten valamely ketálcépző-szerrel (pl. 2,2-dimetoxi-propánnal) hozzuk reakcióba.

Az 5'-halogénezéshez kiindulási anyagként a szabad 5-fluor-citidint, illetve 5-fluor-uridint, vagy — előnyösen — 2',3'-ketáljaikat alkalmazhatjuk. Az 5'-helyzetbe előnyösen bróm- vagy jódatomot vihetünk be. A jód bevitelét pl. valamely jódozószerekkel (pl. metil-trifenoxi-foszóniumjodid — MTPI) poláros aprotikus szerves oldószerekben (pl. dimetilformamid), 0–100°C-on, előnyösen szobahőmérsékleten történő reagáltatással hajthatjuk végre. A brómot valamely brómozószerekkel (pl. trifenilfoszfín-széntetabromid elegy), poláros aprotikus oldószerekben (pl. dimetilformamid) 10–100°C-os hőmérsékleten történő reagáltatással vihetjük be.

Az 5'-deoxi-5-fluor-citidin és 5'-deoxi-5-fluor-uridin és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik Ehrlich karcinoma és Sarkoma 180 ellen egészen orális és parenterális adagolás mellett széles dózistartományban hatékonyan bizonyultak. A találmányunk tárgyát képező eljárással előállítható vegyületek értékes tumorelleses szerek és a gyógyászatban azonnali vagy késleltetett hatóanyagleadású készítmények alakjában alkalmazhatók. A készítmények a hatóanyagon kívül iners, enterális (pl. orális), vagy parenterális adagolásra alkalmas, nem-toxikus, szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat (pl. víz, zselatin, gumi arabikum, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, polialkilénglikolok, vazelin stb.) tartalmaznak. A gyógyászati készítményeket szilárd (pl. tableta, draszté, kúp, kapszula), vagy folyékony (pl. oldat, szuszpenzió vagy emulzió) alakban formulázhatjuk. A készítmények adott esetben sterilizelhetők, illetve további segédanyagokat (pl. konzervá-

ló-, nedvesítő-, stabilizáló-, emulgeáló-szerek, az ozmózisnyomás változását előidéző sók vagy pufferek) tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel történik.

A tumorelleses hatást az alábbi tesztekkel határozzuk meg:

A teszt-vegyületet az állatoknak való beadás előtt vízben oldjuk.

#### Sarkoma 180 teszt

18–20 g súlyú albinoegerek jobb lágyéktájába trokár segítségével kis tumordarabkákat (20–30 mg) ültetünk. A tumordarabkákat olyan donorokból vesszük, melyekbe 7–10 nappal korábban szubkután úton szilárd tumorokat ültettünk. A kezelést az átültetés napján kezdjük meg és 8 napon át naponta egyszer végezzük el. Az állatokat az implantálás után 8 nappal leöljük, a tumorokat kivágjuk és lemérjük. A kezeletlen kontroll-csoport (C) tumorjainak átlagsúlyát összehasonlítjuk a kezelt csoport (T) tumorjainak átlagsúlyával. A tumorgátlás %-os értékét az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki:

$$\% \text{-os tumorgátlás} = \frac{C - T}{C} \cdot 100$$

Azokat a teszt-vegyületeket tekintjük aktívnak, melyek esetében a %-os tumorgátlás  $\geq 50\%$ .

#### Ehrlich karcinoma teszt

E tumor szilárd formáját oly módon nyerjük, hogy egy aszcitikus tumor sejtuszuspenziójának konyhasó-oldattal 1-10-szeresre hígított szuszpenzióját (0,5 ml) szubkután úton implantáljuk. A donorként alkalmazott 18–20 g súlyú albinoegérbe 7–10 nappal korábban ültettük be a tumort. A kezelést és az eredmények értékelését az előző teszt-nél megadott módon végezzük el.

Az I. táblázatban a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek hatékonyságát igazoljuk, míg a II. táblázatban új vegyületeink tumorelleses hatását két ismert tumorelleses szer aktivitásával hasonlítjuk össze.

### I. táblázat

#### Pirimidin-nukleozidok hatása Sarkoma 180 ellen egészen

Dózis x 8 (mg/kg)	5'-deoxi-5-fluor-citidin			5'-deoxi-5-fluor-uridin		
	Kísérleti állatok száma	Túlélő állatok száma	Gátlás %	Kísérleti állatok száma	Túlélő állatok száma	Gátlás %
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

I. táblázat folytatása

Dózis x 8 (mg/kg)	5'-dezoxi-5-fluor-citidin			5'-dezoxi-5-fluor-uridin		
	Kísérleti állatok száma	Túlélő állatok száma	Gátlás %	Kísérleti állatok száma	Túlélő állatok száma	Gátlás %
400 p.o.	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

II. táblázat

Pirimidin-nukleozidok hatása Ehrlich karcinoma ellen egéren

Teszt-vegyület	Dózis x 8 (mg/kg)	Kísérleti állatok száma	Túlélő állatok száma	Gátlás %	
5'-dezoxi-5-fluor-citidin	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'-dezoxi-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'-dezoxi-uridin		200 i.p.	8	8	9
		100	8	8	41
2',5'-didezoxi-5-fluor-uridin	400 i.p.	16	14	81	
	200	16	14	68	
	100	16	16	37	
	200 p.o.	8	8	34	

Eljárásunk további részleteit a példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

### 1. példa

92 g 5-fluor-citidin és 80 g p-toluolszulfonsav-monohidrát 1500 ml acetonnal és 200 ml 2,2-dimetoxi-propánnal képezett szuszpenzióját szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután fölös mennyiségű szilárd nátriumhidrogénkarbonátot adunk hozzá és a sav semlegesítéséig keverjük. A szilárd maradékot leszűrjük és acetonnal mossuk, majd a szűrletet és a mosófolyadékot szárazra pároljuk. A maradékot 700 ml forró etilacetáttal kezeljük. A kristályosodás lassan megindul. A kristályos elegyet egy éjjelen át állni hagyjuk, a kiváló terméket szűrjük, etilacetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. 99,5 g (94%) 2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidint kapunk. A termék mintája metanol-etilacetát elegyből történő átkristályosítás után 182–184 °C-on olvad.

32 g 2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidin és 60 g metil-trifenoxi-foszfóniumjodid 300 ml vízmentes dimetilformamiddal képezett oldatát 1,5 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyhez 100 ml metanolt adunk, majd 30 perc múlva olajos konzisztencia eléréséig bepároljuk és az olajos maradékot 700 ml etilacetát és 700 ml 5%-os vizes nátriumtioszulfát-oldat között megosztjuk. Az etilacetátos réteget egyszer 700 ml vizes tioszulfát-oldattal és kétszer 700 ml vízzel mossuk, majd bepároljuk és a visszamaradó olajat 400 ml forró etilacetátban oldjuk. A forró oldathoz kezdődő kristályosodásig hexánt adunk. Az oldatot 0 °C-on állni hagyjuk, majd a kiváló kristályos csapadékot szűrjük, hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk. Az anyalúg feldolgozása után összesen 30,1 g (69%) 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidint kapunk. Op.: 192–194 °C.

48 g 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidin, 500 ml metanol és 20 ml trietilamin oldatát szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 25 g 5%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében állandó keverés közben 30 percen át hidrogénez-zük. A katalizátort Celiten<sup>R</sup> való átszűréssel eltávolítjuk, majd a szűrletet szárazra pároljuk és 200 ml etilacetáttal kezeljük. Egy éjjelen át állni hagyjuk, majd a kristályokat leszűrjük, a szűrletet kb. 100 ml-re bepároljuk és ismét egy éjjelen át állni hagyjuk. A képződő kristályokat leszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Habszerű anyag alakjában 31 g (93%) 5'-deoxi-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidint kapunk. A fenti terméket kristályos pikrát-sója alakjában azonosítjuk (op.: 168–170 °C).

31 g 5'-deoxi-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidint 40 percen át 200 ml 90%-os trifluorecetsavval kezelünk. Az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot a víz és trifluorecetsav eltávolítása céljából

etanollal többször bepároljuk, majd 400 ml etilacetátban oldjuk. Az oldatot trietilaminnal meglúgosítjuk; a kristályosodás néhány perc alatt megkezdődik; a elegyet egy éjjelen át állni hagyjuk, a kiváló kristályokat szűrjük, etilacetáttal mossuk, és vákuumban szárítjuk. 14 g (49%) 5'-deoxi-5-fluor-citidint kapunk. További anyagmennyiséghez oly módon jutunk, hogy az anyalúgot kovasav-gél-oszlopon (600 g) kromatografáljuk és 4 liter etilacetáttal, majd 4 liter 5:1 arányú etilacetát-metanol eleggyel eluáljuk. A célvegyületet tartalmazó frakciókat szárazra pároljuk és Dowex 50<sup>R</sup> oszlopra (H<sup>+</sup>-forma; 2,3 · 60 cm) visszük fel. Az oszlopot vízzel, majd 1 n ammóniával mossuk. Az ammóniás frakciókat szárazra pároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Ily módon további 6,7 g 5'-deoxi-5-fluor-citidint kapunk. Összkitermelés: 20,7 g (78%). Op.: 209–211 °C.

### 2. példa

1,5 g 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-citidin, 30 ml metanol és 1 ml trietilamin oldatát szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 0,75 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 90 percen át hidrogénez-zük. A katalizátort leszűrjük, metanollal mossuk, a szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot 100 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot Dowex 50<sup>R</sup> oszlopra (H<sup>+</sup>-forma, 2,3 x 30 cm) visszük fel. Az oszlopot előbb 1 liter vízzel, majd 2 liter 2 n vizes ammóniumhidroxid-oldattal eluáljuk. Az ammóniás eluátumot szárazra pároljuk, a maradékot 200 ml etanolban kétszer felvesszük, bepároljuk, majd etanolból átkristályosítjuk, 0,685 g (69%) 5'-deoxi-5-fluor-citidint kapunk. Op.: 207–208 °C.

A kiindulási anyagot az alábbi két eljárással állíthatjuk elő:

#### a) 5-fluor-citidinből

2,61 g 5-fluor-citidin és 50 ml dimetilformamid oldatához 5,42 g metil-trifenoxi-foszfóniumjodidot adunk és szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Minthogy a reakcióelegyben vékonyrétegekromatográfiás úton még kiindulási anyag mutatható ki, további 5,42 g metil-trifenoxi-foszfóniumjodidot adunk hozzá. A reakcióelegyhez 90 perc múlva 10 ml metanolt adunk, majd újabb 15 perc elteltével az oldatot olajos konzisztencia eléréséig bepároljuk. A maradékot 30 ml 1:1 térfogatarányú etilacetát-metanol elegyben oldjuk és kovasav-gél-oszlopra (600 g) felvisszük. Az oszlopot 10:1 térfogatarányú etilacetát-metanol eleggyel eluáljuk. 20 ml-es frakciókat gyűjtünk össze. A 190–280 sz. frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a szilárd maradékot 30 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot Dowex 50<sup>R</sup> oszlopra felvisszük (H<sup>+</sup>-forma, 2,3 x 40 cm). Az oszlopot előbb vízzel, majd 2 n ammóniumhidroxid-oldattal eluáljuk. Az eluátumot bepároljuk. A kristályos massa (200 mg; 5,4%) etanolos átkristályosítása után 187–189 °C-on olvadó terméket kapunk.

b) 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-izopropilidén-5-fluor-citidinből

20 g 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidin és 100 ml 9 : 1 térfogatarányú trifluorecetsav-víz elegy oldatát 70 percen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 200–200 ml etanollal kétszer bepároljuk, végül 200 ml etilacetátban oldjuk. Az oldatot trietilaminnal semlegesítjük, majd egy éjjelen át állni hagyjuk. A kiváló kristályos anyagot szűrjük és szárítjuk. 16,8 g (93%) 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-citidint kapunk.

3. példa

50 g 5-fluor-uridin és 39,3 g p-toluolszulfonsav-monohidrát 750 ml acetonnal és 94 ml 2,2-dimetoxi-propánnal képezett szuszpenzióját szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük. Az átlátszó oldathoz fölös mennyiségű szilárd nátriumhidrogénkarbonátot adunk és a reakcióelegyet addig keverjük, míg pH-ja semleges értéket mutat. A szilárd maradékot szűrővel eltávolítjuk, acetonnal mossuk és a szűrletet szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 2 liter etilacetátból átkristályosítjuk. 48 g (83%) 2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridint kapunk. Op.: 196–197 °C.

46,4 g 2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridin és 250 ml vízmentes dimetilformamid oldatához 86,7 g metil-trifenoxi-foszfóniumjodidot adunk és a reakcióelegyet 50 percen át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután 200 ml etanolt adunk hozzá, az oldatot 30 perc múlva bepároljuk és az olajos maradékot 1 liter etilacetát és 1 liter 5%-os nátriumtiosulfát-oldat között megosztjuk. Az etilacetátos réteget kétszer 1 liter vízzel mossuk, vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 350 ml etilacetátból kristályosítjuk. 52,9 g (85%) 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridint kapunk. Op.: 202–203,5 °C.

24 g 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridin, 800 ml metanol és 15 ml trietilamin oldatát szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 12, g 5%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében állandó keverés közben 90 percen át hidrogénezzük. A katalizátort Celite<sup>R</sup>-en leszűrjük, metanollal mossuk és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 1 órán át 200 ml etilacetáttal kezeljük, majd a kiváló kristályos csapadékot szűrjük és a szűrletet térfogatának kb. felére bepároljuk, egy éjjelen át állni hagyjuk és újra leszűrjük. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Ily módon 5'-deoxi-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridint kapunk [UV (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> 204 nm (ε 10900) és 267 nm (ε 8670); IR (KBr): 3380, 3200, 1710, 1670 cm<sup>-1</sup>].

A fenti terméket 200 ml 90%-os vizes trifluorecetsavval 1 órán át kezeljük, majd a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot a víz és trifluorecetsav eltávolítása céljából etanollal többször bepároljuk, végül etilacetátból kristályosítjuk. 11,35 g 5'-deoxi-5-fluor-uridint kapunk. Op.: 189–190 °C.

4. példa

291 mg 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-uridin, 10 ml metanol és 0,5 ml trietilamin oldatát szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 145 mg 5%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot minimális mennyiségű forró etilacetátban oldjuk. A lehűléskor kiváló trietilammóniumjodidot leszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk, majd a maradékot etanolból átkristályosítjuk. 130 mg (68%) 5'-deoxi-5-fluor-uridint kapunk.

15 A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 5-fluor-uridinből

20 2,62 g 5-fluor-uridin és 50 ml dimetilformamid oldatához 5,42 g metil-trifenoxi-foszfóniumjodidot adunk, majd a reakcióelegyet 105 percen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyhez 10 ml metanolt adunk, majd 30 perc elteltével bepároljuk. A visszamaradó olajat 30 ml etilacetátban oldjuk és kovasavgé-loszlopra (500 g) visszük fel. Az oszlopot etilacetáttal eluáljuk; 20 ml-es frakciókat gyűjtünk össze. A 61–130 sz. frakciót összegyűjtjük, szárazra pároljuk és 50 ml forró etilacetátban oldjuk. Ezután 10 ml hexánt adunk hozzá; kristályos anyag válik ki. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk, a kristályos csapadékot szűrjük, hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk. Az anyalúg feldolgozása után 25 összesen 1,13 g (30%) 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-uridint kapunk. Op.: 174,5–175,5 °C.

b) 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridinből

4 g 5'-deoxi-5'-jód-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridint szobahőmérsékleten 15 percen át 30 ml 9 : 1 térfogatarányú trifluorecetsav-víz eleggyel kezelünk. Az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot 45 100–100 ml etanollal kétszer bepároljuk, és a maradékot etilacetátból átkristályosítjuk. 1,865 g (88%) 5'-deoxi-5'-jód-fluor-uridint kapunk.

50 5. példa

509 mg 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-uridint 5 ml dimetilszulfoxidban oldunk és 252 mg nátriumbórid hidrid hozzáadása után 17 órán át 80 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, majd 25 ml 55 1%-os vizes ecetsavval elegyítjük és a gázfejlődés befejeződése után vízzel 50 ml-re töltjük fel.

Ezután grafitcszennel töltött oszlopon (245 ml) 60 kromatografáljuk és 600 ml 5 : 1 : 4 térfogatarányú metanol-tömény ammóniumhidroxid-víz eleggyel eluáljuk, majd kovasavgé-loszlopon (100 mg) kromatografáljuk és etilacetáttal eluáljuk. Hosszú fehér 188 °C-on olvadó tűkristályok alakjában 23%-os 65 kitermeléssel 5'-deoxi-5-fluor-uridint kapunk.

## 6. példa

735 mg 5'-dezoxi-5-fluor-citidint 3 ml vízben oldunk. Az oldathoz 3 ml 1 n vizes sósavat adunk, majd szárazra pároljuk, a maradékot kétszer 20 ml etanolban felvesszük és ismét szárazra pároljuk. Etanol és etilacetát elegyből történő átkristályosítás után 578 mg (68%) 5'-dezoxi-5-fluor-citidin-hidrokloridot kapunk. Op.: 159–160 °C.

## 7. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

	mg	mg
1. 5'-Dezoxi-5-fluor-citidin, vagy 5'-dezoxi-5-fluor-uridin	250	500
2. Mechanikusan kezelt keményítő	25	50
3. Előzselatinált keményítő	25	50
4. Kukoricakeményítő	25	50
5. Sztearinsav	2,5	2,5
6. Magnéziumsztearát	1,5	3,0
Összsúly	329,0	655,5

A tabletták készítése oly módon történik, hogy az 1–4. komponenst összekeverjük, vízzel granuláljuk, egy éjjelen át szárítjuk, majd megőröljük. Az őrleményhez az 5–6. komponenst tartalmazó premixet hozzáadjuk, majd 5 percen át alaposan átkeverjük és tablettákká préseljük.

## 8. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

	mg	mg
1. 5'-Dezoxi-5-fluor-citidin, vagy 5'-dezoxi-5-fluor-uridin	250	500
2. Polivinilpirrolidon	25	50
3. Mechanikusan kezelt keményítő	25	50
4. Kukoricakeményítő	25	50
5. Magnéziumsztearát	2,5	5,0
Összsúly:	327,5	655,0

A tablettákat oly módon készítjük el, hogy az 1., 3. és 4. komponenst megfelelő keverőberendezésben összekeverjük, a 2. komponenssel alkoholban granuláljuk, egy éjjelen át szárítjuk és megőröljük. A granulátumhoz hozzáadjuk a magnéziumsztearátot és a keverékből tablettákat préselünk.

## 9. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

	mg	mg
15 1. 5'-Dezoxi-5-fluor-citidin, vagy 5'-dezoxi-5-fluor-uridin	250	500
20 2. Kukoricakeményítő	50	50
3. Magnéziumsztearát	2	5
4. Talkum	10	20
25 Összsúly:	312	575

Az 1. és 2. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben összekeverjük, majd a 3. és 4. komponenst hozzáadjuk. Ezután 5 percen át alaposan összekeverjük és megfelelő berendezésben kapszulákba töltjük.

## 10. példa

a) 5 g 5'-dezoxi-5-fluor-citidint, vagy 5'-dezoxi-5-fluor-uridint 75 ml desztillált vízben oldunk. Az oldatot bakteriológiai szűrésnek vetjük alá, majd steril körülmények között 10 ampullába töltjük. Az ampullák tartalmát fagyasztva szárítjuk; minden ampulla 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

b) 500 mg tiszta kristályos 5'-dezoxi-5-fluor-citidint, vagy 5'-dezoxi-5-fluor-uridint ampullákba töltünk, az ampullák nyílását olvasztással lezárjuk és hővel sterilizzük.

Az ily módon előállított száraz ampullákból adagolás előtt vizes oldószerezrel (pl. injekciós célokra alkalmas víz, izotóniás nátriumklorid-oldat, vagy 5%-os dextróz-oldat) parenterális alkalmazásra alkalmas oldatot készítünk.

## Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás (I) általános képletű 5'-dezoxi-5-fluor-citidin és 5'-dezoxi-5-fluor-uridin (mely képletben P jelentése az (A) vagy (B) képletű csoport) és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű (mely képletben R jelentése izopropilidén-csoport és P a fenti jelentésű) vegyületet hidrolizálunk: , vagy

b) valamely (III) általános képletű 5'-deoxi-5'-halogén-5-fluor-citidint vagy 5'-deoxi-5'-halogén-5-fluor-uridint (mely képletben X jelentése halogénatom és P a fenti jelentésű) iners szerves oldószerben katalitikusan hidrogénezünk vagy egy komplex fémhidriddel redukálunk, és kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet (mely képletben P jelentése a fent megadott) gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós só képező savval reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont a) eljárásváltozata szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy 5'-deoxi-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-citidint vagy 5'-deoxi-2',3'-O-izopropilidén-5-fluor-uridint trifluorocetsavval hidrolizálunk.

3. Az 1. igénypont b) eljárásváltozata szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-citidint illetve 5'-deoxi-5'-jód-5-fluor-uridint redukálunk.

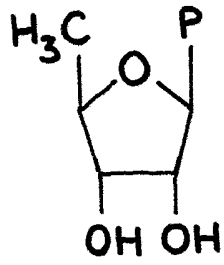
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás továbbfejlesztése tumorellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására azzal jellemezve, hogy 5'-deoxi-5-fluor-citidint, vagy 5'-deoxi-5-fluor-uridint, vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját, vagy 5'-deoxi-5-fluor-uridint, vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot iners, az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati felhasználásra alkalmas formában kikészítünk.

---

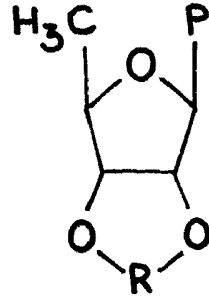
1 rajz

---

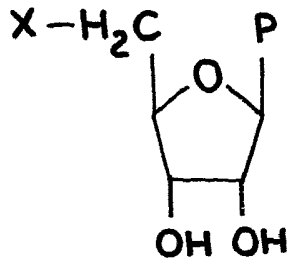
1/  
1



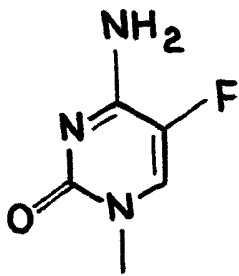
( I )



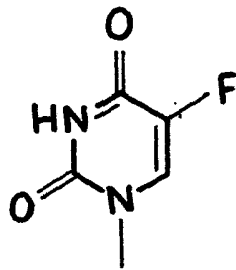
( II )



( III )



( A )



( B )