



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 21 829 T2 2005.10.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 104 415 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 21 829.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/18584**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 943 712.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/09494**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.10.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 327/04**

C07D 411/04, C07D 473/00, A61K 31/505

(30) Unionspriorität:

96214 P	12.08.1998	US
122841 P	04.03.1999	US

(73) Patentinhaber:

Gilead Sciences, Inc., Foster City, Calif., US;
Emory University, Atlanta, Ga., US

(74) Vertreter:

Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

PAINTER, R., George, Chapel Hill, US; LIOTTA, C.,
Dennis, McDonough, US; ALMOND, Merrick,
Apex, US; CLEARY, Darryl, Chapel Hill, US;
SORIA, Jose, Decatur, US; SZNAIDMAN, Marcos
Luis, Durham, US

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,3-OXATHIOLANNUKLEOSIDE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Anmeldung betrifft das Gebiet der Verfahren zur Herstellung von 1,3-Oxathiolannukleosiden und beansprucht die Priorität der US-Provisional-Anmeldungen Nr. 60/096,214, die am 12. August 1998 angemeldet worden ist, und Nr. 60/122,841, die am 3. März 1999 angemeldet worden ist.

[0002] Der Erfolg verschiedener synthetischer Nukleoside wie z.B. AZT, D4T, DDI und DDC bei der Hemmung der HIV-Replikation in vivo oder in vitro führte Forscher in den späten 1980ern zum Aufbau und zum Testen von Nukleosiden, bei denen das Kohlenstoffatom an der 3'-Position des Nukleosids durch ein Heteroatom ersetzt ist. Norbeck et al. haben beschrieben, dass (\pm)-1-[cis-(2,4)-2-(Hydroxymethyl)-4-dioxolanyl]thymidin (als (\pm)-Dioxolan-T bezeichnet) eine mäßige Aktivität gegen HIV aufweist (EC_{50} von 20 μ M in ATH8-Zellen) und für nicht infizierte Kontrollzellen bei einer Konzentration von 200 μ M nicht toxisch ist, vgl. Tetrahedron Letters 30 (46), 6246 (1989). Die europäische Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 337 713 und das US-Patent 5,041,449, deren Anmelder BioChem Pharma, Inc. ist, beschreiben racemische 2-substituierte, 4-substituierte-1,3-Dioxolane, die eine antivirale Aktivität zeigen. Die veröffentlichten PCT-Anmeldungen PCT US91/09124 und PCT US93/08044 beschreiben isolierte β -D-1,3-Dioxolanyl nukleoside für die Behandlung einer HIV-Infektion. Die WO 94/09793 beschreibt die Verwendung isolierter β -D-1,3-Dioxolanyl nukleoside zur Behandlung einer HBV-Infektion.

[0003] Die veröffentlichte PCT US95/11464 beschreibt, dass (-)-(2S,4S)-1-(2-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)cytosin zur Behandlung von Tumoren und anderen anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

[0004] Das US-Patent 5,047,407 und die europäische Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 0 382 526, deren Anmelder ebenfalls BioChem Pharma, Inc. ist, beschreiben, dass eine Anzahl racemischer 2-substituierter, 5-substituierter-1,3-Oxathiolannukleoside eine antivirale Aktivität aufweist und insbesondere, dass das racemische Gemisch von 2-Hydroxymethyl-5-(cytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan (das nachstehend als BCH-189 bezeichnet wird) etwa die gleiche Aktivität gegen HIV aufweist wie AZT, wobei die Toxizität geringer ist. Das (-)-Enantiomer von BCH-189 (US-Patent 5,539,116 (Liotta et al.)), das als 3TC bekannt ist, wird gegenwärtig zur Behandlung von HIV in Menschen in den Vereinigten Staaten verkauft, vgl. auch die EP 513 200 B1.

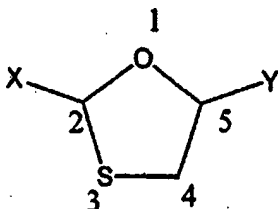
[0005] Es wurde auch beschrieben, dass cis-2-Hydroxymethyl-5-(5-fluorcytosin-1-yl)-1,3-oxathiolan („FTC“) eine starke HIV-Aktivität aufweist, vgl. Schinazi et al., „Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl]Cytosine“, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 1992, Seiten 2423-2431, vgl. auch die US-Patente 5,814,639; 5,914,331; 5,210,085; das US-Patent 5,204,466, die WO 91/11186 und die WO 92/14743.

[0006] Aufgrund der kommerziellen Bedeutung von 1,3-Oxathiolannukleosiden wurde in Patenten und in der wissenschaftlichen Literatur eine Anzahl von Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Während der Gestaltung des Verfahrens müssen drei Schlüsselaspekte der Synthese berücksichtigt werden. Als erstes muss das Reaktionsschema einen effizienten Weg zu der 1,3-Oxathiolanringstruktur bereitstellen, wobei sich Substituentengruppen vorzugsweise an der richtigen Stelle zur Verwendung in anschließenden Reaktionen befinden. Zweitens muss das Reaktionsschema ein effizientes Mittel zur Kondensation des 1,3-Oxathiolanrings mit einer zweckmäßig geschützten Base bereitstellen, bei der es sich im Fall von 3TC um Cytosin und im Fall von FTC um 5-Fluorcytosin handelt. Drittens muss die Reaktion stereoselektiv sein, d.h. sie muss das gewünschte Enantiomer bereitstellen. Die Substituenten an den chiralen Kohlenstoffatomen (die spezifizierte Purin- oder Pyrimidinbase (wird als C5-Substituent bezeichnet) und CH_2OH (wird als C2-Substituent bezeichnet)) der 1,3-Oxathiolannukleoside können bezüglich des Oxathiolanringssystems entweder cis (auf der gleichen Seite) oder trans (auf gegenüberliegenden Seiten) vorliegen. Sowohl das cis- als auch das trans-Racemat besteht aus einem Paar optischer Isomere. Somit weist jede Verbindung vier einzelne optische Isomere auf. Die vier optischen Isomere werden durch die folgenden Konfigurationen dargestellt (wenn der Oxathiolanrest derart in einer horizontalen Ebene orientiert wird, dass sich der -S- CH_2 -Rest auf der Rückseite befindet): (1) cis (wird auch als β bezeichnet), wobei sich beide Gruppen „oben“ befinden, bei der es sich um die natürlich vorkommende L-cis-Konfiguration handelt, (2) cis, wobei sich beide Gruppen „unten“ befinden, bei der es sich um die nicht natürlich vorkommende β -cis-Konfiguration handelt, (3) trans (wird auch als α -Konfiguration bezeichnet), wobei sich der C2-Substituent „oben“ und der C5-Substituent „unten“ befindet, und (4) trans, wobei sich der C2-Substituent „unten“ und der C5-Substituent „oben“ befindet. Die beiden cis-Enantiomere werden zusammen als racemisches Gemisch von β -Enantiomeren bezeichnet und die beiden trans-Enantiomere werden als racemisches Gemisch von α -Enantiomeren bezeichnet. Im Allgemeinen ist es Standard, dass das Paar der optischen racemischen cis-Isomere von dem Paar der optischen racemischen trans-Enantiomere getrennt

werden kann. Es ist eine viel schwierigere Herausforderung, die einzelnen Enantiomere der cis-Konfiguration zu trennen oder in einer anderen Weise zu erhalten. Für 3TC und FTC ist die gewünschte stereochemische Konfiguration das β -L-Isomer.

Wege zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings

[0007] Das Nummerierungsschema für den 1,3-Oxathiolanring ist nachstehend angegeben.



[0008] Kraus et al. („Synthesis of New 2,5-Disubstituted 1,3-Oxathiolanes. Intermediates in Nucleoside Chemistry“, *Synthesis*, Seiten 1046-1048 (1991)) beschreiben die Probleme, die mit der Reaktion eines Aldehyds, eines Glyoxylats oder von Glycolsäure mit Mercaptoessigsäure in Toluol in der Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zusammenhängen. Kraus beschreibt, dass ein Erfordernis für den Erfolg dieser Reaktion darin besteht, dass Glycolsäurederivate, die in der Hydratform vorliegen, durch azeotrope Entfernung von Wasser mit Toluol vor der Cyclokondensation in den freien Aldehyd umgewandelt werden müssen. Danach mussten zur Vervollständigung der Reduktion sowohl der funktionellen Lacton- als auch der Carbonsäuregruppen verschiedene katalytische reduzierende Reagenzien eingesetzt werden. Eine Reduktion mit Natriumborhydrid führte nicht zum Erfolg und ein Boran-Methylsulfid-Komplex (BMS) konnte nur die funktionelle Carbonsäuregruppe reduzieren. Bei einer Temperaturerhöhung oder wenn ein großer BMS-Überschuss verwendet wurde, fand eine Ringöffnung statt, die zu einem polymeren Material führte. Die Reduktion des 2-Carboxy-1,3-oxathiolan-5-ons mit Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid in Toluol ergab ein Produktgemisch. Tributylzinnhydrid führte zu keiner Reduktion. Wenn schließlich die Reduktion mit den geschützten Lactonen durchgeführt wurde, war es nicht möglich, die gewünschte Verbindung zu isolieren, und zwar ungeachtet der katalytischen reduzierenden Bedingungen.

[0009] Aufgrund dieser Schwierigkeiten haben Kraus et al. eine Reaktion vorgeschlagen, welche die Cyclokondensation wasserfreier Glyoxylate mit 2-Mercaptoacetaldehyddiethylacetal unter Rückfluss in Toluol zur Bildung von 5-Ethoxy-1,3-oxathiolan-Derivaten umfasste, die mit BMS unter Bildung des entsprechenden 2-Hydroxymethyl-1,3-oxathiolans in einer 50 %igen Ausbeute reduziert werden konnten, das nach der Benzoylierung ein Gemisch von cis- und trans-2-Benzoyloxymethyl-5-ethoxy-1,3-oxathiolan lieferte. Dieses Verfahren ist auch in dem US-Patent 5,047,407 beschrieben.

[0010] Das US-Patent 5,248,776 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen β -L-1,3-Oxathiolannukleosiden aus 1,6-Thioanhydro-L-gulose.

[0011] Das US-Patent 5,204,466 beschreibt einen Weg zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings über die Reaktion von Mercaptoessigsäure (Thioglycolsäure) mit einem Glycoaldehyd zur Bildung von 2-(R-Oxy)-methyl-5-oxo-1,3-oxathiolan.

[0012] Das US-Patent 5,466,806 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines 2-Hydroxymethyl-5-hydroxy-1,3-oxathiolans über die Reaktion des Dimers von Mercaptoacetaldehyd mit einer Verbindung der Formel $R_w\text{OCH}_2\text{CHO}$ unter neutralen oder basischen Bedingungen, wobei R_w eine Hydroxylschutzgruppe ist, vgl. auch McIntosh et al., „2-Mercaptoaldehyde dimers and 2,5-dihydrothiophenes from 1,2-oxathiolan-5-ones“, *Can. J. Chem.*, Band 61, 1872-1875 (1983).

[0013] Belleau et al. haben ein Verfahren zur Herstellung eines 1,3-Dioxolannukleosids über einen oxidativen Abbau von L-Ascorbinsäure beschrieben, vgl. Belleau et al., „Oxidative Degradation of L-ascorbic Acid Acetals to 2',3'-Dideoxy-3'-Oxaribofuranosides. Synthesis of Enantiomerically Pure 2',3'-Dideoxy-3'-Oxacytidine Stereoisomers as Potential Antiviral Agents“, *Tetrahedron Letters*, Band 33 (46), 6949-6952 (1992).

[0014] Das US-Patent 5,204,466 beschreibt die Herstellung eines 1,3-Oxathiolanrings über eine Ozonolyse eines Allylethers oder -esters der Formel $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OR}$, worin R eine Schutzgruppe ist, zur Bildung eines Glycoaldehyds der Formel OHCCCH_2OR , und Zugabe von Thioglycolsäure zu dem Glycoaldehyd zur Bildung eines Lactons der Formel 2-(R-Oxy)-methyl-5-oxo-1,3-oxathiolan.

[0015] Wege zur Kondensation des 1,3-Oxathiolans mit der geschützten Base Das US-Patent 5,204,466 beschreibt ein Verfahren zur Kondensation eines 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase unter Verwendung von Zinnchlorid als Lewissäure, das eine nahezu vollständige β -Stereo Selektivität bereitstellt, vgl. auch Choi et al., „In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues“, J. Am. Chem. Soc. 1991, 213, 9377-9379. Die Verwendung von Zinnchlorid führt zu unerwünschten Rückständen und Nebenprodukten während der Reaktion, die schwer zu entfernen sind.

[0016] Eine Anzahl von US-Patenten beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Oxathiolannucleosiden über die Kondensation eines 1,3-Oxathiolan-Zwischenprodukts, das an der 2-Position des Rings einen chiralen Ester aufweist, mit einer geschützten Base in der Gegenwart einer Lewissäure auf Siliziumbasis. Der Ester an der 2-Position muss dann zu der entsprechenden Hydroxylmethylgruppe reduziert werden, um das Endprodukt zu erzeugen, vgl. die US-Patente 5,663,320; 5,864,164; 5,693,787; 5,696,254; 5,744,596 und 5,756,706.

[0017] Das US-Patent 5,736,606 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorwiegend cis-2-Carbonsäure- oder -Thiocarbonsäure-1,3-oxathiolannucleosiden, welches das Kuppeln einer gewünschten, im Vorhinein silylierten Purin- oder Pyrimidinbase mit einem bicyclischen Zwischenprodukt in der Gegenwart einer Lewisäure umfasst.

[0018] Das US-Patent 5,272,151 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxolannucleosiden, welches das Umsetzen eines 2-O-geschützten, 5-O-acylierten 1,3-Dioxolans mit einer Sauerstoff- oder Stickstoff-geschützten Purin- oder Pyrimidinbase in der Gegenwart eines Titankatalysators umfasst.

[0019] Choi et al., „In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues“, J. Am. Chem. Soc. 1991, 213, 9377-9379, beschreiben, dass mit HgCl_2 , Et_2AlCl oder $\text{TiCl}_2(\text{O-isopropyl})_2$ keine Kupplung des 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase stattfindet (vgl. die Fußnote 2). Choi beschreibt auch, dass die Reaktion zwischen anomeren 1,3-Oxathiolanacetaten mit silyliertem Cytosin und nahezu jeder gebräuchlichen Lewissäure, die von Zinnchlorid verschieden ist, zur Bildung von nicht trennbaren Gemischen N-glycosylierter Anomere führt.

[0020] Das US-Patent 5,922,867 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Dioxolannucleosids, das die Glycosylierung einer Purin- oder Pyrimidinbase mit einem 2-geschützten Oxymethyl-4-halogen-1,3-dioxolan umfasst.

[0021] Wege zur Bereitstellung des 1,3-Oxathiolannucleosids in der gewünschten Stereokonfiguration Das US-Patent 5,728,575 beansprucht ein Verfahren zur Herstellung von 3TC und FTC über eine enzymatische Trennung des 5'-Acyl-geschützten racemischen Nucleosids unter Verwendung von Schweineleberesterase, Schweinepankreaslipase oder Subtilisin. Das US-Patent 5,539,116 beansprucht 3TC, das Produkt des Trennverfahrens gemäß dem '575-Patent.

[0022] Das US-Patent 5,827,727 (Liotta) beansprucht ein Verfahren zur Herstellung von 3TC und FTC über eine stereoselektive Deaminierung unter Verwendung von Cytidineaminase.

[0023] Das US-Patent 5,892,025 (Liotta et al.) beansprucht ein Verfahren zur Trennung der Kombination der Enantiomeren von cis-FTC durch Durchlaufenlassen des cis-FTC durch eine chirale acetylierte β -Cyclodextrin-Säule.

[0024] Das US-Patent 5,663,320 beansprucht ein Verfahren zur Herstellung eines chiralen 1,3-Oxathiolan-Zwischenprodukts, welches das Trennen des racemischen Zwischenprodukts mit einem chiralen Hilfsstoff umfasst.

[0025] Im Hinblick auf die wichtige Bedeutung von 1,3-Oxathiolannucleosiden bei der Behandlung des menschlichen Immunschwächevirus und des Hepatitis B-Virus ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zum Herstellen von 1,3-Oxathiolannucleosiden bereitzustellen, das in einem Produktionsmaßstab verwendet werden kann.

[0026] Es werden Verfahren zum Herstellen von 1,3-Oxathiolannucleosiden bereitgestellt, die effiziente Verfahren zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings und zur anschließenden Kondensation des 1,3-Oxathiolans mit einer Pyrimidin- oder Purinbase umfassen. Unter Verwendung der hier beschriebenen Verfahren kann die Ver-

bindung als isoliertes Enantiomer bereitgestellt werden.

[0027] Es wurde gefunden, das 2-(R¹C(O)OCH₂)-1,3-oxathiolanyl-5-on in hoher Ausbeute durch direktes Umsetzen eines Acetals mit der Formel (R¹O)₂CHR, wobei R-(CH₂-O-C(O)R¹) ist und R¹ unabhängig ein Alkyl-, Aryl-, Heteroarylrest, heterocyclischer Rest, Alkaryl-, Alkylheteroarylrest, alkylheterocyclischer Rest oder ein Aralkylrest ist, mit Mercaptoessigsäure in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, in Gegenwart einer Lewisssäure oder einer protischen Säure in einem organischen Lösungsmittel mit einer minimalen Menge an Wasser hergestellt werden kann. Alternativ kann die Aldehydvorstufe (OH)₂CHR oder (R¹O)(OH)CHR verwendet werden. Das Acetal kann auch als Gemisch des Halbacetals, des Acetalmonomers oder höherer Kondensationsprodukte davon verwendet werden. Durch direktes Umsetzen der Mercaptoessigsäure mit dem Acetal werden die Nebenprodukte vermindert, was die Reinheit des Produkts und die Ausbeute dieses Ausgangsmaterials erhöht. Das Acetal wird beispielsweise zweckmäßig durch Umsetzen eines Dietheralkohols mit n-Butyrylchlorid hergestellt.

[0028] (R¹O)₂CHR kann in einer beliebigen Weise hergestellt werden, beispielsweise entweder durch (i) die Umsetzung einer Verbindung der Formel OH-CH₂-CH=CH-CH₂OH mit RC(O)Cl zur Bildung von RC(O)OCH₂C(H)=C(H)CH₂OC(O)R, das ozonisiert oder anderweitig gespalten wird, um die gewünschte Verbindung zu bilden, oder (ii) durch die Reduktion von (R¹O)₂CHC(O)H zur Bildung von (R¹O)₂CHCH₂OH, das mit ClC(O)R umgesetzt wird, um die gewünschte Verbindung zu bilden.

[0029] In einem anderen alternativen Weg wird HC(O)CH₂OC(O)R¹ mit Mercaptoessigsäure zur Bildung des gewünschten 1,3-Oxathiolanrings umgesetzt. HC(O)CH₂OC(O)R¹ kann in einer beliebigen Weise hergestellt werden, z.B. mit den Verfahren A und B, die in der [Fig. 2](#) veranschaulicht sind.

[0030] Das 5-(O-Schutzgruppe)-2-geschützte Hydroxymethyl-1,3-oxathiolan oder dessen 5-Acetyloxyderivat kann mit einer geschützten silylierten Pyrimidin- oder Purinbase, einschließlich Cytosin oder 5-Fluorcytosin, unter Verwendung einer Lewisssäure wie z.B. Zinnchlorid, (Cl)₃Ti(isopropoxid), Trimethylsilyltriflat, Trimethylsilyliodid oder einer anderen Lewisssäure, von der bekannt ist, dass sie die Kondensation katalysiert, einschließlich derjenigen Lewissäuren, die in den US-Patenten Nr. 5,663,320; 5,864,164; 5,693,787; 5,696,254; 5,744,596 und 5,756,706 beschrieben sind, kondensiert werden, um das entsprechende Nukleosid mit einer hohen β-Selektivität bereitzustellen. Es ist überraschend, dass (Cl)₃Ti(isopropoxid) als Katalysator zur Kondensation von 1,3-Oxathiolan mit der geschützten Base geeignet ist, und zwar im Hinblick auf Berichte, dass mit HgCl₂, Et₂AlCl oder TiCl₂(O-isopropyl)₂ keine Kupplung des 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase stattfindet.

[0031] In einer alternativen Ausführungsform wird Mercaptoessigsäure in Gegenwart einer Lewisssäure durch Glycolsäure ersetzt, um das entsprechende 1,3-Dioxolan zu bilden, das mit einer Purin- oder Pyrimidinbase kondensiert werden kann, um ein 1,3-Dioxolannukleosid bereitzustellen. Es ist bevorzugt, die Cyclokondensation eines Acetals (oder Aldehyds) mit Glycolsäure in der Gegenwart einer Lewisssäure wie z.B. Bortrifluorid-diethyletherat anstelle einer protischen Säure wie z.B. p-Toluolsulfonsäure durchzuführen.

[0032] Es wurde auch gefunden, dass ein 1,3-Oxathiolannukleosid durch (i) Herstellen eines 5-Halogen-2-geschützten Oxymethyl-1,3-oxathiolans und (ii) Umsetzen des 5-Halogen-2-geschützten Oxymethyl-1,3-oxathiolans mit einer geschützten Purin- oder Pyrimidinbase bei einer niedrigen Temperatur, vorzugsweise unter 25°C und mehr bevorzugt unter 10°C hergestellt werden kann. Es war überraschend, dass die Kondensationsreaktion ohne die Hilfe einer Lewisssäure effektiv durchgeführt werden kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Halogen in der 5-Position des Oxathiolans ein Chlorsubstituent. Die Umsetzung erzeugt typischerweise ein Gemisch von β- und α-Anomeren, das getrennt werden muss. Das β-Anomer wird bezüglich des α-Anomers typischerweise im Überschuss erzeugt. Die Trennung der β- und α-Anomere kann mit einem beliebigen bekannten Verfahren bewirkt werden, einschließlich einer fraktionierenden Kristallisation, einer Chromatographie (achiral oder chiral) oder durch die Herstellung und Trennung diastereomerer Derivate. In einer Ausführungsform wird ein racemisches 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan bei einer niedrigen Temperatur (z.B. 0°C) chloriert und dann mit einer geschützten Base wie z.B. 5-Fluorcytosin oder Cytosin kondensiert, wobei ein Diastereomeregemisch erzeugt wird (wobei die β-Verbindung typischerweise in einem wesentlichen Überschuss vorliegt). In einer anderen Ausführungsform wird ein chirales 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan chloriert und dann mit einer geschützten Base umgesetzt. Es kann ein beliebiges 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan verwendet werden, welches das gewünschte Produkt bereitstellt. Nicht-beschränkende Beispiele geeigneter Acylreste umfassen unter anderem Acetat, Propionat, Butyrat, Benzoat, p-Methoxybenzoat und p-(t-Butyl)benzoat. Die Halogenierungsreaktion kann in einem beliebigen geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich Toluol, Chloroform, Essig-

säure, Tetrahydrofuran, Ether, Benzol, usw. Das Anomerenverhältnis von α zu β , das in der Kondensationsreaktion erzeugt wird, kann durch das für die Reaktion ausgewählte Lösungsmittel beeinflusst werden. Zur Auswahl des Lösungsmittels, das die optimale Ausbeute des gewünschten Produkts liefert, können in einfacher Weise verschiedene organische Lösungsmittel getestet werden.

[0033] Die [Fig. 1](#) ist eine Veranschaulichung eines erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung eines 1,3-Oxathiolannukleosids, das die Herstellung von 2-[R¹C(O)OCH₂]-1,3-oxathiolanyl-5-on durch Umsetzen eines Acetals mit der Formel (R¹O)₂CHR, wobei R -(CH₂-O-C(O)R¹) ist, mit Mercaptoessigsäure umfasst.

[0034] Die [Fig. 2](#) ist eine schematische Veranschaulichung vier erfindungsgemäßer alternativer Verfahren (A bis D) zur Herstellung eines 1,3-Oxathiolanrings.

[0035] Die [Fig. 3](#) ist eine schematische Veranschaulichung der Herstellung von 1,3-Oxathiolannukleosidenantiomeren unter Verwendung einer Trennung vor und nach der Kupplung.

[0036] Es wird ein Verfahren zum Herstellen von 1,3-Oxathiolannukleosiden bereitgestellt, das effiziente Verfahren zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings und zur anschließenden Kondensation des 1,3-Oxathiolans mit einer Pyrimidin- oder Purinbase umfasst.

[0037] Es wurde gefunden, dass 2-[R¹C(O)OCH₂O]-1,3-oxathiolanyl-5-on in hoher Ausbeute durch direktes Umsetzen eines Acetals mit der Formel (AlkylO)₂CHR, wobei R-(CH₂-O-C(O)R¹) ist und R¹ unabhängig ein Alkyl-, Aryl-, Heteroarylrest, Alkaryl-, Alkheteroaryl- oder Aralkylrest ist, mit Mercaptoessigsäure in Gegenwart einer Lewisäure oder einer protischen Säure in einem organischen Lösungsmittel mit einer minimalen Menge an Wasser hergestellt werden kann. Das Acetal kann als Gemisch des Halbacetals, des Acetalmonomers oder höherer Kondensationsprodukte davon verwendet werden. Durch direktes Umsetzen der Mercaptoessigsäure mit dem Acetal werden die Nebenprodukte vermindert, was die Reinheit des Produkts und die Ausbeute dieses Ausgangsmaterials erhöht.

[0038] Das 5-(O-Schutzgruppe)-2-geschützte Hydroxymethyl-1,3-oxathiolan oder dessen 5-Acetyloxyderivat kann mit einer geschützten silylierten Pyrimidin- oder Purinbase, einschließlich Cytosin oder 5-Fluorcytosin, unter Verwendung einer Lewisäure wie z.B. Zinnchlorid, (Cl)₃Ti(isopropoxid), Trimethylsilyltriflat, Trimethylsilyliodid oder einer anderen Lewisäure, von der bekannt ist, dass sie die Kondensation katalysiert, einschließlich derjenigen Lewisäuren, die in den US-Patenten Nr. 5,663,320; 5,864,164; 5,693,787; 5,696,254; 5,744,596 und 5,756,706 beschrieben sind, kondensiert werden, um das entsprechende Nukleosid mit einer hohen β -Selektivität bereitzustellen. Es ist überraschend, dass (Cl)₃Ti(isopropoxid) als Katalysator zur Kondensation von 1,3-Oxathiolan mit der geschützten Base geeignet ist, und zwar im Hinblick auf Berichte, dass mit HgCl₂, Et₂AlCl oder TiCl₂(O-isopropyl)₂ keine Kupplung des 1,3-Oxathiolans mit einer geschützten Pyrimidinbase stattfindet.

[0039] In einer alternativen Ausführungsform wird Mercaptoessigsäure in Gegenwart einer Lewisäure durch Glycolsäure ersetzt, um das entsprechende 1,3-Dioxolan zu bilden, das mit einer Purin- oder Pyrimidinbase kondensiert werden kann, um ein 1,3-Dioxolannukleosid bereitzustellen. Es ist bevorzugt, die Cyclokondensation eines Acetals (oder Aldehyds) mit Glycolsäure in der Gegenwart einer Lewisäure wie z.B. Bortrifluorid-diethyletherat anstelle einer protischen Säure wie z.B. p-Toluolsulfonsäure durchzuführen.

[0040] Es wurde auch gefunden, dass ein 1,3-Oxathiolannukleosid durch (i) Herstellen eines 5-acylierten, 2-geschützten Oxymethyl-1,3-oxathiolans und (ii) Umsetzen des 5-Halogen-2-geschützten Oxymethyl-1,3-oxathiolans mit einer geschützten Purin- oder Pyrimidinbase bei einer niedrigen Temperatur, vorzugsweise unter 25°C und mehr bevorzugt unter 10°C hergestellt werden kann. Es war überraschend, dass die Kondensationsreaktion ohne die Hilfe einer Lewisäure effektiv durchgeführt werden kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Halogen in der 5-Position des Oxathiolans ein Chlorsubstituent. Die Umsetzung erzeugt typischerweise ein Gemisch von β - und α -Anomeren, das getrennt werden muss. Das β -Anomer wird bezüglich des α -Anomers typischerweise im Überschuss erzeugt. Die Trennung der β - und α -Anomere kann mit einem beliebigen bekannten Verfahren bewirkt werden, einschließlich einer fraktionierenden Kristallisation, einer Chromatographie (achiral oder chiral) oder durch die Herstellung und Trennung diastereomerer Derivate. In einer Ausführungsform wird ein racemisches 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan bei einer niedrigen Temperatur (z.B. 0°C) chloriert und dann mit einer geschützten Base wie z.B. 5-Fluorcytosin oder Cytosin kondensiert, wobei ein Diastereomerengemisch erzeugt wird (wobei die β -Verbindung typischerweise in einem wesentlichen Überschuss vorliegt). In einer anderen Ausführungsform wird ein chirales 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan chloriert und dann mit einer geschützten Base umgesetzt. Es kann

ein beliebiges 5-acyliertes, 2-geschütztes Oxymethyl-1,3-oxathiolan verwendet werden, welches das gewünschte Produkt bereitstellt. Nicht-beschränkende Beispiele geeigneter Acylreste umfassen unter anderem Acetat, Propionat, Butyrat, Benzoat, p-Methoxybenzoat und p-(t-Butyl)benzoat. Die Halogenierungsreaktion kann in einem beliebigen geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, einschließlich Toluol, Chloroform, Essigsäure, Tetrahydrofuran, Ether, Benzol, usw. Das Anomerenverhältnis von α zu β , das in der Kondensationsreaktion erzeugt wird, kann durch das für die Reaktion ausgewählte Lösungsmittel beeinflusst werden. Zur Auswahl des Lösungsmittel, das die optimale Ausbeute des gewünschten Produkts liefert, können in einfacher Weise verschiedene organische Lösungsmittel getestet werden.

[0041] Das ausgewählte 5-acylierte, 2-geschützte Oxymethyl-1,3-oxathiolan kann mit bekannten Verfahren zu einem 5-Chlor-, 5-Brom- oder 5-Iodderivat halogeniert werden.

[0042] Chirale stationäre Phasen für die chirale Chromatographie sind in einer Anzahl von Texten beschrieben, einschließlich z.B. Stradi et al., *Analytical Enantioseparations, Polysaccharides and their derivatives as chiral stationary phases*, Perkin Elmer, 1992.

[0043] Anstelle der 5-Acylgruppe kann jegliche andere Abgangsgruppe, die durch Halogen und vorzugsweise Chlorid verdrängt und substituiert werden kann, verwendet werden. Beispiele sind Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Amido, Azido und Isocyanato.

I. Definitionen

[0044] Der Ausdruck „isoliertes Enantiomer“ bezieht sich hier auf eine Nukleosidzusammensetzung, die mindestens etwa 95 % bis 100 % oder mehr bevorzugt über 97 % eines einzelnen Enantiomers dieses Nukleosids enthält.

[0045] Der Begriff Purin- oder Pyrimidinbase umfasst unter anderem 6-Alkylpurin und N⁶-Alkylpurine, N⁶-Acylpurine, N⁶-Benzylpurin, 6-Halogenpurin, N⁶-acetylenische Purin, N⁶-Acylpurin, N⁶-Hydroxyalkylpurin, 6-Thioalkylpurin, N²-Alkylpurine, N⁴-Alkylpyrimidine, N⁴-Acylpyrimidine, 4-Halogenpyrimidine, N⁴-acetylenische Pyrimidine, 4-Amino- und N⁴-Acylpyrimidine, 4-Hydroxyalkylpyrimidine, 4-Thioalkylpyrimidine, Thymin, Cytosin, 6-Azapyrimidin, einschließlich 6-Azacytosin, 2- und/oder 4-Mercaptopyrimidin, Uracil, C⁵-Alkylpyrimidine, C⁵-Benzylpyrimidine, C⁵-Halogenpyrimidine, C⁵-Vinylpyrimidin, C⁵-acetylenisches Pyrimidin, C⁵-Acylpyrimidin, C⁵-Hydroxyalkylpurin, C⁵-Amidopyrimidin, C⁵-Cyanopyrimidin, C⁵-Nitropyrimidin, C⁵-Aminopyrimidin, N²-Alkylpurine, N²-Alkyl-6-thiopurine, 5-Azacytidinyl, 5-Azauracilyl, Triazolopyridinyl, Imidazolopyridinyl, Pyrrolopyrimidinyl und Pyrazolopyrimidinyl. Funktionelle Sauerstoff- und Stickstoffgruppen an der Base können gegebenenfalls geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und umfassen Trimethylsilyl, Dimethylhexylsilyl, t-Butyldimethylsilyl und t-Butyldiphenylsilyl, Tritel, Alkylgruppen, Acylgruppen wie z.B. Acetyl und Propionyl, Methansulfonyl und p-Toluolsulfonyl. Bevorzugte Basen umfassen Cytosin, 5-Fluorcytosin, Uracil, Thymin, Adenin, Guanin, Xanthin, 2,6-Diaminopurin, 6-Aminopurin, 6-Chlorpurin und 2,6-Dichlorpurin.

[0046] Der hier verwendete Begriff Alkyl bezieht sich, falls nichts anderes angegeben ist, auf einen gesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen primären, sekundären oder tertiären Kohlenwasserstoff, typischerweise C₁ bis C₁₈, und umfasst insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl und 2,3-Dimethylbutyl. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sein, der bzw. die aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Carbonsäure oder -ester, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat ausgewählt ist bzw. sind, und zwar entweder ungeschützt oder gegebenenfalls geschützt, wie es dem Fachmann bekannt ist und z.B. in Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, das in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen wird, beschrieben ist.

[0047] Der Begriff "geschützt", der hier verwendet wird, bezieht sich, falls er nicht in anderer Weise definiert wird, auf eine Gruppe, die an ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Phosphoratom gebunden wird, um dessen weitere Reaktion zu verhindern, oder für andere Zwecke. Dem Fachmann der organischen Synthese sind viele verschiedene Sauerstoff- und Stickstoffschutzgruppen bekannt. Geeignete Schutzgruppen sind z.B. in Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, das in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen wird, beschrieben.

[0048] Der Begriff Aryl, der hier verwendet wird, bezieht sich, falls nichts anderes angegeben ist, auf Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl und vorzugsweise auf Phenyl. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder

mehreren Resten substituiert sein, der bzw. die aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat ausgewählt ist bzw. sind, und zwar entweder ungeschützt oder gegebenenfalls geschützt, wie es dem Fachmann bekannt ist und z.B. in Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, beschrieben ist.

[0049] Der Begriff Alkaryl oder Alkylaryl bezieht sich auf eine Alkylgruppe mit einem Arylsubstituenten.

[0050] Der Begriff Aralkyl oder Arylalkyl bezieht sich auf eine Arylgruppe mit einem Alkylsubstituenten.

[0051] Der Begriff Halogen bezieht sich hier auf Chlor, Brom, Iod und Fluor.

[0052] Der Begriff Acyl bezieht sich auf den Rest der Formel $-C(O)R'$, wobei R' Alkyl, Aryl, Alkaryl, Aralkyl, heteroaromatisch, heterocyclisch, Alkoxyalkyl, einschließlich Methoxymethyl, Arylalkyl, einschließlich Benzyl, Aryloxyalkyl, wie z.B. Phenoxymethyl, Aryl, einschließlich Phenyl, das gegebenenfalls mit Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert ist, oder ein Aminosäurerest ist.

[0053] Abgangsgruppe steht hier für eine funktionelle Gruppe, die von dem Molekül, an das sie gebunden ist, unter geeigneten Bedingungen abgespalten wird.

[0054] Der Begriff Heteroaryl oder heterocyclisch, der hier verwendet wird, bezieht sich auf einen cyclischen Rest, der mindestens ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom im Ring enthält. Nicht beschränkende Beispiele sind Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Benzofuranlyl, Benzothiofenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Isobenzofuryl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, Carbazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Xanthinyl, Hypoxanthinyl und Pteridinyl. Funktionelle Sauerstoff- und Stickstoffgruppen an der heterocyclischen Base können gegebenenfalls geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und umfassen Trimethylsilyl und Dimethylhexylsilyl. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten substituiert sein, der bzw. die aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Carbonsäure oder -ester, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat ausgewählt ist bzw. sind, und zwar entweder ungeschützt oder gegebenenfalls geschützt, wie es dem Fachmann bekannt ist und z.B. in Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, das in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen wird, beschrieben ist.

[0055] Der Begriff Alkylheteroaryl bezieht sich auf eine Alkylgruppe, die mit einem Heteroarylsubstituenten substituiert ist.

II. Herstellung des 1,3-Oxathiolanlactonrings

[0056] Die [Fig. 1](#) veranschaulicht einen Weg zur Durchführung des beschriebenen Verfahrens. 2-Buten-1,4-diol wird mit einem Carbonsäurechlorid oder einer anderen Estervorstufe umgesetzt, um einen 2-Buten-1,4-diolester bereitzustellen. Die Auswahl des Carbonsäurechlorids oder der anderen Estervorstufe wird von der Gruppe bestimmt, die an der 2-Position des resultierenden 1,3-Oxathiolanrings gewünscht ist. Wenn beispielsweise Butyrylchlorid mit 2-Buten-1,4-diol umgesetzt wird, wird R^1 in dem resultierenden 2- $[R^1C(O)OCH_2O]$ -1,3-oxathiolanyl-5-on Propyl sein. In anderen Ausführungsformen wird das Carbonsäurechlorid oder die andere Estervorstufe so ausgewählt, dass R^1 Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkaryl, Alkheteroaryl oder Aralkyl ist.

[0057] In der zweiten Stufe der Reaktion wird der 2-Buten-1,4-diester vorzugsweise mittels Ozonolyse gespalten, um ein Acetal der Formel $(AlkylO)_2CHR$ bereitzustellen, worin $R-(CH_2-O-C(O)R^1)$ ist und R^1 Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkaryl, Alkheteroaryl oder Aralkyl ist. Ozonolysereaktionen werden typischerweise bei sehr niedrigen Temperaturen von gewöhnlich $-70^\circ C$ oder weniger durchgeführt. Durch die Durchführung der Reaktion bei einer höheren Temperatur, wie z.B. $-10^\circ C$, sind spezielle Tieftemperaturreaktoren nicht erforderlich. Die Reaktion, die zu Acetalen führt, kann in vielen verschiedenen alkoholischen Lösungsmitteln mit oder ohne Colösungsmittel wie z.B. Dichlormethan durchgeführt werden. Das bevorzugte alkoholische Lösungsmittel ist Methanol. Ozonolysereaktionen werden häufig mit Dimethylsulfid gequencht, jedoch wurde gefunden, dass die Verwendung von Thioharnstoff das gewünschte Produkt in einer höheren Reinheit liefert.

[0058] Alternativ kann ein Acetal der Formel $(AlkylO)_2CHR$, worin $R(CH_2OC(O)R')$ ist und R' Alkyl, Aryl, He-

teroaryl, Alkheteroaryl oder Aralkyl ist, durch die Acylierung von $(\text{Alkyl-O})_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ mit einem geeigneten Säurehalogenid oder -anhydrid in der Gegenwart einer Base wie z.B. Triethylamin hergestellt werden.

[0059] In einem Schlüsselschritt des Verfahrens wird das Acetal dann direkt mit Mercaptoessigsäure in der Gegenwart einer Lewissäure oder einer protischen Säure in einem organischen Lösungsmittel mit einer minimalen Menge Wasser umgesetzt. Das Acetal kann als Gemisch des Halbacetals, des Acetalmonomers oder höherer Kondensationsprodukte davon eingesetzt werden. Jegliche protische Säure oder Lewissäure, welche die gewünschten Ergebnisse liefert, ist zur Verwendung in diesem Verfahren geeignet. Es wurde gefunden, dass die Cyclokondensation eines Acetals mit Mercaptoessigsäure in effizienter Weise ein 1,3-Oxathiolan bereitstellt. Im Gegensatz dazu ist die Cyclokondensation eines Aldehyds mit Mercaptoessigsäure häufig dahingehend problematisch, dass sie viel niedrigere Ausbeuten des gewünschten 1,3-Oxathiolans liefert, das mit nicht umgesetztem Aldehyd sowie mit Aldehyd-Nebenprodukten verunreinigt ist.

[0060] Im nächsten Schritt wird das 2-geschützte Hydroxymethyl-5-oxo-1,3-oxathiolan durch eine Anzahl verfügbarer bekannter Verfahren getrennt. Der 2-Substituent kann im Hinblick auf eine einfache Trennung auf dieser Stufe ausgewählt werden. Die Gruppe kann z.B. eine Gruppe sein, von der bekannt ist, dass sie von einem Enzym stereoselektiv gespalten wird. Das US-Patent 5,204,466 (Liotta et al.) beschreibt ein Verfahren zum Trennen des Oxathiolans durch eine enzymatische stereoselektive Hydrolyse unter Verwendung von Schweinepankreaslipase, Subtilisin oder Schweineleberesterase. Das US-Patent 5,663,320 beansprucht ein Verfahren zur Erzeugung eines chiralen 1,3-Oxathiolan-Zwischenprodukts, das die Trennung des racemischen Zwischenprodukts mit einem chiralen Hilfsstoff umfasst. Die WO 91/17159 beschreibt die Verwendung von chiralen Cellulosetriacetat- oder β -Cyclodextrin-Säulen zur Trennung der Enantiomeren der 1,3-Oxathiolannukleoside.

[0061] Das gewünschte isolierte (2R)-Enantiomer des 2-geschützten Hydroxymethyl-5-oxo-1,3-oxathiolans, das im Fall von 3TC und FTC das β -L-Enantiomer liefert, wird unter Verwendung eines Reduktionsmittels, vorzugsweise mit Lithium-tri-tert-butoxyaluminiumhydrid, zu der entsprechenden 5-O-geschützten Verbindung, wie z.B. dem 5-Acetat, reduziert.

[0062] Die [Fig. 2](#) veranschaulicht vier zusätzliche Ausführungsformen (Verfahren A bis D) zur Herstellung des 1,3-Oxathiolanrings. Als ein nicht-beschränkendes, veranschaulichendes Beispiel für das Verfahren A in der [Fig. 2](#) kann (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat durch ein vierstufiges Verfahren hergestellt werden, das keine Reinigung der Zwischenprodukte erfordert. In einer ersten Stufe wird (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylbutanoat aus Solketal und n-Butyrylchlorid in t-Butylmethylether, DMAP und Triethylamin hergestellt. Das (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylbutanoat wird dann in eine Lösung mit Dowex 50W X8-100 H^+ -Harz in Methanol eingebracht, um 2,3-Dihydroxypropylbutanoat herzustellen. Das resultierende Diol wird dann mit einer Lösung von Natriumperiodat in destilliertem Wasser umgesetzt, wobei 2-Oxoethylbutanoat erhalten wird. Unter Verwendung von 2-Oxoethylbutanoat kann das (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat durch Umsetzen mit Mercaptoessigsäure als p-TsOH \cdot H₂O in Acetonitril hergestellt werden. Das (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat kann durch Umsetzen mit Lithium-tri-t-butoxyaluminiumhydrid in THF in dessen 5-Acetyloxyderivat umgewandelt werden.

[0063] Ein nicht-beschränkendes Beispiel für die Verwendung des Verfahrens B in der [Fig. 2](#) zur Erzeugung des (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoats oder von dessen 5-Acetyloxyderivat ist die Umsetzung von 1,2-Dihydroxyethan mit n-Butyrylchlorid in Triethylamin. Diese Reaktion erzeugt 2-Hydroxyethylbutanoat, das weiter mit P₂O₅ in trockenem DCM umgesetzt wird, worauf DMSO und Triethylamin zugesetzt werden, um 2-Oxyethylbutanoat zu erzeugen. Das 2-Oxyethylbutanoat kann mit dem vorstehend beschriebenen Verfahren in das 5-Acetyloxyderivat von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat umgewandelt werden, oder es kann durch Umsetzen mit Mercaptoessigsäure und CSA in trockenem DCM zu (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat umgewandelt werden.

[0064] Als nicht-beschränkendes Beispiel für die Verwendung des Verfahrens C in der [Fig. 2](#) kann (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat oder dessen 5-Acetyloxyderivat durch ein Verfahren erhalten werden, das die Umsetzung von 2,2-Diethoxyethylbutanoat in DCM und Behandeln mit TFA und Wasser erhalten werden. Diese Reaktion führt zu 2-Oxoethylbutanoat, das mit Mercaptoessigsäure in CSA und DCM umgesetzt werden kann, um das gewünschte (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat zu erzeugen, oder mit 1,4-Dithian-2,5-diol in THF, um das 5-Acetyloxyderivat zu erhalten.

[0065] Das Verfahren D in der [Fig. 2](#) ist dem Verfahren ähnlich, das vorstehend beschrieben worden ist und in der [Fig. 1](#) veranschaulicht ist.

[0066] Diese Schritte können durch die nachstehenden Beispiele besser verstanden werden, die den Schutzbereich der Erfindung nicht beschränken sollen.

Beispiel 1

[0067] Ein 757-Liter-Reaktor (200 Gallonen-Reaktor), der mit einem effizienten Kühlsystem ausgestattet war, wurde mit Methyl-tert-butylether (MtBE, 278 Liter), DMAP (391 g, 3,2 mol), Triethylamin (102,3 Liter, 74,4 kg, 736,2 mol) und 2-Buten-1,4-diol (26,4 Liter, 28,2 kg, 320 mol) beschickt. Der Rührer wurde eingeschaltet und die Temperatur des Reaktionsgemischs wurde auf etwa 4°C vermindert. Dem Reaktionsgemisch wurde Butyrylchlorid (69,6 Liter, 71,5 kg, 672 mol) mit einer Geschwindigkeit zugesetzt, die derart war, dass die Chargentemperatur unter 20°C gehalten wurde. Das Triethylaminhydrochlorid fiel während der Zugabe aus und das Reaktionsgemisch wandelte sich in eine dicke, jedoch bewegbare Aufschlammung um. Eine DC-Analyse des Reaktionsgemischs (Silicagelplatte, Analtech Nr. 02521, mit 9:1 Hexan/EtOAc eluiert und mit einer PMA-Färbung sichtbar gemacht) zeigte, dass die Reaktion nach einer zusätzlichen Stunde Rühren nach der vollständigen Zugabe abgeschlossen war. Dem Reaktor wurde Wasser (120 Liter) zugesetzt und das resultierende Gemisch wurde gerührt, bis alle Feststoffe gelöst waren. Die Phasen wurden getrennt. Die untere (wässrige) Schicht wurde mittels DC-Analyse im Hinblick auf das Fehlen von Produkt geprüft (wenn ein Produkt vorliegt, wird die Schicht für eine spätere Produktrückgewinnung aufbewahrt). Die obere, organische Schicht wurde mit Wasser (72 Liter), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (72 Liter) gewaschen, geprüft, um sicherzustellen, dass die austretende wässrige Schicht basisch war, und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 69,4 kg 2-Buten-1,4-dibutyrat (95 % Ausbeute) als blass-goldenes Öl erhalten wurden. Das NMR-Spektrum stimmte mit einem Referenzspektrum überein.

Beispiel 2

Ozonolyse von 2-Oxoethylbutyratmethyl-Halbacetal

[0068] Ein 12-Liter-Dreihalsrundkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Eintauchthermometer, einem ölfüllten Gasauslass-Blasenzähler und einem Ozoneinlassrohr ausgestattet war, wurde mit 2-Buten-1,4-dibutyrat (1005,0 g, 4,4 mol) und Methanol (5 Liter) beschickt. Ein Ozonia CFS-2 Ozongenerator, 1200 Watt, 1 atm Sauerstoff, Fluss 1 m³/Stunde und der Rührer wurden eingeschaltet und das Gemisch wurde in einem Eis/Methanol-Bad auf -20°C gekühlt. Ozon wurde in die Lösung eingeleitet. Die Temperatur des Gemischs stieg während der Ozonzugabe auf -10°C. Nach zwei Stunden zeigte eine DC-Analyse des Reaktionsgemischs (Silicagelplatte, Analtech Nr. 02521, mit 9:1 Hexan/EtOAc eluiert und mit einer PMA-Färbung sichtbar gemacht) das vollständige Verschwinden des Ausgangsmaterials. Das gerührte Reaktionsgemisch wurde 15 min mit Stickstoff gespült und erneut auf -20°C gekühlt. Thioharnstoff (170 g, 2,23 mol, Johnson Matthey I0B16) wurde in 17 g-Portionen während 1,5 Stunden zugegeben. Die Temperatur des Gemischs stieg auf 0°C. Eine Stunde nach der vollständigen Zugabe des Thioharnstoffs zeigte eine DC- und ¹H-NMR-Analyse das vollständige Verschwinden des Ozonids an. Das Gemisch wurde erneut auf -20°C gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei 1,5 kg 2-Oxoethylbutyratmethyl-Halbacetal (97 Ausbeute) als blass-gelbes Öl erhalten wurden. Das NMR-Spektrum stimmte mit einem Referenzspektrum überein.

Beispiel 3

Herstellung von 2-Butyryloxymethyl-1,3-oxathiolan-5-on

[0069] Ein 72-Liter-Rundkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Eintauchthermometer, einem Stickstoffeinlass, einem Tropftrichter mit Druckausgleich und einem Destillationsaufsatz ausgestattet war, wurde mit Toluol (31 Liter, Fisher) und 2-Oxoethylbutyratmethyl-Halbacetal (10 kg, 9,3 kg unter Berücksichtigung von restlichem MeOH) beschickt. Dieses Ausgangsmaterial ist ein Gemisch des Acetals, des Halbacetals, des Dimers und des Trimers. Der Rührer wurde eingeschaltet und Mercaptoessigsäure (4,5 Liter, 64,7 mol) wurde während 2 Stunden tropfenweise durch den Tropftrichter zugesetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemischs stieg während der Zugabe auf 28°C. Eine DC-Analyse des Reaktionsgemischs (Silicagelplatte, Analtech Nr. 02521, mit 7:3 Hexan/EtOAc eluiert und mit einer PMA-Färbung sichtbar gemacht) zeigte, dass das Ausgangsmaterial am Ende der Zugabe verbraucht war. Das Gemisch wurde auf 85°C (Innentemperatur) erhitzt. Das Destillat (5 Liter eines Gemischs aus Toluol und wässrigem Methanol) wurde bei 75°C (Kopftemperatur) gesammelt. Eine DC-Analyse des Reaktionsgemischs (Silicagelplatte, Analtech Nr. 02521, mit 7:3 Hexan/EtOAc eluiert und mit einer PMA-Färbung sichtbar gemacht) zeigte, dass die Reaktion nach 8 Stunden Erhitzen vollständig war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und langsam in einen 100-Liter-Reaktor gepumpt, der 16 Liter einer gerührten gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlö-

sung enthielt. Das Gemisch wurde 20 min gerührt, worauf das Rühren beendet und eine Trennung der Schichten abgewartet wurde. Die organische Schicht wurde mit 6 Liter einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch eine 5,08 cm (2 Zoll) Pope Scientific Fraktionierbürsten-Destillationsanlage (Kolonnentemperatur 90°C, 0,5 mm Vakuum, Geschwindigkeit 0,5 kg/Stunde) geschickt. Niedrig siedende Verunreinigungen befanden sich in dem Destillatkolben, während sich das Produkt im Destillationskolben sammelte. Die Ausbeute betrug 5,8 kg (53,8 %). Dieses Material hatte eine mittels GC-Analyse (HP-1 Methylsilikonkautschuksäule, Stickstoffträgergas mit 50 ml/min, Flammenionisationsdetektor, 280°C, 65°C, 1 min Halten, dann Erhöhung mit 12,5°C/min bis 250°C und 1 min Halten, Injektionsvolumen: 1 bis 2 µl einer EtOAc-Lösung) ermittelte Reinheit von 92 %. Das NMR-Spektrum stimmte mit einem Referenzspektrum überein.

Beispiel 4

Herstellung von 5-Acetoxy-2-butyryloxymethyl-1,3-oxathiolan

[0070] Ein 50-Liter-Vierhalsrundkolben, der mit einem oben angeordneten mechanischen Rührer, zwei N₂-Einleitungsrohren, einem Stopfen und einem Thermoelement/Temperaturmessstutzen ausgestattet war, wurde mit wasserfreiem THF (4,1 Liter, Aldrich) beschickt. Dann wurden langsam in 100 g-Portionen Lithiumaluminiumhydrid-Pellets (334 g, 8,8 mol, Aldrich Charge # 04414KR) zugesetzt. Diese Aufschlammung wurde weiter mit einer zusätzlichen Menge THF (4,1 Liter) verdünnt und 15 Stunden gerührt. Die Temperatur nach der Zugabe stieg anfänglich auf 37°C und schließlich wurde auf 22°C gekühlt. Das resultierende graue Gemisch wurde unter Verwendung eines Eis/MeOH-Bads auf -5°C gekühlt. Der Stopfen wurde durch einen 5-Liter-Tropftrichter mit Druckausgleich ersetzt und dieser wurde mit einem Gemisch aus tert-Butanol (2,0 kg, 2,6 Liter, 27,6 mol) und THF (600 ml) beschickt. Dieses Gemisch wurde dem Reaktionsgemisch während 2,5 Stunden langsam zugesetzt. Die Reaktionstemperatur stieg während der Zugabe auf 15,9°C. Das Kühlbad wurde entfernt und durch ein warmes Wasserbad ersetzt, wodurch die Reaktionstemperatur auf 33°C erhöht wurde. Diese Temperatur wurde 1,5 Stunden oder solange gehalten, bis die Gasentwicklung beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde unter Verwendung eines Eis/MeOH-Bads auf -6°C gekühlt. Dem Tropftrichter wurde ein Gemisch aus 2-Butyryloxymethyl-1,3-oxathiolan-5-on [1410,6 g, 6,9 mol und THF (350 ml)] zugesetzt. Dieses Gemisch wurde dem Reaktionsgemisch langsam zugesetzt, wobei die Innentemperatur unter 5°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Stunden gerührt, worauf ein Aliquot (fünf Tropfen des Reaktionsgemischs) mit Essigsäureanhydrid/4-Dimethylaminopyridin gequencht und mit Ethylacetat (etwa 1 ml) verdünnt wurde. Eine GC-Analyse des Aliquotgemischs (HP-1 Methylsilikonkautschuksäule, Stickstoffträgergas mit 50 ml/min, Flammenionisationsdetektor, 280°C, 65°C, 1 min Halten, dann Erhöhung mit 12,5°C/min bis 250°C und 1 min Halten, Injektionsvolumen: 1 µl des gequenchten Reaktionsgemischs) zeigte kein Lactonausgangsmaterial (RT = 7,4 min) mehr. Das Kühlbad wurde mit frischem Eis/MeOH-Gemisch aufgefüllt und das Reaktionsgemisch wurde auf -9,0°C gekühlt. Dem resultierenden grünlichen Reaktionsgemisch wurde 4-Dimethylaminopyridin (42 g, 0,35 mol) in einer Portion zugesetzt. Der Tropftrichter wurde portionsweise mit Essigsäureanhydrid (7065,5 g, 6,5 Liter, 69,0 mol) beschickt. Das Essigsäureanhydrid wurde dem Reaktionsgemisch langsam während 1,5 Stunden zugesetzt, wobei die Temperatur unter 0°C gehalten wurde. Das resultierende grünliche Reaktionsgemisch wurde 13 Stunden gerührt, während es nach und nach auf 19°C erwärmt wurde. Eine GC-Analyse (HP-1 Methylsilikonkautschuksäule, Stickstoffträgergas mit 50 ml/min, Flammenionisationsdetektor, 280°C, 65°C, 1 min Halten, dann Erhöhung mit 12,5°C/min bis 250°C und 1 min Halten, Injektionsvolumen: 1 bis 2 µl des Reaktionsgemischs) zeigte, dass die Reaktion vollständig war (Bildung von zwei neuen Peaks bei RT = 8,4 und 8,6 min).

[0071] Das bräunlich-orange Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (13 Liter) verdünnt. Die Hälfte des Reaktionsgemischs wurde durch eine Celitelage filtriert (7,5 cm dick in einem 18 Zoll-Tischtrichter). Die Filtration lief extrem langsam ab. Celite (1,5 kg) wurde der zweiten Hälfte des Reaktionsgemischs zugesetzt. Dieses Gemisch wurde 4 Stunden gerührt und es wurde in der gleichen Weise, wie es vorstehend beschrieben worden ist, durch eine Celitelage filtriert. Die Filtration lief glatt ab. Die vereinigten Filtrate wurden in einen 72 Liter-Kolben mit einem Boden in Tropfenform überführt, der mit einem oben liegenden mechanischen Rührer ausgestattet war. Den vereinigten Filtraten wurde eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (20 Liter) zugesetzt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde 1 Stunde gerührt, worauf die Schichten getrennt wurden und die organische Schicht mit zusätzlicher gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 Liter) und dann mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 Liter) gewaschen wurde. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht wurde unter Verwendung eines Lightning-Rührers zum Rühren der Suspension über wasserfreiem Magnesiumsulfat (3,0 kg) getrocknet. Das Magnesiumsulfat wurde durch Vakuumfiltration entfernt und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck (35°C Wasserbad) eingedampft, wobei eine rote Flüssigkeit erhalten wurde. Diese wurde unter Verwendung einer Hochvakuumpumpe (0,0307 bar (23

mm Hg), 40°C) 1,5 Stunden weiter konzentriert, wobei das rohe 5-Acetoxybutyryloxymethyl-1,3-oxathiolan als rotes Öl erhalten wurde (1483,0 g, 87 % Ausbeute).

[0072] Eine 10 g-Portion des rohen 5-Acetoxybutyryloxymethyl-1,3-oxathiolans wurde in Hexan (100 ml, 10 Volumina) gelöst und heftig gerührt, bis auf dem Boden des Kolbens ein kleiner Teil eines roten Öls zurückblieb. Diesem gerührten Gemisch wurde Silicagel (2 g) zugesetzt und dieses Gemisch wurde 10 min gerührt. Die resultierende Aufschlammung wurde durch eine Celitelage filtriert, wobei ein blass-gelbes Filtrat erhalten wurde. Das Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte 5-Acetoxybutyryloxymethyl-1,3-oxathiolan als gelbes Öl (7,7 g, 77 % Ausbeute). Während die DC-Grundverunreinigungen entfernt worden sind, änderte sich die GC-Analyse nicht.

Beispiel 5

Kondensation von 5-Acetoxybutyryloxymethyl-1,3-oxathiolan mit 5-Fluorcytosin unter Verwendung von Iodtrimethylsilan als Lewissäure

[0073] Ein 3 Liter-Dreihalsrundkolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Stopfen und einem wassergekühlten Rückflusskühler mit aufgesetztem Stickstoffeinleitungsrohr ausgestattet war, wurde mit 5-Fluorcytosin (51,6 g, 0,40 mol), Hexamethyldisilazan (665 ml, 3,10 mol) und Ammoniumsulfat (2,0 g) beschickt. Die resultierende Aufschlammung wurde 2,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, worauf die Bildung eines weißen Feststoffs auf der Innenwand des Kühlers festgestellt wurde. Die resultierende gelbe Lösung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, worauf sich in der Reaktionslösung ein weißer Feststoff bildete. Das überschüssige Hexamethyldisilazan wurde unter vermindertem Druck entfernt, während eine inerte Atmosphäre aufrechterhalten wurde. Diesem weißen Feststoff wurde Methylenchlorid (890 ml) zugesetzt, wobei eine klare gelbe Lösung erhalten wurde. Der Reaktionsbehälter wurde mit einem Thermoelement/Temperaturmessstutzen, einen mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich ausgestatteten Claisen-Aufsatz und einem Stickstoffeinleitungsrohr ausgestattet. Die Reaktionslösung wurde in einem Eis-Methanol-Bad auf -5°C abgekühlt, worauf eine Lösung von Oxathiolanacetat (175,6 g, (Reinheit: 62 %, mittels GC bestimmt), 0,41 mol) in Methylenchlorid (300 ml) portionsweise in den Tropftrichter überführt und anschließend dem Reaktionsgemisch tropfenweise während 45 min zugesetzt wurde. Die Temperatur der Reaktionslösung wurde zwischen -5°C und 0°C gehalten. Nach der Zugabe wurde der Tropftrichter mit 100 ml Methylenchlorid gespült und dieses wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Eine Lösung von Iodtrimethylsilan (89,0 ml, 0,62 mol) in Methylenchlorid (150 ml) wurde in den Tropftrichter überführt und anschließend dem Reaktionsgemisch während 45 min zugesetzt, wobei die Innentemperatur des Gemischs zwischen -5°C und 0°C gehalten wurde. Zu Beginn der Zugabe wurde eine schwache Bildung eines weißen Rauchs festgestellt, jedoch verschwand diese gegen Ende der Zugabe. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, worauf es über Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat sorgfältig gequench und die resultierenden Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und unter vermindertem Druck konzentriert, wobei 228 g einer gelbbraunen halbfesten Substanz erhalten wurden. Eine HPLC-Analyse zeigte ein etwa 1:1-Gemisch aus α - und β -Anomer. Ein Teil dieses Materials wurde aus Toluol umkristallisiert, wobei eine klare Trennung des α - und β -Anomers erreicht wurde.

Beispiel 6

Entfernung der Butyrat-Schutzgruppe

[0074] Eine 8,0 g-Probe (25 mmol) des Butyratesters (SA.494.89.1) wurde in 160 ml Methanol gelöst, es wurde heftig gerührt und die Lösung wurde in ein Eis/Wasser-Bad eingetaucht. Nach 10 min wurde diese Lösung mit 6,4 g DOWEX SBR stark basischem Anionenaustauscherharz (OH⁻) (Sigma Kat. # I-9880, Seite 1803) behandelt. Nach 3 Stunden Rühren wurde das Bad entfernt und das Rühren wurde fortgesetzt, bis eine DC-Analyse den vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials zeigte. Das Gemisch wurde mit 100 ml Methanol verdünnt und filtriert. Das Harz wurde mit 100 ml Methanol gewaschen und die vereinigten Lösungen wurden konzentriert, wobei ein blass-gelber Feststoff erhalten wurde. Dieser Feststoff wurde mit 20 ml kaltem Ethylacetat behandelt und der resultierende Feststoff wurde getrocknet, wobei 5,0 g (81 %) 9/152-15 als weißlicher Feststoff erhalten wurden.

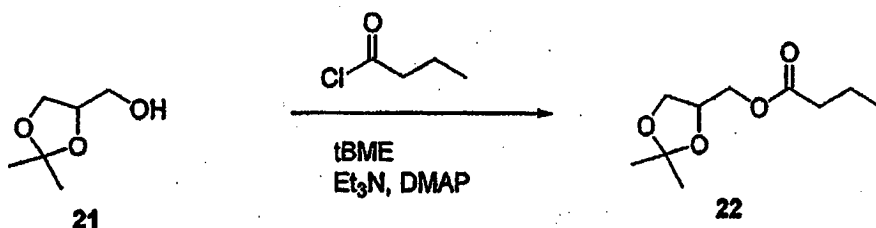
[0075] Es sollte beachtet werden, dass das Harz sehr gut mit Methanol gewaschen werden und dann vor der Verwendung getrocknet werden sollte. Ein gutes DC-System für diese Reaktion ist 15 % Methanol/85 % Chloroform.

[0076] Alternativ kann der Butyratester durch Behandeln des Esters mit einem primären oder sekundären Amin in einem Alkohollösungsmittel entfernt werden. Die bevorzugten Amine sind Ammoniak und Butylamin und das bevorzugte Lösungsmittel ist Methanol.

Beispiel 7

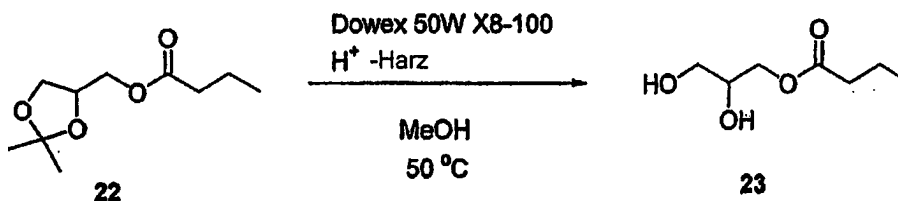
Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25) und (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26) aus (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol

Synthese von (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylbutanoat (22)



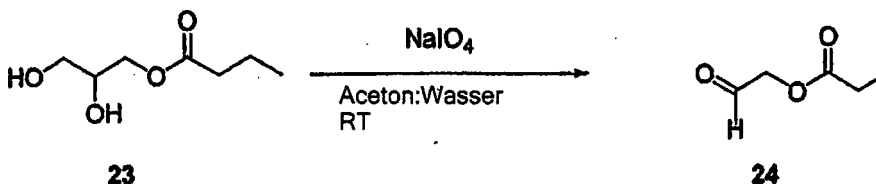
[0077] Einer stark gerührten Lösung von Solketal 21 (62,6 ml, 500 mmol), Et₃N (83,6 ml, 600 mmol) und DMAP (5 g, 40,9 mmol) in tert-Butylmethylether (1 Liter) bei 0°C wurde n-Butyrylchlorid (52,4 ml, 500 mmol) tropfenweise während eines Zeitraums von 75 min zugesetzt. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 0°C und dann weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit AcOEt (1 Liter) verdünnt, mit Wasser (1 Liter) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft, wobei 22 (104,6 g, 500 mmol, 100 %) als Öl erhalten wurde. Das Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Synthese von 2,3-Dihydroxypropylbutanoat (23)



[0078] Eine Lösung von 22 (50,6 g, 250 mmol) und Dowex 50W X8-100 H⁺-Harz (76,5 g) in MeOH (500 ml) wurde 2 Stunden bei 50°C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Harz wurde mit MeOH (1 × 200 ml) gewaschen. Die Methanolfractionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Elutionsmittel durch eine Silicagel-lage geschickt. Produkt-enthaltende Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck konzentriert, wobei 23 (32,8 g, 200 mmol, 81 %) als Öl erhalten wurde. Das Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

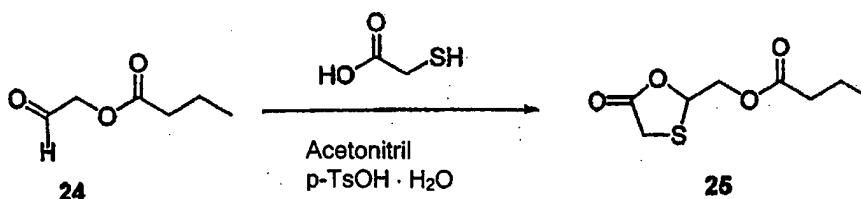
Synthese von 2-Oxoethylbutanoat (24)



[0079] Eine Lösung von Natriumperodat (89,4 g, 418 mmol) in destilliertem Wasser (450 ml) wurde durch Erwärmen des Gemischs bei 45°C für etwa 20 min hergestellt. Diese Lösung wurde tropfenweise während eines Zeitraums von 60 min einer Lösung des Diols 23 (30,8 g, 190 mmol) in Aceton (225 ml) zugesetzt. Sobald die Zugabe vollständig ist, wird das Gemisch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wird unter Verwendung eines Rotationsverdampfers (die Badtemperatur sollte 35°C nicht übersteigen) entfernt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (250 ml) verdünnt und die wässrige Schicht wird AcOEt (3 × 250 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen werden mit Wasser (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und

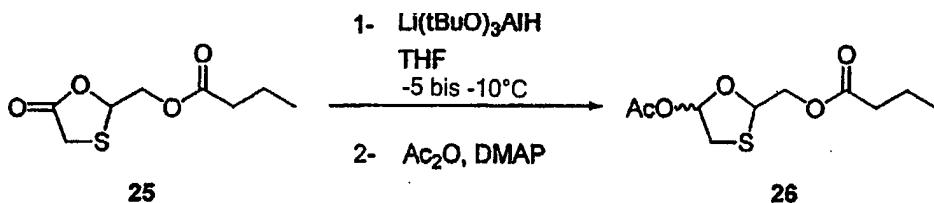
eingedampft (die Badtemperatur wurde nicht über 35°C steigen gelassen), wobei 24 (20,5 g, 157 mmol, 83 %) als Öl erhalten wurde. Das Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25)



[0080] Eine Lösung von 24 (3,90 g, 0,030 mol), Mercaptoessigsäure (3,32 g, 0,036 mol) und p-TsOH·H₂O (0,28 g, 1,5 mmol) in Acetonitril (600 ml) wurde 3,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Während des Erhitzens unter Rückfluss wurden vier Portionen von jeweils 25 ml aus einer Dean-Stark-Falle entnommen (um das Wasser-Acetonitril-Azeotrop zu entfernen). Eine Analyse der Reaktionslösung mittels DC (Hexan:AcOEt 6:1) zeigte eine neue Hauptkomponente und keinen nicht umgesetzten Aldehyd (mit PMA- und 2,4-DNP-Färbungen sichtbar gemacht). Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen NaHCO₃ (50 ml) und AcOEt (75 ml) verteilt. Der wässrige Teil wurde mit zusätzlichem AcOEt (2 × 75 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohmaterial (6 g) wurde mittels Flash-Chromatographie (125 g Silicagel mit 20 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt. Die Verbindung 25 (3,27 g, 16 mmol, 53 %) wurde als Öl erhalten. DC (Hexan:AcOEt 3:1) – ein Fleck mit R_f = 0,41, ¹H-NMR (CDCl₃) – mit der Struktur vereinbar, Massenspektrum (FAB) – m/z = 205,1 (M+1).

Synthese von (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26)

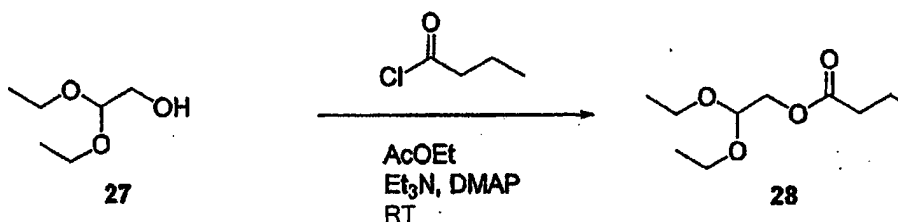


[0081] Einer Lösung von 25 (0,50 g, 2,5 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml) bei –5 bis –10°C wurde eine Lösung von 1,0 M Lithium-tri-t-butoxyaluminiumhydrid in THF (2,7 ml) mit einer Spritzenpumpe während 2 Stunden zugesetzt, während die Temperatur bei –5 bis –10°C gehalten wurde. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Lösung 18 Stunden bei 3°C stengelassen und dann auf Raumtemperatur erwärmt. DMAP (1,7 mmol, 0,20 g) und Essigsäureanhydrid (25,0 mmol, 2,4 ml) wurden zugesetzt und die resultierende orange Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf konzentriertes NaHCO₃ (2 ml) zugesetzt wurde. Nach 1 Stunde Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit zwei zusätzlichen Portionen AcOEt extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft, wobei ein Rohprodukt (0,77 g) erhalten wurde. Nach einer Flash-Chromatographie (20 g Silicagel mit 20 % Ethylacetat in Hexan) wurde die Verbindung 26 (0,50 g, 2,0 mmol, 80 %) als Öl isoliert. DC (25 % Ethylacetat:Hexan) – ein Fleck mit R_f = 0,51, ¹H-NMR (CDCl₃) – mit der Struktur vereinbar.

Beispiel 8

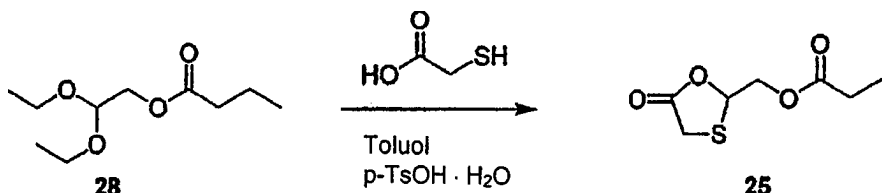
Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25) aus (2,2-Diethoxyethanol) (27)

Synthese von 2,2-Diethoxyethylbutanoat (28)



[0082] Einer stark gerührten Lösung von 27 (Lancaster 6282, 13,4 g, 100 mmol), DMAP (61 mg, 0,5 mmol) und Et₃N (16 ml, 11,64 g, 115 mmol) in EtOAc (50 ml) bei 0°C wurde langsam n-Butyrylchlorid (10,90 ml, 11,19 g, 105 mmol) zugesetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit mehr EtOAc (50 ml) verdünnt und nacheinander mit konzentriertem NaHCO₃ (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 28 (21,5 g, 100 mmol, 100 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten wurde, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25)

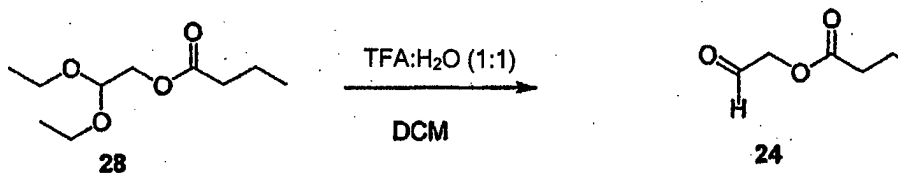


[0083] Eine stark gerührte Lösung von 28 (6,13 g, 30 mmol), Mercaptoessigsäure (4,14 g, 3,13 ml, 45 mmol) und p-TsOH·H₂O (60 mg, 0,31 mmol) in trockenem Toluol wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde gelegentlich mit einer Dean-Stark-Falle entfernt und frisches trockenes Toluol wurde zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit AcOEt (50 ml) verdünnt und nacheinander mit konzentriertem NaHCO₃ (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 25 (5,2 g, 25,5 mmol, 85 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten wurde, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 9

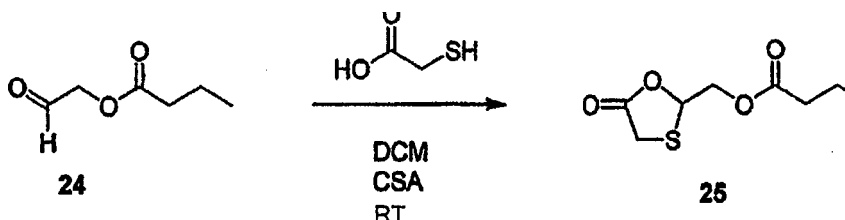
Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25) und (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26) aus 2,2-Diethoxyethanol (27) über 2,2-Diethoxyethylbutanoat (28) und 2-Oxoethylbutanoat (24)

Synthese von 2-Oxoethylbutanoat (24)



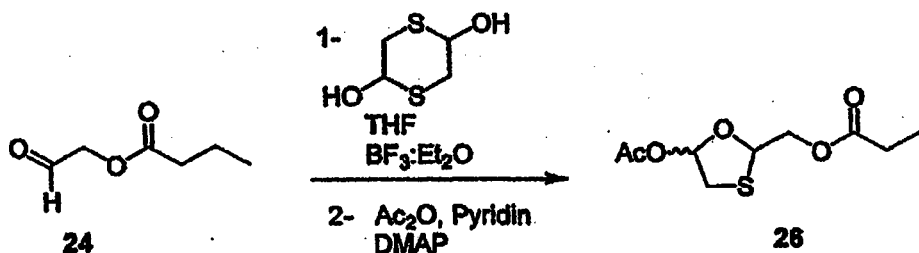
[0084] Eine stark gerührte Lösung von 28 (8,16 g, 40 mmol) in DCM (200 ml) bei Raumtemperatur wurde mit TFA (44,4 g, 30 ml, 390 mmol) und Wasser (7,2 g, 7,2 ml, 400 mmol) behandelt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung bei 35°C eingedampft. Sie wurde dann mehrmals zusammen mit Hexan eingedampft, um TFA-Spuren zu entfernen. Die Verbindung 24 (5,2 g, 40 mmol, 100 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25)



[0085] Einer stark gerührten Lösung von 24 (1,3 g, 10 mmol) und CSA (116 mg, 0,50 mmol) in trockenem DCM (10 ml) wurde langsam eine Lösung von Mercaptoessigsäure (2,76 g, 2,08 ml, 30 mmol) in trockenem DCM (5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (20 ml) verdünnt und nacheinander mit konzentriertem NaHCO₃ (3 × 30 ml) und Kochsalzlösung (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 25 (0,9 g, 4,4 mmol, 44 %) als farbloser Sirup erhalten wurde.

Synthese von (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26)

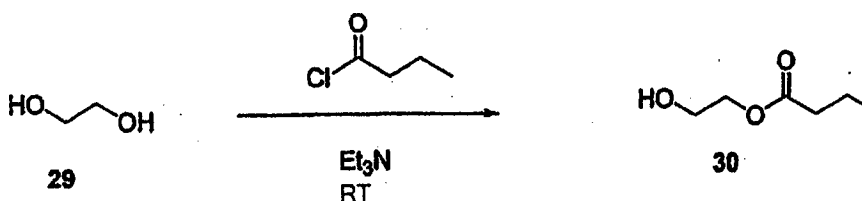


[0086] Einer stark gerührten Lösung von 24 (2,6 g, 20 mmol) und 1,4-Dithian-2,5-diol (1,68 g, 11 mmol) in trockenem THF (10 ml) wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (312 mg, 278 μl , 2,2 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und der verbleibenden Lösung wurden trockenes Pyridin (2,3 g, 2,4 ml, 29 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol) und dann Ac_2O (30 g, 2,77 ml, 29 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 8 % HCl gequenchet und mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und nacheinander mit 8 % HCl, Kochsalzlösung, konzentriertem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 26 (3,5 g, 14 mmol, 70 %, Reinheit: 60 %) als gelblicher Sirup erhalten wurde.

Beispiel 10

Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25) und (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26) aus 1,2-Diethanol (29)

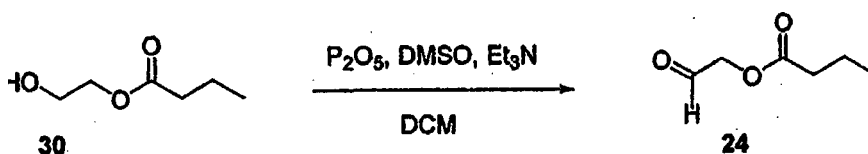
Synthese von 2-Hydroxyethylbutanoat (30)



[0087] Einer stark gerührten Lösung von 29 (834 g, 750 ml, 13,5 mol) und Et_3N (116 g, 160 ml, 1,15 mol) bei 0°C wurde langsam n-Butyrylchlorid (122 g, 120 ml, 1,15 mol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

[0088] Die Lösung wurde mit Kochsalzlösung (1,5 Liter) verdünnt und eine weitere Stunde gerührt. Die Lösung wurde dann mit Heptan (3×700 ml) extrahiert, um den Diester zu entfernen. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (3×600 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, um restliches Ethylenglykol (29) zu entfernen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei die Verbindung 30 (39,7 g, 0,3 mol, 26 %) erhalten wurde.

Synthese von 2-Oxoethylbutanoat (24)



[0089] Einer mechanisch gerührten Suspension von P_2O_5 (42,53 g, 150 mmol) in trockenem DCM (100 ml) bei 0°C wurde langsam 30 (11,0 g, 83 mmol) und dann DMSO (13 g, 11,8 ml, 166 mmol) zugesetzt. Nach dem Rühren bei 0°C für eine Stunde wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch wurde weitere 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann auf 0°C gekühlt und anschließend wurde Et_3N (42 g, 58 ml, 416 mmol) langsam zugesetzt.

[0090] Das Reaktionsgemisch wurde dann 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 1,0 M HCl (60 ml) bei 0°C gequenchet und 30 min bei 0°C gerührt. Die organische Schicht wurde dann mit Wasser (2×250 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 24 (6,60

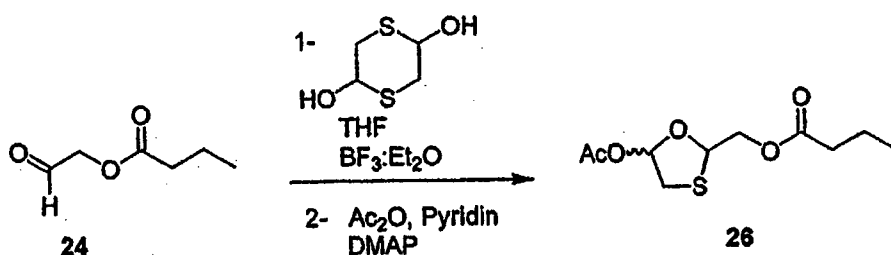
g, 51 mmol, 61 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

Synthese von (5-Oxo-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (25)

[0091] Einer stark gerührten Suspension von 24 (1,3 g, 10 mmol) und CSA (116 mg, 0,50 mmol) in trockenem DCM (10 ml) wurde langsam eine Lösung von Mercaptoessigsäure (2,76 g, 2,08 ml, 30 mmol) in trockenem DCM (5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

[0092] Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (20 ml) verdünnt und nacheinander mit konzentriertem NaHCO_3 (3 \times 30 ml) und Kochsalzlösung (2 \times 30 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 25 (1,4 g, 6,8 mmol, 68 %) als gelber Sirup erhalten wurde.

Synthese von (5-Acetyloxy-1,3-oxathiolan-2-yl)methylbutanoat (26)



[0093] Einer stark gerührten Lösung von 24 (2,6 g, 20 mmol) und 1,4-Dithian-2,5-diol (1,68 g, 11 mmol) in trockenem THF (10 ml) wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (312 mg, 278 μl , 2,2 mmol) zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und der verbleibenden Lösung wurden trockenes Pyridin (2,3 g, 2,4 ml, 29 mmol), DMAP (18 mg, 0,15 mmol) und dann Ac_2O (30 g, 2,77 ml, 29 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 8 % HCl gequenchet und mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und nacheinander mit 8 % HCl, Kochsalzlösung, konzentriertem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 26 (4,75 g, 19 mmol, 95 %, Reinheit: 95 %) als gelblicher Sirup erhalten wurde.

III. Kupplung von 1,3-Oxathiolan mit einer geschützten Base

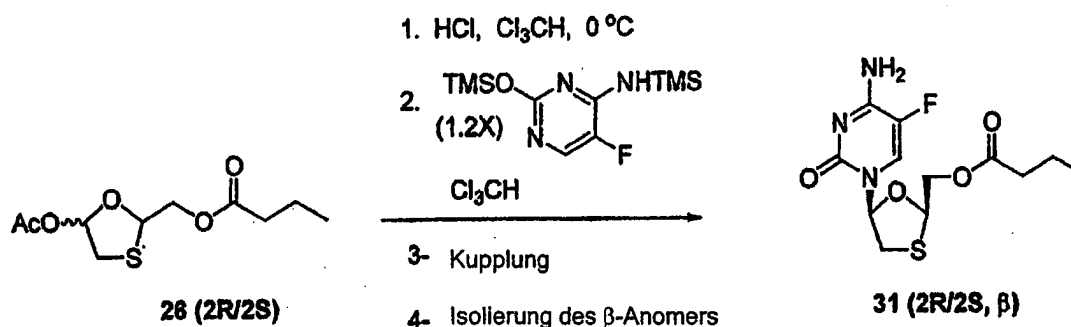
Beispiel 11

Kupplung von 1,3-Oxathiolan mit einer geschützten Base mit $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$

[0094] Das geschützte Acetat (150 mg, 0,604 mmol, 1 Äqu.) wurde unter einer Argonatmosphäre in 1,5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. In einem anderen Behälter wurde unter Argon bissilyliertes Cytosin (154 mg, 0,604 mmol, 1 Äqu.), das in 1,5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst war, mit 1 Äquivalent von frisch hergestelltem $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ (aus 0,75 Äqu. TiCl_4 als 1 M-Lösung in Dichlormethan und 0,25 Äqu. reinem $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, die beide von Aldrich erhältlich sind) gemischt. Die Lösung des Komplexes der Base und $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ wurden dem Acetat tropfenweise zugesetzt und die resultierende schwach gelbe klare Lösung wurde etwa 20 min bei Raumtemperatur gerührt, worauf 0,6 ml TiCl_4 (1 M-Lösung in Dichlormethan, von Aldrich) langsam zugesetzt wurden. Die resultierende rote Lösung wurde etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf 1 ml Ammoniumhydroxid zugesetzt wurde. Nach 30 min wurde das Gemisch unter Verwendung von Hexan:Ethylacetat 4:1 und Ethylacetat-Ethanol 9:1 als Elutionsmittel durch Silicagel filtriert, wobei ein weißer Schaum erhalten wurde, der gemäß einer NMR-Analyse vorwiegend dem geschützten Nukleosid-Analogen 3TC entspricht. In einer alternativen Ausführungsform könnten in der Kupplungsstufe andere Lewissäuren wie z.B. Trimethylsilyltriflat und Iodtrimethylsilan oder ein Gemisch davon verwendet werden.

Beispiel 12

Synthese von [5-(4-Amino-5-fluor-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1,3-oxathiolan-2-yl]methylbutanoat(2R/2S, β)[31(2R/2S, β)]



[0095] Chlorierung des racemischen Acetats: HCl-Gas wurde in eine Lösung von 26 (2R/2S) (49,6 g, 0,2 mol) in CHCl_3 (0,5 Liter) bei 0°C während eines Zeitraums von 75 min eingeleitet. Die homogene dunkelgelbe Lösung wurde 30 min gerührt, worauf Toluol (100 ml) zugesetzt wurde, und diese Lösung wurde unter vermindertem Druck bei 48°C zur Trockne konzentriert. Dieses Eindampfen mit Toluol wurde zweimal wiederholt. Das resultierende rohe Öl wurde mit CHCl_3 (100 ml) verdünnt und diese Lösung wurde für die Kupplung verwendet (siehe unten).

[0096] Silylierung von 5-Fluorcytosin: Eine Suspension von 5-Fluorcytosin (30,96 g, 0,24 mol), Ammoniumsulfat (1 g) und 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (100 ml, 0,48 mol) in CHCl_3 (0,5 Liter) wurde 4 Stunden unter Rückfluss gehalten, wobei eine homogene Lösung erhalten wurde. Diese Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

[0097] Kupplung von silyliertem 5-Fluorcytosin mit racemischem Chlorid: Der Lösung des silylierten 5-Fluorcytosins wurde eine Lösung des racemischen Chlorids zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und konzentriertes NaHCO_3 (300 ml) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde einmal mit DCM (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Das Rohmaterial wurde auf Silicagel chromatographiert, wobei das gewünschte Material 31 (2R/2S) (48,8 g, 77 %) als 3,5:1-Gemisch von β : α -Anomer (AUC) erhalten wurde.

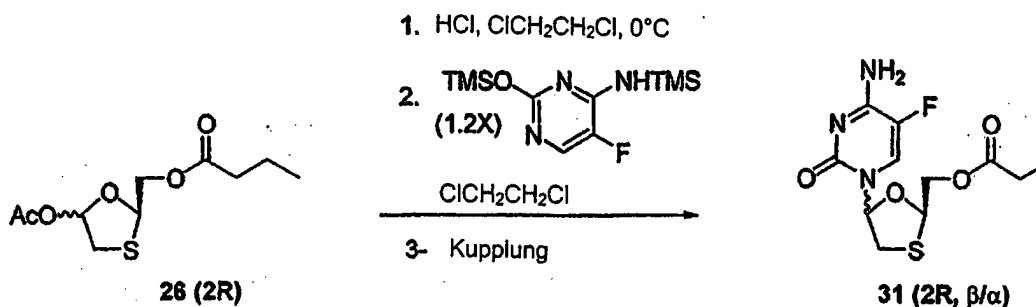
[0098] Isolierung des β -Anomers: Das 3,5:1-Anomerengemisch (48,8 g) wurde EtOAc (290 ml) zugesetzt. Die Suspension wurde 10 min unter Rückfluss erhitzt, worauf eine homogene Lösung erhalten wurde. Das Ölbad wurde entfernt und die Lösung wurde mit dem β -Anomer geimpft (10 mg). Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen. Die resultierenden weißen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, wobei die Verbindung 31 (2R/2S) (25,4 g, 52 % Umkristallisationsausbeute) als 97:3-Gemisch von β : α -Anomer (AUC) erhalten wurde (bestimmt mittels HPLC).

[0099] Von Butyrat verschiedene Oxoacetate, wie z.B. Benzoat, p-Methoxybenzoat und p-(t-Butyl)benzoat wurden mit silyliertem 5-Fluorcytosin mit dem vorstehend beschriebenen Verfahren gekuppelt, wobei die entsprechenden Produkte als 2,2:1-, 2,2:1- bzw. 2:1-Gemisch von β : α -Anomer (AUC) erhalten wurden.

[0100] In der Chlorierungsreaktion kann ein beliebiges geeignetes organisches Lösungsmittel verwendet werden, einschließlich Toluol, Chloroform, Essigsäure, THF, Ether, Benzol und andere übliche Lösungsmittel. Es wurde kein offensichtlicher Effekt von Lösungsmitteln auf die Chlorierung oder die Stereoselektivität der Endprodukte festgestellt. Die Stereoselektivität der Kupplungsreaktion von Oxoacetaten mit silyliertem 5-Fluorcytosin wurde jedoch stark durch Lösungsmittel beeinflusst. Das Verhältnis von β : α -Anomer (AUC) betrug 3,0 bis 5,0:1, wenn die vorstehend beschriebene Kupplungsreaktion in Chloroform durchgeführt wurde, während es in Toluol 2,8:1 betrug.

Beispiel 13

Synthese von [5-(4-Amino-5-fluor-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1,3-oxathiolan-2-yl]methylbutanoat(2R,β/α)[31(2R,β/α)]



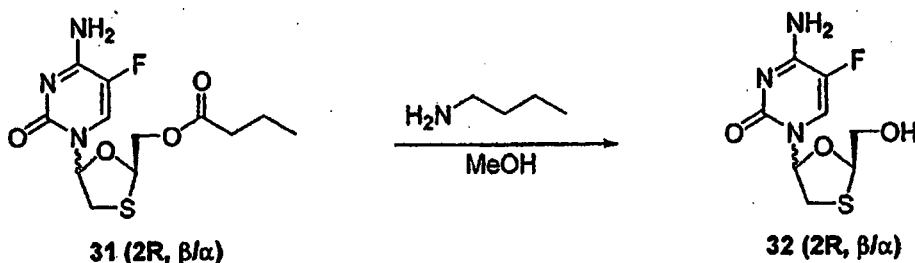
[0101] Chlorierung des chiralen Acetats: Einer Lösung, die das chirale Acetat 26 (2,7 g, 8,0 mmol) [74 % AUC mittels GC] in 1,2-Dichlorethan (40 ml) bei 0°C enthielt, wurde eine Lösung von HCl (16 mmol) in 1,2-Dichlorethan (26 ml) zugesetzt. Nach 0,5 Stunden Rühren wurde mehr HCl (8 mmol) in 1,2-Dichlorethan (13 ml) zugesetzt. Diese Lösung wurde 1 Stunde gerührt und weiter mit HCl (16 mmol) in 1,2-Dichlorethan (26 ml) behandelt und 1 Stunde gerührt. Nach dem Verbrauch des Acetats wurde die Lösung mit Stickstoff für 0,25 Stunden intensiv entgast und bis zum Gebrauch bei 0°C unter Stickstoff gelagert.

[0102] Silylierung von 5-Fluorcytosin: Eine Suspension, die 5-Fluorcytosin (1,55 g, 12,0 mmol), Ammoniumsulfat (155 mg) und 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (7,6 ml, 36 mmol) in 1,2-Dichlorethan (80 ml) umfasste, wurde 2 Stunden unter Rückfluss gehalten (nach etwa 1 Stunde hatte sich das Gemisch in eine blass-gelbe homogene Lösung umgewandelt). Nach dem Ende der Reaktion wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und bis zum Gebrauch unter Stickstoff gelagert.

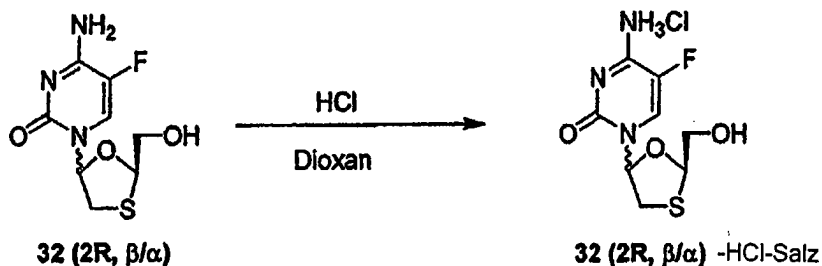
[0103] Kupplung von silyliertem 5-Fluorcytosin mit chiralem Chlorid: Die vorstehend hergestellte Chloridlösung wurde unter Stickstoff vorsichtig der silylierten Base zugesetzt. Das resultierende trübe Gemisch wurde zum Rückfluss erhitzt und 2 Stunden unter Rückfluss gehalten. Die homogene blass-gelbe Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit einem halben Volumen von konzentriertem NaHCO₃ gequenchet. Nach der Abtrennung wurde die organische Schicht getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert, wobei 2,5 g eines viskosen braunen Öls erhalten wurden. Dieses Öl wurde mittels Chromatographie auf Silicagel mit 5 % EtOH:DCM gereinigt, wobei 31 (2R) (1,9 g, 76 %) als 60:40-Gemisch von β:α-Anomer erhalten wurde. Versuche zur Trennung der Anomere durch fraktionierende Kristallisation waren erfolglos.

Beispiel 14

Synthese von 4-Amino-5-fluor-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-2(1H)-pyrimidinon (2R,β/α)[32(2R,β/α)]

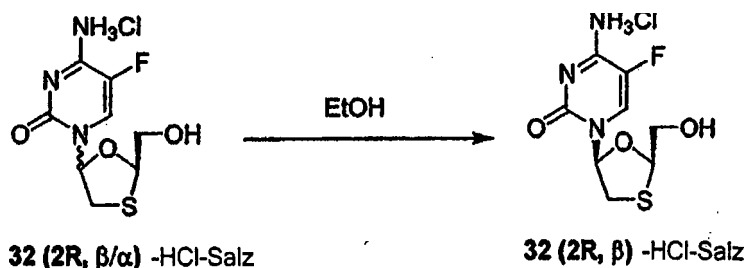


[0104] Eine Lösung von 31 (2R,β/α) (29,61 g, 93,3 mmol) und n-Butylamin (30 ml, 304 mmol) in MeOH (400 ml) wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert. EtOAc (3 × 400 ml) wurde zugesetzt und unter vermindertem Druck entfernt. Als nächstes wurde MeOH (250 ml) zugesetzt und unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit DCM (250 ml) behandelt, filtriert und mit mehr DCM (2 × 100 ml) gewaschen. Das Produkt, ein brauner Feststoff, wurde in einem Vakuumofen bei 45°C 1 Stunde getrocknet, wobei 32 (2R) (18 g, 72 mmol, 77 %) als 60:40-Gemisch von β:α-Anomer erhalten wurde. Das Material wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. Versuche zur Trennung der Anomere durch fraktionierende Kristallisation waren erfolglos.

Bildung des α : β (-)-FTC-Salzes [32(2R, β / α)-HCl-Salz]

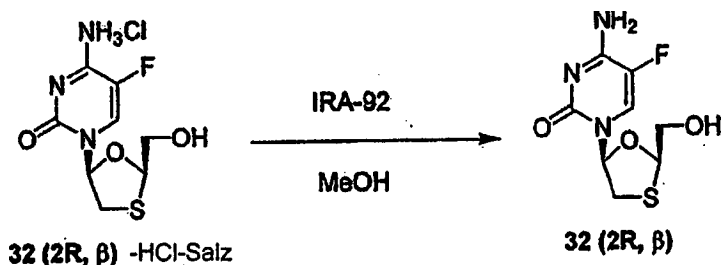
[0105] Ein Gemisch aus (-)-FTC [32 (2R, β / α)] (60:40-Gemisch von β : α -Anomer, 3,0 g) wurde in Methanol (30 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit einer 4,0 M-Lösung von HCl in 1,4-Dioxan (3,3 ml [1,1 \times]) behandelt. Die Lösung wurde 20 min gerührt und anschließend zur Trockne konzentriert, wobei ein weißlicher Feststoff erhalten wurde.

Beispiel 15

Umkristallisation des α : β (-)-FTC-Salzes [32 (2R, β / α)-HCl-Salz]

[0106] Rohes (-)-FTC-HCl-Salz [32 (2R, β / α)-HCl-Salz] [60:40-Gemisch von β : α -Anomer, 3,0 g] wurde in heißem EtOH (20 ml) gelöst. Die resultierende homogene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurden die resultierenden Kristalle gesammelt. Es wurde eine 0,9 g-Probe des reinen β -Materials erhalten. Die Mutterlauge wurde konzentriert und dieses Gemisch wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 0,5 g des reinen α -Isomers erhalten wurden. Die vereinigten Mutterlauge wurden konzentriert und dieses Material wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 0,5 g des β -Isomers erhalten wurden. Die kombinierte Ausbeute von 1,4 g des β -Anomers entspricht einer Ausbeute von 78 % (die theoretische Ausbeute des gewünschten β -Isomers betrug 1,8 g). Eine chirale HPLC-Analyse zeigte, dass bei der Salzbildung keine Racemisierung stattgefunden hatte.

Beispiel 16

Synthese von Emtricitabin((-)-FTC oder 32 (2R, β))

[0107] Um die freie Base zu gewinnen, wird das Hydrochloridsalz (32 (2R, β)-HCl-Salz) in 10 Volumina Methanol aufgenommen und mit 3,0 Äquivalenten IRA-92-Harz behandelt. Das Gemisch wird 16 Stunden gerührt und das Harz wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei die freie Base (32 (2R, β)) mit einer Ausbeute von 90 zurückbleibt. Eine weitere Reinigung kann durch eine AcOEt- oder THF-Aufschlammung erreicht werden.

[0108] Diese Erfindung wurde bezüglich ihrer bevorzugten Ausführungsformen beschrieben. Für den Fachmann sind im Hinblick auf die vorstehende detaillierte Beschreibung der Erfindung Variationen und Modifizie-

rungen der Erfindung offensichtlich. Alle diese Variationen und Modifizierungen sollen vom Schutzbereich dieser Erfindung umfasst sein.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von 2-[R¹C(O)OCH₂]-1,3-Oxathiolanyl-5-on durch direktes Umsetzen eines Acetals mit der Formel (R¹O)₂CHR, wobei R-(CH₂-O-C(O)R¹) ist und R¹ unabhängig ein Alkyl-, Aryl-, Heteroarylrest, heterocyclischer Rest, Alkaryl-, Alkylheteroarylrest, alkylheterocyclischer Rest oder ein Aralkylrest ist, mit Mercaptoessigsäure in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Lewissäure oder einer protischen Säure.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel mit einer minimalen Menge Wasser ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei (OH)₂CHR oder (R¹O)(OH)CHR anstelle von (R¹O)₂CHR verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei (R¹O)(OH)CHR anstelle von (R¹O)₂CHR verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Acetal als ein Gemisch von Halbacetal, Acetalmonomer oder höheren Kondensationsprodukten davon verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, weiter umfassend das Herstellen von (R¹O)₂CHR durch Umsetzen einer Verbindung mit der Formel OH-CH₂-CH=CH-CH₂-OH mit RC(O)Cl, um RC(O)OCH₂C(H)=C(H)CH₂OC(O)R zu bilden, welches ozonisiert wird oder anderweitig gespalten wird, um die gewünschte Verbindung zu bilden.

7. Verfahren nach Anspruch 1, weiter umfassend das Herstellen von (R¹O)₂CHR durch Reduktion von (R¹O)₂CHC(O)H, um (R¹O)₂CHCH₂OH zu bilden, welches mit ClC(O)R umgesetzt wird, um die gewünschte Verbindung zu bilden.

8. Verfahren zum Herstellen eines 1,3-Oxathiolannukleosids, umfassend (i) das Herstellen eines 5-Halogen-2-geschützten-Oxymethyl-1,3-oxathiolans und (ii) das Umsetzen des 5-Halogen-2-geschützten-Oxymethyl-1,3-oxathiolans mit einer geschützten Purin- oder Pyrimidinbase bei einer Temperatur unter 25°C in Abwesenheit einer Lewissäure.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Umsetzung bei einer Temperatur unter 10°C ausgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der 5-Halogen-Substituent 5-Chlor ist.

11. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Umsetzung eine Mischung von α- und β-Anomeren produziert.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Mischung der α- und β-Anomere oder Derivaten davon durch Kristallisation getrennt werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Mischung der α- und β-Anomere oder Derivaten davon durch Chromatographie getrennt werden.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Chromatographie achiral ist.

15. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Chromatographie chiral ist.

16. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das 5-Halogen-2-geschützte-Oxymethyl-1,3-oxathiolan durch Halogenierung eines chiralen 5-acetylierten-2-geschützten-Oxymethyl-1,3-oxathiolans hergestellt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das 5-Halogen-2-geschützte-Oxymethyl-1,3-oxathiolan durch Halogenierung eines achiralen 5-acetylierten-2-geschützten-Oxymethyl-1,3-oxathiolans hergestellt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei das 5-acetylierte-2-geschützte-Oxymethyl-1,3-oxathiolan einen 5-Acylanteil, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Acetat, Propionat, Butyrat, Benzoat, p-Methoxybenzoat und p-(t-butyl)-Benzoat, aufweist.

19. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Lösungsmittel Acetonitril ist.
20. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Lösungsmittel Toluol ist.
21. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Lösungsmittel Dichlormethan ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

