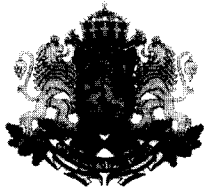


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 96717A

(51) A61K 31/505 A61K 31/39
A61K 31/513 A61K 31/695
A61K 31/7068 A61P 31/18
C07D 239/02 C07D 327/04
C07D 405/04 C07D 411/04
C07D 451/00 C07F 7/18
C12P 41/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 96717

(22) Заявено на 30.07.1992

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 473318 (32) 01.02.1990 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 101 | 24.12.1993

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

EMORY UNIVERSITY , . , 30322
ATLANTA , 2009 RIDGEWOOD DR. GEORGIA
(US) ;

(72) Изобретател(и):

LIOTTA , DENNIS C . , DONOUGH,GA (US) ;
CHOI , WOO-BAEG . , BRUNSWICK,NJ (US) ;
SCHINAZI , RAYMOND F . , ATLANTA,GA (US) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова , 1000
София , п.к.728

(86) № на РСТ заявка:

РСТ/ US91/0 / 0685 , 31.01.1991

(87) № и дата на РСТ публикация:

91/111 / 86 , 08.08.1991

(54) МЕТОД И СЪСТАВИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ВСН-189 И АНАЛОЗИТЕ МУ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на ВСН-189 и негови аналози от достъпни изходни съединения и, по желание, въвеждане на необходимата функционална група. С него се получава стереоселектив но биологично активният изомер на посочените съединения, -ВСН-189 и аналозите му. Освен това може да се контролира стереохимията на 4' място в нуклеозида, така че да се получават енантиомерно обогатени -ВСН-189 и негови аналози.

41 претенции , 4 фигури

BG 96717A

МЕТОД И СЪСТАВ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ВСН-189 И АНАЛОГИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ

Изобретението се отнася до методи и състави за получаване на антивирусни нуклеозидни аналози и по-специално на ВСН-189 /2^o, 3^o дидеокси-3^o-тиоцитидин/. По-специално, изобретението се отнася до селективното получаване на β -изомера на ВСН-189 и аналогичните съединения, както и до селективното получаване на енантимерно-обогатен ВСН-189 и аналогичните съединения.

През 1981 г започва документирането на болестта, която става известна като СПИН, Синдром на придобита имуна недостатъчност, както и на нейния предшественик СПИН РЕЛАТИВЕН КОМПЛЕКС /ПКР, АРС/. През 1983 г се установява, че причинителят на болестта СПИН е вирус, наречен Човешки имунодефицитен вирус тип 1 /ХИВ-1/. Обикновено, човек заразен с този вирус, се очаква да развие СПИН; във всички известни случаи на СПИН крайният изход е бил винаги смърт.

Засоляването от СПИН е краен резултат от вируса ХИВ-1, като се следва неговия сложен жизнен цикъл. Жизненият цикъл на вирусон започва със закрепването му към клетка-гостоприемник, която е човешка имунна Т-4 лимфоцитна клетка, чрез свързване на гликопротеин от повърхността на защитната обвивка на вирусона с CD4 гликопротеин от лимфоцитната клетка. Веднъж закрепен, вирусонът се освобождава от гликопротеинвата си обвивка, прониква в мембраната на клетката-гостоприемник и "реструктурира" неговата РНК. Вирионовият ензим, обратна транскриптаза, управлява процеса на транскрипране на РНК в единична спирала на ДНК. Вирусната РНК се скъсява и се създава двойна спирала на ДНК. Двойната ДНК-спирала се интегрира в гените на човешката клетка и тези гени се из-

ползват при клетъчно размножаване.

От тази гледна точка, човешката клетка осъществява процеса на размножаването си, използвайки немна собствена РНК полимераза, за да транскрибира интегрираната ДНК във вирусна РНК. Вирусната РНК се преобразува в гликопротеини, структурни протеини и вирусни ензими, които се събират с незасегнатата /цялата/ вирусна РНК. Когато клетката-гостоприемник завърши размножителния етап, нова вирионна клетка, различна от Т-4 лимфоцит, се размножава по-нататък. Броят на ХИВ-1 вирусните клетки, при това, нараства, докато броят на Т-4 лимфоцитите намалява.

Типичният отговор на човешката имунна система, убивайки нашественика-вирион, е претоварване /натоварване/, тъй като голяма част от жизнения цикъл на вириона е прекарана в латентно състояние в имунната клетка. Освен това, вирусната обратна транскриптаза, ензимът, който се използва във формирането на нова вирионна клетка, не е много специфичен и причинява грешки в транскрипцията, които водят до непрекъсната промяна в гликопротеините на повърхността на защитната обвивка на вируса. Тази липса на специфичност намалява ефективността на имунната система, тъй като специфично продуцираните антитела срещу един /даден/ гликопротеин, могат да бъдат безполезни по отношение на друг и оттук се намалява броя на наличните антитела за борба с вируса. Вирусът продължава да се развива, докато отговорът на имунната система продължава да отслабва. Съвкупно, ХИВ-ът до голяма степен задържа произволното влияние върху имунната система на тялото, като позволява да настъпят инфекции, при които без прилагане на антивирусни агенти и/или имуномодулатори, се стига до смърт.

Има три критични точки в жизнения цикъл на вируса, които са определени като прицели за антивирусните лекарства: 1/ първоначалното закрепване на вириона към Т-4 лимфоцита или макрофага; 2/ транскрипцията на вирусна РНК във вирусна ДНК и 3/ формирането на нова вирионна

клетка по време на размножаването.

Инхибирането на вируса във втората критична точка, процеса на транскрипция на вирусната РНК във вирусна ДНК, осигурява новечето терапевтични възможности, използвани при лечение на СПИН. Тази транскрипция трябва да се осъществи, за да се размножи /репродуцира/ вирусът, тъй като гените на вируса са закодирани в РНК; клетката-гостоприемник съдържа само ДНК. Чрез въвеждане на лекарства, които блокират действието на обратната транскриптаза, насочено към завършване формирането на вирусна ДНК, може да се спре репликирането на ХИВ-1.

Нуклеозидни аналози, такива като 3'-азидо-3'-деокситимидин /АЗТ/, 2',3'-дидеоксицитидин /ДДС/, 2',3'-дидеокситимидин /Д4Т/, 2',3'-дидеоксирибозин /ДДР/ и различни флуорни производни на тези нуклеозиди са сравнително ефективни за прекъсване на репликирането на ХИВ в етапа на обратна транскриптаза. Друг обещаващ инхибитор на обратната транскриптаза е 2',3'-дидеокси-3'-тиоцитидин /ВСН-189/, който съдържа оксатиоланов пръстен на мястото на захарния остатък в нуклеозида.

АЗТ е успешно анти-ХИВ лекарство, тъй като то пречиства образуването на вирусна ДНК вътре в гостоприемника-T-4 лимфоцитна клетка. Когато АЗТ влезе в клетката, клетъчни кинази активират АЗТ чрез фосфорилиране до АЗТ-трифосфат. Тогава, АЗТ трифосфатът се конкурира с натурални тимидинови нуклеозиди за активния /рецепторния/ участък от обратната транскриптаза, ХИВ-ензима. Природният нуклеозид притежава два реакционно-способни края, първият - за закрепяне на предишния нуклеозид и вторият - за свързване със следващия нуклеозид. Молекулата на АЗТ има само първият реактивоспособен край; попаднала веднъж вътре в ензимния участък на ХИВ, АЗТ-азидната група ограничава образуването на вирусна ДНК, тъй като азидът не може да даде 3',5'-фосфодиестер с рибозния остатък от следващия нуклеозид.

Клиничните преимущества на АЗТ включват: удължаване на живот.

способността, намаляване на честотата и остротата на инфекциите и увеличаване на периферния СТ4 лимфоцитен брой /число/.

Имуносорбентни проби за вирусен р24, антиген, използван за проследяване на активността на ХИВ-1, показват значително намаляване при използване на AZT. Въпреки преимуществата на AZT, трябва да се отчетат и някои силно неблагоприятни реакции, свързани с подтискане на костния мозък, гадене, мигалгия, безсъние, силно главоболие, анеми, периферна невропатия и припадъци. Освен това, тези неблагоприятни странични ефекти настъпват непосредствено след като започне лечението като в същото време са необходими минимум шест седмици да продължи лечението с AZT, за да се почувства положителният ефект.

Като DDС, така и D4T, са силни инхибитори на репликацията на ХИВ, като D4T има активност, сравнима с тази на AZT, а DDТ има по-висока активност от тази на AZT. Независимо от това, и С, и D4T се превръщат в техните 5'-трифосфати по-трудно отколкото техните природни аналози и са устойчиви на деаминази и фосфорилази. Клинично и двете съединения са токсични. Обикновено, DDТ се използва заедно с AZT за лечение на СПИН. Но, страничните ефекти от прилагането на DDТ включват спорадично панкреатис и периферна невропатия. Първоначалните тестове върху 3'-хлуор-2',3'-дидеокситимидин показват, че неговата антивирусна активност е сравнима с тази на AZT.

Последните изследвания върху РСН-189 показват, че той притежава анти-ХИВ активност, подобна на тази на AZT и на DDС, но не е клетъчно токсичен, което причинява странични ефекти, свързани с усещане за слабост, които са присъщи на AZT и DDС. Значително количество от РСН-189 е необходимо, за да се проведат клинични изследвания и лечение с лекарството.

Обичайно използваните химически процеси за синтезиране на нуклеозиди или техни аналози могат да се разделят в две по-обща катег

ри: 1/ такива, които модифицират целите нуклеозиди чрез превръщане на ~~въгле~~хидрата, на базата или ина двете и 2/ такива, които модифицират ~~въгле~~хидратите и съединяват базата или нейния синтетичен прекурсор, в подходящ етап от синтеза. Тъй като BСН-189 замества въглеродния атом със серен във въглехидратния пръстен, то втората категория е по-осъществима. Най-важният фактор в тази последна стратегия включва освобождаване на базата от β -вида на въглехидратния пръстен в реакцията на гликозиране, тъй като само β -изомерите показват полезна биологична активност.

Добре известно е, че стереоселективното въвеждане на бази в аномерните центрове на въглехидрати, може да се контролира чрез капитализиране върху участието на съседни групи /при заместителни реакции/ по отношение на заместителя на 2-ро място във въглехидратния пръстен /Chem. Веч. 114:1234 /1981//. Но, BСН-189 и неговите аналози не притежават заместител на 2-ро място, при което не може да се приложи тази схема на работа без да се включат в синтеза допълнителни етапи за въвеждане на функционална група. Тези допълнителни етапи биха понижали общата рентабилност на синтеза.

Освен това, добре известно е, че "значителни количества от нежеланите α -нуклеозиди се образуват винаги при синтеза на 2'-деоксирибозиди" /Chem. Веч. 114:1234 /1981//. Съгласно този източник, използването на прости Фридел-Крафтсови катализатори, като $SnCl_4$, в нуклеозидния синтез води до получаване на нежелани емулсии при обработване на реакционната смес, предизвиква образуването на сложни смеси от α - и β -изомерите и води до стабилни σ -комплекси между $SnCl_4$ и повечето основни силирани хетероцикли, като например силiran цитозин. Тези комплекси водят до удължаване на реакционното времетраене, понижаване на добивите и до получаване на нежелани неестествени N-3-нуклеозиди. Според известното ниво на техниката се препоръчва да се използва триметилсилан трифлуорид или триметилсилил перхлорат като катализатори.

при купелуването на пиримидиновите бази с въглехидратния пръстен, за да се получат високи добиви от биологично активните β -изомери. Но, използването на тези катализатори за синтез на BСН-189 или негови аналози, не води до преимуществено получаване на β -изомера; при тези реакции изомерите се получават приблизително в съотношение 50:50.

Ето защо, съществува необходимостта от по-ефикасен метод за синтез на BСН-189 и негови аналози. Налице е и необходимостта от стереоселективен метод за синтез на биологично активния изомер на тези съединения, β -BСН-189 и близки β -аналози. Освен това, необходим е и стереоселективен метод за синтез на енантиомерно-обогатен β -BСН-189, тъй като другият енантиомер е неактивен и следователно, неговото присъствие се счита като 50% онечистване.

Изобретението се отнася до намиране на изненадващо ефикасен метод за синтез на BСН-189 и различни негови аналози от евтини /икономически изгодни/ прекурсори, с възможност по желание да се въвежда необходимата функционалност. Този метод за синтез позволява стереоселективното получаване на биологично активния изомер на тези съединения, β -BСН-189 и близки съединения. Допълнително, стереохимията на 4^о място в нуклеозида може да се контролира така, че да се получава енантиомерно-обогатен β -BСН-189 и негови аналози.

Терминът "BСН-189 аналози" се отнася до нуклеозиди, които се образуват от пиримидинови бази, заместени на 5-то място, които се купелуват до заместени 1,3-оисатиолани.

Методът, съгласно изобретението, включва озониране на алилов етер или естер с формула $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OR}$, в която R е защитна група такава като алкилова, силилова или ацилова, при което се получава гликоалдехид с формула $\text{OHC}-\text{CH}_2-\text{OH}$; добавя се тиогликолова киселина към гликоалдехида, като се получава лактон с формула 2-/R-окси/-метил-5-оксо-1,3-оисатиолан; лактонът се превръща в съответния карбоксилат на 5-то място в оисатиолановия пръстен; ацетатът се купелува със синир-

на пиримидинова база в присъствието на $SnCl_4$, до образуване на β -изомера на 5'-/R-окси/-2',3'-дидеокси-3'-тио-нуклеозиден аналог; и заместване на R защитната група с водород, при което се получава ВСН-189 или негов аналог.

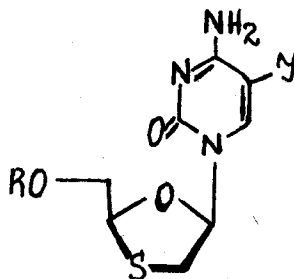
Изобретението може да се използва за получаване на ВСН-189 или на негови аналози, които са енантиомерно-обогатени на 4' място чрез избор на подходяща R защитна група, която да позволява стереоселективна селекция посредством ензими. Например, R защитната група може да бъде избрана така, че заместителят на 2-ро място в оксатиолоновия лактон да е бутирилокси група и да позволява стереоселективна хидролиза с помощта на естераза, получена от свински черен дроб. Така полученият оптично активен хидролизиран лактон може, след това да се превърне в съответния му диацетат и да кулелува със силирана пиримидинова база, както е казано по-горе.

Една от задачите на изобретението е да се осигури ефективен метод за получаване на β -изомера на ВСН-189 и на негови аналози с високи добиви. Освен това, задача на изобретението е да се осигури метод за синтез, при който се получават само оптичният изомер, а не рацемичната смес, на ВСН-189 и негови аналози. Друга задача на изобретението е да се получи по синтетичен път енантиомерно-обогатен β -ВСН-189.

Друга задача на изобретението е да се намерят междинни съединения, от които могат да се получат ВСН-189 или негови аналози с формула 2-/R-оксиметил/-5-ацилокси-1,3-оксатиолан, в която R е защитна група, като алкилова, силилова или ацилова. Още една задача на изобретението е да се предложат методи за получаване на енантиомерно-обогатен 2-ацетоксиметил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан и 2-бутоксиметил-5-окси-1,3-оксатиолан.

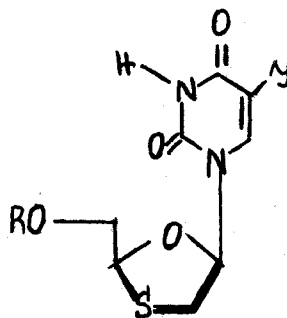
Задача на изобретението е и да се предложат междинни съединения с по-долу дадената формула, както и методи за синтеза им:

които се получават BSH-189 или негови аналози:



в която R е защитна група, такава като алкилова, силилова или ацилова и Y означава водороден или халогенен атом, алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиаалкилова, селеноалкилова, фенолова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиаарилова и селеноарилова група.

Обект на изобретението са и други междинни съединения с формула:



в която R е защитна група, такава като алкилова, силилова или ацилова и Y означава водороден или халогенен атом, алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиаалкилова, селеноалкилова, фенолова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиаарилова или селеноарилова група, от които могат да се получат BSH-189 или негови аналози.

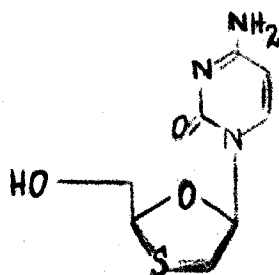
На фигура 1 е показано осъществяването на синтеза на BSH-189 и на негови аналози, съгласно изобретението;

На фигура 2 е илюстрирано друг вариант за получаване на BSH-189, съгласно изобретението;

Фигура 3 показва получаването на 5-метилцитидинови и тимидинови производни на BSH-189, съгласно изобретението; и

Фигура 4 илюстрира един вариант за получаване на енантиомерно обогатен BSH-189, съгласно изобретението.

ВСН-189 е съединение с формула:

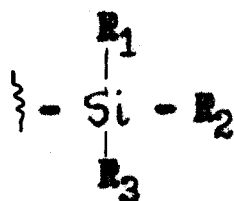


Методът за получаване на ВСН-189 и негови аналози, съгласно изобретението, е показан на фигура 1. Алилов етер или естер 1 се озонира и дава алдеhid 2, който реагира с тиогликолова киселина, като се получава лактон 3. Лактонът 3 се редуцира с редуциращ агент; например, с диизобутилов алуминиев хидрид /ДИБАЛ/, натриев ди/2-метоксietокси/алуминиев хидрид /той може да бъде търговски продукт, по формата на 3.4 моларен разтвор в толуол, като "Red-AL"TM/, или с LiAlH_4 , следва обработване с карбоксилген анхидрид, като се получава карбоксилата 4. Този карбоксилат се купелува със силирана пиримидинова база в присъствието на Люисова киселина, която може да катализира стереоспецифично купелуване, такава като SnCl_4 , като се получава β -изомер на заместения нуклеозид 5, в съотношение 100:0 между β и α изомерите. Заместеният нуклеозид 5 се освобождава от защитната група, за да се получи ВСН-189 или негов аналог 6.

Този метод може да се приспособи за получаване на ВСН-189 или негови аналози, които са енантиомерно-обогатени на 4° място чрез избиране на подходяща R защитна група, която позволява стереоселективната ензимна хидролиза на 3 с помощта на ензим като естераза, получена от свински черен дроб, панкреатична липаза от свиня, субтилизин, или други ензими, които хидролизират 3 по стереоселективен начин. Полученият оптично активен 3 може да се превърне в енантиомерно-обогатен карбоксилат 4 и да се купелува със силирана пиримидинова база, както е дадено по-горе, за да се получат енантиомерно-обогатен ВСН-189 или негови аналози.

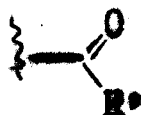
Защитната група В в 1 може да бъде избрана по такъв начин, че да осигурява защита до крайния етап на синтеза /5 се освобождава от нея, като се получава 6/. Допълнително, защитната група може да се избере, по желание, така, че да осигурява определено /избирателно/ положение на ензима, който ще се използва по-късно в реакцията на енантио-селективна хидролиза. Всяка група, която действа по този начин, може да се използва. Така, например, могат да се използват алкилова, силилова или ацилова защитни групи или такива групи, които притежават по същество, същите свойства.

Като алкилова защитна група тук се подразбира трифенилметилова или алкилова група със същото защитно действие като ~~трифенил метил~~ на трифенилметиловата. Под силилова група, в случая, се подразбира три-заместена силилова група с формула:



в която R_1 , R_2 и R_3 могат да бъдат ниска алкилова група, например, метилова, етилова, бутилова или алкилова с 5 въглеродни атома или по-малко; както и фенилова група. Освен това, R_1 може да бъде същото като R_2 ; или R_1 , R_2 и R_3 да бъдат еднакви. Примери на силилови защитни групи могат да бъдат: триметилсилилова и трет. -бутилдифенилсилилова, както и други.

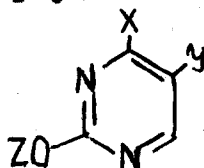
Ациловата група, както е използвана тук, за означаване на ацилова защитна група /в 1/ или за означаване на карбонилат /в 4/, е група с формулата:



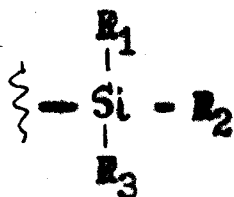
в която R^o е ниска алкилова група, като метилова, етилова, бутилова или друга алкилова с до 5 въглеродни атома; заместена ниска алкилова

група, в която е заместена с един, два или повече прости заместители, такива като амино, карбоксилова, хидрокси, фенилова или нисша алкокси група, например, метокси или етокси; фенилова група; фенилова група, заместена с един, два или повече прости заместителя, като нисша алкилова група, халогенен атом, например, хлорен и бромнен, сулфатна, сулфонокси, карбоксилова, карбо-нисш-алкокси група, като карбатокси и карметокси, амино, моно- и ди-нисш алкиламино групи, като метиламино, амидо, хидрокси, нисша алкокси група, например, метокси и етокси, нисша алканонокси група, като ацетокси.

Силилираната пиридинова база, както се използва тук, се назовава съединение с формулата:



в която X означава или тризаместена силилокси или тризаместена силиламино група, Z е три-заместена силилова група и Y има по-долу дадените значения. Три-заместената силилова група е група с формулата:



в която R_1 , R_2 и R_3 могат да означават нисша алкилова група, като например, метилова, етилова, бутилова или алкилова с до 5 въглеродни атома, или фенилова група. Освен това, R_1 може да има същото значение като R_2 или R_3 , и R_1 , R_2 , и R_3 могат да бъдат еднакви. Примери за три-заместени силилови групи са триметилсилилова и трет.-бутилдифенилсилилова, и както и други подобни.

Силилираната пиридинова база може да бъде заместена с различни Y заместители, включващи водороден или халогенен атом, алкилова алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкило

ва, селеноалкилова, фенолова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиоарилова или селеноарилова група, на 5-то място в силираната пиримидинова база /У заместителя на фигура 1/. Така се модифицират свойствата, като преносна способност или степента на метаболизъм, на аналога на БСН-189.

Примери, илюстриращи, синтеза на БСН-189 или негови аналози, съгласно изобретението, са представени на фигури 2, 3 и 4 по-нататък.

Фигура 2 показва получаването на БСН-189, като се излиза от алилов алкохол 7. Маслена суспензия на NaN /4.5 г, 60%, 110 ммол/ се промива с тетрахидрофуран двукратно /2 x 100 мл/ и полученото твърдо вещество се суспендира в тетрахидрофуран /300 мл/. Суспензията се охлажда до 0°C, прибавя се на капки алилов алкохол 7 /6.8 мл, 100 мммола/ и сместа се разбърква в продължение на 30 мин при 0°C. Прибавя се на капки трет.-бутилдифенилсилилов хлорид /25.8 мл, 100.8 мммола/ при 0°C и реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при тази температура. Разтворът се охлажда с вода /100 мл/ и се екстрахира с диетилетер /2 x 200 мл/. Събраните екстракти се промиват с вода, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, концентрират се и остатъкът се отдестилира под вакуум /90-100°C при 0.5-0.6 мм Hg/, като се получава безцветна течност 8 /28 г, 94 мммола, 94%/. ¹H ЯМР: 7.70-7.35 /10H, m, ароматен H/; 5.93 /1H, m, H₂/; 5.37 /1H, d, H₁/ J=1.4 и 14.4 Hz; 5.07 /1H, d, H₁/ J=1.4 и 8.7 Hz; 4.21 /2H, m, H₃/; 1.07 /9H, s, трет.-Bu/.

Силилалкиловият етер 8 /15.5 г, 52.3 мммола/ се разтваря в дихлорметан /400 мл/ и се озонира при -78°C. След като завърши озонирането се прибавя диметилсулфоокис /15 мл, 204 мммола, 3.9 екв./ при -78°C, сместа се затопля до стадна температура и се разбърква една нощ. Разтворът се промива с вода /100 мл x 2/, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се, концентрира се и се дестилира под вакуум /100-

110°C при 0.5-0.6 мм Hg/, като се получава безцветна течност 9 /15.0 г, 50.3 ммола, 96%/. ¹H ЯМР: 9.74 /1H, s, H-CO/; 7.70-7.35 /10H, m, ароматен H/; 4.21 /2H, s, -CH₂/; 1.22 /9H, s, трет.-Bu/.

Силилиран гликоалдехид 9 /15.0 г, 50.3 ммола/ се разтваря в толуол /200 мл/ и наведнъж се прибавят 3.50 мл, 50.3 ммола, тиюгликолова киселина. Разтворът се нагрява с обратен хладник в продължение на 2 часа, като получената вода се отделя с апарат на Дийн-Старк. Разтворът се охлажда до стайна температура и се промива с наситен разтвор на NaHCO₃ и промивните води се екстрахират с диетилов етер /2 x 200 мл/. Събраните екстракти се промиват с вода /2 x 100 мл/ и сушат се над магнезиев сулфат, филтрат се и се концентрират, като се получава безцветно масло 10 /16.5 г, 44.3 ммола, 88%/, което постепенно се втвърдява под вакуум. След прекристализация от хексан се получава бяло твърдо вещество 10 /15.8 г, 84%/. ¹H ЯМР: 7.72-7.38 /10H, m, ароматен H/; 5.53 /1H, l, H₂/ J=2.7 Hz; 3.93 /1H, dd, -CH₂O/ J=9.3 Hz; 3.81 /1H, d, 1H₄/ J=13.8 Hz; 3.79 /1H, dd, -CH₂O/ 3.58 /1H, d, 1H₄/; 1.02 /9H, s, трет.-Bu/.

2-/трет.-бутил-диденилсилилокси/-метил-5-оксо-1,2-оксатан 10 /5.0 г, 13.42 ммола/ се разтваря в толуол /150 мл/ и разтворът се охлажда до -78°C. ДИЛАЛ-Н, негов разтвор /14 мл, 1.0M в хексани, 14 ммола/ се прибавя на капки, докато температурата вътре се поддържа под -70°C през цялото време. След като завърши прибавянето, сместа се разбърква в продължение на 30 мин при -78°C. Прибавя се оцетен алдехид /5 мл, 53 ммола/ и сместа се затопля до стайна температура и се разбърква една нощ. Прибавя се вода /5 мл/ към сместа и получената смес се разбърква 1 час при ^{стайна} температура. Сместа се разрежда с диетилов етер /300 мл/, прибавя се магнезиев сулфат /40 г/ и сместа се разбърква интензивно в продължение на 1 час при стайна температура. Сместа се филтрува, концентрира и остатъкът се подлага на плас хроматография с 20% етилацетат в хексани, като се получава безцветна течност 11 /3.1

г, 8.64 ммол, 64%, която представлява 6:1 смес на аномери. ^1H ЯМР: на основния изомер: 7.70-7.35 /10H, m, ароматен H/; 6.63 /1H, d, H₅/ J=4.4 Hz; 5.47 /1H, t, H₂/; 4.20-3.60 /2H, m, -CH₂O/; 3.27 /1H, dd, 1H₄/ J=4.4 и 11.4 Hz; 3.09 /1H, d, 1H₄/ J=11.4 Hz; 2.02 /3H, s, CH₃CO; 1.05 /9H, s, трет-Бу/; ^1H ЯМР на второстепенния изомер: 7.70-7.35 /10 H, m, ароматен H/; 6.55 /1H, d, H₅/ J=3.9 Hz; 5.45 /1H, t, H₂/; 4.20-3.60 /2H, m, -CH₂O/; 3.25 /1H, dd, 1H₄/ J=3.9 и 11.4 Hz; 3.11 /1H, d, 1H₄/ J=11.4 Hz; 2.04 /3H, s, CH₃CO/; 1.04 /9H, s, трет.-бутил/.

2-/трет.-бутил-дифенилсилилокси/-метил-5-ацетокси-1,3-оксатионан 11 /0.28 г, 0.67 ммол/ се разтваря в 1,2-дихлоретан /20 мл/ и се присава силилиран цитозин 12 /0.20 г, 0.78 ммол/ наведнџе при стаална температура. Сместа се разбърква в продължение на 10 мин и към нея се прибавя разтвор на SnCl₄ /0.80 мл, 1.0M разтвор в CH₂Cl₂, 0.80 ммол/, като присавянето се извършва на капки при стаална температура. Допълнително се прибавят цитозин 12 /0.10 г, 0.39 ммол/ и SnCl₄ разтвор на последния /0.60 мл/, по същия начин, 1 час по-късно. След като завърши реакцията за 2 часа, разтворът се концентрира, остатъкът се обраства с триетиламин /2 мл/ и се подлага на флаш хроматография /първоначално с чист етилацетат и след това с 20% етанол в етилацетат при което се получава червеникавокафяво твърдо вещество 13 /100% от -конфигурацията/ /0.25 г, 0.54 ммол, 80%. ^1H ЯМР /DMSO-d⁶/: 7.75 /1H, d, H₅/ J=7.5 Hz; 7.65-7.35 /10H, m, ароматен H/; 7.21 и 7.14 /2H широк, -NH₂/; 6.19 /1H, t, H₅/; 5.57 /1H, d, H₅/; 5.25 /1H, t, H₂/; 3.97 /1H, dd, -CH₂O/ J=3.9 и 11.1 Hz; 3.87 /1H, dd, -CH₂O/; 3.41 /1H dd, 1H₄/ J=4.5 и 11.7 Hz; 3.03 /1H, dd, 1H₄/ J=2.0; 0.97 /9H, s, трет. Бу /.

Силилетер 13 /0.23 г, 0.49 ммол/ се разтваря в тетра-хидроуран /30 мл/ и към този разтвор се прибавя на капки разтвор на норм.-Бу₃NF /0.50 мл, 1.0M разтвор в тетрахидроуран, 0.50 ммол/ при стаална температура. Сместа се разбърква в продължение на 1 час и

и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря с етанол/триетиламин /2 мл/1 мл/ и се подлага на флаш хроматография /първоначално с етилацетат и след това с 20% етанол в етилацетат/, като се получава бяло твърдо вещество 14, като аномерната чистота е 100% /BCN-189; 0.11 г, 0.48 ммола, 98%. Аномерът по-нататък се прекристализира от етанол/ CH_2Cl_2 /хексан, смес. ^1H ЯЯР / $\text{DMSO}-d_6$: 7.91 /1H, d, H_6 / $J=7.6\text{Hz}$ 7.76 и 7.45 /2H, широк, $-\text{NH}_2$; 6.19 /1H, t, H_5 /; 5.80 /1H, d, H_5 / $J=7.6\text{ Hz}$; 5.34 /1H, широк, $-\text{OH}$ /; 5.17 /1H, t, H_2 /; 3.74 /2H, m, $-\text{CH}_2\text{O}$ 3.42 /1H, dd, 1H_4 / $J=5.6$ и 11.5 Hz ; 3.09 /1H, dd, 1H_4 / $J=4.5$ и 11.5 Hz .

BCN-189 и негови аналози могат да се получат и чрез купелуване на силилирано урацилово производно с 11. Силилираното урацилово производно 15 /1.80 г, 7.02 ммола/ се купелува с 11 /1.72 г, 4.13 ммола/ в 1,2-дихлоретан /50 мл/ в присъствието на SnCl_4 /5.0 мл/ както е описано по-горе при получаването на цитозинового производно. 13. Реакцията завършва за 5 часа. Следва флаш хроматография, първоначално с 40% етилацетат в хексан и след това с етилацетат. Получава се бяла пена 16 /1.60 г, 3.43 ммола, 83%. ^1H ЯЯР: 9.39 /1H, широк, $-\text{NH}$ /, 7.90 /1H, d, H_6 / $J=7.9\text{ Hz}$; 7.75-7.35 /10H, m, ароматен H/; 6.33 /1H, dd, H_5 /; 5.51 /1H, d, H_5 / $J=7.9\text{ Hz}$; 5.23 /1H, t, H_2 /; 4.11 /1H, dd, $-\text{CH}_2\text{O}$ / $J=3.2$ и 11.7 Hz ; 3.93 /1H, dd, $-\text{CH}_2\text{O}$ /; 3.48 /1H dd, 1H_4 / $J=5.4$ и 12.2 Hz ; 3.13 /1H, dd, 1H_4 / $J=3.2$ и 12.2 Hz .

Урацилового производно 16 може да се превърне в цитозиново производно 13. Урацилового производно 16 /0.20 г, 0.43 ммола/ се разтваря в смес от пиридин/дихлоретан /2 мл/10 мл/ и разтворът се охлажда до 0°C . Прибавя се на малки трифинов анхидрид /72 мкл, 0.43 ммола/ при температура 0°C и сместа се затопля до стайна температура след което се разбърква 1 час. Прибавя се допълнително количество трифинов анхидрид /0.50 мкл, 0.30 ммола/ и сместа се разбърква 1 час. Тънкослойна течна хроматография показва неподвижност с етилацетат.

След това реакционната смес се излива в наситен разтвор на метанол с амоняк /30 мл/ и сместа се разбърква в продължение на 12 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира и остатъкът се подлага на флаш хроматография, като се получава червеникавокафява пена 13 /0.18 г, 0.39 ммола, 91%/, която е идентична със съединението, получено при купелуването на цитозина.

Фигура 3 илюстрира синтеза на 5-метилцитидиновото и тимидиновото производни на ИСН-189. Ацетатът 11 /0.93 г, 2.23 ммола/ в 1,2-дихлоретан /50 мл/ реагира със сублимираното тимидиново производно 17 /1.0 г, 3.70 ммола/ и с разтвор на SnCl_4 /4.0 мл/ по начин, подобен на този, описан при получаването на цитозиново производно 13. ^1H ЯМР: 8.10 /1H, широк, NH/; 7.75-7.30 /1H, m, 10 ароматен H's и 1H₆/; 6.32 /1H, l, H₁/) = 5.4 Hz; 5.25 /1H, l, H₄/) = 4.2 Hz; 4.01 /1H, dd, 1H₅/) = 3.9 и 11.4 Hz; 3.93 /1H, dd, 1H₅/) = 4.5 и 11.4 Hz; 3.41 /1H, dd, 1H₂/) = 5.4 и 11.7 Hz; 3.04 /1H, dd, 1H₂/) = 5.7 и 11.7 Hz; 1.75 /3H, s, CH₃/; 1.07 /9H, s, трет.-Bu/.

Тимидиновото производно 18 /0.20 г, 0.42 ммола/ се разтваря в смес от пиридин/дихлоретан /2 мл/10 мл/ и разтворът се охлажда до 0°C. Към него се прибавя на капки триидинов анхидрид /100 мкл, 0.6 ммола/ при температура 0°C и сместа се остава да се затопи до стайна температура при непрекъснато разбъркване. След като достигне стайна температура, сместа се разбърква още 1 час. Тънкослойна течна хроматография показва неподвижност с етилацетат. Реакционната смес се излива в наситен разтвор на метанол с амоняк /20 мл/ и тази смес се разбърква 12 часа при стайна температура. Разтворът се концентрира и остатъкът се подлага на флаш хроматография, като се получава червенокафява пена 19 /0.18 г, 0.38 ммола, 90%/. ^1H ЯМР: 7.70-7.30 /12H, m, 10 ароматен H's, 1NH и H₆/; 6.60 /1H, широк, 1NH/; 6.34 /1H, l, H₁/) = 4.5 Hz; 5.25 /1H, l, H₄/) = 3.6 Hz; 4.08 /1H, dd, 1H₅/) = 3.6 и 11.4

H_z; 3.52 /1H, dd, 1H₂,/ J=5.4 и 12.3 Hz; 3.09 /1H, dd, 1H₂,/ J=3.9 и 12.3 Hz; 1.72 /3H, s, CH₃/; 1.07 /9H, s, трет.-Bu /.

Силилетерът 19 /0.18 г, 0.38 ммола/ се разтваря в тетра-
хидрофуран /20 мл/ и към разтвора се прибавя на капки разтвор на нор-
Bu₄NF /0.50 мл, 1.0M разтвор в тетрахидрофуран, 0.50 ммола/ при ста-
на температура. Сместа се разбърква 1 час и се концентрира под вакуум.
Остатъкът се разтваря в етанол/триетиламин /2мл/1 мл/ и се подлага
на флаш хроматография /първоначално с етилацетат, а след това с 20%
етанол в етилацетат/, като се получава бяло твърдо вещество 20 /0.09
г, 0.37 ммола, 97%/, което след това се прекристализира от етанол/три-
хлорметан/хексан, смес, при което се получават 82 г чисто съединение
/89%. ¹H ЯМР: /в d⁶-DMSO/: 7.70 /1H, s, H₆/; 7.48 и 7.10 /2H, широк,
NH₂/; 6.19 /1H, l, H₁,/ J=6.5 Hz; 5.31 /1H, l, OH/; 5.16 /1H, l, 1H₂,
J=5.4 Hz; 3.72 /2H, mv, 2H₅,/; 3.36 /1H, dd, 1H₂,/ J=6.5 и 14.0 Hz;
3.05 /1H, dd, 1H₂,/ J=6.5 и 14.0 Hz; 1.85 /3H, s, CH₃/.

Силилетерът 18 /0.70 г, 1.46 ммола/ се разтваря в тетра-
хидрофуран /50 мл/ и се прибавя на капки разтвор на нор.-Bu₄NF /2
мл, 1.0M разтвор в тетрахидрофуран, 2 ммола/, при стайна температура.
Сместа се разбърква в продължение на 1 час и се концентрира под ваку-
ум. Остатъкът се носема с етанол/триетиламин /2мл/1 мл/ и се подлага
на флаш хроматография, като се получава бяло твърдо вещество 21 /0.3
г, 1.36 ммола, 92%. ¹H ЯМР: /в d⁶-ацетон//: 9.98 /1H, широк, NH/;
7.76 /1H, d, H₆/ J=1.2 Hz; 6.25 /1H, l, H₄,/ J=5.7 Hz; 5.24 /1H, l,
H₁,/ J=4.2 Hz; 4.39 /1H, l, OH/ J=5.7 Hz; 3.85 /1H, dd, 2H₅,/ J=4.2 и
5.7 Hz; 3.41 /1H, dd, 1H₂,/ J=5.7 и 12.0 Hz; 3.19 /1H, dd, 1H₂,/ J =
5.4 и 12.0 Hz; 1.80 /3H, s, CH₃/.

Фигура 4 илюстрира получаването на енантиомерно-обогатен
BCN-189 и на негови аналози. Алилбутират 22 /19.0 г, 148 ммола/ се ра-
тваря в CH₂Cl₂ /400 мл/ и се озонира при -78°C. След като завърши озон-
нолизирането се прибавя диметилсулфид /20 мл, 270 ммола/, 1.8 екв./

при температура -78°C и сместа се затопя до стайна температура, като се разбърква една нощ. Разтворът се промива с вода / 2 x 100 мл /, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се, концентрира се и се дестилира под вакуум / $70-80^{\circ}\text{C}$ при 0.5-0.6 мм Нг/, като се получава безцветна течност 23 /17.0 г, 131 ммола, 88%/. ^1H ЯМР: 9.59 /1H, s, H-CO/; 4.66 /2H, s, -CH₂O/; 2.42 /2H, t, CH₂CO/ J=7.2 Hz; 1.71 /2H, септет, -CH₂/; 0.97 /3H, t, CH₃/ J=7.2 Hz; ИЧ: 2990, 2960, 2900, 1750, 1740, 1460, 1420, 1390, 1280, 1190, 1110, 1060, 1020, 990, 880, 800, 760.

Бутирилоксанацеталдехид 23 /15.0 г, 115 ммола/ се разтваря в толуол /200 мл/ и се смесва с тиогликолова киселина /8.0 мл, 115 ммола/. Разтворът се нагрява на обратен хладник в продължение на 5 часа, като получената вода се отделя с уловител на Дийн-Старк. Разтворът се охлажда до стайна температура и се прехвърля в 500 милилитрова разделителна фуния. След това разтворът се промива с наситен разтвор на NaHCO₃. Промивните води се екстрахират с диметилетер / 2 x 200 мл/ за да се регенерира цялото количество суров продукт от водния слой. Етерните екстракти се прибавят към толуоловия слой и получената смес се промива с вода /2 x 100 мл/, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се, концентрира се и се дестилира под вакуум / $70-80^{\circ}\text{C}$ при 0.5-0.6 мм Нг/, като се получава безцветно масло 24 /19.0 г, 93 ммола, 81%/. ^1H ЯМР: 5.65 /1H, dd, H₅/ J=5.0 и 1.4 Hz; 4.35 /1H, dd, -CH₂O/ J=3.2 и 12.2 Hz; 4.29 /1H, dd, -CH₂O/ J=5.7 и 12.2 Hz; 3.72 /1H, d, -CH₂/ J=16.2 Hz; 3.64 /1H, d, -CH₂/; 2.34 /2H, t, -CH₂CO/ J=7.2 Hz; 1.66 /2H, септет, CH₂/; 0.95 /3H, t, CH₃/ J=7.2 Hz; ИЧ: 2980, 2960, 2900, 1780, 1740, 1460, 1410, 1390, 1350, 1300, 1290, 1260, 1220, 1170, 1110, 1080, 1070, 1000, 950, 910, 830, 820, 800, 760.

Разтвор на естераза, получена от черен свински дроб /90 мг/, се прибавя към буферен разтвор /рН 7, 100 мл/ при стайна температура и сместа се разбърква интензивно в продължение на 5 минути. Към този разтвор, съдържащ естераза и буфер, се прибавя бутиратът 24

/2.8 г, 13.7 ммола/ наведнѣж и сместа се разбърква интензивно при стаина температура в продължение на 2 часа. Реакционната смес се прехвърля в разделителна фуния. Реакционната коѣба се промива с етер /10 мл/ и промивната течност се събира с реакционната смес във фунията. Тази смес се промива с хексани трикратно /3 x 100 мл/. Хексановите екстракти се събират и се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират, като се получава оптично активният бутират 24 /1.12 г, 5.48 ммола, 40%. Енантиомерният мѣлишѣк се определя посредством ЯМР, като се използва три(3)-хентадлуорпропил-хидроксиметилден-/-/+камфорато(еврониево /III/ производно като химически отместващ реагент; този метод показва приблизително 40% обогатяване с единия енантиомер. Оставащият воден слой от реакцията се подлага на непрекъснати екстракция с метиленхлорид в продължение на 20 часа. Органичният слой се отделя от екстрактора, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се, концентрира се, като се получава масло /1.24 г/, което, съгласно ЯМР анализ, съдържа преобладаващо 2-хидроксиметил-оксо-1,3-оксатиокан 25 с малки количества маслена киселина и бутират 24.

Лактонът 25 /0.85 г, 4.16 ммола/ се разтваря в толуол /30 мл/ и разтворът се охлажда до -78°C . Прибавя се на малки разтвор на ДИДАЛ-Н /9 мл, 1.0м в хексани, 9 ммола/, като температурата вътре в разтвора се поддържа под -70°C по време на прибавянето. След като прикѣлчи добавянето, сместа се разбърква в продължение на 0.5 часа при -78°C . Прибавя се оцетен анхидрид /5 мл, 53 ммола/ и сместа се оставя да достигне стаина температура в продължение на една нощ, при непрекъснато разбъркване. Прибавят се 5 мл вода към реакционната смес и получената смес се разбърква 1 час. Прибавя се магнезиев сулфат /40 г и сместа се разбърква интензивно още един час при стаина температура. Сместа се филтрува, концентрира, остатѣкът се подлага на флаш хроматография с 20% етилацетат в хексани, като се получава безцветна теч-

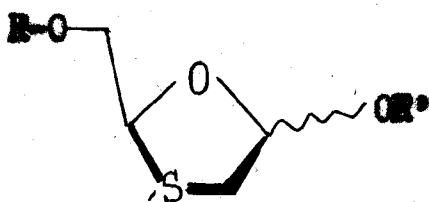
ност 26 /0.41 г, 1.86 ммола/, 45%, която е смес от аномери на C-4 мястото.

2-ацетоксиметил-5-ацетокси-1,3-оксатрионанът 26 /0.40 г, 1.82 ммола/ се разтваря в 1,2-дихлоретан /40 мл/ и към този разтвор се прибавя наведният силилиран цитозин 12 /0.70 г, 2.74 ммола/ при стайна температура. Сместа се разбърква 10 минути и към нея се прибавя на малки разтвори на SnCl_4 /3.0 мл, 1.0M разтвор в CH_2Cl_2 , 3.0 мммола/, при стайна температура. След 1 час се прибавя допълнително количество от разтвора на SnCl_4 /1.0 мл/. Реакцията се следи със тънкослойна течна хроматография. След като завърши купелуването, разтворът се концентрира, остатъкът се обработва с триетиламин /2 мл/ и се подлага на флаш хроматография /първоначално с чист етилацетат и след това с 20% етанол в етилацетат/, като се получава червеникавокафяво твърдо вещество 27 /0.42 г, 1.55 ммола, 86%. ^1H ЯМР: 7.73 /1H, d, H_6 / J=7.5 Hz; 6.33 /1H, L, H_4 / J=4.8 Hz; 5.80 /1H, d, H_5 / J=7.5 Hz; 4.52 /1H, dd, H_3 / J=5.7 и 12.3 Hz; 4.37 /1H, dd, H_3 / J=3.3 и 12.3 Hz; 3.54 /1H, dd, H_2 / J=5.4 и 12.0 Hz; 3.10 /1H, dd, H_2 / J=3.3 и 12.0 Hz; 2.11 /3H, s, CH_3 /.

5'-ацетатът на BSH-189 27 /140 мг, 0.52 ммола/ се разтваря в безводен метанол /10 мл/ и към разтвора се прибавя наведният натриев метилат /110 мг, 2.0 ммола/. Сместа се разбърква при стайна температура до завършване на хидролизата. Хидролизата протича за около 1 час и реакцията се следи с тънкослойна течна хроматография. След завършване на реакцията, сместа се концентрира, остатъкът се разтваря с етанол /2 мл/. Етаноловият разтвор се подлага на колонна хроматография, като първоначално се използва етилацетат, а след това 20% етанол в етилацетат, при което се получава бяла пена /110 мг, 92%, която показва ядрено-магнитен спектър, идентичен с този на автентичния BSH-189, 14.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

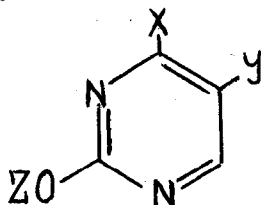
1. Метод за получаване на нуклеосиден състав, съдържащ преобладаващо β -изомера на нуклеозида 2°,3°-дидеокси-3°-тиопиримидин, характеризиращ се с това, че 1,3-оксатионан със структура:



в която R° е ацилова група и R е кислород-защитна група, се свързва със силилирана пиримидинова база в присъствието на $SnCl_4$.

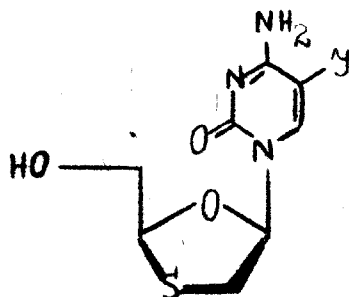
2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че R е избран от групата, включваща алкил, силил и ацил.

3. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че силилираната пиримидинова база е с формула:



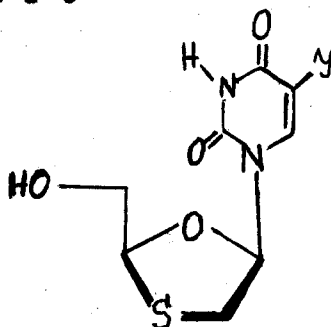
в която X означава една от групите триалкилсилилокси и триалкилсилиламино; Y е водороден, хлорен, бромнен, флуорен или йоден атом или алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкилова, селеноалкилова, фенилова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тiorиллова, или селеноариллова група; и Z означава триалкилсилилова група.

4. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че нуклеосидът е с формула:



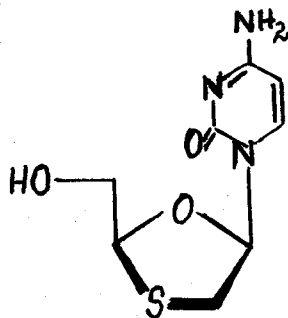
в която Y означава водороден атом, халогенен атом, алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкилова, селеноалкилова, фенилова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиоарилова или селеноарилова група.

5. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че нуклеозидът е с формула:

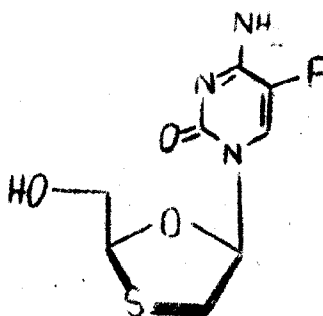


в която Y означава водороден или халогенен атом, алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкилова, селеноалкилова, фенилова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиоарилова или селеноарилова група.

6. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че нуклеозидът е с формула:



7. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че нуклеозидът е с формула:



8. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това че в следващ етап гликоалдеhid с формула ONCCH_2OR , в която R е кислород-защитна група, взаимодейства с тиогликолова киселина, като се получава 5-оксо-1,3-оксатиолан.

9. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това че следващ редуциране на карбонилната група в 5-оксо-1,3-оксатиолана до алкохол и ацилиране на алкохола.

10. Метод, съгласно претенция 9, характеризиращ се с това че редуциращият агент е дивизобутилалуминиев хидрид, натриев ди/2-метоксигексокси/алуминиев хидрид или NaBH_4 .

11. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това че включва следващо заместване на R с водороден атом.

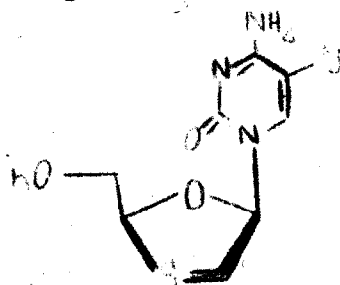
12. Метод, съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че R е ацилова група, която се отделя с натриев метилат.

13. Енантиомерно-обогатен 2-хидроксиметил-5-оксо-1,3-оксатиолан.

14. Енантиомерно-обогатен 2-ацилоксиметил-5-ацилокси-1,3-оксатиолан.

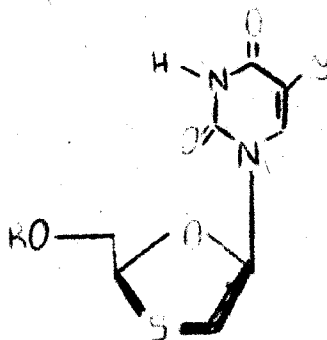
15. Енантиомерно-обогатен 2-ацетоксиметил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан.

16. Нуклеозид с формула:



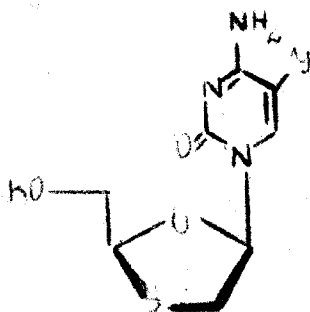
в която R означава алкилова, силилова или ацилова група; и Y е алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тисалкилова, селеноалкилова, фенилова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тисарилова или селеноарилова група.

17. Нуклеозид с формула:



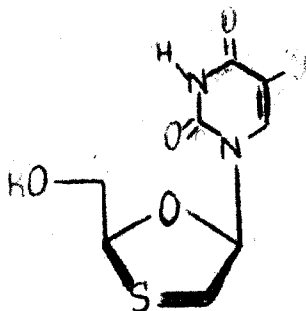
в която R означава водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и Y е алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тисалкилова, селеноалкилова, фенилова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тисарилова или селеноарилова.

18. Нуклеозид с формула:



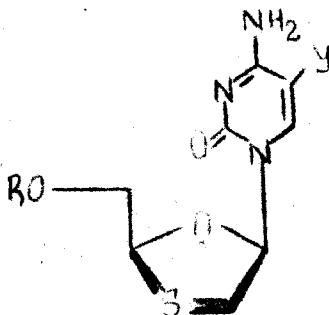
в която R е водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и Y е хлорен, бромнен, флуорен или йоден атом.

19. Нуклеозид с формула:



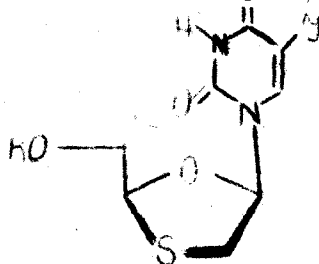
в която **Y** означава водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и **U** е хлорен, броман, флуорен или йоден атом.

20. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



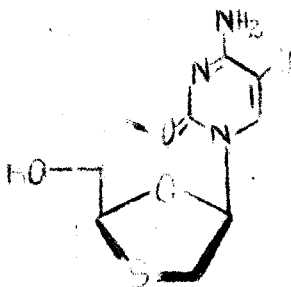
в която **Y** означава водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и **U** е алкилова, алкинилова, алкенилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкилова, селеноалкилова, фенолова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиоарилова, селеноарилова група, хлорен, броман, флуорен, или йоден атом.

21. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



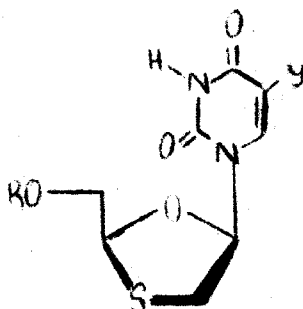
в която **Y** означава водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и **U** е алкилова, алкенилова, алкинилова, хидроксиалкилова, карбоксиалкилова, тиоалкилова, селеноалкилова, фенолова, циклоалкилова, циклоалкенилова, тиоарилова, селеноарилова група, хлорен, броман, флуорен или йоден атом.

22. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



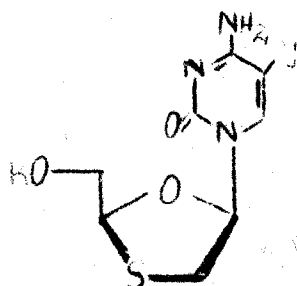
в която R е водороден атом, алкилова, силилова или ацилова група; и Y означава водороден или флуорен атом.

23. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



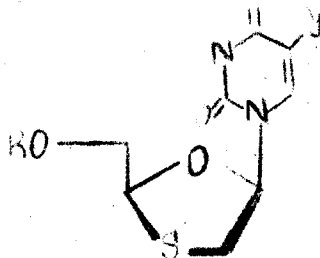
в която R означава алкилова, силилова или ацилова група; и Y е водороден атом.

24. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



в която R означава алкилова, силилова или ацилова група; и Y е хлорен, бромнен, флуорен или йоден атом.

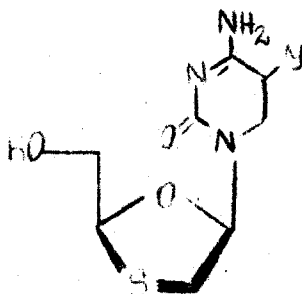
25. Енантимерно-обогатен нуклеозид с формула:



в която R е алкилова, силилова или ацилова група; и Y е хлорен, бром

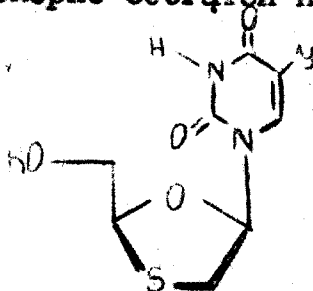
флуорен или воден атом.

26. Енантиоморно-осогатен нуклеозид с формула:



в която R означава алкилова, силилова или ацилова група; и Y е метилова група.

27. Енантиоморно-осогатен нуклеозид с формула:



в която R е алкилова, силилова или ацилова група; и Y означава метилова група.

28. метод за получаване на 1,3-оксатиолан с формула:



в която R е кислород-защитна група; и R' е ацилова група, характеризира се с това, че $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OR}$ се озонира, като се получава гликоалдеhid с формула OHCCH_2OR , в която R е защитна група; прибавя се тиогликолова киселина към гликоалдехида до получаване на лактон с формула:



и лактонът се редуцира до 1,3-оксатиолан.

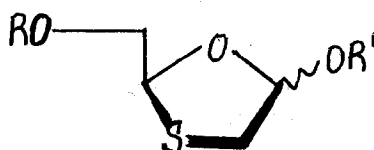
29. метод, съгласно претенция 28, характеризира се с това,

че редукцията на лактона ~~извършва~~ се извършва при добавяне на редуктор, следвано от добавяне на карбоксиллов анхидрид.

30. метод, съгласно претенция 28, характеризиращ се с това че редукторът е димисотилалуминиев хидрид, натриев ди/2-метоксиетокси/алуминиев хидрид или NaBH_4 .

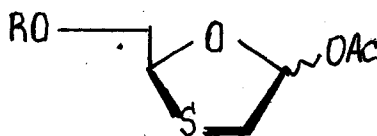
31. метод, съгласно претенция 28, характеризиращ се с това че защитната група е алкилова, силилова или ацилова.

32. 1,3-оксатиолан с формула:



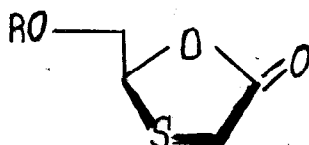
в която R е алкилова, силилова или ацилова група; и R' е ацилова група.

33. Ацетат с формула:



в която R е алкилова, силилова или ацилова група.

34. метод за получаване на енантимерно-обогатен 2-ацилоксиметил-5-ацилокси-1,3-оксатиолан, характеризиращ се с това, че стереоселективен ензим се смесва с лактон с формула



в която R е кислород-защитна група, като се получава енантимерно-обогатен 2-хидроксиметил-5-оксо-1,3-оксатиолан, който се редуцира до енантимерно-обогатен 2-ацилоксиметил-5-ацилокси-1,3-оксатиолан.

35. метод, съгласно претенция 34, характеризиращ се с това че редукцията на енантимерно-обогатения 2-бутирилксиметил-5-оксо-1,3-оксатиолан се извършва чрез добавяне на редуктор, следвано от добавяне на карбоксиллов анхидрид.

36. метод, съгласно претенция 34, характеризиращ се с това

че редукторът е димзобутилалуминиев хидрид, натриев ди/2-метоксиетокси
алуминиев хидрид или NaBH_4 .

37. Метод, съгласно претенция 34, характеризиращ се с това,
че стереоселективният ензим е естераза от свински черен дроб, панкреа-
тична липаза от свиня или субтилизин.

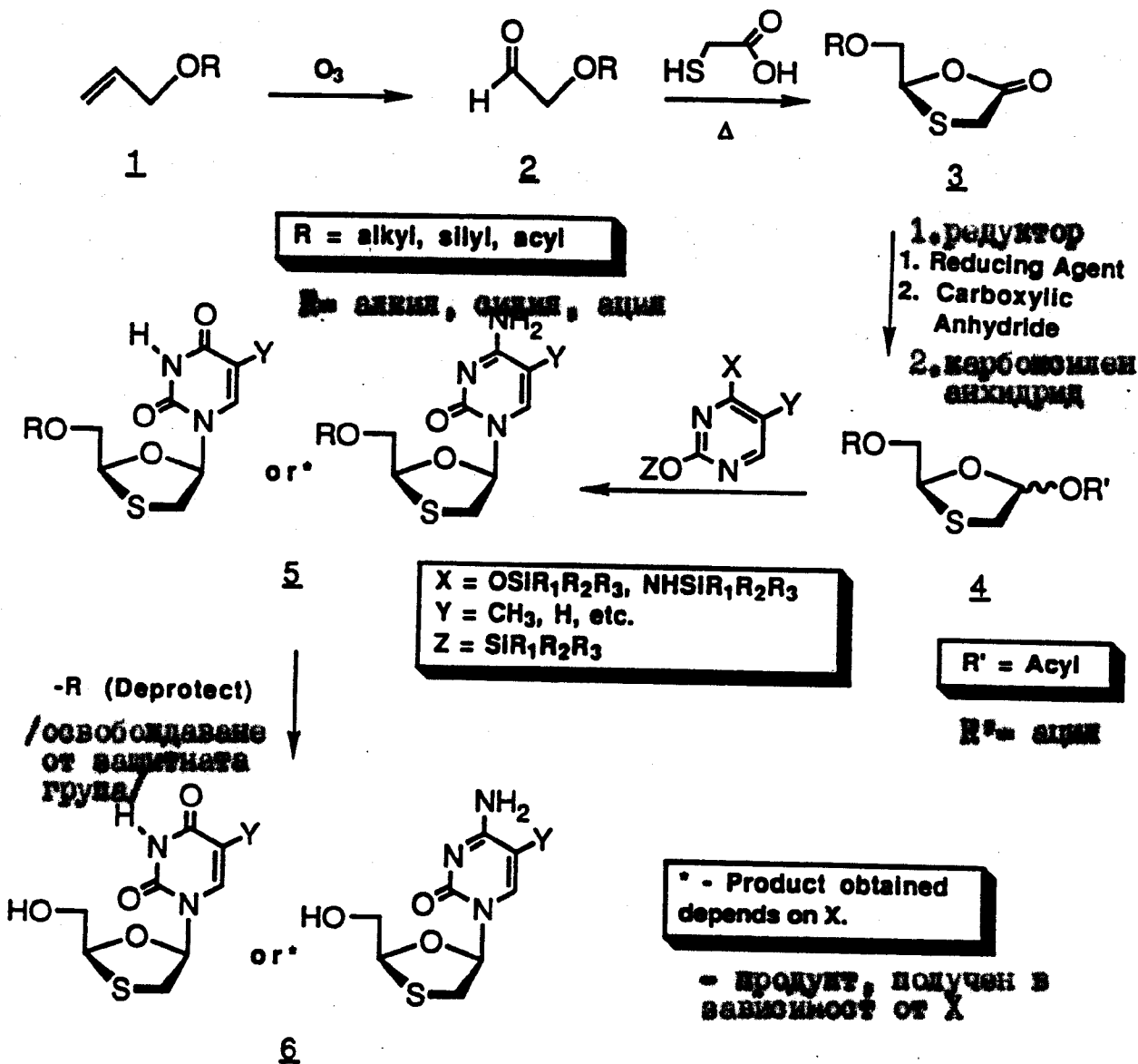
38. Метод, съгласно претенция 34, характеризиращ се с това,
че защитната група е алкилова, силилова или ацилова.

39. Диантимерно-обогатен 2-хидроксиетил-5-оксо-1,3-окса-
тиолан.

40. Диантимерно-обогатен 2-ацилоксиетил-5-ацилокси-1,3-ок-
сатиолан.

41. Диантимерно-обогатен 2-ацетоксиетил-5-ацетокси-1,3-ок-
сатиолан.

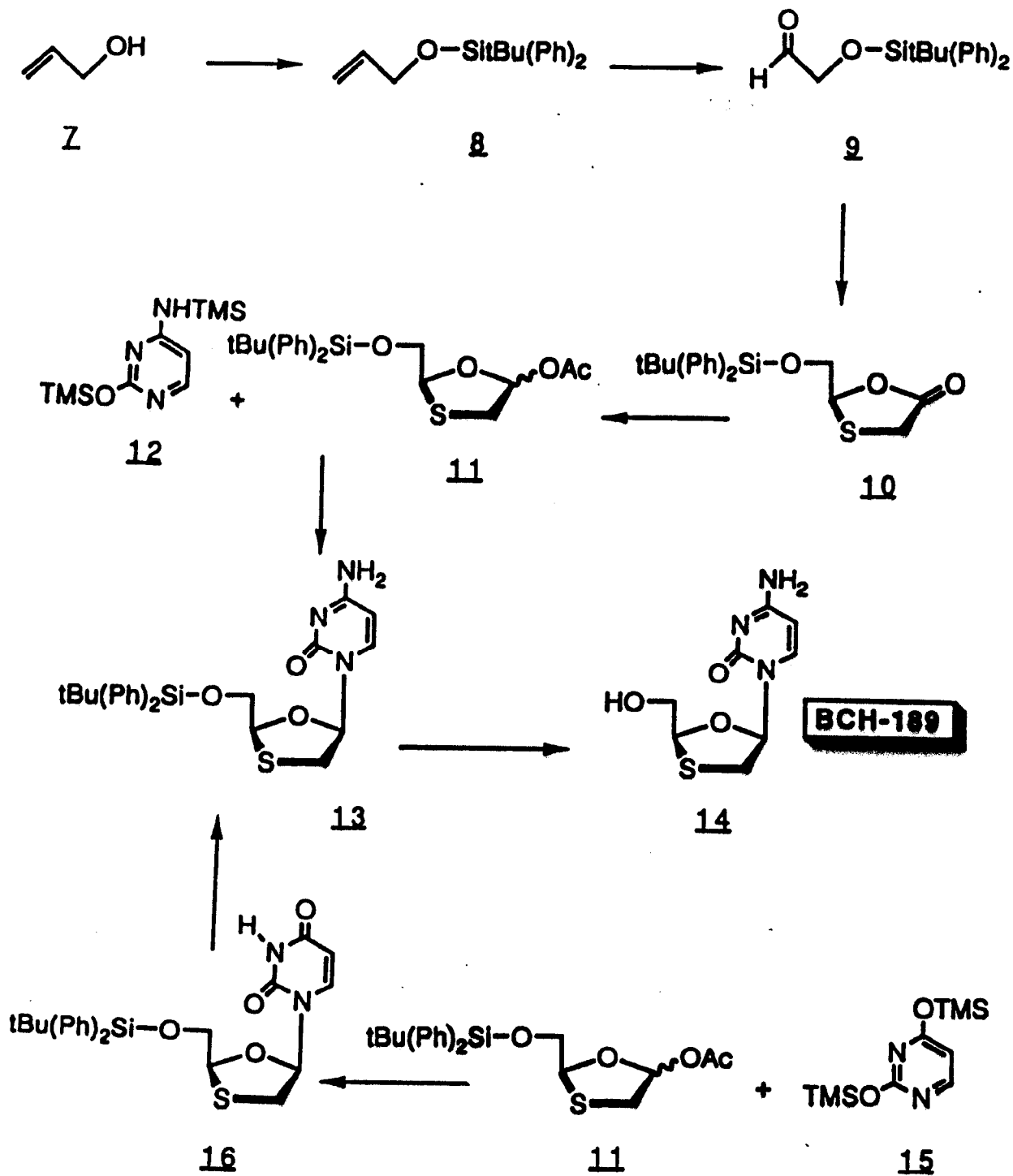
Figure 1
Фигура 1



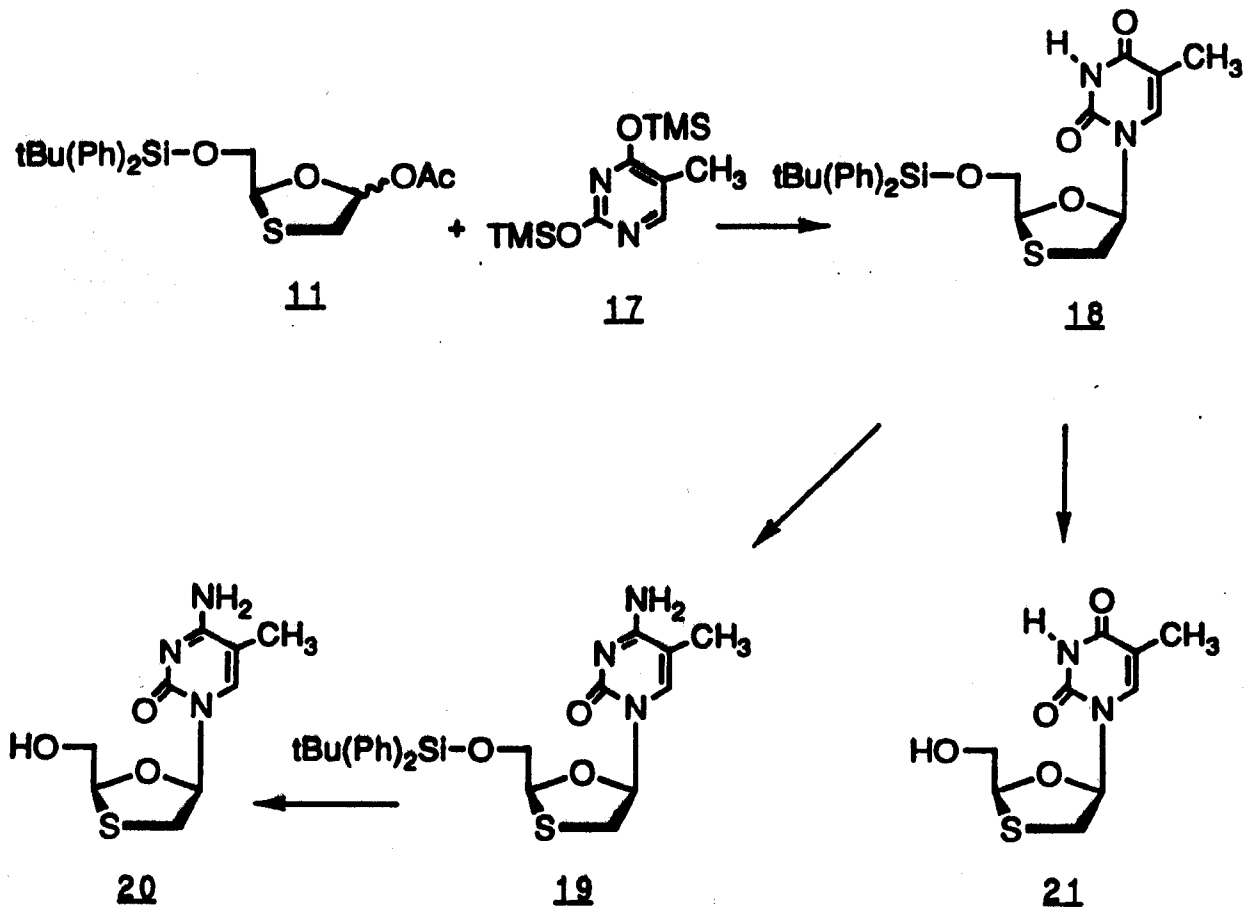
2/4

Figure 2

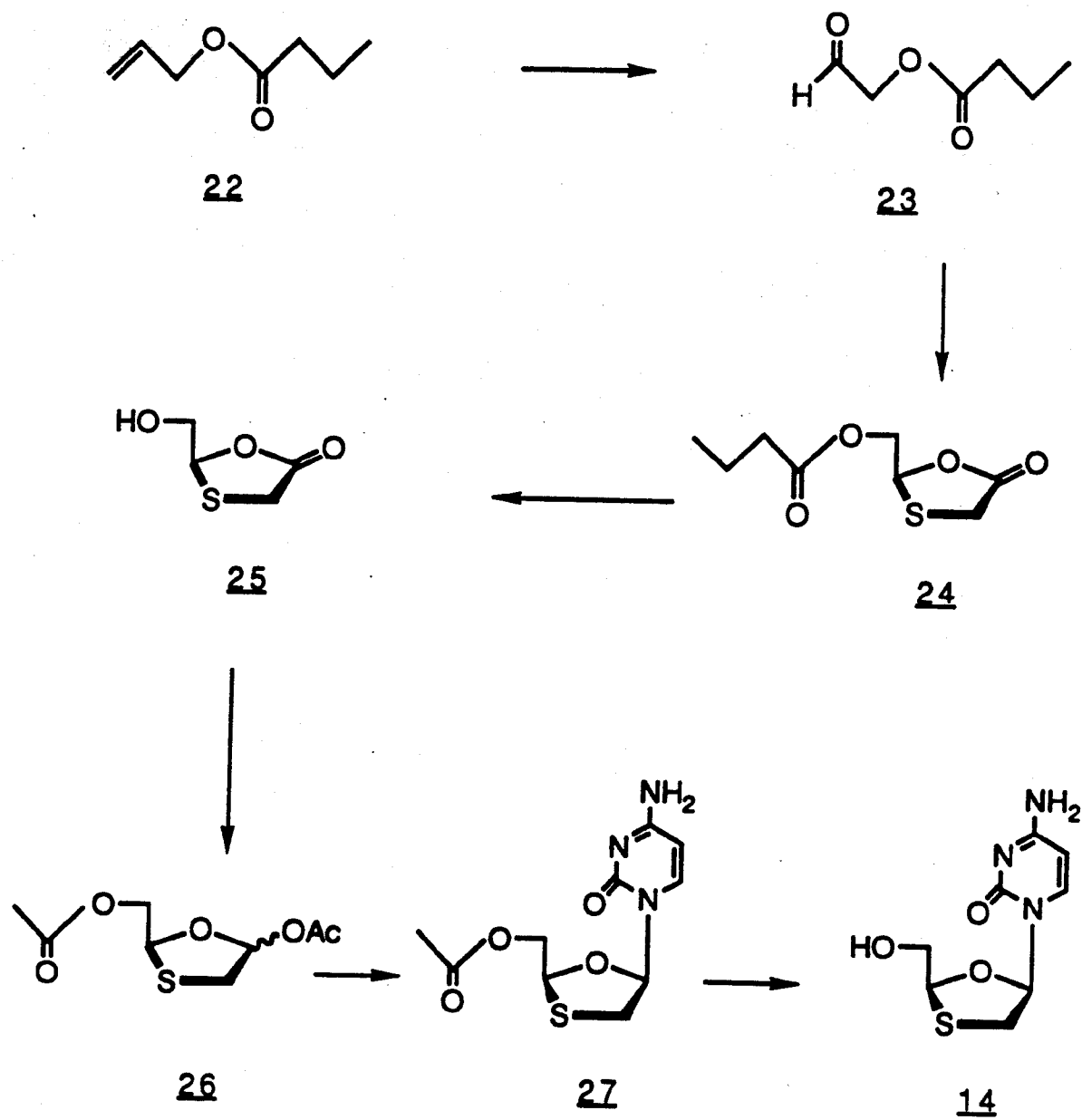
Фигура 2



Фигура 3
Figure 3



4/4

Figure 4
Група 4**BCH-189**