FI000109905B

(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 109905 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **31.10.2002**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 473/18, 473/00, 473/32, 239/22, 239/47

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **914928**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **18.10.1991**

(24) Alkupäivä - Löpdag **18.10.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **19.04.1992**

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

18.10.1990 US 599568 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •E.R. Squibb & Sons, Inc., P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Zahler,Robert, 5 East Welling Avenue, Pennington, NJ, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Siusarchyk,William A., 19 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

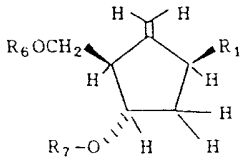
Menetelmä antiviraalisten hydroksimetyyli(metyleenisyklopentyyli)puriinien ja -pyrimidiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av antivirala hydroximetyl(metylencyklopentyl)puriner och -pyrimidiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 863322, FI A 892719, FI C 90876

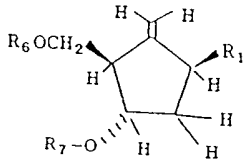
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava kaava



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa symboleilla R_1, R_6 ja R_7 on patenttivaatimuksissa ilmoitetut merkitykset. Näillä yhdisteillä on antiviraalista aktiivisuutta.

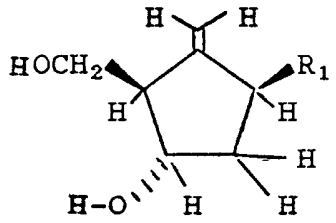
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med formeln



och deras farmaceutiskt godtagbara salter, i vilken formel symbolerna R_1, R_6 och R_7 har i patentkraven definierade betydelser. Dessa föreningar har antiviral aktivitet.

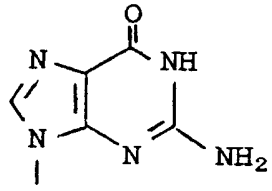
Menetelmä antiviraalisten hydroksimetyyli(metyleenisyklopentyyli)puriinien ja -pyrimidiinien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (1) mukaisten, antiviraalisten hydroksimetyyli(metyleenisyklopentyyli)puriinien ja -pyrimidiinien tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

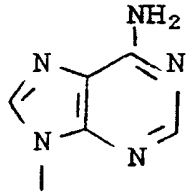


(1)

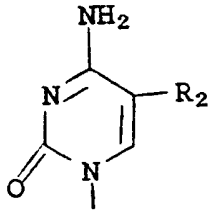
jossa kaavassa R_1 on:



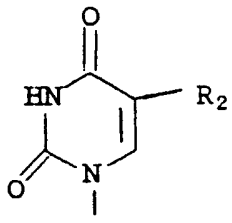
,



,

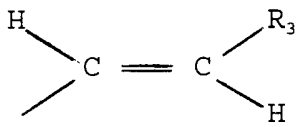


tai



,

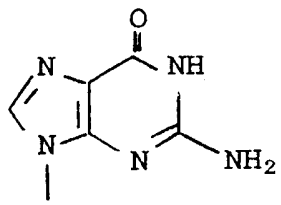
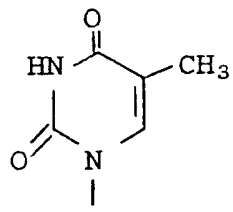
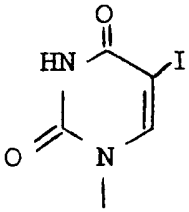
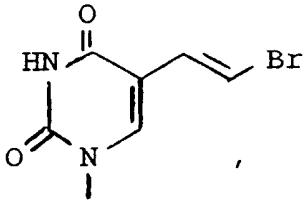
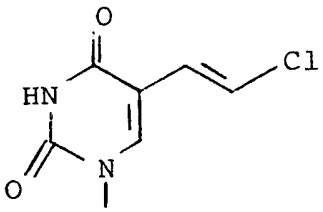
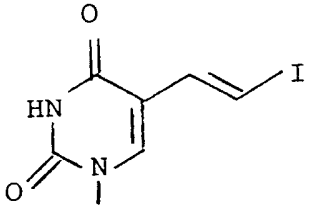
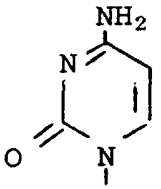
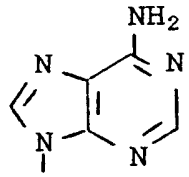
joissa R_2 on vety, fluori, kloori, bromi tai



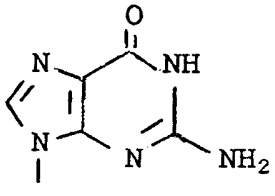
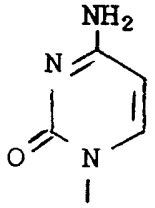
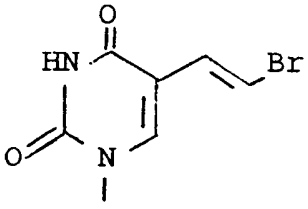
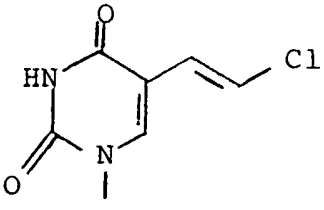
(trans)

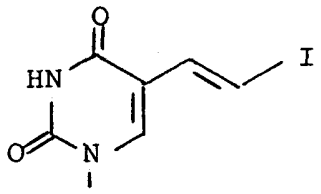
jossa R_3 on kloori, bromi tai jodi.

Edulliset kaavan 1 mukaiset yhdisteet ovat ne, joissa R_1 on

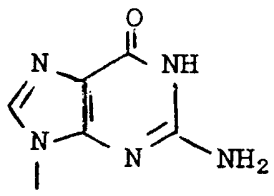
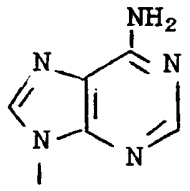
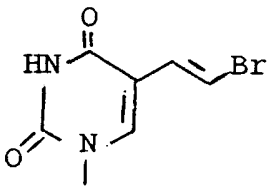
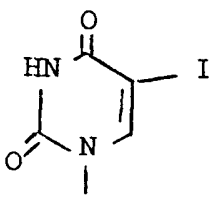
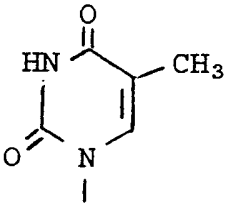
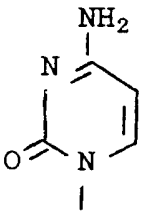
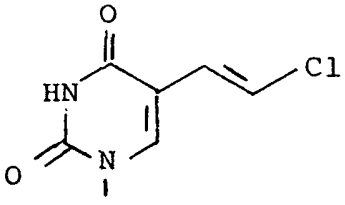
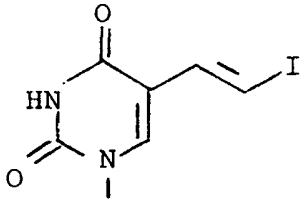

,

,

,

,

,

,


.

Edullisimmat kaavan 1 mukaiset yhdisteet ovat ne, joissa R_1 on:


,

,

,

tai



Kaavan 1 mukaiset yhdisteet ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat antiviraalisia aineita, joita voidaan käyttää virusinfektion hoitamiseen nisäkäslajeissa, kuten kotieläimissä (esim. koirat, kissat, hevoset ja muut tämän tyyppiset eläimet) ja ihmisissä, ja lintulajeissa (esim. kananpojat ja kalkkunat). Sellaisen kaavan 1 mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on:


,

,

,

,

,

,

tai

.

ovat tehokkaita yhtä tai useampaa seuraavaa virusta vastaan: herpes simplex -virus 1 ja 2, varicella-zoster-virus, sytomegalovirus ja ihmisen immuunipuutostautivirus (HIV). Niiden uskotaan myös olevan aktiivisia muita DNA- ja retroviruksia vastaan.

Edellä nimettyjen virusten lisäksi esimerkkeihin muista DNA-viruksista kuuluvat muut herpesvirukset (esim. Epstein-Barr-virus, pseudorabiesvirus, ihmisen herpesvirus 6 ja muut näiden tyyppiset virukset), poxvirukset (esim. vacciniavirus, apinapoxvirus ja myoomavirus), papovavirukset (esim. papilloomavirukset), hepatiitti-B-virus ja adenovirukset. Esimerkkeihin retroviruksista kuuluvat edellä mainittujen lisäksi ne virukset, jotka vaikuttavat ihmiseen, kuten ihmisen T-solulymfotrooppiset virukset -I ja -II ja ne virukset, jotka vaikuttavat muihin eläimiin, kuten kissojen leukemiavirus, hiirten leukemiavirus ja hevosten tarttuva anemiavirus. Kaikkien muiden kaavan 1 mukaisten yhdisteiden uskotaan olevan aktiivisia yhtä tai useampaa seuraavaa virusta vastaan: herpes simplex -virus 1 ja 2, varicella-zoster-virus, sytomegalovirus ja retrovirukset ja muut edellä kuvatut DNA-virukset.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa parenteraalisesti (esim. ruiskuttamalla suonensisäisesti, vatsaontelonsisäisesti tai lihaksensisäisesti), suun kautta tai paikallisesti.

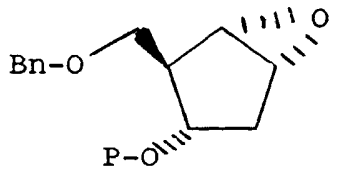
Näitä yhdisteitä voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti määrinä, jotka ovat tehokkaita infektion hoitamiseksi. Annos riippuu tietenkin infektion vakavuudesta, mutta se on todennäköisesti alueella noin 1,0 - 50 mg ruumiinpainokiloa kohti. Haluttu annos voidaan antaa useita kertoja päivässä sopivin väliajoin.

Silmän tai muiden ulkoisten kudoksien infektioiden osalta (esim. suu ja iho), koostumuksia voidaan antaa potilaan ruumiin infektioituneeseen osaan paikallisesti voiteena, rasvavoiteena, aerosolina, geelinä, jauheena, nes-

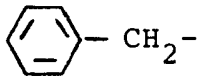
teenä, suspensiona tai liuoksena (esim. kuten silmätipoissa). Yhdisteen konsentraatio kantajassa riippuu tietenkin infektion vakavuudesta, mutta se on todennäköisesti alueella noin 0,1 - 7 paino-%.

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa 1 kuvatulla tavalla.

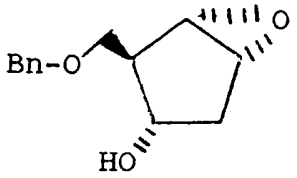
Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava:



2

jossa "Bn" on 

ja P on suojaava ryhmä, kuten bentsyyli, trityyli, substituoitu trityyli (esim. 4-monometoksitrityyli tai 4,4'-dimetoksitrityyli) tai silyyliryhmä. Termi silyyli tarkoittaa suojaavia silyyliryhmiä, jotka ovat tällä alalla tunnettuja [esim. t-butyylidimetyylisilyyli, t-butyylidifenyylisilyyli, (trifenyylimetyyli)dimetyylisilyyli, metyylidi-isopropyylisilyyli tai tri-isopropyylisilyyli]. Tunnetussa yhdisteessä, jolla on kaava:

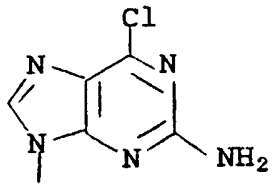


3

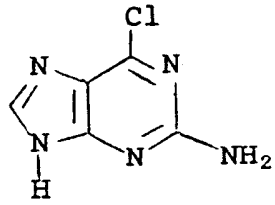
olevan hydroksyyliryhmän suojauksesta bentsyylibromidia ja natriumhydridiä käyttäen saadaan tunnettu kaavan 2 mukainen yhdiste, jossa P on bentsyyliryhmä (katso K. Biggadike et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 (1988) 549). Suo-

jaus trityyliryhmällä, substituoidulla trityyliryhmällä tai silyyliryhmällä voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavaa 1 vastaava yhdiste (ei keksinnön mukainen yhdiste), jossa R_1 on



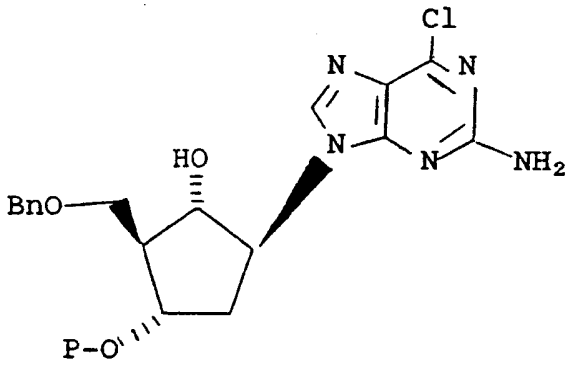
voidaan valmistaa kaavan 2 mukaisen yhdisteen reaktiolla yhdisteen kanssa, jolla on kaava



4

emäksen, kuten litiumhydridin, natriumhydridin tai kaliumhydridin, läsnäollessa aproottisessa poolisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai sulfolaanissa (tetrametyleenisulfoni).

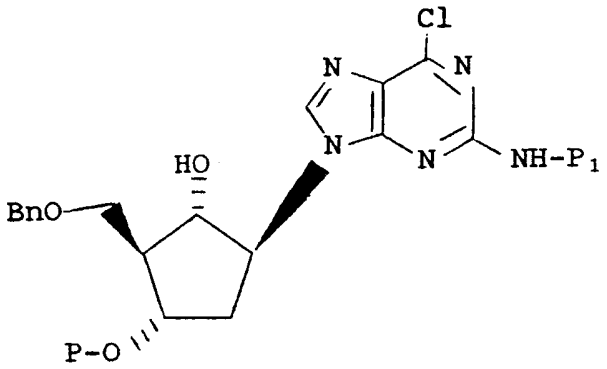
Tästä saadaan vastaava kaavan



5

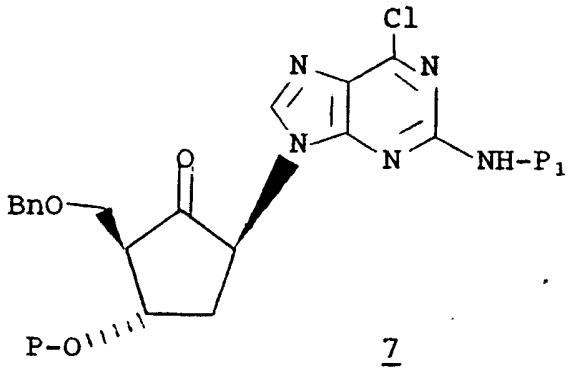
mukainen yhdiste.

Kaavan 5 mukaisessa yhdisteessä olevan amino ($-NH_2$) -ryhmän suojauksesta saadaan kaavan



6

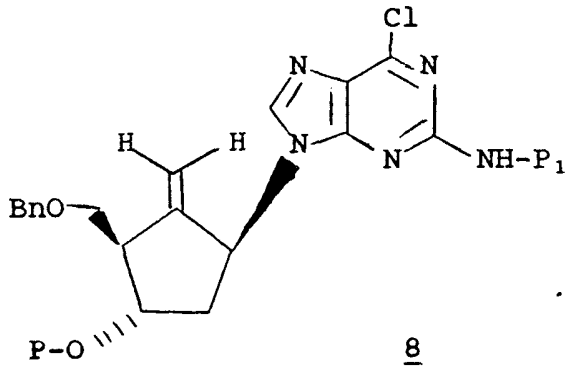
mukainen yhdiste, jossa suojaava P_1 -ryhmä voi olla trityyli tai substituoitu trityyli (esim. 4-monometoksitrityyli tai 4,4'-dimetoksitrityyli). Suojaus voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan 5 mukaista yhdistettä trityylikloridilla tai substituoidulla trityylikloridilla dikloorimetaanissa dietyyliamiinin (ja vaihtoehtoisesti 4-N,N-dimetyyliaminopyridiinin) läsnäollessa. Hapettamalla tässä kaavan 6 mukaisessa yhdisteessä oleva hydroksyyliryhmä saadaan yhdiste, jolla on kaava:



7

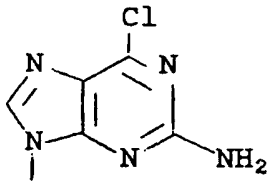
Hapetus voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä (esim. dikloorimetaaniin valmistetulla 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidi/dimetyylisulfoksidi/metyylifosfonihapposeoksella tai dikloorimetaaniin valmistetulla pyridinium-

dikromaatin ja molekyylisuodattimien seoksella. Kaavan 7 mukaisen yhdisteen käsittelystä metylenointireagenssilla, kuten dikloorimetaani/tetrahydrofuraani-seokseen valmistetulla sinkki/titaanitetrakloridi/dibromimetaani-seoksella tai metyleenitrifenyylifosforaanilla, saadaan yhdiste, jolla on kaava:



8

Poistamalla suojaava ryhmä kaavan 8 mukaisesta yhdisteestä saadaan sellainen kaavaa 1 vastaava yhdiste, jossa R_1 on:

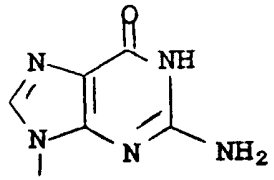


ja R_6 ja R_7 ovat vetyjä.

Kun suojaavat ryhmät P ja P_1 ovat trityyli tai substituoitu trityyli, trityyliryhmät P ja P_1 voidaan poistaa käsittelemällä vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla (esim. vesipitoiseen metanoliin valmistetulla hydrokloorihapolla tai vesipitoisella etikkahapolla). Primääristä hydroksyyliryhmää suojaava bentsyyliryhmä voidaan tämän jälkeen poistaa käsittelemällä dikloorimetaaniin valmistetulla booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on bentsyyli ja suojaava P_1-ryhmä on trityyli tai substituoitu trityyli, suojaava P_1-ryhmä voidaan poistaa käsittelemällä

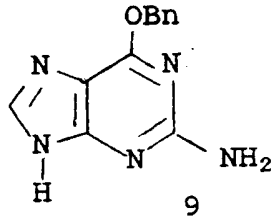
vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla tai vesipitoisella etikkahapolla ja suojaavat bentsyyliryhmät voidaan poistaa booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on silyyliryhmä ja P_1 on trityyli- tai substituoitu trityyliryhmä, voidaan silyyliryhmä poistaa käsittelemällä ensin fluoridi-ionilla (esim. tetrahydrofuraaniin valmistetulla tetrabutyyliammoniumfluoridilla). Tämän jälkeen voidaan suojaava P_1-ryhmä poistaa käsittelemällä vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla tai vesipitoisella etikkahapolla ja tämän jälkeen primääristä alkoholiryhmää suojaava bentsyyliryhmä voidaan poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Vaihtoehtoisesti voidaan suojaava P_1-ryhmä poistaa ensin, suojaava silyyliryhmä P seuraavaksi ja primääristä alkoholia suojaava bentsyyliryhmä viimeiseksi.

Sellainen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on



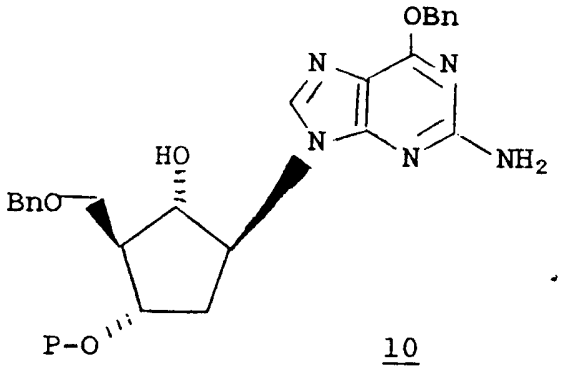
voidaan valmistaa seuraavasti:

Kaavan 5 mukaisen yhdisteen valmistamisessa käytettyjen menetelmien mukaisella tavalla suoritetusta kaavan 2 mukaisen yhdisteen reaktiosta yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



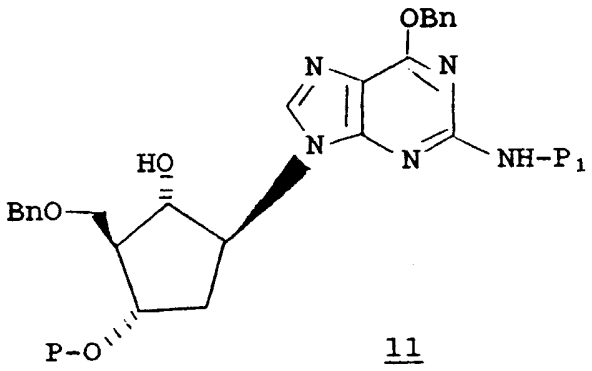
9

saadaan yhdiste, jolla on kaava:



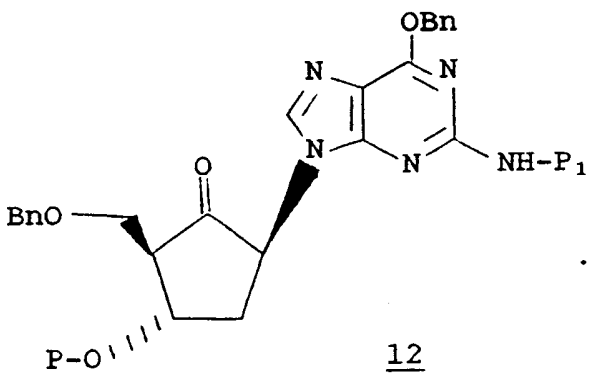
10

Suojaamalla kaavan 10 mukaisessa yhdisteessä oleva aminoryhmä (-NH2) menetelmillä, jotka ovat analogisia kaavan 6 mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytettyjen menetelmien kanssa, saadaan yhdiste, jolla on kaava:



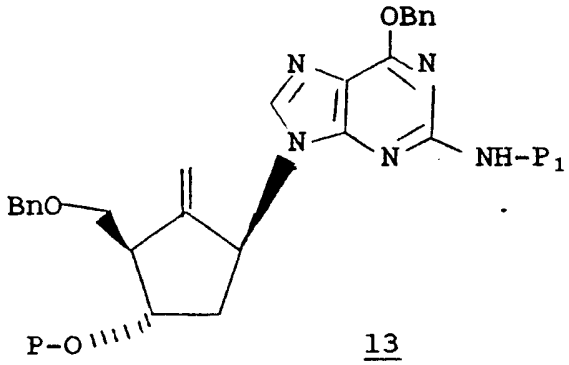
11

Hapettamalla kaavan 11 mukaisessa yhdisteessä oleva alkoholiryhmä olosuhteissa, jotka ovat analogisia kaavan 7 mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytettyjen olosuhteiden kanssa, saadaan yhdiste, jolla on kaava:



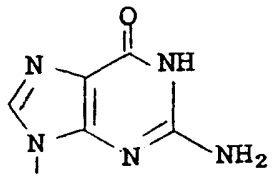
12

Metylenoimalla kaavan 12 mukaisessa yhdisteessä oleva ketoniryhmä olosuhteissa, jotka ovat analogisia kaavan 8 mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytettyjen olosuhteiden kanssa, saadaan yhdiste, jolla on kaava:



13

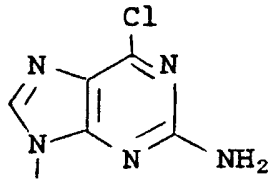
Poistamalla suojaavat ryhmät kaavan 13 mukaisesta yhdisteestä saadaan lopulta sellaisen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on



Kun suojaavat ryhmät P ja P_1 ovat trityyli- tai substituoitu trityyli, voidaan trityyliryhmien poisto ja puriinin suojaavien O-bentsyyliryhmien poisto suorittaa käsittelemällä vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla (esim. vesipitoiseen metanoliin valmistetulla hydrokloorihapolla). Tämän jälkeen primääristä hydroksyyliä suojaava bentsyyliryhmä voidaan poistaa käsittelemällä yhdistettä trikloorimetaaniin valmistetulla booritriklo-ridilla. Kun suojaava P-ryhmä on bentsyyli ja P_1-ryhmä on trityyli tai substituoitu trityyli, suojaava P_1-ryhmä ja puriinin suojaava O-bentsyyliryhmä voidaan poistaa ensin käsittelemällä vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla. Tämän jälkeen alkoholiryhmiä suojaavat bent-

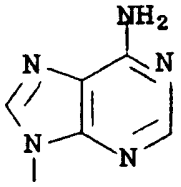
syyliryhmät voidaan poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on silyyliryhmä ja P_1-ryhmä on trityyli tai substituoitu trityyliryhmä, voidaan silyyliryhmä poistaa ensin käsittelemällä fluoridi-ionilla (esim. tetrahydrofuraaniin valmistetulla tetrabutyyliammoniumfluoridilla). Tämän jälkeen suojaava P_1-ryhmä ja puriinin suojaava O-bentsyyliryhmä voidaan poistaa käsittelemällä vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla. Primääristä alkoholia suojaava bentsyyliryhmä voidaan lopuksi poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Vaihtoehtoisesti voidaan suojaavat P_1-ryhmät ja puriinin suojaavat O-bentsyyliryhmät poistaa ensin, suojaavat silyyliryhmät P seuraavaksi ja primääristä alkoholia suojaava bentsyyliryhmä viimeiseksi.

Vaihtoehtoisesti tämä yhdiste voidaan valmistaa sellaista kaavaa 1 vastaavasta yhdisteestä, jossa R_1 on:



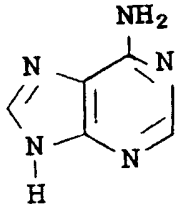
hydrolysoimalla klooriryhmä vesipitoista happoa (esim. vesipitoista hydrokloorihappoa) käyttäen.

Sellainen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on:

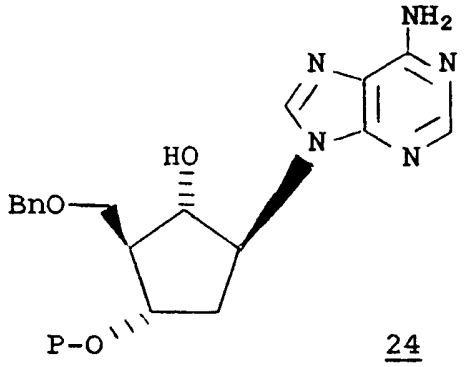


voidaan valmistaa seuraavasti:

Yhdisteen, jolla on kaava:

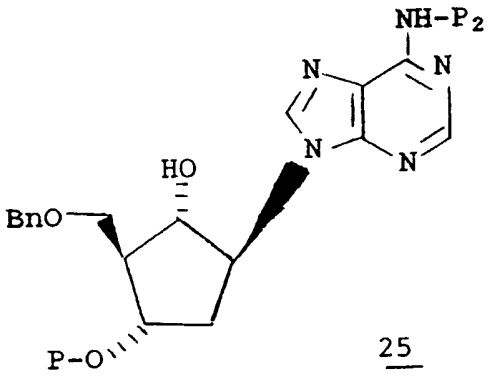


reaktiosta kaavan 2 mukaisen yhdisteen kanssa kaavan 5 mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytettyjen analogisten menetelmien avulla, saadaan yhdiste, jolla on kaava:



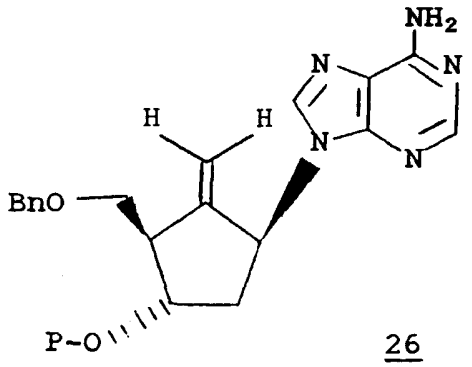
24

Kaavan 24 mukaisessa yhdisteessä olevan amino- ($-NH_2$) -ryhmän valikoivasta suojauksesta asyyliryhmällä P_2 (esim. asetyyli) saadaan yhdiste, jolla on kaava



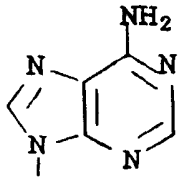
25

Katso esimerkiksi G.S. Ti et al., J. Amer. Chem. Soc., 104 (1982) 1316). Kaavan 25 mukaisen yhdisteen hapetuksesta ja tämän jälkeen suoritetusta käsittelystä sinkki/titanium tetrakloridi/dibromimetaanilla yhdisteiden 7 ja 8 valmistuksessa käytettyjen menetelmien suhteen analogisten menetelmien mukaisesti saadaan yhdiste, jolla on kaava:

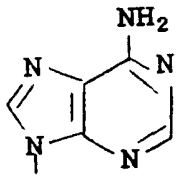


26

Suojaavien ryhmien poistosta tästä yhdisteestä saadaan sellaisen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on:

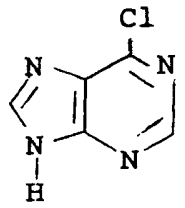


Vaihtoehtoisesti, kaavan 25 mukaisen yhdisteen hapetuksesta ja sen käsittelystä tämän jälkeen metyleenitrifenyylifosforaanilla yhdisteiden 7 ja 8 valmistuksessa käytettyjen menetelmien suhteen analogisilla menetelmillä saadaan kaavan 26 mukainen yhdiste, jossa amino (-NH2) -ryhmällä on vielä suojaava asyyliryhmä, P_2. Suojaavien ryhmien poistosta tästä yhdisteestä saadaan sellaisen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on:



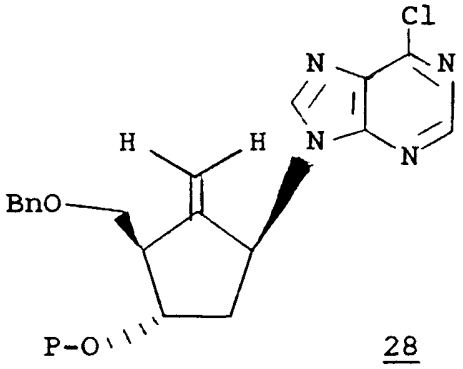
(Suojaavan asyyliryhmän P_2 poisto voidaan suorittaa käyttäen metanoliin valmistettua natriummetoksidia tai metanolipitoista ammoniakkia).

Tämä kaavan 1 mukainen yhdiste voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa antamalla yhdisteen, jolla kaava:



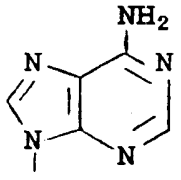
27

reagoida kaavan 2 mukaisen yhdisteen kanssa olosuhteissa, jotka ovat analogisia kaavan 5 mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytettyjen olosuhteiden suhteen. Tämän jälkeen suoritetusta hapetuksesta ja metylenoinnista yhdisteiden 7 ja 8 valmistuksessa käytettyjen menetelmien suhteen analogisten menetelmien mukaisesti saadaan yhdiste, jolla on kaava:

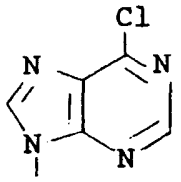


28

Kaavan 28 mukaisen yhdisteen käsittelystä alkoholiin (kuten metanoliin ja etanoliin) valmistetulla kuumalla ammoniakilla, jonka jälkeen suoritetaan suojaavien ryhmien poisto, saadaan sellaisen kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 on:

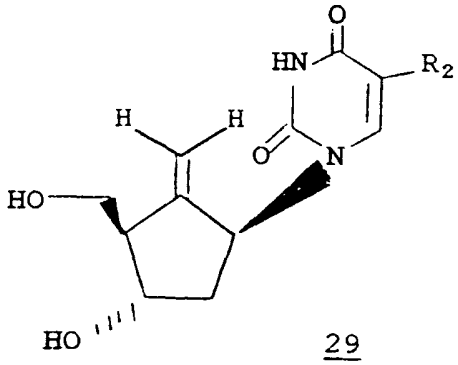


Toisen vaihtoehtona tämä kaavan 1 mukainen yhdiste voidaan valmistaa sellaisesta kaavaa 1 vastaavasta yhdisteestä, jossa R_1 on:



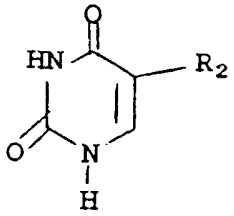
tunnetuilla menetelmillä (katso esimerkiksi J.C. Martin et al., J. Med. Chem. 28 (1985) 358).

Yhdiste, jolla on kaava:



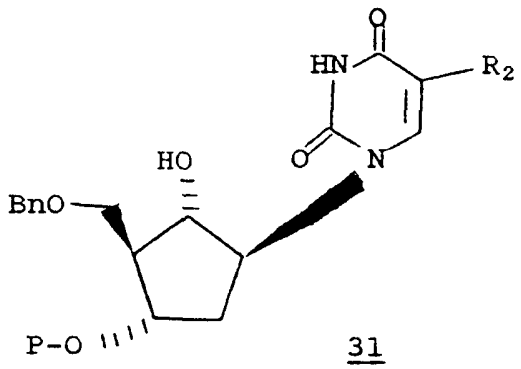
29

jossa R_2 on vety tai fluori, voidaan valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jolla on kaava:



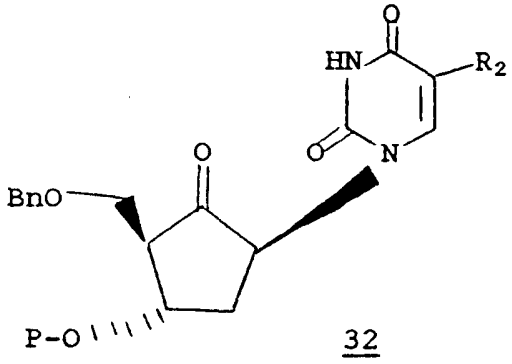
30

reagoida kaavan 2 mukaisen yhdisteen kanssa emäksen, kuten litiumhydridin, natriumhydridin tai kaliumhydridin, läsnäollessa aproottisessa poolisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai sulfolaanissa, josta saadaan yhdiste, jolla on kaava:



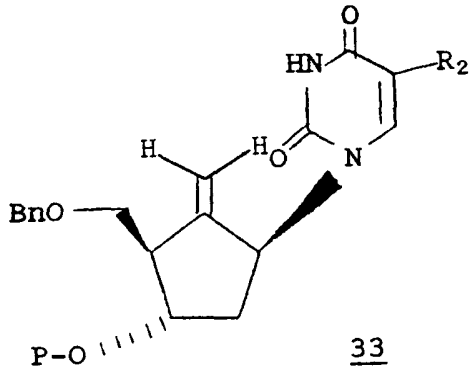
31

Kaavan 31 mukaisessa yhdisteessä olevan hydroksyyliryhmän hapetuksesta tunnetuilla menetelmillä (esim. dikloorimetaaniin valmistettu 1,3-disykloheksyylikarbodiimidi/dimetyylisulfoksidi/metyylifosfonihappo-seos tai dikloorimetaaniin valmistettu pyridiniumdikromaatti/molekyylisuodattimet-seos) saadaan yhdiste, jolla on kaava:



32

Kaavan 32 mukaisen yhdisteen käsittelystä metylenointireagenssilla, kuten dikloorimetaani/tetrahydrofuraani-seokseen valmistetulla sinkki/titaanitetrakloridi/dibromimetaani-seoksella tai metyleenitrifenyleenifosforaanilla, saadaan yhdiste, jolla on kaava:

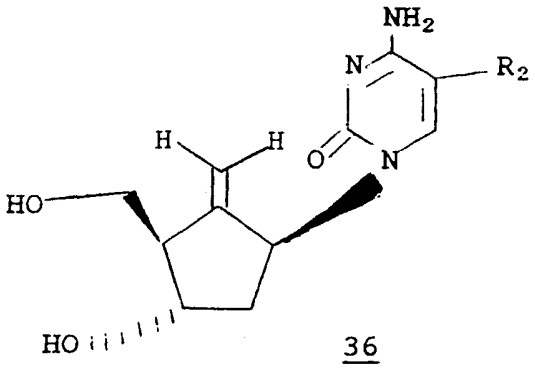


33

Poistamalla suojaavat ryhmät kaavan 33 mukaisesta yhdisteestä saadaan vastaava kaavan 29 mukainen yhdiste. Esimerkiksi silloin kun suojaava ryhmä P on bentsyyli, molemmat bentsyyliryhmät voidaan poistaa käsittelemällä yhdistettä dikloorimetaaniin valmistetulla booritrikloridilla. Kun suojaava ryhmä P on trityyli tai substituoitu trityyli, suojaava trityyliryhmä voidaan poistaa käsittelemällä yhdistettä vesipitoisella etikkahapolla tai vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla, (esim. vesipitoiseen metanoliin valmistetulla hydrokloorihapolla), ja suojaava bentsyyliryhmä voidaan tämän jälkeen poistaa yhdisteestä käsittelemällä booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on silyyliryhmä, suojaavan silyyliryhmän poisto voidaan suorittaa fluoridi-ionilla (esim. tetrahydrofuraaniin valmistetulla tetrabutyyliammoniumfluoridilla) ja bentsyyliryhmä voidaan tämän jälkeen poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Bentsyyliryhmä voidaan vaihtoehtoisesti poistaa ensin, jonka jälkeen poistetaan silyyliryhmä.

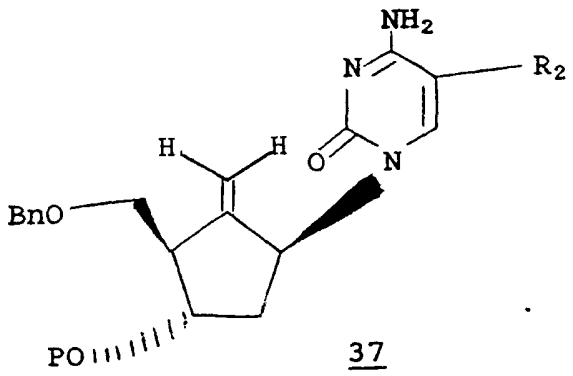
Sellaisen kaavan 31 mukainen yhdiste, jossa R_2 on fluori, voidaan myös valmistaa vastaavasta yhdisteestä 31, jossa R_2 on vety ja suojaava P-ryhmä on bentsyyli, trityyli- tai substituoitu trityyliryhmä suorittamalla fluoraus trifluorimetyylihypofluoriitilla tunnettuja menetelmiä käyttäen. Katso esimerkiksi julkaisut M.J. Robins, et al., J. Amer. Chem. Soc., 93 (1971) 5277; Chem. Communs., 18 (1972) ja T.S. Lin et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691.

Yhdiste, jolla on kaava:



36

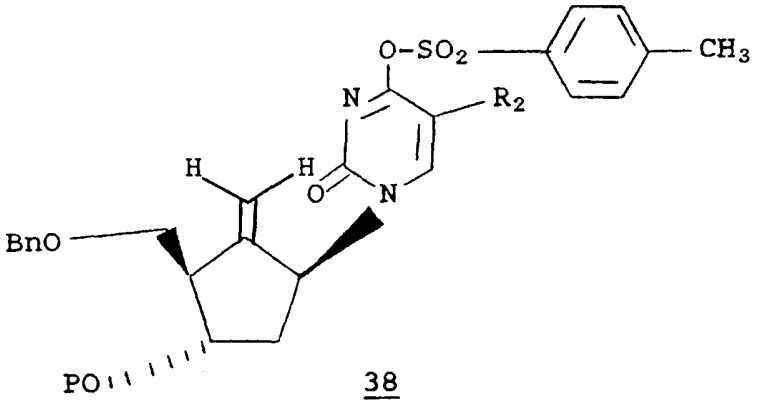
jossa R_2 on vety tai fluori, voidaan valmistaa vastaavasta kaavan 33 mukaisesta yhdisteestä, jossa suojaava P-ryhmä on bentsyyli-, trityyli- tai substituoitu trityyli- tai silyyliryhmä. Tämän yhdisteen käsittelystä esimerkiksi 4-kloorifenyylidikloorifosfaatilla ja 1,2,4-triatsolilla liuottimessa, kuten pyridiinissä, ja saadun välituotteen reaktiosta ammoniumhydroksidin kanssa liuottimessa, kuten dioksaanissa, saadaan vastaava yhdiste, jolla on kaava:



37

Katso esimerkiksi T. S. Lin et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691 ja P. Herdewijn, et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550. Suojaavien ryhmien poistosta kaavan 37 mukaisesta yhdisteestä saadaan vastaava kaavan 36 mukainen yhdiste. Esimerkiksi jos P on bentsyyliryhmä, molemmat suojaavat bentsyyliryhmät voidaan poistaa booritrikloridilla. Jos P on suojaava trityyli- tai substituoitu trityyliryhmä, P-ryhmä voidaan poistaa vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla tai vesipitoisella etikkahapolla ja primääristä alkoholia suojaava bentsyyliryhmä voidaan poistaa booritrikloridilla. Jos P on suojaava silyyliryhmä, voidaan P-ryhmä poistaa fluoridi-ionilla, jonka jälkeen poistetaan suojaava bentsyyliryhmä. Suojaava bentsyyliryhmä voidaan vaihtoehtoisesti poistaa booritrikloridilla, jonka jälkeen suojaava silyyliryhmä poistetaan fluoridi-ionilla.

Kaavan 33 mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety tai fluori, ja suojaava P-ryhmä on bentsyyli-, trityyli- tai substituoitu trityyli tai silyyliryhmä, antaa vaihtoehtoisesti reagoida sulfonyylikloridin kanssa (esim. p-tolueenisulfonyylikloridi) inertissä liuottimessa (esim. 1,2-dikloorietaani tai dioksaani) emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, läsnäollessa. (Muiden sulfonyylikloridien ja liuottimien osalta katso esimerkiksi EP-patenttihakemusjulkaisu 204 264). Tästä saadaan vastaava yhdiste, jolla on kaava:

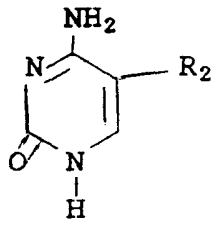


38

joka voidaan käsitellä ammoniakkikaasulla inertissä liuottimessa (esim. 1,2-dikloorietaanissa tai dioksaanissa), jolloin tästä saadaan vastaava kaavan 37 mukainen yhdiste. Suojaavien ryhmien poistamisesta kaavan 37 mukaisesta yhdisteestä saadaan vastaava kaavan 36 mukainen yhdiste.

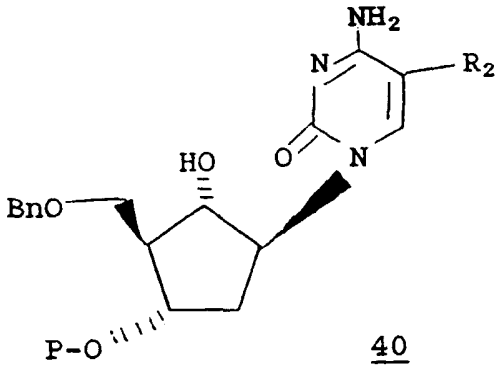
Sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety tai fluori, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa kaavan 29 mukaisesta yhdisteestä tunnetuilla menetelmillä. Katso, esimerkiksi T.S. Lin, et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691; P. Herdewijn, et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550 ja EP-patenttihakemusjulkaisu 360 018.

Sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety tai fluori, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jolla on kaava:



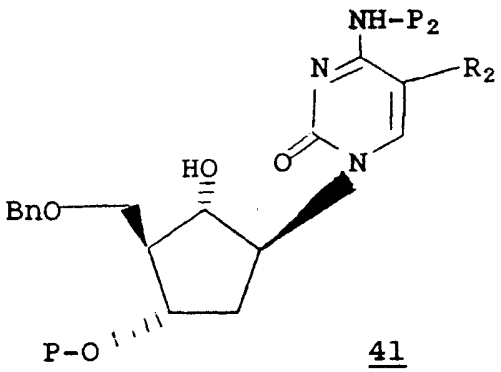
39

reagoida kaavan 2 mukaisen yhdisteen kanssa litiumhydridin, natriumhydridin tai kaliumhydridin läsnäollessa aproottisessa poolisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai sulfolaanissa, josta muodostuu yhdiste, jolla on kaava:



40

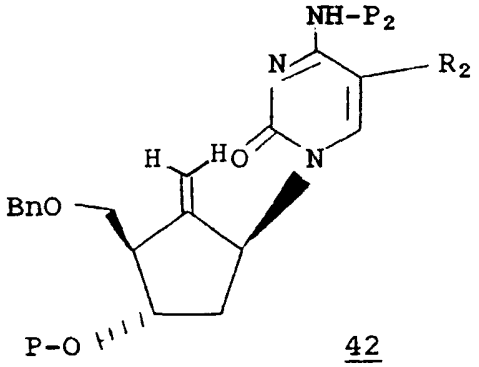
Kaavan 40 mukaisessa yhdisteessä olevien aminoryhmien valikoivasta suojaamisesta asyyliryhmällä P_2 (esim. asetyylillä) saadaan yhdiste, jolla on kaava:



41

(katso esimerkiksi G.S. Ti et al., J. Amer. Chem. Soc., 104 (1982) 1316). Kaavan 41 mukaisen yhdisteen hapetuksesta, jota seuraa metylenointi sinkki/titaanitetrakloridi/dibromimetaani-seoksella, jonka jälkeen tai jonka kanssa yhtäaikaisesti poistetaan suojaava P_2-ryhmä, saadaan kaavan 37 mukainen yhdiste. Suojaavien ryhmien poistosta tästä yhdisteestä saadaan sellaisen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on fluori tai vety. Kun suojaava P-ryhmä on bentsyyli, voidaan molemmat bentsyyliryhmät poistaa käsittelemällä dikloorimetaaniin valmistetulla booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on trityyli tai substituoitu trityyli, voidaan suojaava trityyliryhmä poistaa vesipitoisella etikkahapolla tai vesipitoisella ja alkoholipitoisella mineraalihapolla (esim. vesipitoiseen metanoliin valmistetulla hydrokloorihapolla), ja tämän jälkeen voidaan suojaava bentsyyliryhmä poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Kun suojaava P-ryhmä on silyyliryhmä, voidaan suojaavan silyyliryhmän poisto suorittaa fluoridi-ionilla (esim. tetrahydrofuraaniin valmistetulla tetrabutyyliammoniumfluoridilla) ja bentsyyliryhmä voidaan tämän jälkeen poistaa käsittelemällä booritrikloridilla. Bentsyyliryhmä voidaan vaihtoehtoisesti poistaa ensin, jonka jälkeen poistetaan silyyliryhmä.

Kaavan 41 mukaisen yhdisteen hapetuksesta ja tämän käsittelystä sen jälkeen metyleenitrifenyylifosforaanilla saadaan vaihtoehtoisesti yhdiste, jolla on kaava:



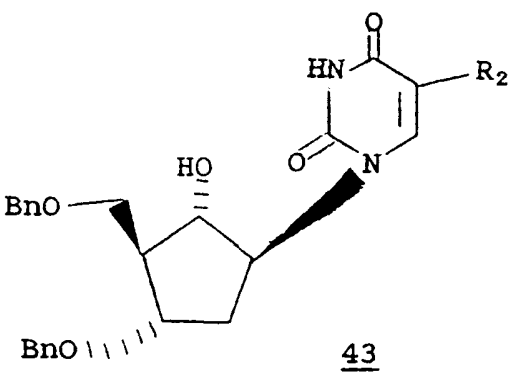
42

Suojaavien ryhmien poistosta tästä yhdisteestä saadaan sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on fluori tai vety. Suojaavan asyyliryhmän P_2 poisto voidaan suorittaa käyttäen metanoliin valmistettua natriummetoksidia tai metanolipitoista ammoniakkia.

Sellainen kaavan 40 mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety tai fluori, ja suojaava P-ryhmä on bentsyyli-, trityyli- tai silyyliryhmä, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa kaavan 31 mukaisesta yhdisteestä käyttäen tunnettuja menetelmiä. Katso esimerkiksi T.S. Lin et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691; P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550 ja EP-patenttihakemusjulkaisut 360 018 ja 204 264.

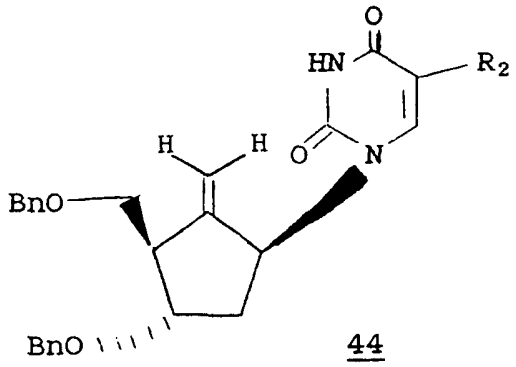
Sellainen kaavan 40 tai 41 mukainen yhdiste, jossa R_2 on fluori, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa kaavan 40 tai 41 mukaisesta yhdisteestä, jossa R_2 on vety ja suojaava P-ryhmä on bentsyyli, trityyli tai substituoitu trityyli, fluoraamalla trifluorimetyylihypofluoriitilla tunnettuja menetelmiä noudattaen. Katso esimerkiksi M.J. Robins, et al., J. Amer. Chem. Soc., 93 (1971) 5277 ja Chem. Communs., 18 (1972) ja T.S. Lin et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691.

Sellainen kaavan 29 mukainen yhdiste, jossa R_2 on kloori tai bromi, voidaan valmistaa sellaisesta kaavan 31 mukaisesta yhdisteestä, jossa R_2 on vety ja suojaava P-ryhmä on bentsyyliryhmä. Tämän kaavan 31 mukaisen yhdisteen halogenoinnista tunnetuilla menetelmillä saadaan vastaava yhdiste, jolla on kaava:



43

jossa R_2 on kloori tai bromi. (Katso esimerkiksi P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550; M.J. Robins et al., J. Org. Chem., 48 (1983) 1854; T.S. Lin et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 598; T. Ueda et al., Nucleotides and Nucleosides, 4, 401 (1985); "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Osa 1, W.W. Zorback ja R.S. Tipson, (toim.) John Wiley and Sons, NY, s. 491, 1968). Kaavan 43 mukaisen yhdisteen hapetuksesta ja tämän jälkeen suoritetusta metylenoinnista sinkki/titaanitetrakloridi/-dibromimetaani-seoksella tai metyleenitrifenyylifosforaanilla saadaan yhdiste, jolla on kaava:



44

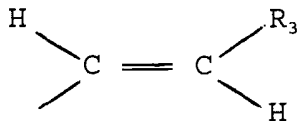
jossa R_2 on kloori tai bromi. (Katso esimerkiksi EP-patenttihakemusjulkaisu 360 018.) Kaavan 44 mukaisessa yhdisteessä olevien bentsyyliryhmien poistosta booritrikloridikäsittelyllä saadaan sellaisen kaavan 29 mukainen yhdiste, jossa R_2 on kloori tai bromi.

Sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on kloori tai bromi, voidaan valmistaa vastaavasta kaavan 44 mukaisesta yhdisteestä käyttäen tunnettuja menetelmiä (ja jotka ovat analogisia niiden menetelmien suhteen, joita käytettiin sellaisen yhdisteen 33 muuntamisessa yhdisteeksi 37, jossa esimerkiksi R_2 on vety), jonka jälkeen suojaavat bentsyyliryhmät poistetaan booritrikloridilla.

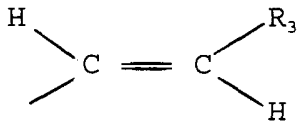
Vaihtoehtoisesti sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on kloori tai bromi, voidaan valmistaa vas-

taavasta kaavan 29 mukaisesta yhdisteestä tunnetuilla menetelmillä. Katso esimerkiksi T.S. Lin, et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691; P. Herdewijn, et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550 ja EP-patenttihakemusjulkaisut 360 018 ja 204 264).

Sellainen kaavan 29 mukainen yhdiste, jossa R_2 on

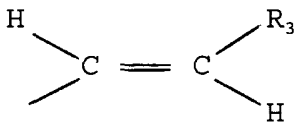


ja R_3 on kloori, bromi tai jodi, voidaan valmistaa sellaisesta kaavan 43 mukaisesta yhdisteestä, jossa R_2 on jodi tai -HgCl. Sellaisen kaavan 43 mukaisen yhdisteen reaktiosta, jossa R_2 on jodi tai -HgCl, saadaan organopalladiumvälituotteiden kautta sellaisen kaavan 43 mukainen yhdiste, jossa R_2 on

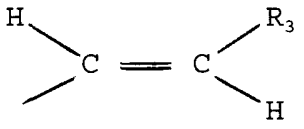


ja R_3 on kloori, bromi tai jodi. Sellainen kaavan 43 mukainen yhdiste, jossa R_2 on HgCl, voidaan valmistaa sellaisesta kaavan 31 mukaisesta yhdisteestä, jossa R_2 on vety ja P on suojaava bentsyyliryhmä. Katso esimerkiksi julkaisuissa E. DeClercq et al., Pharmac. Ther., 26 (1984) 1; M.E. Perlman et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 741; P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 28 (1985) 550; D. E. Bergstrom et al., J. Med. Chem., 27 (1984) 279 olevat viitteet.

Hapettamalla sellaisesta kaavan 43 mukaista yhdistettä, jossa R_2 on

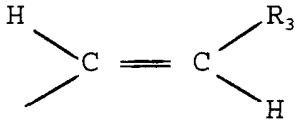


ja R_3 on kloori, bromi tai jodi, ja käsittelemällä tämän jälkeen sinkki/titaanitetrakloridi/dibromimetaani-seoksella tai metyleenitrifenyylifosforaanilla saadaan vastaava kaavan 44 mukainen yhdiste. Poistamalla suojaavat bentsyyliryhmät tästä kaavan 44 mukaisesta yhdisteestä saadaan sellaisen 29 mukainen yhdiste, jossa R_2 on



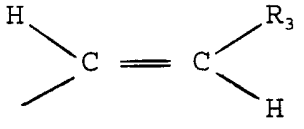
ja R_3 on kloori, bromi tai jodi.

Sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on



ja R_3 on kloori, bromi tai jodi, voidaan valmistaa vastaavasta kaavan 29 mukaisesta yhdisteestä tunnetuilla menetelmillä. Katso esimerkiksi T.S. Lin, et al., J. Med. Chem., 26 (1983) 1691; P. Herdewijn, et al., J. Med. Chem., 28 (1985), 550; EP-patenttihakemusjulkaisut 360 018 ja EP 204 264).

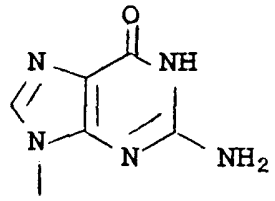
Sellainen kaavan 36 mukainen yhdiste, jossa R_2 on



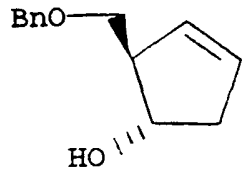
ja R_3 on kloori, bromi tai jodi, voidaan valmistaa vastaavasta kaavan 44 mukaisesta yhdisteestä käyttäen tunnettuja menetelmiä (ja menetelmillä, jotka ovat analogisia niiden menetelmien suhteen, joita käytettiin sellaisen yhdisteen 33 muuntamisessa yhdisteeksi 37, jossa R_2 on esimerkiksi vety, jonka jälkeen suojaavat bentsyyliryhmät poistetaan booritrikloridilla.

Ellei toisin mainita, tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ja tämän keksinnön mukaisiin yhdisteisiin johtavien välituotteiden osalta esitetty stereokemia on absoluuttista. Tämä on kuvattu osoittamaan sen, että tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä R_1:n edustama emäs on cis-asemassa $-CH_2OR_6$-substituentin suhteen ja trans-asemassa suoraan syklopentyylirenkaaseen liittyneen $-OR_7$-substituentin suhteen. Se on myös kuvattu osoittamaan sen, että emäkseen (R_1) liittyneen syklopentyylihiilen absoluuttinen stereokemia on "S".

Esimerkiksi sellainen kaavan 1 mukainen yhdisteen, jossa R_1 on

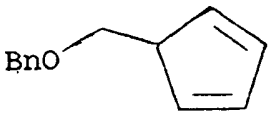


1S-enantiomeeri [1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-6H-purin-6-oni voidaan valmistaa kaavan 2 mukaisen yhdisteen 1S-enantiomeeristä. Kaavan 2 mukaisen yhdisteen 1S-enantiomeeri voidaan valmistaa kaavan 3 mukaisen yhdisteen 1S-enantiomeerista. Noudattamalla menetelmää, jonka ovat kuvanneet K. Biggadike et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 549 (1988), kaavan 3 mukaisen yhdisteen 1S-enantiomeeri voidaan valmistaa sellaisen yhdisteen 1S-enantiomeeristä, jolla on kaava:



46

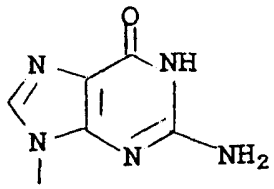
ja kaavan 46 mukaisen yhdisteen 1S-enentiomeeri voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava



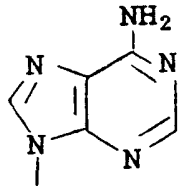
47

reagoida kiraalisen hydroboorausaineen (-)-di-isopiinikamfeyyliboraanin [ts. (-)-di-isopinan-3-yyliboraanin] kanssa.

Sellaiset kaavan 1 mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on

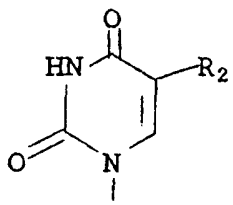


tai



voivat muodostaa additiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten suolojen kanssa. Kuvaavia esimerkkejä näistä ovat halogenidi- (esim. bromidi ja kloridi), alkyylisulfonaatti-, sulfaatti-, fosfaatti- ja karboksylaattisuolat.

Sellaiset kaavan 1 mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on



voivat muodostaa emäksisiä suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Kuvaavia esimerkkejä näistä ovat alkalimetallisuolat (esim. kalsium ja magnesium) ja ammonium- ja substituoidut ammoniumsuolat.

Seuraavat esimerkit ovat tämän keksinnön erityisiä sovellutusmuotoja. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu celsiusasteina.

Esimerkki 1

[1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-6H-purin-6-oni

A. (-)-di-isopiinikamfeyyliboraani

(-)-di-isopiinikamfeyyliboraani valmistettiin H. C. Brown'in et al., J. Org. Chem., 49 (1984) 945 menetelmän mukaan, jossa lähtöaineena käytettiin (1R)-(+)-α-pineeniä, jonka $[\alpha]D^{23}$ oli + 48 ° (laimentamaton).

(1R)-(+)-α-pineeni (158,8 ml, 1 mooli) lisättiin liuokseen, joka koostui metyylisulfidiin valmistetusta 10 M boraani - metyylisulfidi -kompleksista ja 1000 ml:sta kuivaa tetrahydrofuraania ja jota samalla sekoitettiin 0 °C:ssa argonin alla. Lisäyksen jälkeen pullo varustettiin tulpalla ja sen annettiin seistä 5 °C:ssa. 16 tunnin kuluttua lisättiin uusi erä (1R)-(+)-α-pineeniä (15,8 ml, 1 mooli) ja suspensiota sekoitettiin 8 tuntia 5 °C:ssa. Liuottimet poistettiin yhdysputkilla ja jäljelle jääneet kiinteät aineet pestiin kolmella 130 ml:n erällä kuivaa eetteriä (yhdysputkien välityksellä) ja kuivattiin tyhjiössä ja tästä saatiin 205 g (-)-di-isopiinikamfeyyliboraania.

B. (1S-trans)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-3-syklopenten-1-oli

Tunnettu otsikon mukainen yhdiste ja jaksoissa C ja D olevat otsikon mukaiset yhdisteet valmistettiin K. Big-

gadike et. al'in, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1988) 549, menetelmän muunnoksella. Syklopentadieenia (28,68 g, 0,434 moolia), jota säilytettiin -30 °C:ssa, lisättiin yhden tunnin aikana seokseen, joka koostui kuivaan tetrahydrofuraaniin (156 ml) valmistetusta 22,5 g:n erästä mineraaliöljyyn valmistettua 40-%:sta natriumhiekkaa (0,39 gramma-atomia) ja jota pidettiin -10 °C:ssa typen alla ja jota samalla sekoitettiin. Lisäyksen jälkeen seos johdettiin yhdysputken välityksellä tiputussuppiloon, jota pidettiin 0 °C:ssa ja se lisättiin 1,3 tunnin aikana bentsyylikloorimetyylieetteristä (65,2 ml, 0,469 moolia) tetrahydrofuraaniin (130 ml) valmistettuun liuokseen tätä samalla sekoittaen. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin -45 °C:ssa 1,3 h ja se jäähdytettiin tämän jälkeen -60 °C:seen. Tämän jälkeen lisättiin tetrahydrofuraania (390 ml), jonka jälkeen lisättiin edellä mainittu (-)-diisopiinikamfeyyliboraani (136 g, 0,477 moolia). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti -60 °C:ssa, lämmitettiin 1,5 tunnin aikana -10 °C:seen ja tämän jälkeen sekoitettiin 16 h +5 °C:ssa. Kun reaktioseos oli väkevöity tyhjiössä puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan, lisättiin eetteriä (390 ml). Sekoitettu seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja tämän jälkeen lisättiin 45 minuutin aikana 3 N natriumhydroksidia (156 ml, 0,469 moolia) pitäen lämpötila 0 °C:ssa. Tämän jälkeen lisättiin 1 tunnin aikana 30-%:sta vetyperoksidia (156 ml) säilyttäen lämpötila alle 12 °C. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 10 °C:ssa ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros pestiin eetterillä (300 ml) ja kaikki eetterikerrokset yhdistettiin, pestiin vesipitoisella natriumkloridilla, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa petrolieetteri-eetteri-seosta (2 : 1) käyttäen saatiin 10 g:n suuruinen fraktio epäpuhdasta haluttua tuotetta, 15,72 g:n suuruinen fraktio

puhdasta haluttua tuotetta ja 2,7 g:n suuruinen fraktio epäpuhdasta haluttua tuotetta. 10,0 g:n ja 2,7 g:n fraktiot yhdistettiin useista muista samanlaisista reaktioista saatuun 4,7 g:n erään epäpuhdasta haluttua tuotetta ja tälle fraktiolle suoritettiin kromatografia 500 ml:n erässä Merck:n silikageeliä käyttäen petroolieetteri-eetteriseosta (2 : 1 ja tämän jälkeen 1 : 1), josta saatiin vielä uusi 8,00 g:n erä puhdasta haluttua tuotetta.

C. [1S-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksan-3-oli

2,2,4-trimetyylipentaaniin (87 ml, 0,261 moolia) valmistettu 3 M t-butyylihydroperoksidiliuos lisättiin 75 minuutin aikana kuivaan dikloorimetaaniin (60 ml) valmistettuun (1S-trans)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-3-syklopenten-1-olin (29,63 g, 0,145 moolia) ja vanadyyliasetyyliasetonaatin (400 mg) liuokseen, jota pidettiin typen alla ja 25 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja tämän jälkeen se jäähdytettiin 0 °C:seen. Lisättiin kylläistä vesipitoista natriumsulfaattia (150 ml) 1 tunnin aikana pitäen lämpötila alle 20 °C:ssa ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1,5 tuntia. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetaanilla (50 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (2000 ml), jossa eluointi suoritettiin 33 - 50 %:sella petroolieetteriin valmistetulla eetterigradientilla, saatiin 24,19 g puhdasta haluttua tuotetta. Epäpuhtaille fraktioille suoritetusta samanlaisesta kromatografiasta Merck:n silikageelissä (400 ml) käyttäen petroolieetteri-eetteri-seosta (1 : 1) saatiin vielä 2,71 g haluttua tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi saatiin 26,90 g. Halutun tuotteen $[\alpha]_D^{22}$ oli +44,6° (c, 1,0, $CHCl_3$) ja

optinen puhtaus noin 87 %. (Katso K. Biggadike et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 (1988) 549.

D. [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo-[3.1.0]heksaani

Kuivaan tetrahydrofuraaniin (247 ml) valmistettuun seokseen, jossa oli mineraaliöljyyn valmistettua 60-%:sta natriumhydridiä (5,11 g, 0,128 millimoolia) ja joka oli huoneenlämmössä typen alla, lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana tetrahydrofuraaniin (123 ml) valmistettu [1S-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksan-3-olin (25,58 g, 0,116 moolia) liuos. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja 40 °C:ssa 1 tunti ja se jäähdytettiin tämän jälkeen huoneenlämpöön. Tähän lisättiin bentsyylibromidia (15,2 ml, 0,128 moolia) ja tetrabutyyliammoniumjodidia (412 mg) ja reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämmössä. Lisättiin etanolia (20 ml) ja 10 minuutin kuluttua liuottimet poistettiin tyhjiössä. Jäännös otettiin talteen veteen (200 ml) ja eetteri (200 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin eetterillä (200 ml) ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (2000 ml), käyttäen petroolieetteriin valmistettua 33 - 50-%:sta eetterigradienttia, saatiin 27,21 g haluttua tuotetta.

E. [1S-(1α,2β,3α,5β)-5-[2-amino-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanoli

Litiumhydridi (80 mg, 10 millimoolia) lisättiin kuivaan dimetyyliformamidiin (80 ml) valmistettuun [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksaanin (6,2 g, 20 millimoolia) ja 2-amino-6-(fenyylimetoksi)-9H-puriinin (9,64 g, 40 millimoolia) liuokseen, jota samalla sekoitettiin ja

pidettiin 60 °C:ssa typen alla. Lämpötila kohotettiin 125 °C:seen ja reaktioseosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 10 tuntia ja tämän jälkeen huoneen lämmössä 6 tuntia. Lisättiin etikkahappoa (572 µl, 10 millimoolia) ja 10 minuutin kuluttua reaktioseos väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (2000 ml) dikloorimetaaniin valmistettua dikloorimetaani - 5-%:inen metanoli -gradienttia käyttäen saatiin 9,03 g osittain puhdistettua haluttua tuotetta. Tälle materiaalille SilicAR CC-7 -kolonnissa (1000 ml) suoritetusta kromatografiasta kloroformiin valmistettua kloroformi - 12-%:inen etanoli -gradienttia käyttäen saatiin 6,63 g puhdasta haluttua tuotetta.

F. [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-[2-[[(4-metoksifenyyli)-difenyylimetyyli]amino]-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentanoli

p-Anisyyliklooridifenyylimetaania (3,37 g, 10,9 millimoolia), trietyyliamiinia 2,35 ml, 16,8 millimoolia) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (40 mg) lisättiin kuivaan dikloorimetaaniin (75 ml) valmistettuun [1S-(1α,2β,3α,5β)-5-[2-amino-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanolin (5,45 g, 9,89 millimoolia) liuokseen, jota pidettiin typen alla, ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia. Reaktioseos pestiin 5-%:sella vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla (30 ml) ja tämän jälkeen vedellä (10 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta SilicAR CC-7 -kolonnissa (600 ml), joka oli pakattu kloroformiin ja joka eluoitiin kloroformi-etanoli-seoksella (99 : 1) saatiin 1,5 g puhdasta haluttua tuotetta. Epäpuhtaille fraktioille suoritetusta kromatografiasta kloroformiin pakatussa SilicAR CC -kolonnissa

(700 ml), jossa eluointi suoritettiin kloroformi-etanoli-seoksella (99,5 : 0,5), saatiin vielä 4,54 g:n erä puhdasta haluttua tuotetta.

G. [2R-(2α,3β,5α)]-5-[2-[[(4-metoksifenyyli)-difenyylimetyyli]amino]-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-fenyylimetoksi)metyyli)-1-syklopentanoni

Kuivaan dimetyylisulfoksidiin (12 ml) valmistettuun [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-[2-[[(4-metoksifenyyli)difenyylimetyyli]amino]-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanolin (4,10 g, 4,88 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen, jota pidettiin huoneenlämmössä typen alla, lisättiin 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (3,08 g, 14,9 millimoolia) ja etyylifosfonihappoa (0,239 g, 2,49 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia, ja tämän jälkeen sitä säilytettiin -20 °C:ssa 16 tuntia. Kun tämä seos oli lämmitetty huoneenlämpöön, lisättiin metanoliin (8 ml) valmistettua oksaalihappodihydraattia (60 mg), ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos laimennettiin dikloorimetaanilla ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (3 x 70 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin (10 ml), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. ^{1}HNMR-spektri osoitti, että reagoimatonta 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä oli läsnä). Jäännös liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (9 ml) ja se käsiteltiin metanoliin (6 ml) valmistetulla metyylifosfonihapolla (150 mg) ja oksaalihappodihydraatilla (60 mg). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia ja suoritus vietiin loppuun aiemmin kuvatulla tavalla ja tästä saatiin jäännöksenä haluttu raakatuote (3,73 g).

H. Sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksi (valmiste 1)

Tämä kompleksi valmistettiin L. Lombards'in, Tete. Let., 23 (1982) 4293, menetelmän mukaisesti. Titaanitetrakloridia (11,5 ml, 0,105 moolia) lisättiin hitaasti pisaroittain kuivaan tetrahydrofuraaniin (300 ml) valmistettuun sinkkijauheen (28,76 g, 0,44 moolia) ja dibromimetaanin (10,1 ml, 0,143 moolia) seokseen, jota pidettiin -40 °C:ssa typen alla tätä samalla sekoittaen. Seos lämmitettiin 5 °C:seen 30 minuutin aikana ja sitä sekoitettiin 5 °C:ssa 4 päivää argonin alla. Liete säilytettiin -20 °C:ssa typen alla ja se lämmitettiin huoneenlämpöön ennen sen ottamista käyttöön.

I. [1S-(1α,3α,4β)]-N-[(4-metoksifenyyli)-difenylimetyyli]-6-(fenyylimetoksi)-9-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-9H-puriini-2-amiini

Kuivaan dikloorimetaaniin (40 ml) valmistettuun [2R-(2α,3β,5α)]-5-[2-[[(4-metoksifenyyli)difenyylimetyyli]amino]-6-(fenyylimetoksi)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-1-syklopentanonin (1,80 g, 2,19 millimoolia) liuokseen, jota pidettiin typen alla, lisättiin tetrahydrofuraaniin valmistettuna lietteenä sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (valmiste 1, esimerkki 1 H) (40 ml, noin 12,3 millimoolia). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia ja se kaadettiin hitaasti seokseen, joka oli valmistettu kylläisestä vesipitoisesta natriumvetykarbonaatista (200 ml) ja dikloorimetaanista (200 ml). 20 minuutin sekoituksen jälkeen seos suodatettiin Celiten läpi. Celite pestiin dikloorimetaanilla ja suodoksessa olevat kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaanit kerrokset kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin jäännökseksi. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin ja suodatettiin Celiten

läpi. Suodoksen väkevöinnistä saatiin haluttu raakatuote jäännöksenä (1,43 g).

J. [1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-6H-purin-6-oni

Seos, jonka koostumus oli [1S-(1α,3α,4β)]-N-[(4-metoksifenyyli)difenyylimetyyli]-6-(fenyylimetoksi)-9-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-syklopentyyli]-9H-purin-2-amiinin raakavalmiste (2,5 g), tetrahydrofuraani (25 ml), metanoli (25 ml) ja 3 N hydrokloorihappo (12,5 ml), kuumennettiin 50 °C:seen 2,5 tunnin ajksi ja jäähdytettiin huoneenlämpöön. pH säädettiin arvoon 7,3 1 N kaliumhydroksidilla ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 120 ml). Etyyliasetaattiuute kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi, joka vietiin Merck:n silikageelistä (340 ml) valmistettuun kolonniin, joka oli pakattu kloroformiin valmistettuun 3-%:seen etanoliin. Eluoinnista kloroformiin valmistetulla 3-20-%:sella etanoligradientilla saatiin 316 mg haluttua tuotetta jäännöksenä.

K. [1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleeni-syklopentyyli]-6H-purin-6-oni

Kuivaan dikloorimetaaniin (12 ml) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-6H-purin-6-onin (304 mg, 0,673 millimoolia) liuokseen, jota pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin tätä samalla sekoittaen dikloorimetaaniin valmistetun 1 M booritrikloridin (6,7 ml, 6,7 millimoolia) liuos. Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 2 tuntia ja tämän jälkeen -40 °C:ssa 30 minuuttia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty -78 °C:seen, lisättiin metanolia (60 ml) hitaasti 10 minuutin aikana. Kun seos oli lämmitetty huoneenlämpöön, se väkevöitiin tyhjiössä ja tämän jälkeen väkevöitiin 4 ker-

taa 40 ml:n erissä metanolia. Jäännös liuotettiin metanoliin (5 ml) ja veteen (5 ml), ja pH säädettiin arvoon 6,8 käyttäen 1 N kaliumhydroksidia. Tyhjiössä suoritetun väkevöinnin jälkeen tulokseksi saatu liete vietiin kolonniin, joka oli valmistettu 16 ml:sta CHP-20P-hartsia (Mitsubishi Chemical Industries Ltd., 75 - 150 μm), joka oli pakattu veteen. Eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 3-%:inen asetonitriili -gradientilla ja fraktioiden väkevöinnistä tyhjiössä saatiin haluttu tuote kiinteänä aineena (115 mg), jonka sp. > 220 °C ja $[\alpha]_D^{22}$ + 34° (c, 0,3, vesi).

Analyysi: laskettu $C_{12}H_{15}N_5O_3$ 0,9 H_2O:n suhteen:

C, 49,12; H, 5,77; N, 23,87

Havaittiin: C, 49,17; H, 5,87; N, 23,81.

Esimerkki 2

[1S-(1α,3α,4β)]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

A. [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-5-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivasta dimetyyliformamidista koostuvaan 40 ml:n erään valmistettu seos, jossa oli 3,10 g (10 millimoolia) [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksaania (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kolmesta 10 ml:n erästä kuivaa tolueenia) ja tymiiniä (2,52 g, 20 millimoolia) ja jota pidettiin argonin alla, vietiin 55 °C:ssa olevaan öljyhauteeseen ja sekoitettiin 5 minuuttia. Lisättiin natriumhydridiä (240 mg mineraaliöljyyn valmistettua 60-%:sta natriumhydridiä, 6 millimoolia) ja lämpötila kohotettiin 140 °C:seen. 62 tunnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja reaktio lopetettiin lisäämällä 0,5 ml jääetikkaa. Liuotin poistettiin tyhjiössä (55 °C/100 Pa) ja jäännös trituroitiin trikloorimetaanilla ja suodatettiin. Suodoksen haihdutuksesta saatiin jäännös (4,93 g), joka vietiin dikloo-

rimetaaniin pakattuun Merck:n silikageelistä (140 g) valmistettuun kolonniin. Eluoinnista, joka suoritettiin ensin dikloorimetaanilla ja tämän jälkeen dikloorimetaaniin valmistetulla 3-%:sella metanolilla, saatiin 1,89 g puhdasta haluttua tuotetta ja 2,03 g epäpuhdasta tuotetta. 2,03 g:n fraktiolle 120 g:n erässä Merck:n silikageeliä suoritetusta kromatografiasta dikloorimetaanilla ja tämän jälkeen dikloorimetaaniin valmistetulla 3-%:sella metanolilla saatiin vielä 0,09 g:n erä puhdasta haluttua tuotetta, jonka kokonaismääräksi tuli 2,79 g.

B. [1S-(1α,3α,4β)]-5-metyyli-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Liuokseen, joka koostui 2,74 g:sta (6,28 millimoolia) 12,5 ml:n erään kuivaa dimetyylisulfoksidia valmistettua [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-5-metyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidionia (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kahdesta 25 ml:n erästä kuivaa tolueenia), jota pidettiin huoneenlämmössä argonin alla, lisättiin 3,88 g (18,8 millimoolia) 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,301 g (3,14 millimoolia) metyylifosfonihappoa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia, säilytettiin -20 °C:ssa, ja sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä. Tähän lisättiin metanolia (2,5 ml) ja oksaalihappodihydraattia (25 mg) ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja kiinteät aineet pestiin dikloorimetaanilla. Suodos laimennettiin 250 ml:ksi dikloorimetaanilla, pestiin vedellä (3 x 100 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja haihdutettiin jäännökseksi (3,64 g). ^{1}HNMR-analyysi osoitti, että tässä esiintyi jonkin verran hajoamatonta 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä). Jäännös kuivattiin väkevöimällä tyhjiössä 25 ml:n erästä kuivaa tolueenia. Kuivattuun jäännökseen lisättiin 12 ml kuivaa dimetyylisulfoksidia, 83 mg (0,86 millimoolia) metyylifos-

fonihappoa, 6 ml kuivaa metanolia ja 25 mg oksaalihappodihydraattia. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä argonin alla 4 tuntia, suodatettiin ja pestiin dikloorimetaanilla. Suodos laimennettiin dikloorimetaanilla 250 ml:ksi, pestiin vedellä (5 x 100 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja haihdutettiin ja tästä saatiin jäännökseksi 2,83 g haluttua raakatuotetta.

C. [1S-(1α,3α,4β)]-5-metyyli-1-[2-metyleeni-4-fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Edellä valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-5-metyyli-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin raakatuotteeseen (2,81 g) (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kolmesta 25 ml:n erästä kuivaa tolueenia),joka oli valmistettu 100 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jota pidettiin argonin alla, lisättiin tetrahydrofuraaniin lietteeksi valmistettu 41 ml:n erä sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (valmiste 1, esimerkki 1 H) (12,6 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia ja siitä erotettiin 0,7 ml:n erä. Tähän erään lisättiin kylläistä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta (1 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 minuuttia. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x) ja dikloorimetaaniuute kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin jäännökseksi. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin, suodatettiin Celiten läpi ja haihdutettiin jäännökseksi, jonka IR-spektri (dikloorimetaani) osoitti, että tässä esiintyi heikko vyöhyke alueella 1755 - 1745 cm^{-1}, joka osoitti lähtöaineena olevaa ketonia esiintyvän. Reaktioseokseen lisättiin vielä lisää sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (10 millimoolia) ja sekoitusta jatkettiin 1,5 tuntia. Reaktion tutkiminen IR-analyysillä osoitti hyvin heikon vyöhykkeen esiintyvän alueella 1755 - 1745 cm^{-1}. Reaktioseos kaadet-

tiin 250 ml:n erään kylläistä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja dikloorimetaania (250 ml), sekoitettiin voimakkaasti 15 minuutin ajan ja suodatettiin Celiten läpi. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin jäännökseksi, joka otettiin talteen dikloorimetaaniin. Suodatuksen jälkeen dikloorimetaani väkevöitiin jäännökseksi kloroformiin pakattuun Merck:n silikageelistä (220 g) valmistettuun kolonniin. Kolonnin eluoinnista kloroformilla (1000 ml) ja tämän jälkeen etyyliasetaatti-kloroformi-seoksella (15 : 85) saatiin jäännökseksi 690 mg haluttua tuotetta.

D. [1S-(1α,3α,4β)]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivan dikloorimetaanin 19 ml:n suuruiseen erään valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-5-metyyli-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (463 mg, 1,07 millimoolia) liuokseen, jota pidettiin -70 °C argonin alla, lisättiin 5 minuutin aikana 10,7 ml dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia. Reaktioseos lämmitettiin -40 °C:seen 2,5 tunnin aikana ja tämän jälkeen se jäähdytettiin -70 °C:seen. Tähän lisättiin kuivaa metanolia (20 ml) pisaroittain 5 minuutin aikana, jonka jälkeen kylmähaude poistettiin. 30 minuutin sekoituksen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös väkevöitiin 4 x 20 ml:n eristä kuivaa metanolia ja tämän jälkeen se liuotettiin metanoliin (10 ml) ja veteen (6 ml). pH säädettiin arvoon 7,0 käyttäen 5 N kaliumhydroksidia ja metanoli poistettiin tyhjiössä. Vesipitoinen suspensio vietiin veteen pakattuun CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin. Eluoinnista vedellä ja tämän jälkeen veteen valmistetulla 5- ja 10- %:sella metanolilla saatiin 194 mg

haluttua tuotetta amorfisena jäännöksenä. Tämä jäännös yhdistettiin vielä uuteen 70 mg:n erään haluttua tuotetta toisesta suorituksesta ja lyofilisoitiin vedestä, josta saatiin 215 mg haluttua tuotetta, jonka sp. oli 52 - 60 °C ja $[\alpha]_D^{22}$ +59° (c, 0,3, vesi).

Analyysi, laskettu $C_{12}H_{16}H_2O_4$. 0,4 H_2O:n suhteen:

C, 55,53; H, 6,53; N, 10,80

Havaittiin: C, 55,49; H, 6,29; N, 10,84.

Esimerkki 3

[1S-(1α,3α,4β)]-4-amino-1-[4-hydroksi-3-hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2(1H)-pyrimidinoni

A. [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dimetyyliformamidiin (40 ml) valmistettuun [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksaanin (3,28 g, 10,6 millimoolia) liuokseen lisättiin urasiiliä (2,37 g, 21,2 millimoolia) ja mineraaliöljyyn valmistettua 60-%:sta natriumhydridiä (254 mg, 6,34 millimoolia). Suspensiota kuumennettiin 140 °C:ssa 5 päivää typen alla, ja se jäähdytettiin tämän jälkeen huoneenlämpöön. Lisättiin etikkahappoa (1,2 ml) ja liuottimet poistettiin tyhjiössä. Jäännökselle Merck:n silikageelikolonnissa suoritetusta kromatografiasta (400 ml, pakattu dikloorimetaaniin ja eluointi suoritettu dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 5-%:inen metanoli -gradientilla) saatiin jäännökseksi 2,68 g haluttua tuotetta.

B. [1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dimetyylisulfoksidiin (15 ml) valmistettua liuosta, jonka koostumus oli [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklo-

pentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (2,58 g, 6,11 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista), 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidi (3,77 g, 18,3 millimoolia) ja metyylifosfonihappo (293 mg, 3,05 millimoolia), sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 5 tuntia. Tähän lisättiin metanoliin valmistettua oksaalihappodihydrattia (75 mg), reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia ja se suodatettiin. Saostuma pestiin dikloorimetaanilla (80 ml) ja suodos ja pesuliuokset yhdistettiin, uutettiin vedellä (3 x 50 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan kloroformia, suodatettiin Celiten läpi ja väkevöitiin tyhjiössä, ja tästä saatiin 2,61 g haluttua raakatuotetta.

C. [1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (valmiste 1, esimerkki 1 H) (45 ml, 13,5 millimoolia) lisättiin tetrahydrofuraaniin valmistettuna lietteenä kuivaan dikloorimetaaniin (40 ml) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin raakatuotteen (2,61 g, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen ja seosta sekoitettiin 3 tuntia typen alla huoneenlämmössä. Lisättiin vielä uusi erä 0,3 M sinkki-titaanitetrakloridi-dibromimetaani-kompleksia (10 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämmössä ja tämän jälkeen se säilytettiin -80 °C:ssa 16 tunnin ajan. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpöön ja se kaadettiin vesipitoiseen natriumvetykarbonaattiin (250 ml) ja dikloorimetaaniin (250 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja se suodatettiin sitten Celiten läpi. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros uutettiin vedellä (2 x 100 ml). Kaikki

orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivatettiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi (2,5 g). Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelissa (400 ml, pakattuna kloroformiin) käyttäen eluointiin kloroformiin valmistettua kloroformi - 30-%:inen etyyliasetaatti -gradienttia saatiin jäännökseksi 700 mg haluttua tuotetta.

D. [1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2(1H)-pyrimidinoni

[1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (494 mg, 1,18 millimoolia) liuokseen, joka oli valmistettu kuivaan pyridiiniin (4 ml) ja joka oli huoneenlämmössä typen alla, lisättiin 4-kloorifenyylidikloorifosfaattia (518 µl, 3,19 millimoolia) tätä samalla sekoittaen. 5 minuutin jälkeen lisättiin 1,2,4-triatsolia (448 mg, 6,49 millimoolia) ja reaktioseosta sekoitettiin 5 päivää. Liuottimet poistettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja uutettiin vedellä (2 x 20 ml) ja 5-%:sella natriumvetykarbonaatilla (2 x 20 ml). Orgaaninen kerros kuivatettiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saatiin 586 mg haluttua raakatuotetta.

E. [1S-(1α,3α,4β)]-4-amino-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2(1H)-pyrimidinoni

Väkevää ammoniumhydroksidia (12 ml) lisättiin dioksaaniin (12 ml, puhdistettu viemällä emäksisen alumiinioksidin läpi) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2(1H)-pyrimidinonin (586 mg) raakatuotteen liuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 16 tuntia. Lisättiin uusi erä ammoniumhydroksidia (1 ml), ja reaktioseosta sekoitet-

tiin vielä 3 tuntia. Kun liuottimet oli poistettu tyhjiössä, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (75 ml). Dikloorimetaaniliuos uutettiin 5-%:sella natriumhydroksidilla (2 x 20 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelissä (100 ml, pakattu kloroformiin) eluoimalla 2 - 8-%:sella kloroformiin valmistetulla metanoligradientilla saatiin jäännökseksi 177 mg haluttua tuotetta.

F. [1S-(1α,3α,4β)]-4-amino-1-[4-hydroksi-3-hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2(1H)-pyrimidinoni

Kuivaan dikloorimetaaniin (8 ml) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-4-amino-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2(1H)-pyrimidinonin (164 mg, 0,393 millimoolia) liuokseen, jota pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin 3 minuutin aikana dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia (3,93 ml, 3,93 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia -78 °C:ssa ja tähän lisättiin 5 minuutin aikana metanolia (9 ml). Sitten kun reaktioseos oli lämmitetty 20 minuutin aikana huoneenlämpöön, liuottimet poistettiin tyhjiössä ja jäännös väkevöitiin metanolista (3 x 15 ml). Jäännös liuotettiin veteen ja metanoliin ja pH säädettiin arvoon 7 käyttäen 1 N kaliumhydroksidia. Metanoli poistettiin tyhjiössä ja vesipitoinen liete vietiin veteen pakattuun CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin (70 ml). Kolonnin eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 20-%:inen metanoli -gradientilla saatiin 48 mg haluttua tuotetta kiinteänä aineena, jonka sp. oli 75 - 78 °C ja $[\alpha]_D^{22}$ + 51° (c, 0,29, vesi).

Analyysi, laskettu $C_{11}H_{15}N_3O_3$. 1,34 H_2O:n suhteen:

C, 50,56; H, 6,82; N, 16,08

Havaittiin: C, 50,58; H, 6,31; N, 16,06.

Esimerkki 4

[1S-(1α,3α,4β)]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

A. [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dioksaaniin (50 ml) valmistettuun [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,32 g, 3,12 millimoolia) liuokseen lisättiin jodia (1,59 g, 6,25 millimoolia) ja 0,8 N typpihappoa (4,1 ml, 3,34 millimoolia). Reaktioseosta kuumennettiin 90 °C:ssa 3 tuntia ja kun seos oli jäähdytetty huoneenlämpöön, siihen lisättiin kylläistä natriumtiosulfaattiliuosta siihen asti, kunnes sen väri säilyi vaalean oranssinvärisenä. Tähän lisättiin vettä (50 ml) ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 70 ml). Orgaaninen uute kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (100 ml, pakattu dikloorimetaaniin) käyttäen dikloorimetaaniin valmistettua dikloorimetaani - 3-%:inen etanoli -gradienttia saatiin jäännökseksi 895 mg haluttua tuotetta.

B. [1S-(1α,3α,4β)]-5-jodi-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dikloorimetaaniin (4 ml) valmistettu [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (687 mg, 1,25 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuos lisättiin pyridiniumdikromaatista (801 mg, 2,13 millimoolia, kuivattu tyhjiössä fosforipentoksidin päällä) ja murskatuista 3 A -molekyylisuodattimista (801 mg, kuivattu 325 °C:ssa) val-

mistettuun suspensioon. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 2 tuntia ja se suodatettiin Whatman n:o 1 suodatinpaperin läpi. Jäännös pestiin dikloorimetaanilla ja suodos väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi, jolle suoritettiin ultraäänikäsittely 30 ml:ssa etyyliasetaattia. Seoksen suodatus 0,2 µm:n nylonsuodattimen läpi (Rainin 66), jonka päällä oli kerros Celiteä ja lasivillaa, ja väkevöinnistä tyhjiössä saatiin jäännökseksi 544 mg haluttua raakatuotetta.

C. Sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani - kompleksi (valmiste 2)

Tämä kompleksi valmistettiin L. Lombardon, Tetr. Let., 23 (1982) 4293, menetelmän muunnoksella. Kuivaan tetrahydrofuraaniin (150 ml) valmistettuun seokseen, joka koostui sinkkijauheesta (10,59 g, 0,162 moolia) ja dibromimetaanista (4,96 ml, 0,071 moolia) ja jota pidettiin -40 °C:ssa typen alla, lisättiin hitaasti pisaroittain titaanitetrakloridia (5,75 ml, 0,0523 moolia) seosta samalla sekoittaen. Kun lisäys oli tehty, seos lämmitettiin 5 °C:seen 30 minuutin aikana ja sitä sekoitettiin sitten 5 °C:ssa argonin alla 4 päivää. Liete säilytettiin -20 °C:ssa argonin alla ja se lämmitettiin huoneenlämpöön ennen käyttöönottoa.

D. [1S-(1α,3α,4β)]-5-jodi-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dikloorimetaaniin (9,5 ml) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-5-jodi-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (428 mg, 0,783 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista and tetrahydrofuraani) liuokseen lisättiin lietteenä tetrahydrofuraaniin valmistettua sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (valmiste 2, esimerkki 4 C) (7,83 ml, 2,35 millimoolia). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3

tuntia ja se kaadettiin sitten hitaasti seokseen, jossa oli kylläistä natriumvetykarbonaattia (100 ml) ja dikloorimetaania (75 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti ja se suodatettiin Celiten läpi dikloorimetaania käyttäen. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatti), ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelissä (100 ml, pakattu dikloorimetaaniin) käyttäen dikloorimetaaniin valmistettua 1 - 5-%:sta etanoligradienttia saatiin jäännökseksi 243 mg haluttua tuotetta.

E. 1S-(1α,3α,4β)]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Dikloorimetaaniin (7,5 ml) valmistettuun [1S-(1α,3α,4β)]-5-jodi-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (200 mg, 0,368 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tolueenista) liuokseen, jota pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin 3 minuutin aikana dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia (3,68 ml, 3,68 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia -78 °C:ssa ja tämän jälkeen siihen lisättiin 5 minuutin aikana metanolia (10 ml). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpöön 20 minuutin aikana ja haihdutettiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös väkevöitiin metanolista (3 x 10 ml) ja liuotettiin metanoliin ja veteen. pH säädettiin arvoon 7,1 käyttäen 0,1 M kaliumhydroksidia ja seos väkevöitiin metanolin poistamiseksi ja se vietiin veteen pakattuun CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin (50 ml). Eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 50-%:inen metanoli -gradientilla saatiin 69 mg haluttua tuotetta kiinteänä aineena, joka yhdistettiin vielä toiseen 9 mg:n erään samanlaisesta pienemmässä mittakaavassa suoritetusta reaktiosta saatua tuotetta, ja

tästä saatiin 78 mg haluttua tuotetta kiinteänä aineena, jonka sp. oli 180 °C (hajoaminen) $[\alpha]_D^{22}$ +63° (c, 0,29, metanoli).

Analyysi, laskettu $C_{11}H_{13}IN_2O_4$. 0,32 H_2O:

C, 35,72; H, 3,72; N, 7,58

havaittiin: C, 35,97; H, 3,55; N, 7,32.

Esimerkki 5

[1S-[1α(E),3α,4β)]-5-(2-bromietenyyli)-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

A. [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon metyyliesteri

Dioksaaniin (200 ml, puhdistettu emäksisellä alumiinioksidilla ja liuennut kaasu poistettu tyhjiössä) valmistettua seosta, jonka koostumus oli palladium(II)asetaatti (0,195 g, 0,871 millimoolia), trifenyylifosfiini (0,456 g, 1,74 millimoolia) ja trietyyliamiini (2,56 ml, 0,0183 moolia), kuumennettiin 10 minuuttia 90 °C:ssa typen alla. Tähän lisättiin dioksaaniin (20 ml), josta liuennut kaasu oli poistettu, valmistettu [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (6,70 g, 0,0122 moolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) ja metyyliakrylaatin (3,23 ml, 0,0366 moolia) liuos ja reaktioseosta kuumennettiin 90 °C:ssa 4,5 tuntia. Lisättiin Celiteä (5 g), ja kun seosta oli sekoitettu 90 °C:ssa 15 minuuttia, kuuma liete suodatettiin Celiten läpi ja pestiin kloroformilla (80 ml). Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi, joka liuotettiin kloroformiin (400 ml). Kloroformi pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle Merck:n silikageelissä (800 ml, pakattu di-

kloorimetaaniin) suoritetusta kromatografista, jossa eluointi suoritettiin kloroformiin valmistetulla kloroformi - 5-%:inen etanoli -gradientilla, saatiin jäännökseksi 2,21 g haluttua tuotetta.

B. [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihappo

Liuosta, jonka koostumus oli [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon metyyliesteri (2,98 g, 5,88 millimoolia), tetrahydrofuraani (45 ml) ja 2 N kaliumhydroksidi (29,4 ml, 58,8 millimoolia), sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 2,5 tuntia. Kun seos oli jäähdytetty 0 °C:seen, pH säädettiin arvoon 2 käyttäen 6 N hydrokloorihappoa. Tetrahydrofuraani poistettiin tyhjiössä ja seos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Etyyliasetaattiuute kuivattiin (natriumsulfaatti), ja väkevöitiin tyhjiössä, josta jäännöksenä saatiin 3,14 g haluttua tuotetta.

C. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kaliumvetykarbonaattia (1,76 g, 17,64 millimoolia) ja N-bromisukkinimidiä (1,05 g, 5,88 millimoolia) lisättiin kuivaan dimetyyliformamidiin (35 ml) valmistettuun [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon (2,89 g, 5,88 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta dimetyyliformamidi) liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 2 tuntia. Reaktioseoksen suodatuksesta ja suodoksen väkevöinnistä tyhjiössä saatiin jäännös, jolle suoritettiin kromatografia Merck:n silika-

geelissä (400 ml, pakattu dikloorimetaaniin) eluoimalla dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 5-%:inen etanoli -gradientilla, josta saatiin 1,59 g:n suuruinen fraktio, joka sisälsi halutun tuotteen ja sukkinimidiä ja 620 mg:n fraktio, joka käsitti haluttua raakatuotetta. 620 mg:n fraktion kromatografiasta Merck:n silikageelissä (100 ml dikloorimetaanissa) edellä mainittua gradienttia käyttäen saatiin fraktio, joka sisälsi 120 mg haluttua tuotetta ja sukkinimidiä. 1,59 g:n fraktio ja 120 mg:n fraktio liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja liuos pestiin laimealla natriumtiosulfaatilla (50 ml), 1 M kaliumvetykarbonaatilla (3 x 50 ml) ja vedellä (50 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saatiin 1,56 g haluttua puhdasta tuotetta.

D. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,55 g, 7,5 millimoolia) ja metyylifosfonihappoa (120 mg, 1,25 millimoolia) lisättiin kuivaan dimetyylisulfoksidiin (10 ml) valmistettuun [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,32 g, 2,5 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia. Tähän lisättiin metanoliin (4 ml) valmistettu oksaalihappodihydraatin (30 mg) liuos ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja sakka pestiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt suodos- ja pesuliuokset (n. 80 ml) pestiin vedellä (4 x 40 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saatiin jäännöksenä 1,45 g haluttua raakatuotetta.

E. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dikloorimetaaniin (30 ml) valmistettuun [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,45 g:n erä raakatuotetta, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen lisättiin sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia tetrahydrofuraaniin (valmiste 2, esimerkki 4 C) (25 ml, 7,5 millimoolia) valmistettuna lietteenä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 5 tuntia ja se kaadettiin kylläisen natriumvetykarbonaatin (200 ml) ja dikloorimetaanin (200 ml) seokseen. Kun tätä seosta oli sekoitettu 45 minuuttia, se suodatettiin Celiten läpi. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin, orgaaninen kerros pestiin vedellä (200 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (600 ml, pakattu kloroformiin) kloroformiin valmistettua kloroformi - 15-%:inen etyyliasetatti -gradienttia käyttäen saatiin 400 mg kiinteää ainetta, joka koostui 362 mg:n erästä haluttua tuotetta ja 38 mg:n erästä 1,3-disykloheksyyliureaa.

F. 1S-[1α(E),3α,4β)]-5-(2-bromietenyyli)-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Edellä olevan preparaatin liuokseen, joka sisälsi 362 mg (0,769 millimoolia) [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-bromietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista), joka oli valmistettu 10 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jota pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia (7,69

ml, 7,69 millimoolia). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti ja tämän jälkeen siihen lisättiin hitaasti metanolia (12 ml). Kun liuos oli lämmitetty 30 minuutin aikana huonenlämpöön, liuottimet poistettiin tyhjiössä ja tästä jäi jäljelle jäännös, joka väkevöitiin tyhjiössä metanolista (2 x 20 ml). Jäännös otettiin talteen metanoliin ja veteen ja pH säädettiin arvoon 7 käyttäen 0,1 N kaliumhydroksidia. Kun tämä liuos oli väkevöity tyhjiössä metanolin poistamiseksi, vesipitoinen suspensio vietiin CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin (40 ml, pakattu veteen). Kolonnin eluoinnista vesi - 50-%:inen metanoli-vesi -gradientilla saatiin 78 mg puhdasta haluttua tuotetta ja 92 mg epäpuhdasta materiaalia. 92 mg:n fraktiolle CHP 20P-hartsissa (40 ml, pakattu veteen) suoritetusta kromatografiasta veteen valmistettua 30-60%:inen metanoligradienttia käyttäen saatiin vielä 21 mg:n erä puhdasta haluttua tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi saatiin 99 mg haluttua tuotetta, jonka sp. oli >220 °C ja $[\alpha]_D^{22}$ + 62° (c, 0,3, metanoli).

Analyysi, laskettu $C_{13}H_{15}N_2O_4Br$. 1,5 H_2O:n suhteen

C, 44,81; H, 4,51; N, 8,04

Havaittiin: C, 44,94; H, 4,31; N, 7,91.

Esimerkki 6

[1R-(1α,3α,5β)]-3-(6-amino-9H-purin-9-yyli)-5-hydroksi-2-metyleenisyklopentaanimetanoli

A. [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-(6-amino-9H-purin-9-yyli)-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentanoli

[1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksaaniin (1,82 g, 5,85 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista), joka oli valmistettu 41 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja jota pidettiin argonin alla, lisättiin 1,58 g (11,7 millimoolia) adeniinia, jonka jälkeen lisättiin 31 mg (3,9 millimoolia) litiumhydridiä. Seos, jota

samalla sekoitettiin, vietiin 60 °C:ssa olevaan hauteeseen ja lämpötila kohotettiin 130 °C:seen. Kun seosta oli pidetty 19 tuntia 130 °C:ssa, se jäähdytettiin 40 °C:seen ja siihen lisättiin etikkahappoa (0,29 ml, 5 millimoolia). Dimetyyliformamidi poistettiin tyhjiössä ja jäännös trituroitiin dikloorimetaanilla. Tämän trituraatin suodatuksesta saatiin 1,60 g liukenemattomia aineita ja 3,01 g:n erä jäännöstä, joka oli saatu suodokselle suoritetusta väkevöinnistä. 3,01 g:n fraktion kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (160 g, pakattu dikloorimetaaniin) eluoimalla ensin dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaaniin valmistetulla 3-%:sella etanolilla saatiin jäännökseksi 1,26 g haluttua tuotetta. Kooltaan 1,60 g:n suuruisen fraktion trituroinnista dikloorimetaanilla, suodatuksesta ja suodoksen haihdutuksesta saatiin jäännöksenä 77 mg:n uusi erä haluttua tuotetta.

B. [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-[6-(asetyyliamino)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentanoli

Kuivaan pyridiiniin (15 ml) valmistettuun [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-(6-amino-9H-purin-9-yyli)-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanolin (1,33 g, 3 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta pyridiinistä) liuokseen, jota pidettiin huoneenlämmössä argonin alla, lisättiin pisaroittain tätä samalla sekoittaen klooritrimetyylisilaania (1,91 ml, 15 millimoolia). 30 minuutin kuluttua lisättiin etikkahappoanhydridiä (1,41 ml, 15 millimoolia) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia. Seos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen ja tähän lisättiin pisaroittain vettä (3 ml). Sekoitusta jatkettiin 5 minuuttia ja tämän jälkeen siihen lisättiin 29-%:sta ammoniumhydroksidia (3 ml). Kun seosta oli sekoitettu 25 minuuttia, tämä väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi, joka otettiin talteen seokseen, jossa oli dikloorimetaania ja 5-%:sta vesipitoista kaliumvetykarbonaattia. Kerrokset

erotettiin ja vesipitoinen kerros (pH 7,5) uutettiin dikloorimetaanilla (3X). Dikloorimetaanikerrokset yhdistettiin, pestiin 5-%:sella kaliumvetykarbonaatilla, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelikolonnissa (130 g, pakattu dikloorimetaaniin) eluoimalla dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 5-%:inen metanoli -gradientilla saatiin jäännökseksi 1,23 g haluttua tuotetta.

C. [2R-(2α,3β,5α)]-5-[6-(asetyyliamino)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanoni

1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (773 mg, 3,75 millimoolia) ja metyylifosfonihappoa (60 mg, 0,63 millimoolia) lisättiin [1S-(1α,2β,3α,5β)]-5-[6-(asetyyliamino)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanolin (610 mg, 1,25 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta dikloorimetaani-tolueeni (1:1)) liuokseen, joka oli valmistettu 2 ml:aan kuivaa dimetyylisulfoksidia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä argonin alla. 4 tunnin kuluttua lisättiin kuivaa metanolia (1,5 ml) ja oksaalihappodihydraattia (15 mg) ja seosta säilytettiin -20 °C:ssa typen alla 16 tuntia. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä argonin alla 4 tuntia ja se suodatettiin dikloorimetaania käyttäen. Suodoksen haihduttamisesta saatiin jäännös, joka otettiin talteen dikloorimetaaniin. Dikloorimetaaniliuos pestiin vedellä, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tähän lisättiin dikloorimetaania, jonka jälkeen suodatettiin ja väkevöitiin tyhjiössä, ja jäännökseksi saatiin 629 mg haluttua raakatuotetta.

D. [1S-(1α,3α,4β)]-9-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-9H-puriini-6-amiini

[2R-(2α,3β,5α)]-5-[6-(asetyyliamino)-9H-purin-9-yyli]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentanonin (629 mg, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tetrahydrofuraani-tolueeni-seoksesta (1 : 1)) liuokseen, joka oli valmistettu 20 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jota pidettiin huoneenlämmössä argonin alla, lisättiin 12,5 ml sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia tetrahydrofuraaniin valmistettuna lietteenä (valmiste 1, esimerkki 1 H) (3,75 millimoolia). Seosta sekoitettiin 4 tuntia ja se kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaattiin (80 ml). Tähän lisättiin dikloorimetaania (80 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 50 minuuttia. Seos suodatettiin Celiten läpi dikloorimetaania käyttäen ja suodoksessa olevat kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetaanilla ja kaikki dikloorimetaanikerrokset yhdistettiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelistä (38 g, pakattu dikloorimetaaniin) valmistetussa kolonnissa eluoimalla dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 3-%:inen metanoli -gradientilla saatiin 48 mg puhdasta haluttua tuotetta ja 173 mg epäpuhdasta haluttua tuotetta. 173 mg:n fraktiolle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelistä (13 g) valmistetussa kolonnissa käyttäen edellä mainittua gradienttia saatiin jäännökseksi vielä uusi 28 mg:n erä haluttua tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi saatiin 76 mg haluttua tuotetta.

E. [1R-(1α,3α,5β)]-3-(6-amino-9H-purin-9-yyli)-5-hydroksi-2-metyleenisyklopentaanimetanoli

Dikloorimetaaniin valmistettu 1 M booritrikloridin (3,2 ml, 3,2 millimoolia) liuos lisättiin pisaroittain 4 minuutin aikana [1S-(1α,3α,4β)]-9-[2-metyleeni-4-(fenyyli-

metoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-9H-purin-6-amiinin (142 mg, 0,32 millimoolia) liuokseen, joka oli valmistettu 6,5 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jota pidettiin -70 °C:ssa argonin alla, tätä samalla sekoittaen, ja seosta sekoitettiin -70 °C:ssa 1,5 tuntia. Tähän lisättiin 3 minuutin aikana kuivaa metanolia (6 ml) ja liuos lämmitettiin tämän jälkeen huoneenlämpöön ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös väkevöitiin tyhjiössä kolmesta 6 ml:n erästä metanolia ja otettiin tämän jälkeen talteen metanoliin (4 ml) ja veteen (2 ml). pH säädettiin arvoon 8,8 käyttäen 1 N kaliumhydroksidia ja seos väkevöitiin jäännökseksi, joka vietiin veteen valmistettuna suspensiona CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin (17 ml, pakattu veteen). Eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 20-%:inen metanoli -gradientilla saatiin kylmäkuivauksen jälkeen 35 mg haluttua tuotetta kiinteänä aineena, jonka sp. oli 52 - 58 °C.

Esimerkki 7

1S-[1α(E),3α,4β)]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-(2-jodietenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

A. (-)-di-isopiinikamfeyyliboraani

(-)-di-isopiinikamfeyyliboraani valmistettiin käyttäen (1R)-(+)-α-pineeniä, jonka optinen puhtaus oli 98+ % ($[\alpha]_D^{23}$ +50,7° (laimentamaton)). 616 ml:n suuruinen erä 1,0 M boraani-tetrahydrofuraani-kompleksia lisättiin (1R)-(+)-α-pineeniin (185 g, 1,36 moolia) 0 - 5 °C:ssa typen alla ja seosta sekoitettiin yön yli 5 °C:ssa, ja tästä saatiin haluttu tuote kiteisenä lietteenä.

B. (1S-trans)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-3-syklopenten-1-oli

Syklopentadieeni (39 g, 0,59 moolia), jota pidettiin -20 °C:ssa, lisättiin 35 minuutin aikana seokseen, joka oli valmistettu 264 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, jossa oli 31,0 g:n erä mineraaliöljyyn valmistettua 40-%:sta

natriumhiekkaa (0,54 gramma-atomia) ja jota pidettiin -15 °C:ssa. Seosta sekoitettiin -10 °C:ssa 1,5 tuntia, lämmitettiin 0 °C:seen ja yhdistettiin yhdysputkella 0 °C:ssa olevaan tiputussuppiloon. Seos lisättiin tämän jälkeen 30 minuutin aikana -50 - -55 °C:ssa olevaan bentsyylikloorimetyylieetterin (100 g, 0,64 moolia) liuokseen, joka oli valmistettu 200 ml:aan tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin -55 - -40 °C:ssa 1 tunnin ajan ja se jäähdytettiin tämän jälkeen -65 °C:seen. Tähän lisättiin yhdysputkella 5 minuutin aikana -60 °C:seen jäähdytetty vaiheesta A saadun (-)-di-isopiinikamfeyyliboraanin kiteinen liete. Reaktioseosta sekoitettiin -60 °C:ssa tunnin ajan, lämmitettiin -10 °C:seen ja säilytettiin -20 °C:ssa yön yli. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 5 °C:ssa ja se väkevöitiin tyhjiössä puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan. Tähän lisättiin eetteriä (600 ml) ja seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin pisaroittain 188 ml:n 3 N natriumhydroksidia seosta samalla sekoittaen ja pitäen lämpötila alle 5 °C:ssa. Tähän lisättiin pisaroittain kylmää 30-%:sta vetyperoksidia (188 ml) pitäen lämpötila alle 12 °C:ssa ja seosta sekoitettiin tämän jälkeen vielä 1 tunti säilyttäen lämpötila alle 12 °C. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros pestiin eetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi (337 g). Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelistä (2300 g, pakattu petroolieetteri-eetteri-seokseen (2 : 1)) valmistettuun kolonniin käyttäen petroolieetteri-eetteri-seosta (2 : 1) ja tämän jälkeen (1 : 1)), saatiin fraktio A (17.56 g epäpuhdasta haluttua tuotetta), fraktio B (11,03 g puhdasta haluttua tuotetta) ja fraktio C (3,52 g epäpuhdasta haluttua tuotetta). Fraktiolle A suoritetusta samanlaisesta kromatografiasta 800 g:n erässä silikageeliä ja fraktiolle C 140 g:n erässä silikageeliä saatiin 8,08 g ja 2,33 g, tässä järjestyksessä mainittuna, vielä

uudet erät puhdasta haluttua tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi saatiin 21,44 g otsikon mukaista yhdistettä.

C. [1S-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksan-3-oli

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 C kuvattua menetelmää noudattaen, mutta tässä käyttäen (1S-trans)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-3-syklopenten-1-olia, joka oli saatu yllä olevasta vaiheesta B. Tästä saatiin otsikon mukainen yhdiste, jonka $[\alpha]_D^{22}$ oli +48,0° (c, 1,0, $CHCl_3$) ja optinen puhtaus 94 %. [katso S. K. Biggadike et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 (1988) 549].

D. [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]-heksaani

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkissä 1 D käytettyä menettelyä, mutta käyttäen edellä olevasta vaiheesta C saatua [1S-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksa-bisyklo[3.1.0]heksan-3-oli-preparaattia.

E. [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkissä 3 A käytettyä menettelyä, mutta käyttäen edellä olevasta vaiheesta D saatua [1S-(1α,2α,3β,5α)]-3-(fenyylimetoksi)-2-[(fenyylimetoksi)metyyli]-6-oksabisyklo[3.1.0]heksaani-preparaattia.

F. [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-5-jodi-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kuivaan dioksaaniin (455 ml) valmistettuun vaiheesta E saadun [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (11,99 g, 28,41 millimoolia) liuokseen lisättiin jodia (14,44 g, 56,85 millimoolia) ja 0,8 N typpihappoa (59,6 ml, 30,3 millimoolia). Reaktio-

seosta kuumennettiin 90 °C:ssa 2 tuntia ja jäähdytettiin huoneenlämpöön. Tähän lisättiin kylläistä natriumtiosulfaattiliuosta (25 ml), kunnes väri säilyi vaalean oranssinvärisenä. Tähän lisättiin vettä (450 ml), seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 500 ml) ja yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella (100 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta 1200 ml:n erällä Merck:n silikageeliä, käyttäen etyyliasetaatti-kloroformi-seosta (1 : 1), saatiin 9,5 g haluttua tuotetta kiinteänä aineena, jonka sp. oli 165 °C.

G. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon metyyliesteri

Dioksaaniin (100 ml, puhdistettu emäksisessä alumiinioksidissa ja liuennut kaasu poistettu tyhjiössä) valmistettu palladium(II)asetaatin (168 mg, 0,752 millimoolia), trifenyylifosfiinin (400 mg, 1,52 millimoolia) ja trietyyliamiinin (1,1 ml, 7,9 millimoolia) seosta kuumennettiin sekoittaen 15 minuuttia 85 °C:ssa typen alla. Tähän punaiseen liuokseen lisättiin vaiheesta F saatua [1S-(1α,2β,3α,4β)]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-S-jodi-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidionia (2,90 g, 5,28 millimoolia, kuivattu tyhjiössä fosforipentoksidin päällä 50 °C:ssa 2 tuntia) ja metyyliakrylaattia (1,40 ml, 15,6 millimoolia). Seosta sekoitettiin 7 tuntia 80 °C:ssa, 2 tuntia 90 °C:ssa ja tämän jälkeen huoneenlämmössä yön yli. Seos suodatettiin Celiten läpi ja Celite pestiin kloroformilla (200 ml). Yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi, joka liuotettiin kloroformiin (200 ml). Kloroformi pestiin vedellä, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suorite-

tusta kromatografiasta Merck:n silikageelistä (600 ml, pakattu dikloorimetaaniin) valmistetussa kolonnissa eluoimalla dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 5-%:inen etanoli -gradientilla saatiin 1,54 g haluttua tuotetta vaahtomaisena kiinteänä aineena.

H. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihappo

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkin 5 B mukaista suoritusta mutta siinä käytettiin vaiheesta G saatua [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon metyyliesteripreparaattia.

I. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-5-(2-jodietenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Vaiheesta H saadun [1S-[1α(E),2β,3α,4β)]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon (500 mg, 1,0 millimoolia, kuivattu kuivasta dimetyyliformamidista väkevöimällä tyhjiössä) liuokseen, joka oli valmistettu 10 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja jota pidettiin argonin alla, lisättiin kaliumasetaattia (1,97 g, 20,0 millimoolia) seosta samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja tämän jälkeen siihen lisättiin N-jodisukkinimidiä (225 mg, 1,0 millimoolia). Seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 4 tuntia, siihen lisättiin uusi erä N-jodisukkinimidiä (113 mg, 0,5 millimoolia) ja kuumennusta 50 °C:ssa jatkettiin 4,5 tuntia. Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä ja sen jälkeen suodatettiin. Kiinteät aineet pestiin dimetyyliformamidilla (20 ml), ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös

otettiin talteen kloroformiin (125 ml) ja kloroformiliuos pestiin 1 M kaliumvetykarbonaatilla (3 x 20 ml) ja vedellä (25 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle Merck:n silikageelistä (75 ml, pakattu dikloorimetaaniin) valmistetussa kolonnissa suoritetussa kromatografiasta, jossa eluointi suoritettiin dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 3-%:inen metanoli -gradientilla saatiin 350 mg haluttua tuotetta vaahtomaisena kiinteänä aineena.

J. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-jodietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (868 mg, 4,2 millimoolia) ja metyylifosfonihappoa (67,2 mg, 0,7 millimoolia) lisättiin [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-5-(2-jodietenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (805 mg, 1,4 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen, joka oli valmistettu kuivaan dimetyylisulfoksidiin (5,6 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 6 tuntia. Tähän lisättiin metanoliin (2,2 ml) valmistettua oksaalihappodihydraatti (16,8 mg) ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, saostuma pestiin dikloorimetaanilla (30 ml) ja yhdistetty suodos pestiin vedellä (4 x 25 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saatiin 930 mg haluttua raakatuotetta vaahtomaisena jäännöksenä.

K. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-jodietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Vaiheesta J saadun [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-jodietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin raakavalmisteen (930 mg, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä

kuivasta tolueenista) liuokseen, joka oli valmistettu kuivaan dikloorimetaaniin (17 ml), lisättiin 0,3 M sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia tetrahydrofuraaniin valmistettuna lietteenä (valmiste 2, esimerkki 4 C) (14 ml, 4,2 millimoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 5 tuntia ja se kaadettiin kylläisestä natriumvetykarbonaatista (112 ml) ja dikloorimetaanista (112 ml) valmistettuun seokseen. Kun sekoitusta oli jatkettu 35 minuuttia, seos suodatettiin Celiten läpi. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännökselle Merck:n silikageelistä (100 ml, pakattu kloroformiin) valmistetussa kolonnissa suoritetusta kromatografiasta käyttäen kloroformiin valmistettua kloroformi - 15-%:inen etyyliasetaatti -gradienttia saatiin 400 mg kiinteää ainetta, joka koostui 299 mg:sta haluttua tuotetta ja 101 mg:sta 1,3-disykloheksyyliureaa.

L. [1S-[1α(E),3α,4β]]-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-5-(2-jodietenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Liuokseen, joka valmistettiin 7,5 ml:n erään kuivaa dikloorimetaania ja johon käytettiin 400 mg vaiheesta K saatua valmistetta, joka sisälsi 299 mg (0,525 millimoolia) [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-jodietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista), ja jota pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia (5,76 ml, 5,76 millimoolia). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti ja siihen lisättiin tämän jälkeen hitaasti metanolia (9 ml). Kun liuos oli lämmitetytty huoneenlämpöön 30 minuutin aikana, liuottimet poistettiin tyhjiössä ja tästä jäi jäännös, joka väkevöitiin tyhjiössä tolueenista (3 x 10 ml). Jäännös otettiin

talteen metanoliin (24 ml) ja veteen (18 ml) ja pH säädettiin arvoon 7 käyttäen 1,0 N kaliumhydroksidia. Tyhjiössä metanolin poistamiseksi suoritetun väkevöinnin jälkeen vietiin vesipitoinen liuos (15 ml) CHP 20P-hartsista valmistettuun kolonniin (48 ml, pakattu veteen). Kolonnin eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 40-%:inen metanoli -gradientilla ja asianmukaisten fraktioiden tyhjiössä suoritetuista väkevöinnistä saatiin 99 mg haluttua tuotetta tahmeana kiinteänä aineena. Tämä kiinteä aine ja 10 mg samanlaisesta reaktiosta saatua tahmeaa haluttua tuotetta yhdistettiin ja liuotettiin veteen valmistettuun 60-%:seen metanoliin. Tämän liuoksen väkevöinnistä noin 8 ml:ksi saatiin kiinteä aine, joka otettiin talteen ja kuivattiin tyhjiössä, ja tästä saatiin 89 mg haluttua tuotetta, jonka sp. oli 180 - 185 °C, hajoaminen, ja $[\alpha]_D^{22}$ +75,7° (c, 0,3, metanoli).

Analyysi, laskettu $C_{13}H_{15}IN_2O_4$

C, 40,02; H, 3,87; N, 7,18

Havaittiin: C, 39,81; H, 3,61; N, 7,01.

Esimerkki 8

1S-[1α(E),3α,4β)]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

A. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Kaliumvetykarbonaattia (1,55 g, 15,5 millimoolia) ja N-kloorisukkinimidiä (760 mg, 5,69 millimoolia) lisättiin [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4-diokso-5-pyrimidinyyli]-2-propenoiinihapon (valmistettu esimerkissä 7 H kuvatulla tavalla, 2,54 g, 5,17 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta dimetyyliformamidista) liuokseen, joka oli valmistettu kuivaan dimetyyliformamidiin (52 ml), ja seosta sekoitet-

tiin huoneenlämmössä typen alla 17 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (750 ml) ja veteen (250 ml) ja pH säädettiin arvoon 2 käyttäen 0,1 N hydrokloorihappoa. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä jäännökseksi. Tälle jäännökselle suoritetusta kromatografiasta Merck:n silikageelistä (150 ml, pakattu dikloorimetaaniin) valmistetussa kolonnissa, joka eluoitiin dikloorimetaaniin valmistetulla dikloorimetaani - 3-%:inen etanoli -gradientilla, saatiin 596 mg haluttua tuotetta vaahtomaisena kiinteänä aineena.

B. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (806 mg, 3,9 millimoolia) ja metyylifosfonihappoa (62,4 mg, 0,65 millimoolia) lisättiin kuivaan dimetyylisulfoksidiin (5,2 ml) valmistettuun [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-hydroksi-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]-syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (631 mg, 1,3 millimoolia, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 5 tuntia. Tähän lisättiin metanoliin (2,1 ml) valmistettu oksaalihappodihydraatin (15,6 mg) liuos ja sekoitusta jatkettiin kolme tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja saostuma pestiin dikloorimetaanilla (3 x 130 ml). Suodos ja pesuliuokset pestiin yhdessä vedellä (4 x 40 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin tyhjiössä ja tästä saatiin 850 mg haluttua raakatuotetta vaahtomaisena jäännöksenä.

C. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Vaiheesta B saadun [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-okso-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (850 mg, kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) raakavalmisteen liuokseen, joka oli valmistettu kuivaan dikloorimetaaniin (15,6 ml), lisättiin 0,3 M sinkki - titaanitetrakloridi - dibromimetaani -kompleksia (valmiste 2, esimerkki 4 C) (13 ml, 3,9 millimoolia) tetrahydrofuraaniin valmistettuna lietteenä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä typen alla 5 tuntia ja tämä kaadettiin kylläisestä natriumvetykarbonaatista (145 ml) ja dikloorimetaanista (145 ml) kostuvaan seokseen. Kun seosta oli sekoitettu 80 minuuttia, se suodatettiin Celiten läpi. Suodoksessa olevat kerrokset erotettiin, orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x 250 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti) ja väkevöitiin jäännökseksi tyhjiössä. Jäännökselle Merck:n silikageelistä (110 ml, pakattu kloroformiin) valmistetussa kolonnissa suoritetusta kromatografiasta eluoimalla kloroformiin valmistetulla kloroformi - 4-%:inen etanoli -gradientilla saatiin 554 mg kiinteää ainetta, joka koostui suurimmaksi osaksi halutusta tuotteesta (noin 310 mg) ja 1,3-disykloheksyyliureasta.

D. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)-2-metyleenisyklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Liuokseen, joka oli valmistettu 554 mg:sta vaiheesta C saatua valmistetta, joka sisälsi noin 310 mg (0,65 millimoolia) [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-kloorietenyyli)-1-[2-metyleeni-4-(fenyylimetoksi)-3-[(fenyylimetoksi)-metyyli]syklopentyyli]-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (kuivattu väkevöimällä tyhjiössä kuivasta tolueenista) ja joka oli valmistettu 10 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jota

pidettiin -78 °C:ssa typen alla, lisättiin dikloorimetaaniin valmistettua 1 M booritrikloridia (7,2 ml, 7,2 millimoolia). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti ja siihen lisättiin sitten hitaasti metanolia (5,5 ml). Kun liuos oli 30 minuutin aikana lämmitetty huoneenlämpöön, liuottimet poistettiin tyhjiössä ja tästä jäi jäljelle jäännös, joka väkevöitiin tyhjiössä metanolista (4 x 5,5 ml) ja tämän jälkeen tolueenista (2 x 8 ml). Jäännös otettiin talteen metanoliin (26 ml) ja veteen (20 ml) ja pH säädettiin arvoon 7,2 käyttäen 1 N kaliumhydroksidia. Liuos väkevöitiin tyhjiössä suspensioksi (15 ml), joka vietiin CHP 20P-hartsista (48 ml, pakattu veteen) valmistettuun kolonniin. Kolonnin eluoinnista veteen valmistetulla vesi - 60-%:inen metanoli -gradientilla ja yhdistettyjen fraktioiden väkevöinnistä noin 10 ml:ksi saatiin kiinteä aine, joka koottiin talteen ja kuivattiin tyhjiössä ja tästä saatiin 65 mg haluttua tuotetta valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 221 - 223 °C (hajoaminen) ja $[\alpha]_D^{22}$ +80,7° (c, 0,3, metanoli).

Analyysi: laskettu $C_{13}H_{15}ClN_2O_4$:n suhteen:

C, 52,27; H, 5,06; N, 9,38

Havaittiin: C, 52,03; H, 4,87; N, 9,28.

Esimerkki 9

Viruksella infektoidun soluviljelmän käsittely in vitro -olosuhteissa

Määrityksiä suoritettiin soluviljelmäsysteemeissä niiden pitoisuuksien määrittämiseksi, jotka ovat tehokkaita useiden eri virusinfektioiden ehkäisyssä. Määritykset kuvataan seuraavassa ja tulokset esitetään taulukossa 1.

Lyhennykset:

HSV-1 (herpes simplex -virus, tyyppi 1, Schooler-kanta), HSV-2 (herpes simplex -virus, tyyppi 2, kanta 186), VZV (varicella-zoster-virus, ELLEN-kanta), HCMV (humaani sytomegalovirus, kanta AD 169, HIV (humaani immuunipuutostautivirus, kanta HTLV-IIIB).

Soluviljelmämääritykset:

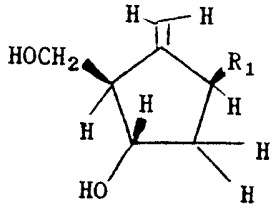
HSV-1-, HSV-2-, HCMV- ja VZV-viruksia vastaan suunnatun aktiivisuuden määritykset: virus adsorboitiin WI-38-soluviljelmä yksisolukerroksiin kuusi kuoppaa sisältäville soluviljelmälevyille (Costar, Cambridge, MA) 1 tunnin ajan ennen kasvatusliuoksen lisäystä, joka sisälsi testattavaa yhdistettä kahtena rinnakkaisena laimennuksena. Plakkien kehittymisen esto arvioitiin kiinnitetyistä ja värjätyistä yksisolukerroksista 4 päivän inkuboinnin jälkeen 37 °C:ssa HSV-1:n ja HSV-2:n osalta ja 5 - 7 päivän inkuboinnin jälkeen 37 °C:ssa HCMV:n ja VZV:n osalta. ID_{50}-arvot määritettiin niistä lääkeainepitoisuuksista, jotka aiheuttivat ainakin 50-%:sen plakkimäärien vähenemän viruskontrolleihin verrattuna.

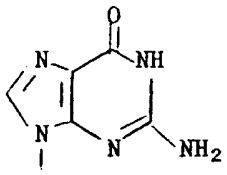
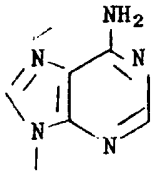
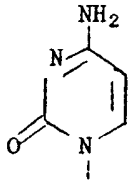
HIV:ta vastaan suunnatun aktiivisuuden määritys: MT-2-solususpensiot (S. Harada, et al., Science 229 (1985) 563) infektoitiin HIV:lla (kanta HTLV-IIIB) infektion multiplisiteetin arvolla 0,03 $TLID_{50}$/solu. 1 - 2 tunnin ajan suoritetun adsorption jälkeen 37 °C:ssa infektoidut solut laimennettiin kasvatusliuokseen (RPMI 1640, joka sisälsi antibiootit penisilliini plus streptomysiini ja 10-%:sta naudan sikiön seerumia) siten, että lopullinen solupitoisuus oli 1 x 10^4 elävää solua/viljelmäkuoppa sellaisten testattavien yhdisteen sarjalaimennusten läsnäollessa, jotka alkoivat pitoisuudesta 100 µg/ml. Kullakin lääkeainepitoisuudella käytettiin kolmea rinnakkaista näytettä. Samalla tavalla valmistettiin viljelmiä infektoimattomista MT-2-soluista ja näitä inkuboitiin testattavan yhdisteen sarjalaimennusten kanssa kahtena rinnakkaisena määrityksenä. Kaikki määritykset suoritettiin 96-kuoppaisessa kertakäyttöisissä soluviljelmälevyissä. Käsittelemättömät (infektoidut ja infektoimattomat) solut otettiin mukaan kontrolleiksi. Kaikkia viljelmiä inkuboitiin 7 päivän ajan 37 °C:ssa kosteassa atmosfäärissä, joka sisälsi 5-%:sta CO_2:ta. Inkuboinnin jälkeen määritettiin elävien solujen

määrät kussakin kaivossa käyttäen kolorimetristä määritystä, joka suoritettiin sen jälkeen kun soluja oli ensin inkuboitu XTT-PMS-liuoksella (XTT-tetratsoliumreagenssi + fenatsiinimetosulfaatti PMS).

Laskettiin viruksella infektoitujen lääkeaineella käsiteltyjen ja tällä käsittelemättömien solujen viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen (CPE) prosentuaalinen vähenemä ja lääkeaineella käsiteltyjen solujen elinkyvyn prosentuaalinen lasku käsittelemättömiin kontrolleihin verrattuna ja näistä tuloksista laadittiin esitys testattujen lääkeainekonsentraatioiden suhteen. Näistä esityksistä laskettiin kutakin lääkeainetta vastaava ID_{50} (pienin lääkeainekonsentraatio, joka inhiboi CPE:tä 50 %:lla). Positiivisina lääkeainekontrolleina käytettiin 2',3'-dideoksisytidiiniä ja 3'-atsido-3'-deoksitymidiiniä.

Taulukko 1



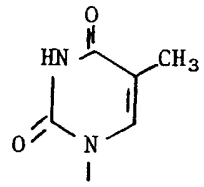
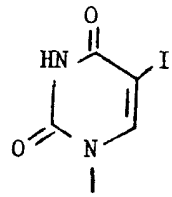
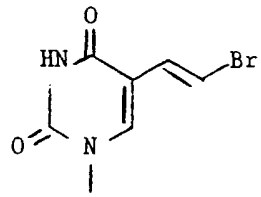
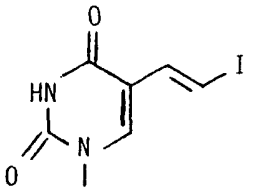
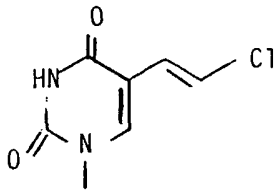
	ID_{50}(µM) seuraavien virusten osalta				
R_1	HSV-1	HSV-2	VZV	HCMV	HIV
	3,6	7,2 - 18	18 - 36	90	*
	191 - 383	191 - 383	>96	>38	**
	4,2 - 8,4	2,1 - 4,2	4,2 - 42	2,1 - 4,2	EA

* 41-%:inen vähenemä viruksen aiheuttamassa CPE:ssä tasolla 12 µM ja 4-%:inen vähenemä solun elinkyvyssä infektoimattomissa soluissa.

** 50-%:inen vähenemä viruksen aiheuttamassa CPE:ssä tasolla 27 µM ja 23-%:inen vähenemä solun elinkyvyssä infektoimattomissa soluissa.

EA = ei aktiivisuutta

Taulukko 1 (jatkoa)

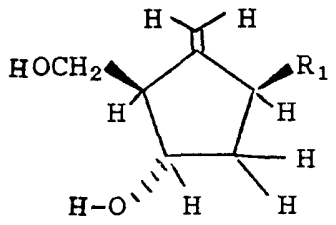
	ID_{50}(µM) seuraavien virusten osalta				
R_1	HSV-1	HSV-2	VZV	HCMV	HIV
	8 - 20	40 - 100	40 - 400	≧396	EA
	6 - 14	>275	68 - 137	68 - 137	EA
	0,6 - 1,5	29-73	0,3 - 0,6	291	ET
	0,5-1,3	13-26	0,05-0,14	> 260	ET
	0,07-0,16	2	1,7	ET	ET

EA = ei aktiivisuutta

ET = ei testattu

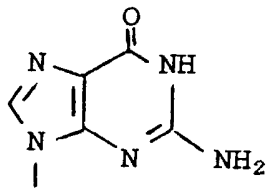
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (1) mukaisten, antiviraalisten hydroksimetyyli(metyleenisyklopentyyli)puriinien ja -pyrimidiinien tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

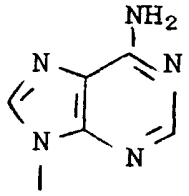


(1)

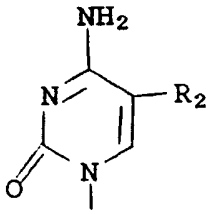
jossa kaavassa R_1 on:



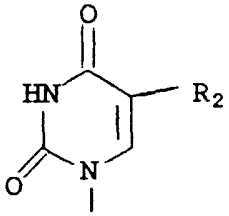
,



,

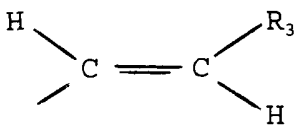


tai



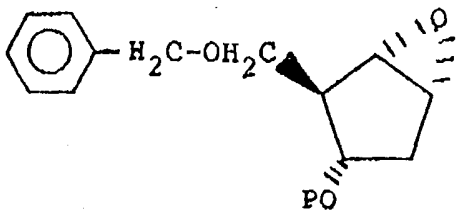
,

joissa R_2 on vety, fluori, kloori, bromi tai



(trans)

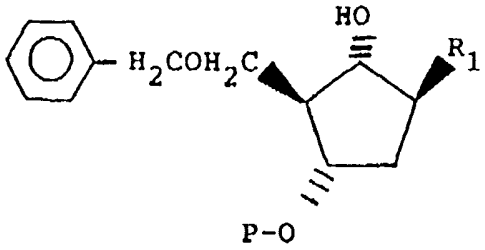
jossa R_3 on kloori, bromi tai jodi;
t u n n e t t u siitä, että
a) yhdiste, jolla on kaava



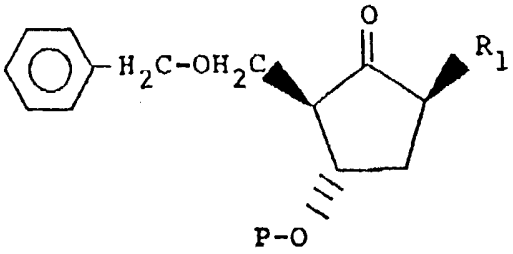
jossa P on suojaryhmä, kuten bentsyyli, trityyli, substituoitu trityyli tai silyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

R_1H

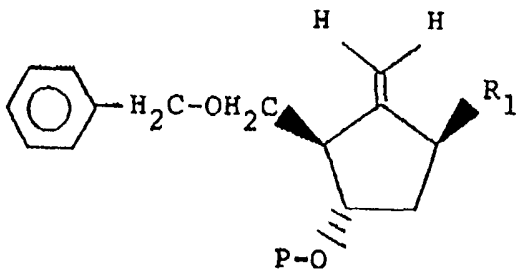
joka on mahdollisesti suojattu, välituotteen saamiseksi, jolla on kaava



b) hapetetaan vaiheessa (a) saatu välituote välituotteen saamiseksi, jolla on kaava



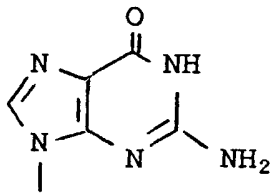
c) vaiheessa (b) saatu välituote saatetaan reagoimaan metylointiaineen kanssa välituotteen saamiseksi, jolla on kaava



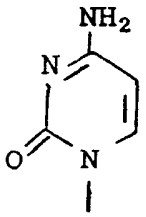
ja

d) poistetaan bentsyylisuojaryhmä, suojaryhmä P ja mikä tahansa R_1:ssä oleva suojaryhmä halutun kaavan (1) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa R_1 on:

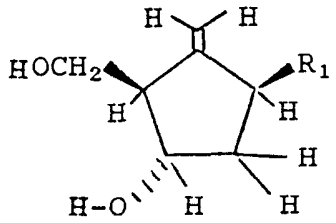


tai



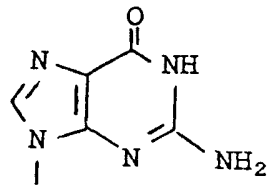
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av antivirala hydroximetyl(metylencyklopentyl)purin- eller -pyrimidin-föreningar med formeln (1) eller farmaceutiskt godtagbara salter därav,

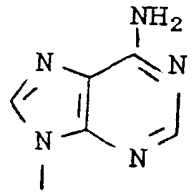


(1)

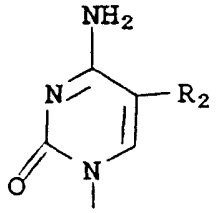
i vilken formel R_1 är:



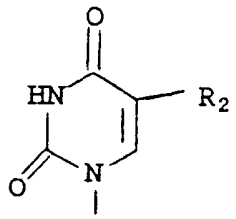
,



,

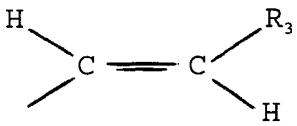


eller



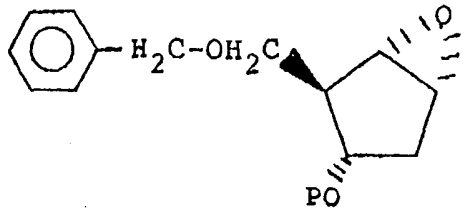
,

där R_2 är väte, fluor, klor, brom eller



(trans)

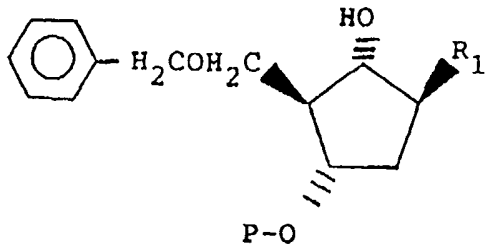
där R_3 är klor, brom eller jod;
k ä n n e t e c k n a t därav, att
a) en förening med formeln



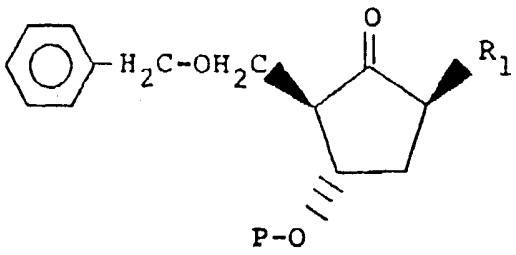
där P är en skyddsgrupp, såsom bensyl, trityl, substituerad trityl eller en silylgrupp, omsätts med en förening, som har formeln

R_1H

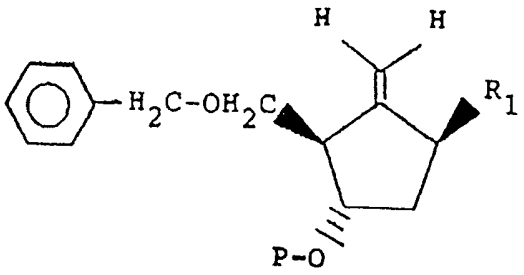
som är eventuellt skyddad, för erhållande av en mellanprodukt, som har formeln



b) mellanprodukten, som erhållits i steg (a), oxideras för erhållande av en mellanprodukt med formeln

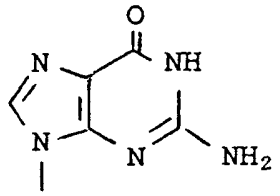


c) mellanprodukten, som erhållits i steg (b), omsätts med ett metyleringsmedel för erhållande av en mellanprodukt, som har formeln



d) bensylskyddsgruppen, skyddgrupp P och vilken som helst skyddsgrupp i R_1 avlägsnas för erhållande av en önskad förening med formeln (1).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (1), där R_1 är:



eller

