



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 12 959 T2 2004.03.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 482 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 19/06**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 12 959.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/15375**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 939 087.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/005158**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.03.2004**

(30) Unionspriorität:
53488 P 23.07.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
**University of Georgia Research Foundation, Inc.,
Athens, Ga., US**

(72) Erfinder:
**CHU, K., Chung, Athens, US; CHOI, Yong S.,
Athens, US; DU, Jinfa, Irvine, US**

(74) Vertreter:
**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

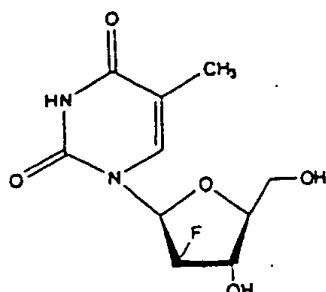
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2'-FLUORO-5-METHYL-BETA-L-ARABINO-FURANOSY-
LURIDIN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2'-Fluor-5-methyl- β -L-arabinofuranosyluridin (allgemeiner Name: Levovir, im folgenden als „L-FMAU“ aufgeführt), dargestellt durch Formel (1), welches antivirale Aktivität, insbesondere wirksame antivirale Aktivität gegen Hepatitis-B-Virus (HBV) und Epstein-Barr-Virus (EBV) zeigt.

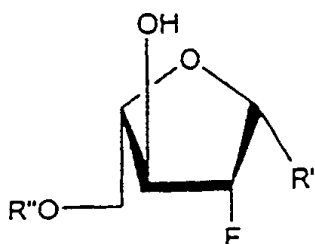


(1)

[0002] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der US provisional application serial no. 60/053,488, eingereicht am 23. Juli 1997 (US 19970053488P).

Hintergrund der Erfindung

[0003] Die internationale Veröffentlichung WO 95/20595 und die US-Patent-Nrn. 5,587,362, 5,567,688 und 5,565,438 offenbaren L-FMAU und Derivate der Formel (2)

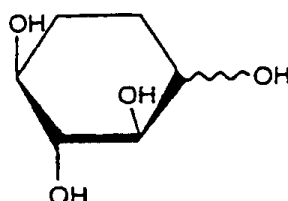


(2)

worin R' eine Purin- oder Pyrimidinbase darstellt und R'' ein Wasserstoffatom, Acyl, Alkyl, Monophosphat, Diphosphat oder Triphosphat Nucleosidverbindungen der Formel (2) zeigen antivirale Aktivität gegen HBV und EBV. Unter diesen Nucleosidverbindungen zeigt L-FMAU besonders wirksame antivirale Aktivität gegen HBV und EBV mit sehr geringer Cytotoxizität und ist deshalb als ein antivirales Mittel bevorzugt. Nucleosidverbindungen der Formel (2), einschließlich L-FMAU, sind zur Vorbeugung und Behandlung von HBV-Infektionen und verwandter Bedingungen, wie anti-HBV-Antikörper-positiver und HBV-positiver Bedingungen, chronischer, durch HBV verursachter Leberentzündung, Zirrhose, akuter Hepatitis, fulminanter Hepatitis, chronisch andauernder Hepatitis und Müdigkeit geeignet. Zusätzlich können sie ebenfalls zur Behandlung von EBV-assoziierten Erkrankungen verwendet werden.

[0004] Gemäß dem in der internationalen Veröffentlichung WO 95/20595 offenbarten Verfahren kann L-FMAU der Formel (1) unter Verwendung von L-Xylose der Formel (3) als ein Ausgangsmaterial herge-

stellt werden.



[0005] L-Xylose der Formel (3) kann nicht aus natürlichen Substanzen erhalten werden und muß deshalb durch synthetische Verfahren hergestellt werden.

[0006] Wenn L-Xylose als das Ausgangsmaterial verwendet wird, sind die Produktionskosten von L-FMAU deshalb sehr hoch.

[0007] Es ist nun festgestellt worden, daß L-FMAU wirtschaftlich aus L-Arabinose hergestellt werden kann, welches in vielen natürlichen Substanzen vorhanden ist und deshalb ein billiges Ausgangsmaterial darstellt, wodurch die vorliegende Erfindung vervollständigt wird.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Es wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von L-FMAU bereitgestellt, welches L-Arabinose als das Ausgangsmaterial verwendet.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0009] **Fig. 1** ist eine schematische Darstellung einer Verfahrensweise zur Herstellung von L-FMAU gemäß dem vorliegenden Verfahren.

Kurze Beschreibung der Erfindung

[0010] Der hier verwendete Ausdruck Alkyl bezieht sich, wenn nicht anders angegeben, auf einen gesättigten, geradkettigen, verzweigt-kettigen oder zyklischen, primären, sekundären oder tertiären Kohlenwasserstoff von C₁ bis C₁₀ und schließt besonders Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl und 2,3-Dimethylbutyl ein. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls mit einer oder mehreren Komponenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat, entweder ungeschützt oder geschützt, wenn notwendig, substituiert sein, wie es dem Fachmann bekannt ist, wie beispielsweise in Greene et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, gezeigt. Der hier verwendete Ausdruck niederes Alkyl bezieht sich, wenn nicht anders angegeben, auf eine C₁ bis C₄ gesättigte, geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe.

[0011] Der hier verwendete Ausdruck Aryl bezieht

sich, wenn nicht anders angegeben, auf Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl und vorzugsweise Phenyl. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit einer oder mehreren Einheiten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat, entweder ungeschützt oder geschützt, wenn notwendig, substituiert sein, wie es dem Fachmann bekannt ist, wie beispielsweise aus Greene et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 2. Auflage, 1991, gezeigt.

[0012] Der Ausdruck Aralkyl oder Arylalkyl bezieht sich auf eine Arylgruppe mit einem Alkylsubstituenten.

[0013] Der Ausdruck Acyl bezieht sich auf eine Einheit der Formel $-C(O)R$, worin R Alkyl, Alkoxyalkyl einschließlich Methoxymethyl, Arylalkyl einschließlich Benzyl, Aryloxyalkyl einschließlich Phenoxyethyl, Aryl einschließlich Phenyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert, C_1 bis C_4 Alkyl oder C_1 bis C_4 Alkoxy ist.

[0014] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die gewünschte Verbindung L-FMAU der Formel (1) wirtschaftlich aus dem Ausgangsmaterial der Formel (4) durch ein Verfahren unter Verwendung der in **Fig. 1** dargestellten Umsetzung hergestellt werden, wobei

- a) das Ausgangsmaterial L-Arabinose der Formel (4) mit einer Verbindung der Formel (18) umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel (5) zu erhalten,
- b) die Verbindung der Formel (5) mit einer Verbindung der Formel (19) kondensiert wird, um eine Verbindung der Formel (6) zu erhalten, welche oxidiert wird, um eine Verbindung der Formel (7) zu erhalten, welche dann reduziert wird, um eine Verbindung der Formel (8) zu erhalten,
- c) die Verbindung der Formel (8) mit einer Säure behandelt wird, um die Verbindung der Formel (9) zu erhalten, welche mit der Verbindung der Formel (18) in der Gegenwart einer Säure behandelt wird, um die Verbindung der Formel (10) zu erhalten, welche mit einem Acylchlorid, wie Benzoylchlorid, umgesetzt wird, um die Verbindung der Formel (11) zu erhalten, welche dann mit einer Säure, beispielsweise Essigsäure oder Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Schwefelsäure umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel (12) zu erhalten,
- d) die Verbindung der Formel (12) in die Verbindung der Formel (13) überführt wird,
- e) die Verbindung der Formel (13) mit einem Reaktionsmittel zum Einführen einer reaktiven Abgangsgruppe umgesetzt wird, um die Verbindung der Formel (14) zu erhalten,
- f) die Verbindung der Formel (14) fluoriert wird, um die Verbindung der Formel (15) zu erhalten, welche dann einer Halogenierung unterworfen wird, um die Verbindung der Formel (16) zu erhalten, welche dann mit einer Thyminbase kondensiert wird, um die Verbindung der Formel (17) zu erhalten, und
- g) die Verbindung der Formel (17) mit Ammoniak in

Methanol behandelt wird, um das erwünschte L-FMAU der Formel (1) herzustellen.

[0015] Im vorstehenden Reaktionsschema stellt R eine Hydroxy-Schutzgruppe, wie Alkyl, Aryl, Halogenalkyl, Aralkyl usw., dar, R_1 und R_2 stellen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Alkyl oder Aryl dar, L stellt eine reaktive Abgangsgruppe, wie Imidazolylsulfonyl, Toluolsulfonyl, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl usw., dar und Hal stellt ein Halogenatom, wie Chlor oder Brom, dar.

[0016] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird nachfolgend genauer beschrieben.

[0017] Wie in **Fig. 1** dargestellt, wird durch Umsetzung des Ausgangsmaterials, L-Arabinose der Formel (4) mit einem Alkohol der Formel (18), beispielsweise Benzylalkohol in der Gegenwart von Chlorwasserstoffgas, die 1-Hydroxygruppe der L-Arabinose geschützt, um die Verbindung der Formel (5) herzustellen.

[0018] In der Reaktion b) wird die Verbindung der Formel (5), welche in der Reaktion a) hergestellt wurde, mit einem Propanderivat der Formel (19), beispielsweise 2,2-Dimethoxypropan, kondensiert, um die Verbindung der Formel (6) herzustellen. Die Verbindung der Formel (6) wird oxidiert, um die Verbindung der Formel (7) herzustellen, welche anschließend reduziert wird, um die Verbindung der Formel (8) herzustellen. In dieser Reaktion schließen Oxidationsmittel, welche vorzugsweise verwendet werden können, wäßrige Chromsäure (CrO_3), Natriumdichromat (Na_2CrO_7), Pyridiniumchlorchromat (POC), Pyridiniumdichromat (PDC), Kaliumpermanganat ($KMnO_4$), Bleitetraacetat/Pyridin, Sauerstoff über Platin/Kohlenstoff-Katalysator, RuO_4 , $RuO_4/NaIO_4$, Dimethylsulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid (DMSO/DCC) und ein Protonendonator, Silbercarbonat, Triphenylbismutcarbonat, Oppenauer-Oxidation (Aluminiumalkoxide in Aceton), Chlordioxid (ClO_2), Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid ($DMSO/(COCl)_2$), Dimethylsulfoxid/Sulfurylchlorid ($DMSO/SO_2Cl_2$), Dimethylsulfoxid/Thionylchlorid ($DMSO/SOCl_2$), Dimethylsulfoxid/Toluolsulfonylchlorid ($DMSO/TsCl$), Dimethylsulfoxid/Trifluoressigsäureanhydrid ($DMSO/(CF_3CO)_2O$), Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid ($DMSO/Ac_2O$) usw., ein. Unter diesen ist Pyridiniumdichromat in der Gegenwart eines Lösungsmittels wie Dichlormethan besonders bevorzugt. Reduktionsmittel, welche vorzugsweise verwendet werden können, schließen Natriumborhydrid ($NaBH_4$), Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H), Lithiumborhydrid ($LiBH_4$), Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al), Lithiumaluminiumhydrid ($LiAlH_4$), Kaliumborhydrid (KBH_4), Raney-Nickel, Rhodium/Wasserstoff (H_2), Palladium/Wasserstoff, Platin/Wasserstoff, Rubidium/Wasserstoff, Rubidium-Siliciumdioxid/Wasserstoff usw., ein. Unter diesen ist Natriumborhydrid ($NaBH_4$) besonders bevorzugt.

[0019] In Reaktion c) wird die Verbindung der Formel (8) mit einer Säure wie Trifluoressigsäure behan-

delt, um die Hydroxy-Schutzgruppe der Verbindung (8) zu entfernen und dadurch die Verbindung der Formel (9) herzustellen, welche dann mit der Verbindung der Formel (18) in der Gegenwart einer Säure, beispielsweise Methanol in der Gegenwart von Salzsäure, behandelt wird, um die Verbindung der Formel (10) herzustellen, welche eine Ribofuranosestruktur aufweist. Die Verbindung der Formel (10) wird dann mit einem Acylchlorid wie Benzoylchlorid in der Gegenwart einer Base umgesetzt, um alle Hydroxygruppen der Verbindung der Formel (10) mit Benzoylgruppen zu schützen und dadurch die Verbindung der Formel (11) herzustellen. Die Verbindung der Formel (11) wird dann mit einer Säure wie Essigsäure und Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Schwefelsäure behandelt, um die Verbindung der Formel (12) herzustellen. Die Reihe der Reaktionsschritte zur Herstellung der Verbindung der Formel (12) aus der Verbindung der Formel (8) kann vorzugsweise aufeinanderfolgend, ohne Isolierung der einzelnen Intermediate, ausgeführt werden.

[0020] In Reaktion d) wird die Verbindung der Formel (12), welche in Reaktion c) hergestellt wurde, mit Chlorwasserstoff in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Cyclohexan, Chloroform usw. behandelt und dann mit Wasser in einem Lösungsmittel wie Acetonitril behandelt, um die Verbindung der Formel (13) herzustellen. In dieser Reaktion muß das Reaktionsnebenprodukt 1-Hydroxy-Isomer durch Behandlung mit Ether, wie Dibutylether, Diethylether usw., entfernt werden.

[0021] In Reaktion e) wird die Verbindung der Formel (13) mit einem Reaktionsmittel zur Einführung einer geeigneten reaktiven Abgangsgruppe, beispielsweise Sulfurylchlorid und Imidazol, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (14) herzustellen. Diese Reaktion kann in der Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dichlormethan usw., durchgeführt werden.

[0022] In Reaktion f) wird die Verbindung der Formel (14), welche in Reaktion e) hergestellt wurde, in der Gegenwart eines Lösungsmittels wie Ethylacetat fluoriert, wodurch die reaktive Abgangsgruppe durch Fluor substituiert wird, um eine Verbindung der Formel (15) herzustellen. In dieser Reaktion schließt das bevorzugte Fluorierungsmittel Kaliumhydrogenfluorid (KHF_2)/Fluorwasserstoffsäure/Pyridin oder Fluorwasserstoffsäure/Amin, wie Triethylamin, ein. Die resultierende Verbindung der Formel (15) wird dann halogeniert, beispielsweise mit Bromwasserstoffsäure oder Salzsäure in der Gegenwart von Essigsäure, um die Verbindung der Formel (16) herzustellen. Die Verbindung der Formel (16) wird dann mit einer Thyminbase in der Gegenwart von Hexamethyldisilazan und Ammoniumsulfat umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (17) herzustellen. Diese Reaktion kann vorzugsweise in der Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril usw., ausgeführt werden.

[0023] In Reaktion g) wird die Verbindung der For-

mel (17), welche in der Reaktion f) hergestellt wurde, mit Ammoniak in der Gegenwart eines Lösungsmittels behandelt, um die Benzoylgruppe, d.h. die Hydroxy-Schutzgruppe, von der Verbindung der Formel (17) zu entfernen und dadurch die erwünschte Verbindung L-FMAU herzustellen.

[0024] Obwohl zahlreiche Aspekte der vorliegenden Erfindung durch die folgenden Beispiele dargestellt werden, ist die vorliegende Erfindung in keinster Weise auf diese Beispiele beschränkt. Andere Reaktionspartner, wie die dem Durchschnittsfachmann bekannten, können verwendet werden, welche im wesentlichen dieselben Funktion ausüben. In den Beispielen entspricht die Nummer der Verbindungen in Klammern der Nummer im Reaktionsschema A.

Beispiel 1: Herstellung von 1-O-Benzol- α -L-arabinosid (5)

[0025] 1000 ml Benzylalkohol wird mit Chlorwasserstoff für 40 Minuten bei 0°C gesättigt, 200 g (1,33 Mol) L-Arabinose wird zugegeben und das resultierende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 10 Stunden gerührt, während dessen eine Menge der Verbindung (5) ausfällt. Um eine zusätzliche Fällung zu induzieren, wird langsam 1,51 Ethylacetat zugegeben, während das Gemisch gerührt wird. Das resultierende feste Produkt wird filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und dann an der Luft getrocknet, wonach 300 g (Ausbeute: 94%) der Titelverbindung (5) in der Form eines weißen Feststoffes erhalten werden.

Schmelzpunkt: 170-171°C

^1H NMR δ (ppm): 3,46 (q, 1 H, J = 2,87, 11,8), 3,63-3,73 (m, 4H), 4,45 (d 1 H, J = 12,8), 4,76 (d, 1 N, J = 12,32), 7,29-7,38 (m, 5H)

Beispiel 2: Herstellung von 1-O-Benzol-3,4-O-isopropyliden-R-L-ribosid (8)

[0026] Ein Gemisch aus 200 g (0,83 Mol) 1-O-Benzyl- β -L-arabinosid (5), 240 ml (1,95 Mol) 2,2-Dimethoxypropan und 4 g (0,02 Mol) p-TsOH H_2O in 2000 ml Aceton wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das dadurch erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Triethylamin neutralisiert und unter reduziertem Druck verdampft, wonach die Verbindung der Formel (6) in der Form eines gelblichen Sirups erhalten wird, welche in der nächsten Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wird.

[0027] Zu einem Gemisch der Verbindung (6) und 240 g (0,63 Mol) Pyridiniumdichromat in 2000 ml Dichlormethan wird 240 ml (2,54 Mol) Essigsäureanhydrid bei 0°C zugegeben und das dadurch erhaltene Gemisch wird dann refluxiert, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist (ca. 4 Stunden). Zu diesem Zeitpunkt wird das System belüftet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt, bis das Gemisch ein Drittel seines Anfangsvolumens einnimmt, und der Rückstand wird in 1500 ml Ethylacetat unter kräftigem Rühren, was durch Verwendung eines me-

chanischen Rührers erreicht wird, hineingegossen. Das so erhaltene Gemisch wird durch ein Celitekissen gefiltert, und der Filterkuchen wird sorgfältig mit Ethylacetat gewaschen. Das schwärzliche, kombinierte Filtrat wird durch eine Siliciumdioxidgel (2-20 Mikrometer)-Säule (20 cm Höhe, 10 cm Durchmesser) gefiltert. Das Siliciumdioxidgel wird mit Ethylacetat gewaschen, bis die Verbindung (7) nicht länger durch TLC nachzuweisen ist. Das dadurch erhaltene klare, kombinierte Filtrat wird verdampft, wonach die Verbindung (7) in Form eines Sirups erhalten wird, welche zweimal mit Toluol gemeinsam verdampft wird.

[0028] Der so erhaltene gereinigte Sirup (7) wird in 2000 ml Methanol gelöst und auf -20°C gekühlt. 40 g (1,06 Mol) NaBH_4 Pellets werden sehr langsam zur resultierenden Lösung über 3 Stunden bei -20°C zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit Essigsäure neutralisiert und unter reduziertem Druck verdampft, wonach ein weißer, fester Rückstand erhalten wird. Der Rückstand wird zwischen 1000 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wird mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte, organische Schicht wird mit 200 ml Lauge gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und dann verdampft, wonach eine weiße Festsubstanz erhalten wird, welche aus 700 ml heißem Hexan umkristallisiert wird, wonach 123 g (Ausbeute: 53% aus der Verbindung (5)) der Verbindung (8) in der Form von weißen Kristallen erhalten werden. Schmelzpunkt: $79-80^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +143^{\circ}$ (c 0,7, Ethanol)

^1H NMR δ (ppm): 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,37 (d, 1H, $J = 6,45$), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,86 (q, 1H, $J = 3,44$ und 12,89), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, $J = 11,8$), 4,83 (d, 1H, $J = 11,8$), 4,86 (d, 1H, $J = 5,40$), 7,26-7,36 (m, 5H)

Beispiel 3: Herstellung von 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-R-L-ribofuranose (12)

[0029] 201 g (0,717 Mol) der in 1000 ml 4% Trifluoressigsäure (CF_3COOH) gelösten Verbindung (8) wird refluxiert, bis das Ausgangsmaterial (ca. 1 Stunde) und das Intermediat (1-O-Benzylderivat) verschwunden sind (ca. 4-8 Stunden). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit Dichlormethan (4×500 ml) gewaschen, um Benzylalkohol zu entfernen. Die dadurch erhaltene wäßrige Schicht wird unter Vakuum verdampft und mit Toluol (2×200 ml) gemeinsam verdampft, wonach die Verbindung (9) in der Form eines gelblichen Sirups erhalten wird, der unter Hochvakuum vollständig getrocknet wird, um eine Spurenmenge Wasser zu entfernen.

[0030] Die Verbindung (9) wird in 2000 ml Methanol gelöst und 15,8 g (0,43 Mol) HCl (Gas) wird in das Gemisch bei Raumtemperatur eingeleitet. Das dadurch erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt, mit 183 ml Pyridin neutralisiert

und im Vakuum bei 30 bis 35°C konzentriert, wonach ein gelblicher Sirup erhalten wird, welcher anschließend mit Pyridin gemeinsam verdampft wird, wonach die Verbindung (10) in der Form eines gelblichen Sirups erhalten wird. Die Verbindung (10) wird in 800 ml Pyridin gelöst und 212 ml Benzoylchlorid wird tropfenweise zum Gemisch bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Nachdem die Reaktion zum Großteil beendet ist, wird das Gemisch für 1,5 Stunden auf 45°C erhitzt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und Eis wird zugegeben, um das übriggebliebene Benzoylchlorid zu entfernen. Pyridin wird aus dem Gemisch bei 35 bis 40°C verdampft, bis das erhaltene Gemisch die Hälfte seines Anfangsvolumens aufweist. Der Rückstand wird in 1500 ml Ethylacetat gelöst, welches anschließend mit 500 ml kaltem Wasser, 576 ml kalter 3N H_2SO_4 , 500 ml wäßrigem Natriumbicarbonat ($\times 2$) und 500 ml Lauge in dieser Reihenfolge gewaschen wird. Die organische Schicht wird über MgSO_4 und Aktivkohle getrocknet, durch ein Siliciumdioxidgelkissen (2-20 μ) gefiltert und verdampft, wonach die Verbindung (11) in der Form eines gelblichen Sirups erhalten wird.

[0031] Zu einem in 144 ml (2,52 Mol) Essigsäure und 334 ml (3,54 Mol) Essigsäureanhydrid gelösten Gemisch der Verbindung (11) wird langsam 48 ml (0,9 Mol) konz. H_2SO_4 tropfenweise bei 0°C zugegeben, währenddessen Kristallisation auftritt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gebracht und in einem Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Das Gemisch wird in 700 ml eines Eiswassergemischs geschüttet, gefiltert und der Filterkuchen wird zweimal mit kaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wird in 2000 ml Ethylacetat gelöst, welches anschließend mit 500 ml Wasser, 500 ml gesättigter Natriumbicarbonat und 500 ml Lauge gewaschen wird. Die organische Schicht wird über MgSO_4 und Aktivkohle getrocknet und das resultierende Gemisch wird durch ein Siliciumdioxidgelkissen (2-20 μ) gefiltert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, wonach 144,7 g (Ausbeute: 40% der Verbindung (8)) der Verbindung (12) in der Form eines weißen Feststoffs erhalten werden. Schmelzpunkt: $124-125^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22,1^{\circ}$ (c 1, Pyridin)

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,90-7,32 (m, 15H, Ar-H), 6,43 (s, 1H, H-1), 5,91 (dd, 1H, H-3, $J = 4$), 5,79 (d, 1H, H-2, $J = 8$), 4,81-4,76 (m, 2H, H-4 und H-5), 4,54-4,49 (m, 1H, H-5), 2,00 (s, 3H, CH_3COO)

Beispiel 4: Herstellung von 1,3,5-Tri-O-benzoyl- α -L-ribofuranose (13)

[0032] HCl (Gas) wird für 1,5 Stunden in eine Lösung von 50 g (99,16 Mol) der in 460 ml wasserfreiem Dichlormethan und 7,5 ml Acetylchlorid gelösten Verbindung (12) bei 0°C eingeleitet. Die resultierende Lösung wird in einem Kühlschrank für 12 Stunden aufbewahrt und dann unter Vakuum verdampft. Der

Rückstand wird mit Toluol (3 × 150 ml) bei 45°C gemeinsam verdampft und in 105 ml Acetonitril wieder gelöst. Zu dieser Lösung wird 13 ml Wasser tropfenweise bei 0°C zugegeben. Ein weißer Feststoff beginnt aus dem Gemisch nach 30 Minuten auszufallen, nachdem das Gemisch in einem Kühlschrank für 2 Stunden gehalten wird, um zusätzliche Fällung zu induzieren. Nach der Filtration des resultierenden Feststoffs wird der Filterkuchen sorgfältig mit kaltem Diethylether gewaschen, um das Reaktionsnebenprodukt 1-Hydroxy-Isomer, welches durch TLC nicht von der Verbindung (13) zu unterscheiden ist, zu entfernen. Der dadurch erhaltene weiße Feststoff wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, um das übriggebliebene HCl zu entfernen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat entfernt, wonach 29,2 g (Ausbeute: 63,7%) der Verbindung (13) in der Form eines weißen Feststoffes erhalten werden.

Schmelzpunkt: 137-139°C [α]_D²⁵ = -82,01 ° (c 1,5, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,31, 8,19 (m, 15H, Ar-H), 6,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H-1), 5,59 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H, H-3), 4,64, 4,80 (m, 4H, H-2, H-4 und H-5), 2,30 (br s, D₂O austauschbar, OH)

Beispiel 5: Herstellung von 1,3,5-Tri-O-benzoyl-2-O-imidazylsulfonfyl- α -L-ribofuranose (14)

[0033] 107,0 g (0,232 Mol) der Verbindung (13) wird in 1070 ml Dichlormethan und 214 ml Dimethylformamid gelöst, wozu 62,5 g (37,2 ml, 0,463 Mol) Sulfurylchlorid tropfenweise bei einer niedrigen Temperatur (-10 bis -78°C) zugegeben wird. Die resultierende Lösung wird bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt und dann in einem Eisbad gekühlt. Die Lösung wird gerührt, während 157,8 g (2,32 Mol) Imidazol portionsweise in einer Rate, welche die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 5°C hält, zugegeben wird. Das resultierende Gemisch wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach wird 400 ml Eiswasser zugegeben. Die wäßrige Schicht wird dreimal mit 100 ml Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die kombinierte, organische Lösung wird mit 200 ml Lauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und Dimethylformamid wird unter Hochvakuum entfernt. Der sirupartige Rückstand wird mit 100 ml 2-Propanol unter reduziertem Druck gemeinsam verdampft, wonach ein weißer Feststoff (14) erhalten wird, welcher in der anschließenden Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 6: Herstellung von 1-(3,5-Di-O-benzoyl-2-fluor- β -L-arabinofuranosyl) thymin (17)

[0034] Ein Gemisch aus dem in Beispiel 5 erhaltenen Imidazolats (14), 224,1 g (1,39 Mol) Triethylamin-3HF und 824 ml Ethylacetat wird für drei Stunden

auf 80°C erhitzt und dann 70,3 g (92,5 ml, 0,696 Mol) Triethylamin langsam dazugegeben und das dadurch erhaltene Gemisch wird eine weitere Stunde bei derselben Temperatur gerührt, danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierende Lösung wird in NaHCO₃ enthaltendes Eiswasser geschüttet, um sie auf pH 7 zu neutralisieren. Die wäßrige Schicht wird dreimal mit 100 ml Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die kombinierte, organische Lösung wird mit Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in 300 ml Dichlormethan wieder gelöst. Das Lösungsmittel wird entfernt, wonach 101,0 g rohes 2-Fluor-Zucker-Produkt (15) erhalten werden, welches in 150 ml Dichlormethan wieder gelöst wird. 195,9 ml (88,2 g, 1,09 Mol) Bromwasserstoffsäure/Essigsäure (45% w/v) wird zu der Lösung bei 0°C gegeben und dann bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Die resultierende Lösung wird bis zur Trockne unter reduziertem Druck verdampft, wonach einen Sirup erhalten wird, welcher mit Toluol (3 × 100 ml) gemeinsam verdampft wird, wonach ein Zuckerbromid (16) in der Form eines halbfesten Materials erhalten wird, welches dann in 200 ml Chloroform für die unten beschriebene Kondensationsreaktion wieder gelöst wird.

[0035] Ein Gemisch von 55,44 g (0,44 Mol) Thymin, 5 g Ammoniumsulfat ((NH₄)₂SO₄) und 212,5 g (278,9 ml, 1,32 Mol) Hexamethyldisilazan in 1900 ml Chloroform wird für 24 Stunden refluxiert, wonach eine annähernd klare Lösung erhalten wird. Eine Lösung des Zuckerbromids (16) in Chloroform wird zugegeben und das erhaltene Gemisch wird für weitere 24 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. 200 ml Wasser wird zum Reaktionsgemisch dazugegeben, welches bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und dann filtriert wird. Die organische Schicht wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und durch ein Celitekissen gefiltert, welches dann mit Ethylacetat gewaschen wird. Die kombinierte, organische Lösung wird verdampft, wonach ein Feststoff erhalten wird, welcher aus 100 ml Ethanol umkristallisiert wird, wonach 78,0 g (Ausbeute: 69,5 g der Alkoholverbindung (13)) 3,5-O-Dibenzoyl-L-FMAU (17) in der Form von Kristallen erhalten werden.

Schmelzpunkt: 118-120°C [α]_D²⁰ = +22,40° (c 0,31, CHCl₃) UV (MeOH) λ_{\max} 264,0 nm

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (s, NH), 7,37, 8,12 (m, Ar), 6,35 (dd, J_{F-H} = 22,4 Hz, N-1'), 5,64 (dd, J_{F-H} = 20,4 Hz, H-3'), 5,32 (dd, J_{F-H} = 50,2 Hz, H-2'), 4,82 (m, H-5), 4,50 (m, H-4'), 1,76 (s, CH₃)

Beispiel 7: Herstellung von 2'-Fluor-5-methyl- β -L-arabinofuranosyluridin (1)

[0036] NH₃-Gas wird für 2-3 Stunden in eine Suspension von 83,0 g (0,18 Mol) der Verbindung (17) in 1000 ml Methanol eingeleitet, wonach eine klare Lösung erhalten wird, welche dann bei Raumtempera-

tur für weitere 48 Stunden gerührt wird. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrieben. Der resultierende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, in 500 ml Methanol wieder gelöst und zweimal mit Kohle entfärbt.

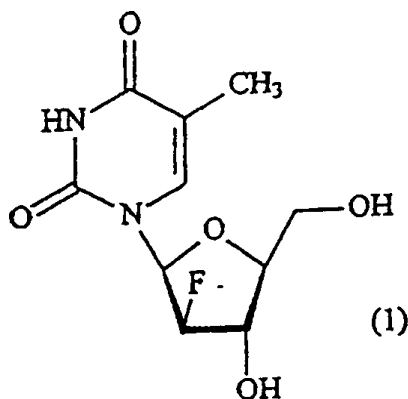
[0037] Methanol wird entfernt und die resultierende Lösung wird für 2 Stunden mit 200 ml Acetonitril refluxiert. Das resultierende Gemisch wird im Kühlschrank für 15 Stunden gekühlt und dann gefiltert, wonach 35,6 g (Ausbeute: 77,35%) eines weißen Feststoffes erhalten werden. Die Mutterflüssigkeit wird bis zur Trockne konzentriert und durch Siliciumdioxidgel-Chromatographie (1-10% Methanol in Chloroform) gereinigt, wonach ein weißer Feststoff erhalten wird, welcher mit 20 ml Acetonitril refluxiert wird, wonach 4,98 g (Ausbeute: 10,8%) des zweiten Ertrags des Produkts erhalten werden. Die Gesamtausbeute wird auf 88,2% (40,58 g) angehoben. Schmelzpunkt: 185-187°C $[\alpha]_{D}^{20} = -112,06^{\circ}$ (c 0,23, Methanol)

UV (H₂O) λ_{\max} 265,0 (ε 9695) (pH 2), 265,5 (ε 9647) (pH 7), 265,5 nm (ε 7153) (pH 11)

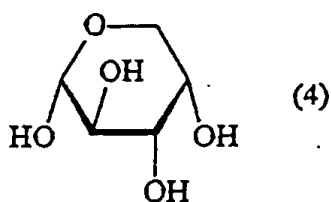
¹H NMR (DMSO-d) δ (ppm): 11,45 (s, NH), 7,59 (s, H-6), 6,10 (dd, $J_{F-H} = 15,4$ Hz, N-1'), 5,88 (d, 3'-OH), 5,12 (t, 5'-OH), 5,04 (dt, $J_{F-H} = 52,8$ Hz, H-2'), 4,22 (dq, $J_{F-H} = 18,4$ Hz, H-3'), 3,76 (m, H-4'), 3,63 (m, H-5'), 1,78 (s, CH₃)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2'-Fluor-5-methyl-β-L-arabinofuranosyluridin (L-FMAU) der Formel (1)



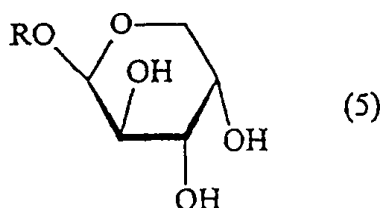
welches die Verwendung von L-Arabinose der Formel (4)



als Ausgangsmaterial umfaßt.

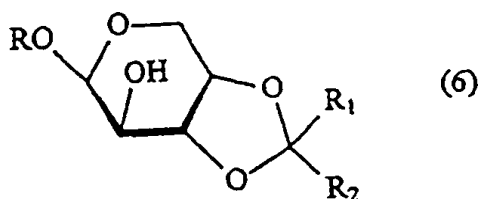
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei

a) L-Arabinose der Formel (4) mit einer Verbindung der Formel (18) R-OH (18) umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel (5)

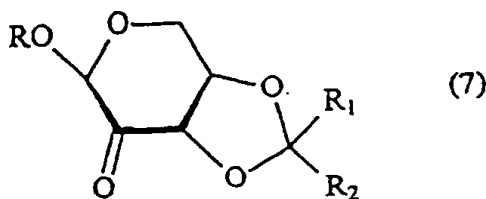


zu erhalten, worin R eine Hydroxyschutzgruppe darstellt,

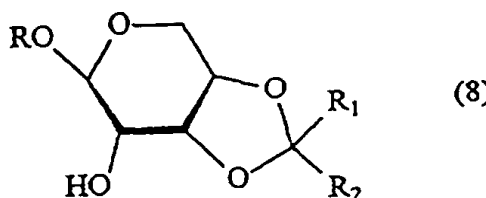
b) die Verbindung der Formel (5) mit einer Verbindung der Formel (19) H₃CO-C(R₁R₂)-OCH₃ (19) kondensiert wird, um eine Verbindung der Formel (6)



zu erhalten, die Verbindung der Formel (6) oxidiert wird, um eine Verbindung der Formel (7)

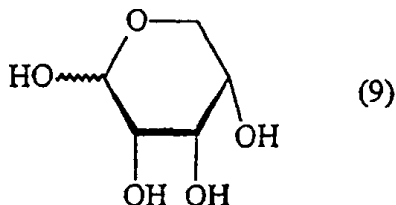


zu erhalten, die Verbindung der Formel (7) dann reduziert wird, um eine Verbindung der Formel (8)

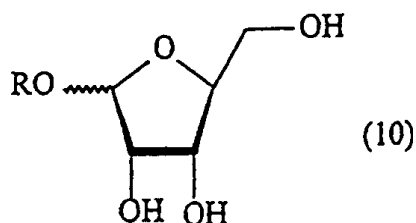


zu erhalten, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Alkyl oder Aryl darstellen, und R eine Hydroxyschutzgruppe, darstellt,

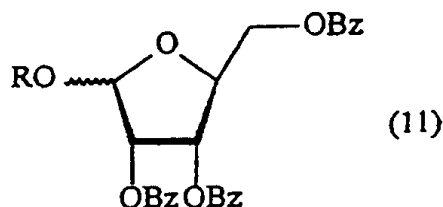
c) die Verbindung der Formel (8) mit einer Säure behandelt wird, um eine Verbindung der Formel (9)



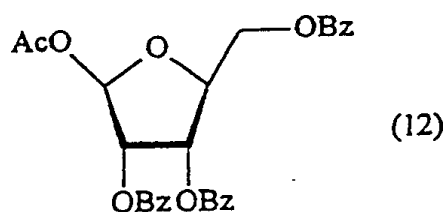
zu erhalten, die Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel (18) R-OH (18) in der Gegenwart einer Säure behandelt wird, um eine Verbindung der Formel (10)



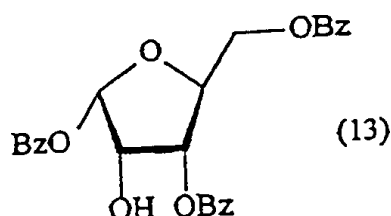
zu erhalten, und die Verbindung der Formel (10) mit Benzoylchlorid umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel (11)



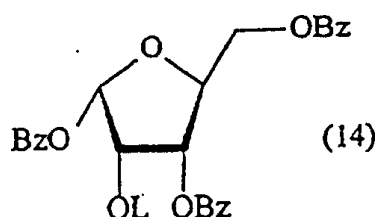
zu erhalten, welche dann mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Schwefelsäure umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel (12)



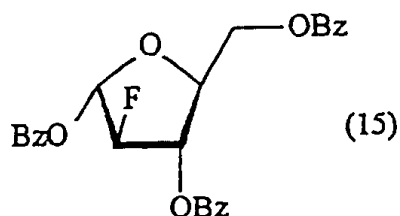
zu erhalten, worin R eine Hydroxyschutzgruppe ist, d) die Verbindung der Formel (12) in eine Verbindung der Formel (13)



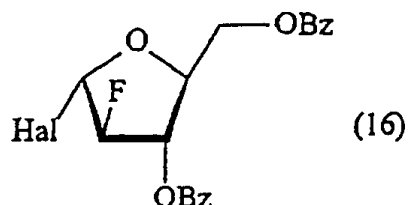
überführt wird, e) eine reaktive Abgangsgruppe in die Verbindung der Formel (13) eingeführt wird, um eine Verbindung der Formel (14)



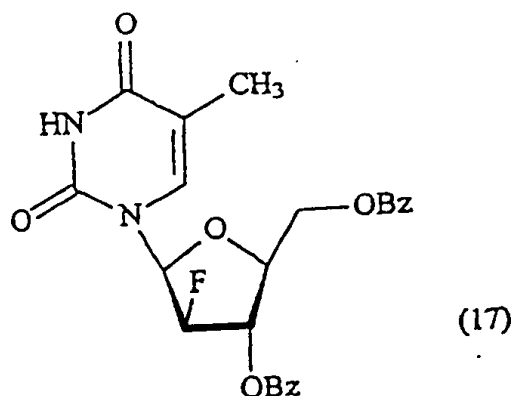
zu erhalten, worin L eine reaktive Abgangsgruppe darstellt, f) die Verbindung der Formel (14) fluoriert wird, um eine Verbindung der Formel (15)



zu erhalten, die Verbindung (15) einer Halogenierung unterworfen wird, um eine Verbindung der Formel (16)



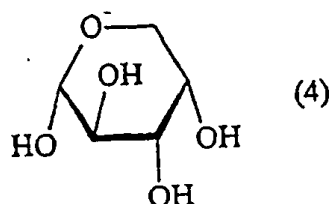
zu erhalten, und die Verbindung der Formel (16) mit Thyminebase kondensiert wird, um eine Verbindung der Formel (17)



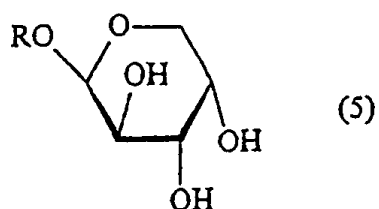
zu erhalten, wobei Hal ein Halogenatom darstellt, und

g) die Verbindung der Formel (17) mit Ammoniak in Methanol behandelt wird, um das erwünschte L-FMAU der Formel (1) herzustellen.

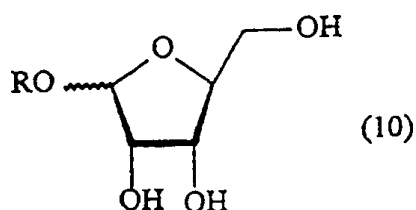
3. Verfahren nach Anspruch 1, welches den Schritt des Schützens der Hydroxygruppe in der 1-Stellung der L-Arabinose der Formel (4)



durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel (18) R-OH (18) worin R Benzyl, Aryl oder Aralkyl ist, um eine Verbindung der Formel (5)

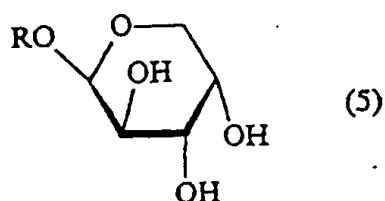


zu bilden, und dann des Überführens der Verbindung der Formel (5) in eine L-Ribose der Formel (10)

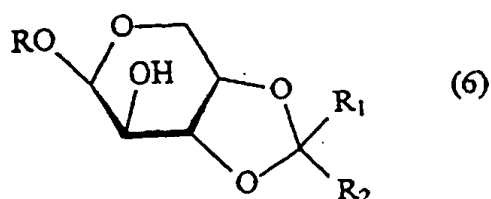


umfasst.

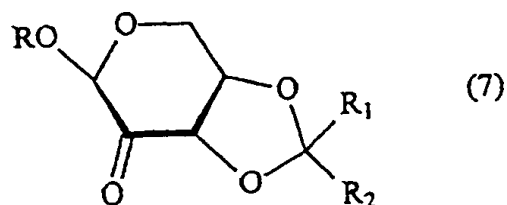
4. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiter den Schritt des Kondensierens einer Verbindung der Formel (5)



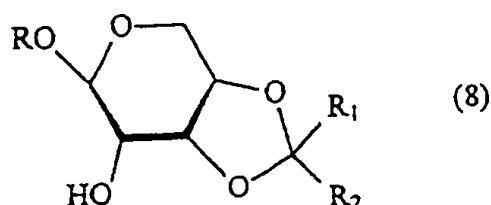
mit einer Verbindung der Formel (19) $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{OCH}_3$ (19) um eine Verbindung der Formel (6)



zu erhalten, des Oxidierens der Verbindung der Formel (6), um eine Verbindung der Formel (7)

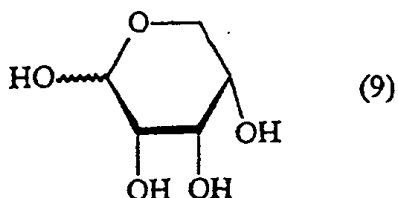


zu erhalten, und des Reduzierens der Verbindung der Formel (7), um eine Verbindung der Formel (8)

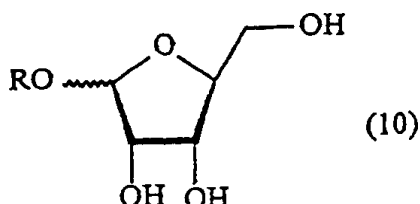


zu erhalten, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Alkyl oder Aryl darstellen, umfasst.

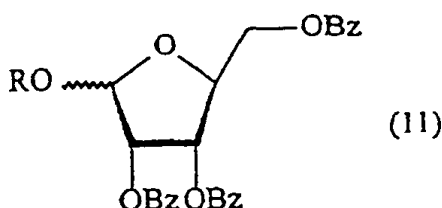
5. Verfahren nach Anspruch 4, welches weiter den Schritt des Behandeln der Verbindung der Formel (8) mit einer Säure, um eine Verbindung der Formel (9)



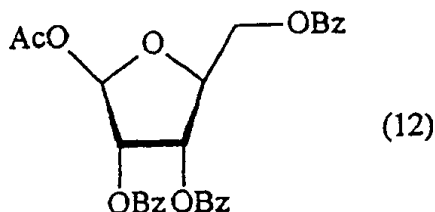
zu erhalten, des Behandeln der Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel (18) $\text{R}-\text{OH}$ (18) in der Gegenwart einer Säure, um eine Verbindung der Formel (10)



zu erhalten, des Umsetzens der Verbindung der Formel (10) mit Benzoylchlorid, um eine Verbindung der Formel (11)

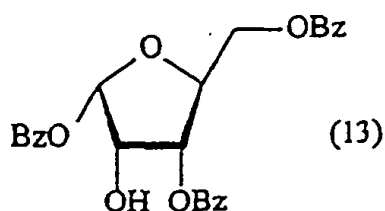


zu erhalten, des Umsetzens der Verbindung der Formel (11) mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Schwefelsäure, um eine Verbindung der Formel (12)

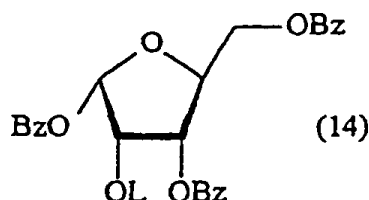


zu erhalten, umfasst.

6. Verfahren nach Anspruch 5, welches weiter den Schritt des Überführens der Verbindung der Formel (12) in eine Verbindung der Formel (13)

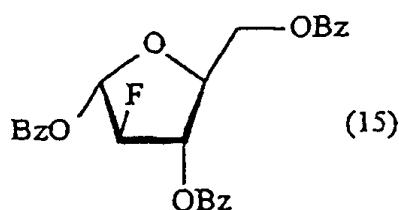


und des Einführens einer reaktiven Abgangsgruppe in die Verbindung der Formel (13), um eine Verbindung der Formel (14)

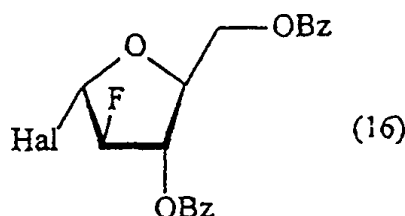


zu erhalten, worin L eine reaktive Abgangsgruppe darstellt, umfaßt.

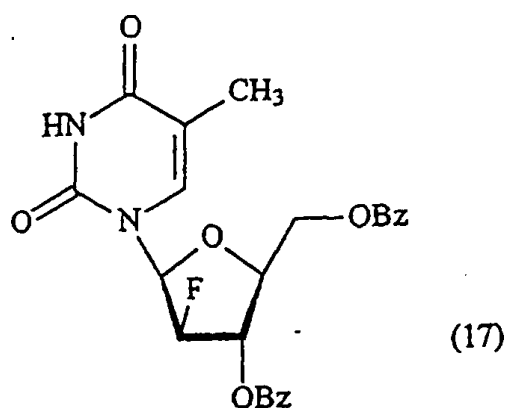
7. Verfahren nach Anspruch 6, welches weiter den Schritt des Fluorierens der Verbindung der Formel (14), um eine Verbindung der Formel (15)



zu erhalten, des Halogenierens der Verbindung der Formel (15), um eine Verbindung der Formel (16)



zu erhalten, und des Kondensierens der Verbindung der Formel (16) mit Thyminbase, um eine Verbindung der Formel (17)



zu erhalten, wobei Hal ein Halogenatom darstellt, umfaßt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, welches weiter den Schritt des Behandeln der Verbindung der Formel (17) mit Ammoniak in Methanol umfaßt, um das erwünschte L-FMAU der Formel (1) herzustellen.

9. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 4, wobei die Oxidation der Verbindung der Formel (6) zum Erhalten der Verbindung der Formel (7) unter Verwendung von wässriger Chromsäure, Natriumdichromat, Pyridiniumchlorchromat, Pyridiniumdichromat, Kaliumpermanganat, Bleitetraacetat/Pyridin, Sauerstoff über Platin/Kohlenstoff-Katalysator, RuO_4 , $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$, Dimethylsulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid und einem Protonendonator, Silbercarbonat, Triphenylbismutcarbonat, Oppenauer-Oxidation (Aluminiumalkoxide in Aceton), Chlordioxid, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid/Sulfurylchlorid, Dimethylsulfoxid/Thionylchlorid, Dimethylsulfoxid/Toluolsulfonylchlorid, Dimethylsulfoxid/Trifluoressigsäureanhydrid oder Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 4, wobei die Reduktion der Verbindung der Formel (7) zum Erhalten der Verbindung der Formel (8) unter Verwendung von Natriumborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumbis(2-methoxyethoxyaluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Kaliumborhydrid, Raney-Nickel, Rhodium/Wasserstoff, Palladium/Wasserstoff, Platin/Wasserstoff, Rubidium/Wasserstoff oder Rubidium-Siliciumdioxid/Wasserstoff durchgeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 6, wobei in der Überführung der Verbindung der Formel (12) in die Verbindung der Formel (13) das Reaktionsnebenprodukt 1-Hydroxy-Isomer unter Verwendung von Diethylether oder Dibutylether entfernt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 6 oder 7, wobei L eine Imidazolylsulfonylgruppe ist.

13. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 6, wobei das Einführen einer reaktiven Abgangsgruppe in die Verbindung der Formel (13) zum Erhalten der Verbindung der Formel (14) unter Verwendung von Imidazol und Sulfonylchlorid durchgeführt wird, um eine Imidazolylsulfonylgruppe als die reaktive Abgangsgruppe einzuführen.

14. Verfahren nach Anspruch 2 oder Anspruch 7, wobei die Fluorierung der Verbindung der Formel (14) zum Erhalten der Verbindung der Formel (15) unter Verwendung von Kaliumhydrogenfluorid/Fluorwasserstoffsäure/Pyridin oder Fluorwasserstoffsäure/Triethylamin durchgeführt wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Figur 1: