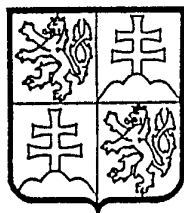


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)

PATENTOVÝ SPIS

276 874



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

(21) Číslo přihlášky : 4428-90
(22) Přihlášeno : 11.09.90
(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 15.04.92
(47) Uděleno : 24.06.92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 12.08.92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 307/22
A 61 K 31/34
//(C 07 D 307/22
C 07 D 233:40)

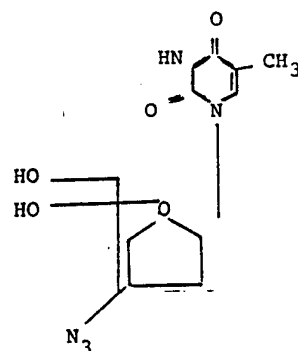
(73) Majitel patentu : Ústav organické chemie a biochemie ČSAV, Praha, CS

(72) Původce vynálezu : Hřebabecský Hubert ing. CSc., Praha, CS;
Holý Antonín RNDr. DrSc., Praha, CS

(54) Název vynálezu : 1-(3-azido-2,3-dideoxy-Beta-D-allokofuranosyl)thymin,
způsob jeho přípravy a použití

(57) Anotace :

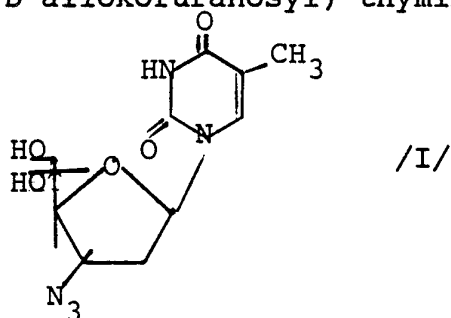
1-(3-Azido-2,3-dideoxy-β-D-allokofuranosyl)thymin obecného vzorce I je nová, dosud nepopsaná látka připravená v krystalickém stavu. Je popsána příprava této látky a použití pro přípravu 3-azido-2,3,-dideoxythymidinu.



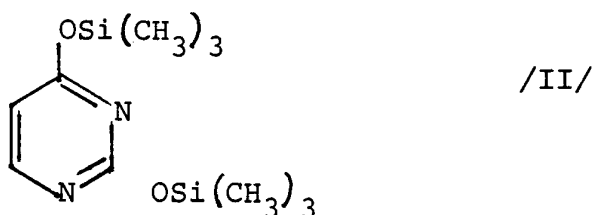
Předmětem vynálezu je 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-alloko-furanosil) thymin vzorce I, způsob jeho přípravy a použití spočívající v tom, že se převede na 3'-azido-2',3'-dideoxythymidin (AZT), Retrovir^R, Zidovudin^R, který se používá jako léčivo při onemocnění podmíněných získaných selháním imunitního systému (AIDS).

Dosavadní metody přípravy 3'-azido-2',3'-dideoxythymidinu vycházejí z chráněných derivátů 2'-deoxythymidinu (J.P.Horwitz, J.Chua, M.Noel, J.Org.Chem. 29, 2076 (1964); J.S.Lin, W.Prusoff, J.Med.Chem. 21, 109 (1978); R.P.Glinski, M.Khan, R.Kalams, M.Sporn, J.Org.Chem. 38, 4299 (1973). Zdroje 2'-deoxythymidinu, který se získává enzymovou hydrolysou deoxyribonukleových kyselin, jsou však značně omezené. Syntetické postupy výroby 2'-deoxythymidinu vycházející z methyllace 2'-deoxyuridinu (např. A.Holý, Collection Czechoslov.Chem.Comm. 37, 4072 (1972); C.B.Reese, Y.S.Sanghvi, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1983,877) nebo z deoxygenace 5-methyluridinu (A.Holý, D.Cech, Collection Czechoslov. Chem.Comm. 39, 3157 (1974); M.J. Robins, J.S.Wilson, F.Hansske, J.Amer.Chem.Soc. 105, 4059 (1983); C.H.Kim, V.E.Marquez, S.Broder, H.Mitsuya, J.S.Driscoll, J.Med.Chem. 30, 862 (1987), jsou závislé na nákladných výchozích surovinách (2'-deoxyuridinu, uridinu, D-ribose). Tuto závislost výroby 3'-azido-2',3'-dideoxy-thymidenu na 2'-deoxythymidinu odstraňuje postup založený na 1-(3,5-di-O-benzoyl-2-deoxy-β-D-threo-pentofuranosyl) thyminu (čs.autorské osvědčení č.265967), jako výchozí látce. Nevýhodou tohoto postupu je, že mezi produkty při výrobě cukerné složky nejsou krystalické. Například monoisopropylidenxyloso je nutné čistit vakuovou destilací. Posledním reakčním stupněm při tomto postupu výroby 3'-azido-2'-dideoxythymidinu je hydrolysa tritylskupiny kyselinou octovou. Z této reakční směsi se produkt v čisté krystalické formě isoluje dosti obtížně a často je třeba k dočištění použít chromatografie na koloně se silikagelem.

Tyto nedostatky uvedeného postupu odstraňuje předmětný vynález 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-alloko-furanosyl) thyminu vzorce I,



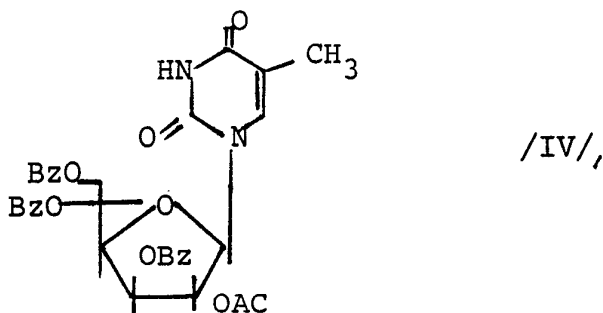
a způsob jeho přípravy, vyznačeného tím, že se 5-methyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyridin vzorce II



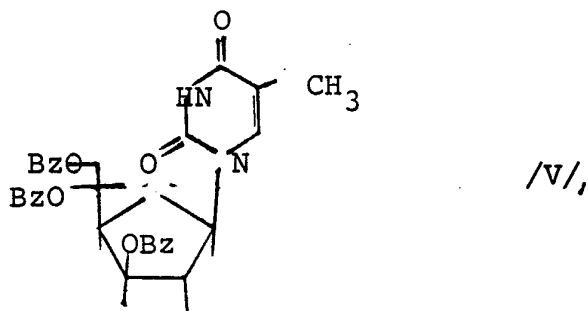
nechá reagovat s 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosou vzorce III



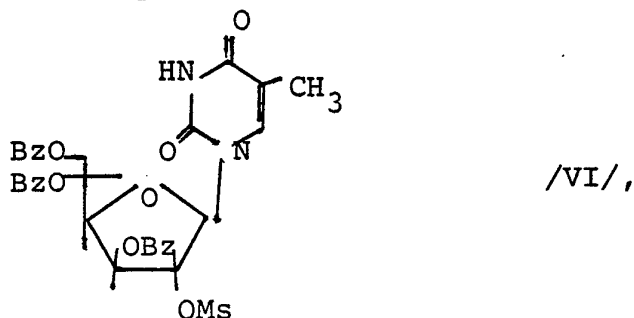
kde B₂ je benzoyl a AC acetyl, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, s výhodou chloridu cínitého, a to v inertním aprotickém rozpouštědle, s výhodou 1,2-dichlorethanu, získaný 1,2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-β-D-glukofuranosyl/thymin vzorce IV



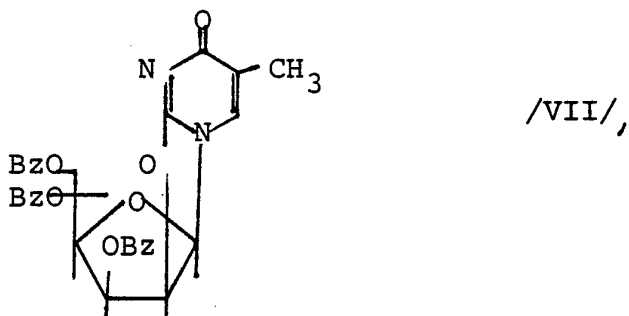
se uvede do reakce s chlorovodíkem ve směsi dioxanu s vodou a poté se produkt vzorce V



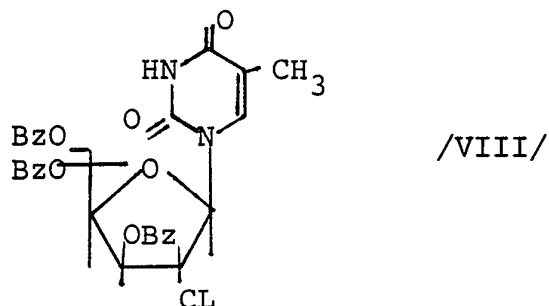
nechá reagovat s methansulfonylchloridem v pyridinu, získaný meziprodukt vzorce VI



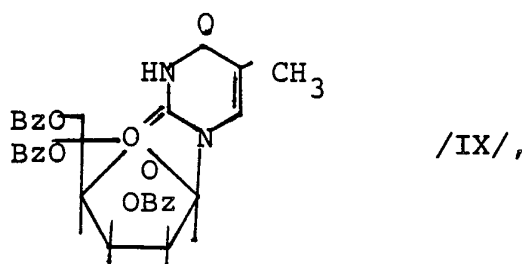
kde Ms je methansulfonyl reaguje s 1,8-diazabicyklo [5,4,0] undec-7-enem v acetonitrilu, vzniklá látka vzorce VII



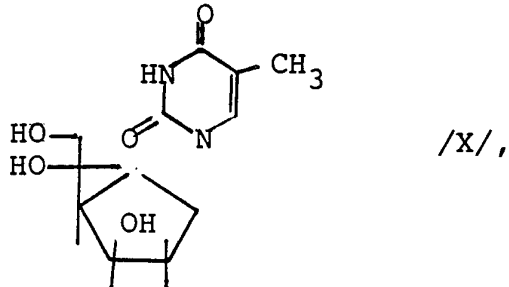
se zahřívá s roztokem chlorovodíku v demethylformamidu na teplotu 80 °C až 120 °C a získaný chlorderivát vzorce VIII



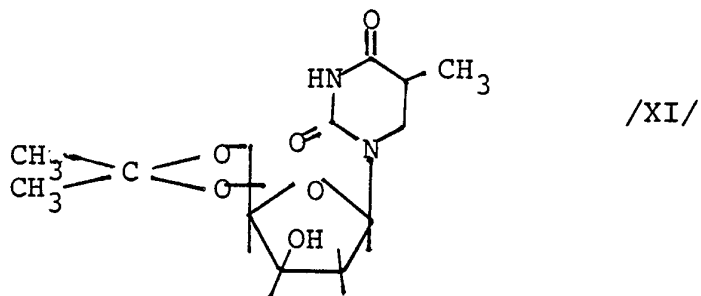
se refluxuje s roztokem tri-n-butylstanamu v inertním rozpouštědle, s výhodou benzenu, toluenu nebo dioxanu, a to v přítomnosti 2,2'-azobis/2-methylpropionitrilu/, vzniká látka vzorce IX



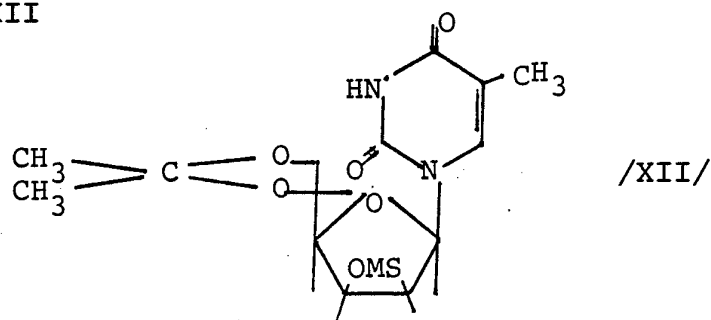
která se po methanolýse v přítomnosti methoxidu sodného izoluje krystalizací jako I,/2-deoxy-β-D-glukofuranosyl/thymin vzorce X



který se uvede do reakce s 2,2-dimethoxypropanem ve směsi acetonu a dimethylformanidu v přítomnosti minerální kyseliny, s výhodou kyseliny sírové, získaný 5,6-O-isopropylidenderivát vzorce XI

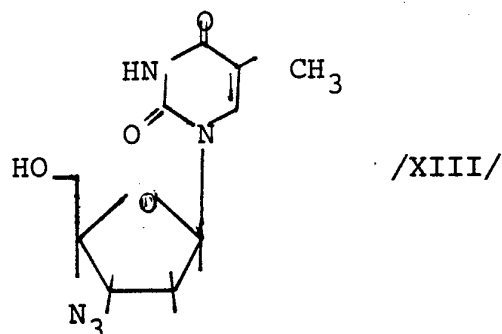


se nechá reagovat s methansulfonylchloridem v pyridinu a získaný mesylderivát vzorce XII



se zahřívá s azidem alkalického kovu, s výhodou azidem sodným nebo lithým v dimethylformamidu, na teplotu 80 °C až 120 °C a látka vzorce I se získá kyselou hydrolysou, s výhodou za katalysy silně kyselým katexem v H⁺ cyklu.

Dále je předmětem vynálezu použití látky vzorce I jako výchozí suroviny k přípravě látky 3'-azido-2',3'-azido-2',3'-di-deoxythymiden vzorce XIII.



Důležitým znakem tohoto vynálezu je, že klíčivý meziprodukt I-/2.0.acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-β-D-glukofuranosyl/thymin vzorce IV se připraví kondensací derivátu thyminu s vhodně chráněným derivátem I-O-acetyl-D-glukofuranosy. Nejvýhodněji se tato reakce realizuje použitím 5-methyl-2,4-bis(trimethylsilyl)pyrimidinu vzorce II, který je snadno dostupný reakcí thyminu s hexamethyldisilazem, a dále použitím chloridu cínitého jako katalysátoru této reakce (U.Niedballa, H.Vorbrüggen, J. Org. Chem. 39, 3668/1974/).

Dalším znakem tohoto vynálezu je volba vhodného cukerného derivátu pro uvedenou nukleosidovou kondenzaci: požadované nároky zcela splňuje 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosa vzorce III (R.J.Ferrier, S.R. Haines, J.Chem.Soc., Perkin Trans. I, 1984, 1675), snadno dostupná z 1,2:5,6-di-O-isopropyliden-α-D-glukofuranosy parciální hydrolysou za katalysy silně kyselého katexu v H⁺ cyklu, následující benzoylací a acetolysou. Všechny meziprodukty jsou krystalické a vznikají ve vysokých výtěžcích. Produkt acetolysy, 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosa vzorce III se použije bez dalšího čištění pro nukleosidovou reakci, která probíhá s výhodou v 1,2-dichlorethanu, ale může se použít i methylenchlorid nebo acetonitril. Pro provedení kondensace se reakční směs rozloží vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, nerozpustná sraženina se odfiltruje, organická vrstva se vysuší a odpaří. Odparek reakčního produktu vzorce IV reaguje se směsí organického rozpouštědla mísitelného s vodou, s výhodou dioxanu, s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou.

Poté se reakční směs zředí organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, s výhodou ethylacetátem, promyje se vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a po vysušení se organická rozpouštědla odpaří. Krystalizací odparku z toluenu se získá produkt vzorce V s volnou hydroxyskupinou v poloze 2'. Tento produkt se působením methansulfonylchloridu v pyridinu převede ve vysokém výtěžku na mesylderivát vzorce VI, který se převede působením 1,8-diazabicyklo(5,4,0)undec-7-enu v acetonitrilu na 2, 2'-anhydroderivát vzorce VII obdobně jako tomu je v PV 5686-87. Otevření 2,2'-anhydroderivátu vzorce VII na 2'-chlor-2'-deoxyderivát vzorce VIII se s výhodou provede zahříváním v 1 M roztoku chlorovodíku v dimethylformamidu na 80 °C až 120 °C. Odparek surové látky vzorce VIII se bez čištění použije v dalším reakčním stupni, kde se získaný chlorderivát vzorce VIII redukuje tri-n-butylstannanem. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti 2,2'-azobis (2-propionitrilu) v benzenu, toluenu a vysrážením se získá sraženina látky vzorce IX, která se bez čištění použije pro přípravu volného nukleosidu vzorce X methanolysou za přítomnosti methoxidu sodného. Volný nukleosid vzorce X se pak převede na 5,6-O-isopropylidenderivát vzorce XI působením 2,2-dimethoxypropanu ve směsi acetonu a dimethylformamidu za kyselé katalysy, např. kyselinou sírovou. Produkt se získá krystalizací ze směsi 2-propanolu a etheru. Chromatografií na koloně se silikagelem lze získat jeho další podíl. Působením methansulfonylchloridu v pyridinu na tuto látku se získá ve výtěžku mesylderivát vzorce XII, který se bez dalšího čištění použije pro reakci s azidem sodným nebo lithným v dimethylformamidu při teplotě 80 až 120 °C; reakci je vhodné provádět v argonové atmosféře. Vzniklý produkt vzorce XII se nakonec kyselé hydrolysuje, výhodné je provést hydrolysu ve vodném methanolu silně kyselým katexem v H+ cyklu. Ionex se odfiltruje, promyje methanolem a spojené filtráty se za vakua odpaří. Krystalizací odparku z vody se získá 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-allokofuranosyl)thymin vzorce I.

Dalším důležitým znakem tohoto vynálezu je, že látka vzorce I se velmi snadno ve vysokém výtěžku převede na 3'-azido-2',3'-dideoxythymidin vzorce XIII (AZT). Tato transformace spočívá ve štěpení vicinálního 5,6-diolového seskupení reakcí s jodistanem sodným a následující redukcí intermediátu odvozeného od dialdehydopentosy. Pro zjednodušení lze s výhodou tuto reakci provést s oběma činidly vázanými na středně nebo silně basický anex. Tím odpadá složitá deionisace reakčních směsí a zrychluje se izolace citlivého konečného produktu AZT. Na roztok látky vzorce I ve vodném methanolu se působí anexem v jodistanovém cyklu a po jeho odfiltrování a promytí methanolem se spojené filtráty odpaří na původní objem. Na tento roztok se působí anexem v tetrahydroboritanovém cyklu. Ionex se opět odfiltruje, promyje methanolem a spojené filtráty se za vakua odpaří. 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidin vzorce XIII se tak získá ve velmi čistém stavu krystalizací z vody.

Důležitými přednostmi tohoto vynálezu jsou tedy:

- a) nová výchozí látka pro výrobu významného léčiva, jehož výroba není závislá na omezeně dostupných nebo nákladných surovinách,

- b) způsob její výroby, který vychází z domácích surovin, především z laciné D-glukosy, která je dostupná ve velkém množství,
- c) způsob výroby nevyžaduje mimořádných reakčních podmínek, rozpouštědel ani nákladných, nedostupných či citlivých činidel,
- d) přeměna látky vzorce na 3'-azido-2',3'-dideoxythymidinu vzorce XIII spočívá ve velmi jednoduchém dvoustupňovém procesu,
- e) 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidin vzorce XIII se získá ve vysoké čistotě.

V dalším je předmětná látka, způsob její přípravy a použití vysvětlena na příkladech provedení, aniž se tím jakkoli omezuje.

Příklad 1

K roztoku 30,3 g 95 % 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosy vzorce III ve 100 ml 1,2-dichlorethanu se za míchání přidá 13,5 g 5-methyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidinu vzorce II a 5 ml chloridu cíničitého. Roztok se nechá přes noc při teplotě místnosti a potom se za míchání nakape do 1,5 l 5 % roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Po 5 hodinách stání se čirá vodná vrstva oddělí a zbytek se za vakua odpaří. Odparek se extrahuje třikrát 250 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 200 ml 5% roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se roztok za vakua odpaří. Získá se 33,5 g surového produktu vzorce IV.

Ten se rozpustí ve 200 ml dioxanu, k roztoku se přidá za míchání 13 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Přitom se zředí 800 ml ethylacetátu, promyje se 200 ml a 200 ml 5% roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Krystalizací odparku z toluenu se získá 12 g (40% hmot. na výchozí 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosu vzorce III) látky vzorce V, t.t. 116 až 119 °C. Chromatografií odparku matečných louhů na koloně se silikagelem (2 kg) v soustavě ethylacetát - toluen (1:1) a krystalizací z toluenu se získá ještě 2,9 g (9 % hmot.) látky vzorce V.

K roztoku 12 g látky vzorce V v 65 ml pyridinu ochlazenému v ledové lázni se za míchání přidá 6,5 ml methansulfonyl chloridu. Reakční směs se potom nechá 4 hodiny při teplotě místnosti, ochladí se v ledové lázni a přidá se 5 ml vody. Potom se za vakua odpaří pyridin a odparek se rozpustí ve 400 ml ethylacetátu. Roztok odparku se promyje 100 ml vody, 5% kyselinou chlorovodíkovou do kyselé reakce vodné vrstvy, 100 ml vody a 50 ml 5% roztoku hydronuhlčitanu sodného. Potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Roztok odparku v 60 ml toluenu se za míchání nakape do 300 petroletheru. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje 50 ml petroletheru a na vzduchu vysuší. Získá se 13 g (96 % hmot.) látky vzorce VI.

K roztoku 13 g látky vzorce VI ve 130 ml acetonitrilu se přidá 4,1 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0],undec-7-enu. Roztok se nechá

přes noc při teplotě místnosti, odpaří se na 1/3 objemu a zředí se 400 ml ethylacetátu. Roztok se promyje 130 ml vody, 130 ml jednoprocenní kyseliny chlorovodíkové a 130 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Krystalizací odparku z methanolu se získá 10,6 g (96 % hmot.) produktu vzorce 7, t.t. 174 až 176 °C.

Roztok 10,6 g látky VII v 36 ml 1M roztoku chlorovodíku v dimethylformamidu se zahřívá 45 min na teplotu 100 °C. Potom se za vakua odpaří, zkodestiluje s 80 ml xyleny a rozpustí ve 300 ml ethylacetátu. Roztok se promyje 80 ml vody, 80 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Odparek se suší 4 hod při 40 °C/13 Pa. Získá se 10,4g produktu vzorce VII ve formě tuhé pěny.

K roztoku této látky ve 45 l toluenu zahřátému na 100 °C se za míchání přidá 30 ml 1M roztoku tributylstannanu v toluenu a 300 mg 2,2'-azobis (2-methylpropionitrilu). Po 45 min se roztok za vakua odpaří a odparek se rozmíchá se 150 ml petroetheru. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje ve 100 ml petroletheru a na vzduchu vysuší. Získá se 8,5 g sraženiny látky vzorce IX.

Roztok této látky v 85 ml 0,1M roztoku methoxidu sodného v methanolu se nechá přes noc při teplotě místnosti. Potom se zneutralizuje katexem, např. Dowexem 50 (H⁺) předem promytým methanolem. Ionex se potom odfiltruje a promyje 3 x 40 ml methanolu. Spojené filtráty se zalkalizují kapkou triethylaminu a za vakua odpaří. Odparek se rozmíchá s etherem a vykrytalovaná látka vzorce X se odfiltruje, promyje etherem a na vzduchu vysuší. Získá se 3,3 g produktu, což odpovídá výtěžku 67 % hmot. počítáno na látku vzorce VII. T.t. 168 až 169 °C.

K míchané suspensi této látky v 60 ml acetonu se přidá 30 ml dimethylformamidu, 18 ml 2,2-dimethoxypropanu a 0,1 ml koncentrované kyseliny sírové. Roztok se míchá 30 min a potom se přidá 1,5 g rozetřeného hydrogenuhličitanu sodného. Po 15 min míchání se nerozpustný podíl odfiltruje a promyje acetonem. Spojené filtráty se zalkalizují kapkou triethylaminu a za vakua odpaří. Odparek se kodestiluje se 40 ml xyleny a 40 ml toluenu. Krystalizací odparku ze směsi 2-propanolether se získá 2,4 g produktu vzorce XI, t.t. 176 až 177 °C. Chromatografií odparku matečných louhů na sloupci 50 g silikagelu ethylenacetátem se získá 0,6 g téhož produktu. Celkový výtěžek je 83 % hmot.

K roztoku 3,1 g látky vzorce XI ve 30 ml pyridiu ochlazenému v ledové lázni se přidají za míchání 3 ml methansulfonylchloridu. Reakční směs se nechá 5 hod při teplotě místnosti. Potom se ochladí v ledové lázni a přidají se 3 ml vody. Po 10 min se reakční směs za vakua odpaří. Roztok odparu v 80 ml ethylacetátu se promyje 2x 30 ml vody, 15 ml 2% kyseliny chlorovodíkové, 10 ml vody, 10 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, za vakua odpaří a suší při 40 °C/13 Pa. Získá se 3,5 g (91 % hmot.) mesylderivátu vzorce XII ve formě chromatograficky jednotné tuhé pěny.

K roztoku látky vzorce XII ve 40 ml dimethylformamidu se přidá 2,6 g rozetřeného azidu sodného. Ze směsi se za vakua odpaří 20 ml dimethylformamidu. Zbytek se za míchání pod argonovou atmosférou zahřívá 5 hodin na teplotu 100 °C. Potom se za vakua odpaří a odparek se rozpustí ve 125 ml ethylacetátu. Roztok se promyje 3x 20 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a za vakua odpaří. Odparek se rozpustí ve 40 ml 80% vodného methanolu. K roztoku se přidají 4 ml katexu, např. Dowexu 50 (H⁺) a směs se

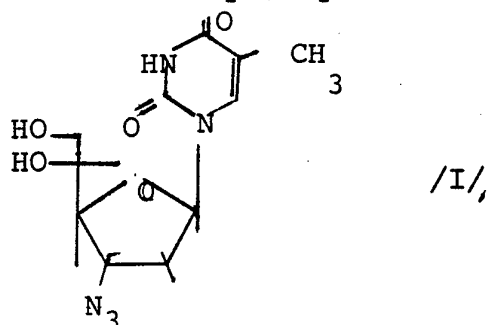
míchá 40 min. při teplotě 80 °C. Potom se ionex odfiltruje, promyje 3x 20 ml methanolu, spojené filtráty se zalkalizují kapkou triethylaminu a za vakua odpaří. Krystalizací odparku z vody se získá 2,09 g (76 % hmot.) látky vzorce I. T. t. 164 až 165 °C. ^1H NMR (100 MHz) spektrum v hexa-deuteriodimethylsulfoxidu: 1,79 s, 3 H (CH_3); 2,13 - 2,43 m, 2 H (2x H-2'); 3,44 t, 2 H (2xH- 6', $J(6',\text{OH})=J(6',5')=4,5$); 3,65 p 1H(H-5', $J(5',\text{OH})=J(5',6a')$ = $J(5',6b')=4,5$; $J(5',4')=4,1$); 3,86 t, 1H (H-4, $J(4',3')=3,9$; $J(4',5')=4,1$); 4,50 p, 1 H (H-3', $J(3',4')=J(3',2a')=3,9$; $J(3',2b')=7,3$); 4,71 t, 1 H (6'-OH, $J(\text{OH}, 6a')=J(\text{OH}, 6b')=4,5$; 5,33 d, 1 H (5'-OH, $J(\text{OH},5')=4,5$); 6,09 t, 1H (H-1', $J(1,2a')=J(1',2b')=6,7$; 7,65 d, 1 H (H-6, $J=1,0$); 11,30 s, 1 H (NH).

Příklad 2

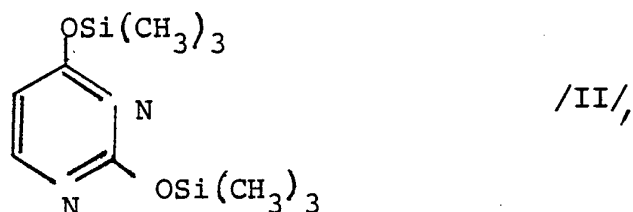
K roztoku 3,0 g 1-(3-azido-2,3-dideoxy- β -D-allokofuranosyl)-thyminu vzorce I v 70 ml 80% vodného methanolu se přidá 15 g suchého anexu, např. Dowexu 1 (IO_4^-). Směs se intenzívně míchá 1 hod při teplotě místnosti. Potom se ionex odfiltruje a promývá methanolem do vymizení UV absorce eluátu. Spojené filtráty se za vakua odpaří na objem 70 ml, přidá se 15 g anexu, např. Dowexu 1 (BH_4) a směs se intenzívně míchá 1 hod. při teplotě místnosti. Ionex se odfiltruje a promývá methanolem do vymizení UV absorpce eluátu. Spojené filtráty se za vakua odpaří. Krystalizací odparku z vody se získá 2,2 g /81 % hmot./ 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidinu vzorce XIII, t. t. 119 až 122 °C. Krystalizací odparku matečných louhů z vody se získá dalších 0,24 g /9 % hmot./ látky vzorce XIII o stejné teplotě tání.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

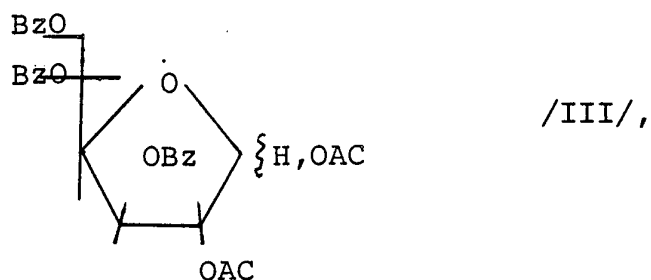
1. 1-(3-Azido-2,3-dideoxy- β -D-allokofuranosyl)thymin vzorce I



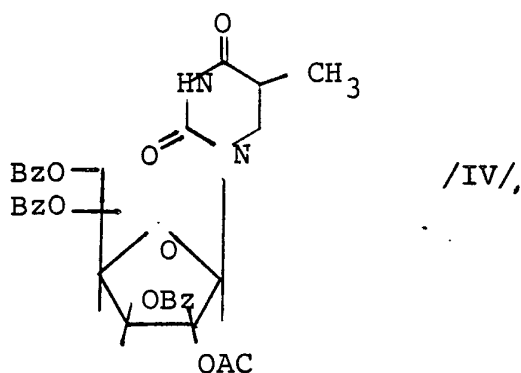
2. Způsob přípravy látky vzorce I podle nároku 1, spočívající v tom, že se 5-methyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy) pyrimidin vzorce II



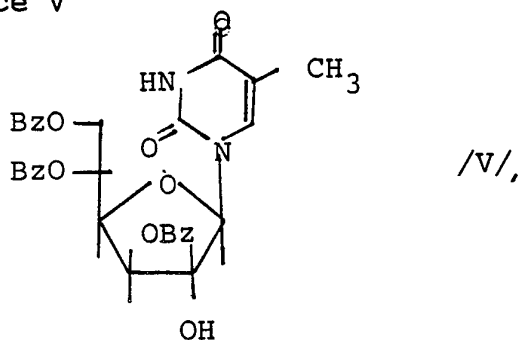
uvede do reakce s 1,2-di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-D-glukofuranosou vzorce III



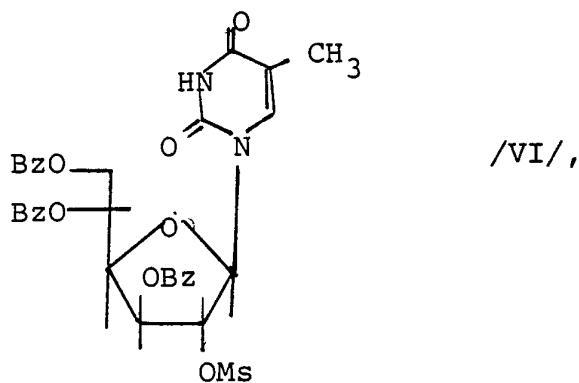
kde BzO značí benzoyl, AC acetyl, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, s výhodou chloridu cínitého, a to v inertním aprotickém rozpouštědle, s výhodou 1,2-di-chlorethanu, přičemž získaný 1-(2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzoyl-β-D-glukofuranosyl)thymín vzorce IV



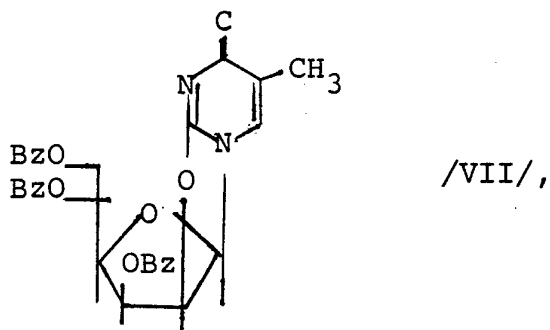
se uvede do reakce s chlorovodíkem ve směsi dioxanu s vodou, deacetylovaný produkt vzorce V



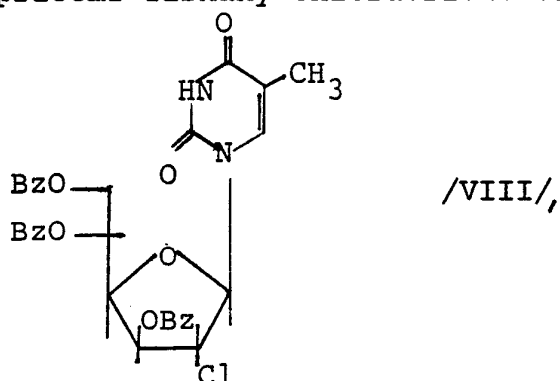
se převede reakcí s methansulfonylchloridem v pyridinu na meziprodukt vzorce VI



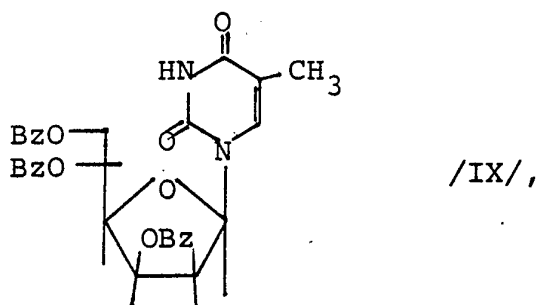
kde M^S je methansulfonyl, který reaguje s I,8-diazabicyklo [5,4,0] undec-7-enem v acetonitrilu za vzniku látky vzorce VII



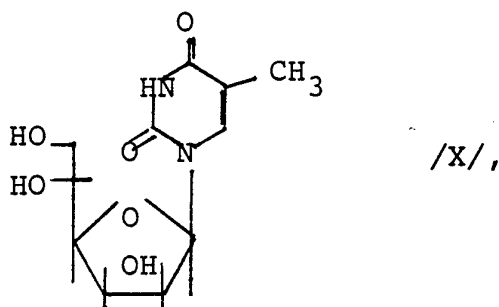
která se zahřívá s roztokem chlorovodíku v dimethylformanidu na teplotu 80 až 120 °C, přičemž získaný chlorderivát vzorce VIII



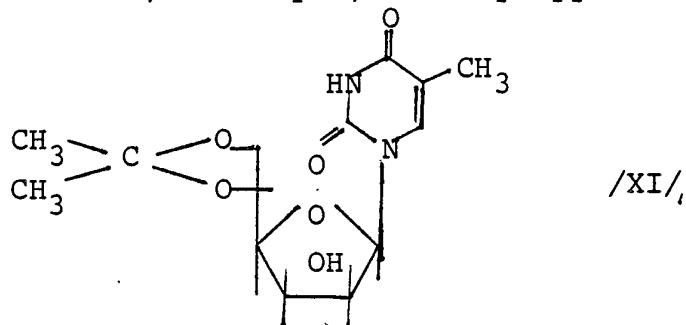
se refluxuje s roztokem tributylstananu v inertním rozpouštědle, s výhodou v benzenu, toluenu nebo dioxanu a to v přítomnosti 2,2'-azobis/2-methyl-propionitrilu/ za vzniku látky vzorce IX



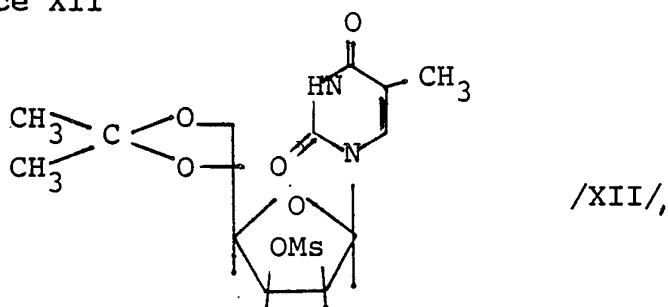
která se po methanolyse v přítomnosti methoxidu sodného isoluje krystalizací jako I/2-deoxy-β-D-glukofuranosyl/thymin vzorce X



který se uvede do reakce s 2,2-dimethoxypropanem ve směsi acetonu a dimethylformamidu v přítomnosti minerální kyseliny, s výhodou kyseliny sírové, získaný 5,6-O-isopropylidenderivát vzorce XI

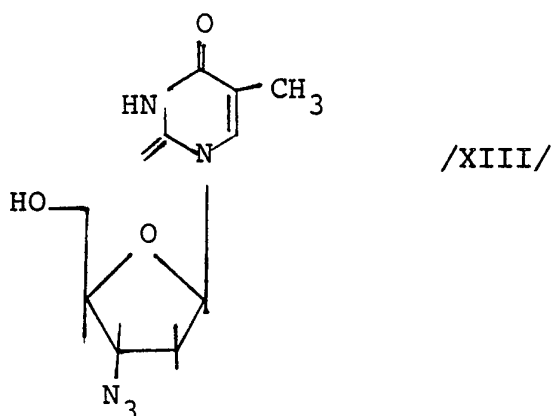


se ponechá reagovat s methansulfonylchloridem v pyridinu a získaný derivát vzorce XII



se zahřívá s azidem alkalického kovu, s výhodou azidem sodným nebo lithným v dimethylformamidu, na teplotu 80 až 120 °C, načež se látka vzorce I získá kyselou hydrolysou.

3. Použití látky vzorce I jako výchozí suroviny pro přípravu 3'-azido-2',3'-dideoxythimidinu obecného vzorce XIII.



Konec dokumentu