



FI000090244B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****90244**

C (45) Patentti myönnetty
Patent maldelat 10 Cl 1991
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07H 19/06**SUOMI-FINLAND****(FI)**

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	885153
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.11.88
(24) Alkuperä - Löpdag	09.11.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.05.89
(44) Nähtävöskipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
12.11.87 US 120051 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10154, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Sterzycki, Roman Z., 757 Opening Hill Road, Madison, Conn. 06443, USA, (US)
2. Mansuri, Muzammil M., 1320 Deer Run Road, Cheshire, Conn. 06410, USA, (US)
3. Martin, John C., 40 Brookside Place, Cheshire, Conn. 06410, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

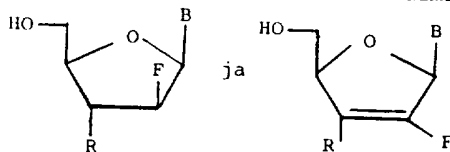
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2',3'-dideoksi-2'-fluorinukleosidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 2',3'-dideoxi-2'-fluornukleosider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 882303 (C 07H 19/06) PL 2 § 2. mom., 3. virke,
Journal of Medicinal Chemistry, vol. 30 (1987) nro 8., Herdewijn, P. et al.,
3'-Substituted 2',3'-dideoxynucleoside analogs as potential anti-HIV
(HTLV-III/LAV) agents, p. 1270-78, Chemical Abstracts, vol. 108 (1988), 199v :
Biochem. Pharmacol., vol. 36 (1987) nro 17, p. 2719-22

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien 2',3'-dideoksi-2'-fluorinukleosidien ja 2',3'-dideoksi-2',3'-
didehydro-2'-fluorinukleosidien valmistusta, joiden kaavat ovat



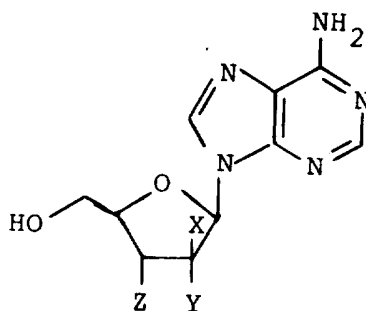
joissa B on ryhmä, joka on johdettu puriinista (paitsi adeniinista), atsapuriinista, deatsapuriinista, pyrimidiinistä, atsapyrimidiinistä, deatsapyrimidiinistä tai triats-
olirengasemäkkestä, ja R on N₃, CN, NHCN, halogeeni, NH₂, NHR', N(R')₂, SR', S(O)R' tai
S(O)₂R', jolloin R' on C₁₋₃-alkyyli, fenyyli tai tolyyli. Näillä yhdisteillä on viruk-
senvastainen, erityisesti HIV-vastainen vaikutus.

Uppfinningen avser framställningen av nya 2',3'-dideoxi-2'-fluornukleosider och 2',3'-
dideoxi-2',3'-didehydro-2'-fluornukleosider med formlerna, vari B är en grupp som deri-
verats från purin (med undantag av adenin), azopurin, deazopurin, pyrimidin, azopyrimidin,
deazopyrimidin eller från en triazolringbas, och R är N₃, CN, NHCN, halogen, NH₂, NHR¹,
(N(R¹))₂, SR¹, S(O)R¹ eller S(O)₂R¹, varvid R¹ är C₁₋₃-alkyl, fenyl, eller tolyl. Dessa
föreningar har antiviral aktivitet, speciellt anti-HIV-effekt.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2',3'-dideoksi-2'-fluorinukleosidien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää 2',3'-dideoksi-2'-fluorinukleosidien ja 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluorinukleosidien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökel-
poisia HIV-infektiossa.

Marquez et al., Biochem. Pharmacol. 36(17) (1987) 2719-2722, julkaisevat kaksi dideoksiadenosiinin [ddA; yhdiste (A)] 2'-F-substituoitua dideoksinukleosidijohdannaista, jotka ovat haponkestäviä, aktiivisia HIV:ä vastaan vaikuttavia aineita. Nämä kaksi yhdistettä on esitetty alla ja nimetty yhdisteeksi B [6-amino-(β-D-2',3'-dideoksi-2'-fluoriribofuranosyyli)-9-H-puriini; 2'-F-ddA] ja yhdisteeksi C [6-amino-9-(β-D-2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabinofuranosyyli)-H-puriini; 2'-F-ara-ddA].



25

A, X = H; Y = H; Z = H
 B, X = H; Y = F; Z = H
 C, X = F; Y = H; Z = H
 D, X = OH; Y = H; Z = H
 E, X = F; Y = H; Z = OH

30

Yhdiste B saatiin 3'-deoksi-ara-A:sta (yhdiste D) neljän vaiheen avulla, joissa 5'-hydroksyyli-ryhmä suojattiin dimetoksitrityylikloridilla, 2'-hydroksyyli-ryhmä aktivoitiin muodostamalla vastaava triflaatti, käännettiin konfiguraatio 2'-asemassa SN₂-syrjäytysreaktiolla käyttäen

35

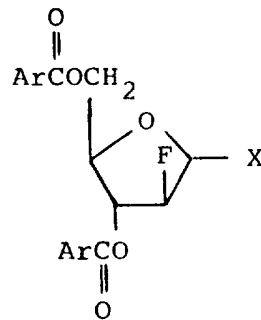
tetra-n-butyylimmoniumfluoridia sekä poistettiin dime-
toksitrityyli-suojaryhmä käyttäen dikloorietikkahappoa.

Yhdiste C valmistettiin kondensoimalla 6-kloori-
puriini 3-O-asetyyli-5-O-bentsyyli-2-deoksi-2-fluori-D-
5 arabinofuranosyylibromidiin, erottamalla saadut neljä iso-
meeria ja karakterisoimalla oikea 6-kloori-isomeeri sekä
suorittamalla oikealle isomeerille ammonolyysi väkevällä
metanolipitoisella ammoniakilla, jolloin saatiin yhdiste
E, 6-amino-9-(β -D-2'-deoksi-2'-fluoriarabinofuranosyyli)-
10 9-H-puriini (2'-F-ara-dA; yhdiste E). Yhdisteen E 5'-hyd-
roksyyli-ryhmän valikoiva suojaus t-butyylidimetyylisilyy-
likloridilla tuotti yhdisteen, jolle voitiin suorittaa 3'-
hydroksiryhmän kaksivaiheinen pelkistys. Käsittely fenyy-
liklooritionokarbonaatilla ja sitten välituotteen, 3'-O-
15 fenoksitiokarbonyyli johdannaisen, pelkistys tri-n-butyyl-
itinahydridillä tuottivat halutun 2',3'-dideoksinukleos-
idin. 5'-suoja-ryhmän poisto tetra-n-butyylimmoniumfluori-
dilla tuotti 2'-F-ara-ddA:n (yhdiste C).

Biologisten kokeiden tulokset osoittivat, että yh-
20 diste C, jossa 2'-asemassa oleva fluori on stereokemialli-
sesti β - ("ylös") konfiguraatiossa, oli yhdiste, jonka
aktiivisuus ja teho HIV:ä vastaan oli yhtä suuri kuin
AZT:n tai ddA:n. Yhdisteen B, jossa 2'-asemassa oleva
fluori on α - ("alas") konfiguraatiossa, aktiivisuus oli
25 dramaattisesti erilainen ja sen HIV:ltä suojaava vaikutus
oli 13 % ddA:n suojaavasta vaikutuksesta ja se oli myrkyl-
lisempi kuin ddA.

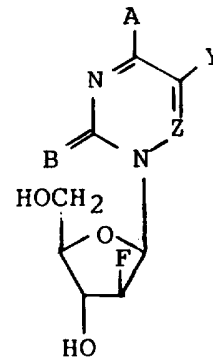
Brundidge et al., US-patenttijulkaisu 4 625 020,
julkaisevat menetelmän 1-halo-2-deoksi-2-fluoriarabino-
30 furanosidijohdannaisien (kaavan F mukainen yhdiste) val-
mistamiseksi 1,3,5-tri-O-asyyliribofuranoosista, joissa
johdannaisissa on suojaavia esteriryhmiä. 1-halogeeni-
johdannaiset ovat välituotteita terapeuttisesti vaikut-
tavien nukleosidiyhdisteiden (kaavan G mukainen yhdiste)
35 synteessissä.

5



10

Yhdiste F

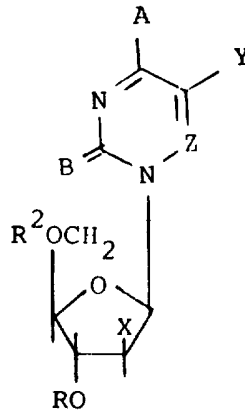


Yhdiste G

15

Lopez et al., EP-hakemusjulkaisu nro 0 010 205, julkaisevat 5-substituoidut 1-(2'-deoksi-2'-substituoitu-β-D-arabinofuranosyyli)pyrimidiininukleosidit, joissa 2'-substituentti X on halogeeni, alkyyylisulfonyyli tai aryy-lisulfonyyli (kaavan H mukainen yhdiste).

20



25

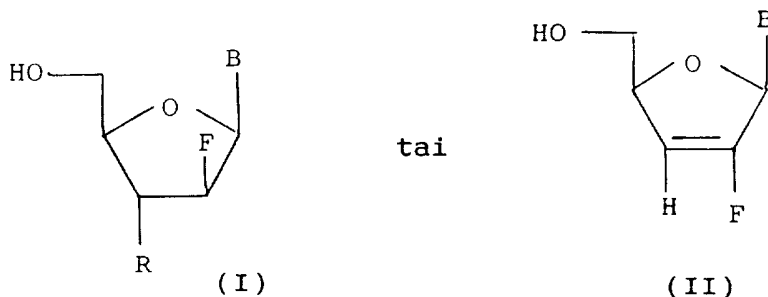
Yhdiste H

30

35

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 2',3'-di-deoksi-2'-fluorinukleosidien ja 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluorinukleosidien valmistamiseksi. Yhdisteillä on terapeuttisesti käyttökelpoisia vaikutuksia viruksia vastaan ja niitä voidaan käyttää ihmisen immuunikato-virusta (HIV) vastaan vaikuttavina aineina.

Siten keksintö koskee menetelmää terapeutisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa B on urasil-1-yyli, tymin-1-yyli tai sytosin-1-yyli ja R on vety, atsido tai

15 R^1S , R^1S- , R^1S , jolloin R^1 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä

Chemical structure of R^1S is shown as a sulfur atom double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to a carbon atom, which is double-bonded to another oxygen atom.

alkyyli, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että

A) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

20 a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa, jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

b) suoritetaan kohdan a) välituotteen pelkistävä deoksigenaatio, jolloin kohdan a) välituotteen 3'-hydroksiryhmä muuttuu 3'-vedyksi; ja

25 c) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä, tai

B) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa, jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

30 b) saatetaan kohdan a) välituote reaktio-olosuhteisiin, jotka muuttavat 3'-hydroksiryhmän 3'-O-substituentiksi, joka irtaoo;

35 c) saatetaan kohdan b) välituote eliminaatioreaktio-olosuhteisiin, joissa muodostuu kaksoissidos 5-jäsenisen rengassysteemin 2'- ja 3'-asemien välille;

d) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä;
ja

e) saatetaan kohdan d) välituote pelkistäviin olo-
suhteisiin, jotka pelkistävät 5-jäsenisen rengassysteemin
5 2'- ja 3'-hiiliatomien välisen kaksoissidoksen, tai

C) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi,
jossa on hydroksiryhmän suojaryhmä 5'-asemassa ja 3'-O-
lähtevä ryhmä, olosuhteisiin, jotka muodostavat 3',2-an-
10 hydrosidoksen; ja

b) saatetaan kohdan a) välituote reagoimaan nukleo-
fiilin kanssa, joka katkaisee 3',2-anhydrosidoksen ja
liittää 3'-substituentin, tai

D) kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi
15 reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa,
jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

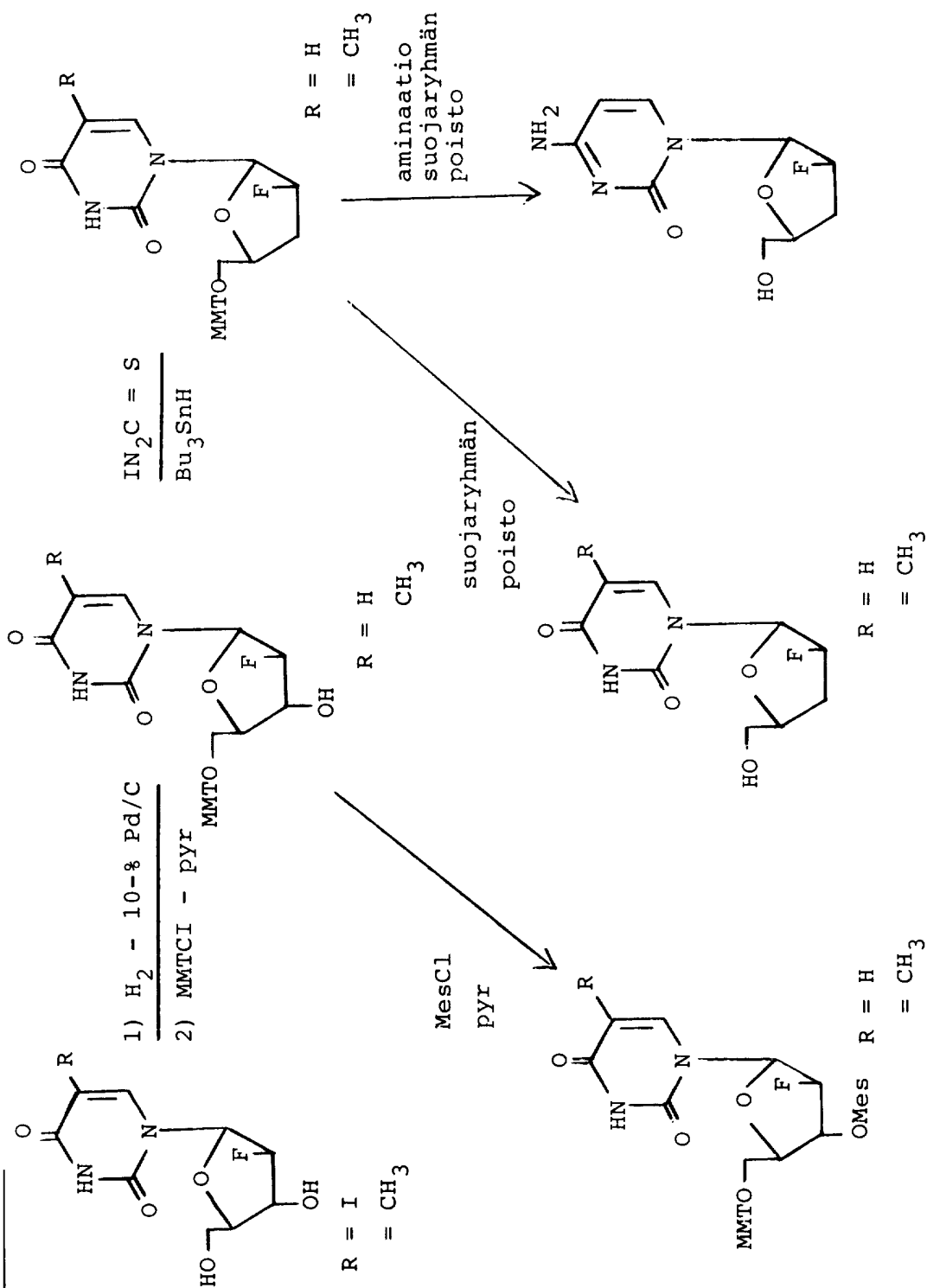
b) saatetaan kohdan a) välituote reaktio-olosuhteis-
siin, jotka muuttavat 3'-hydroksiryhmän 3'-O-substituen-
20 tiksi, joka irtoaa;

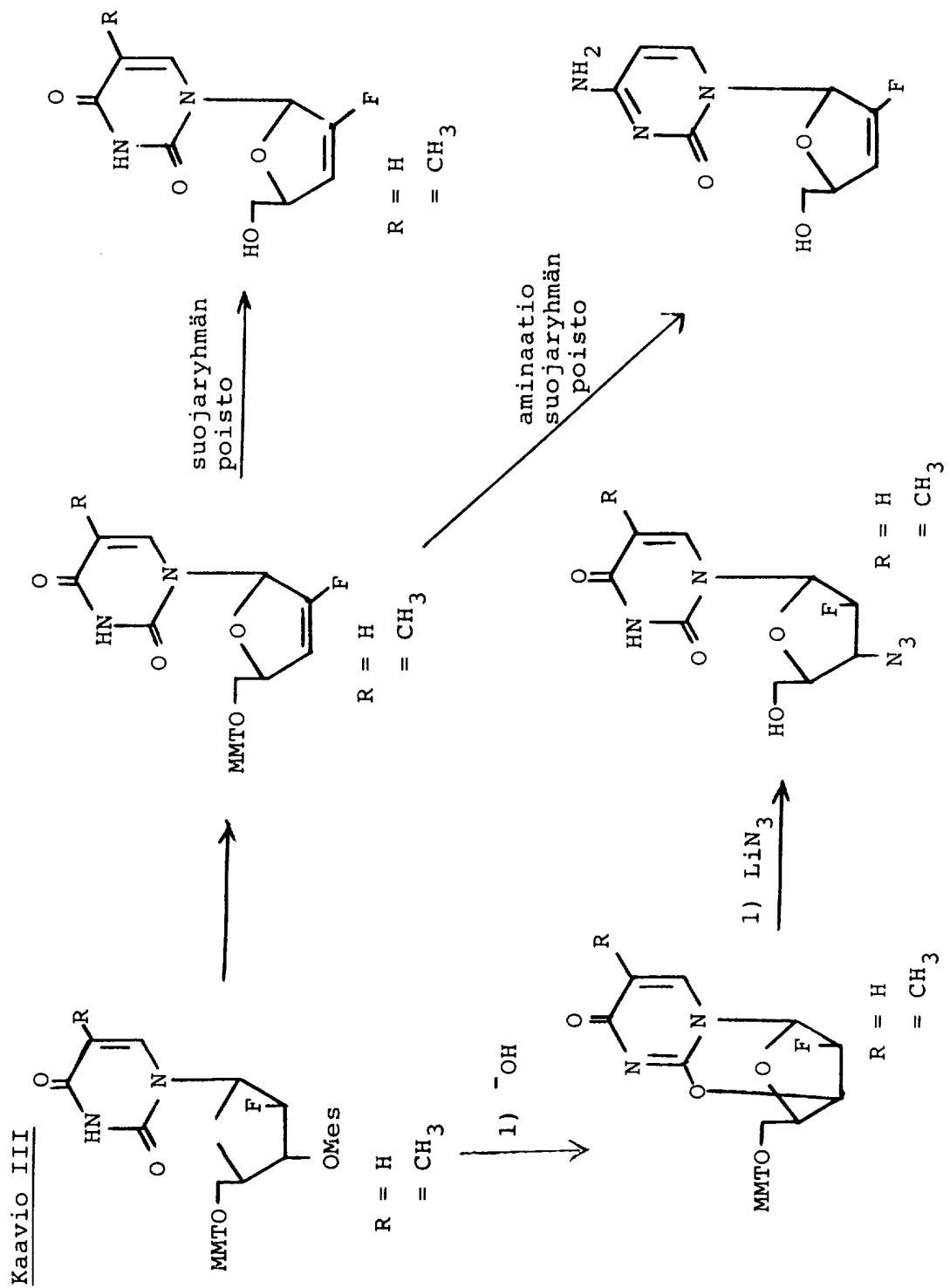
c) saatetaan kohdan b) välituote eliminaatioreak-
tio-olosuhteisiin, joissa muodostuu kaksoissidos 5-jäse-
nisen rengassysteemin 2'- ja 3'-asemien välille; ja

d) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä,
25 lukuunottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa B on
sytosin-1-yyli ja R on vety ja joka on valmistettu mene-
telmävaihtoehdon A tai B mukaan.

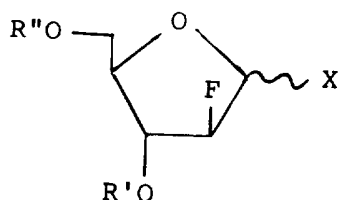
Alla olevat kaaviot II ja III kuvaavat tyypillii-
siä, edustavia menetelmiä yhdisteiden, joilla on kaava I
30 ja II, vastaavasti, valmistamiseksi. Näin kuvattuja mene-
telmiä käytettiin seuraavissa varsinaisissa esimerkeissä
ja niitä voidaan käyttää vaihtoehtoisten ja samanarvoisten
reagenssien kanssa mukaan lukien lähtöaineet, välituotteet
ja reagoivat aineet, kuten alan asiantuntijat, joille tämä
35 keksintö kuuluu, ymmärtävät. Kuten on esitetty, lähtöaine
on 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi.

Kaavio II





Yllä mainittu lähtöyhdiste voidaan saada yllä mainituissa Brundidge et al.:n US-patenttijulkaisussa 4 625 020 tai Lopez et al.:n EP-hakemusjulkaisussa 0 010 205 julkaistujen menetelmien mukaisesti. Tarkemmin sanottuna lähtöaineen, 1-(2-deoksi-2-fluori-2-D-arabinofuranosyyli)-5-jodiurasiilin (joka tunnetaan myös 2'-deoksi-2'-fluori-arabino-5-jodiuridiinina), valmistus on kuvattu menetelmässä 7 Brundidge et al.:n patenttijulkaisussa. Käytettäessä tätä yhdistettä lähtöaineena voidaan helposti suorittaa tavanomainen katalyyttinen dehalogenaatio, jolloin saadaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinouridiini. Yleisesti kaavan I ja II mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käyttökelpoinen lähtöaine voidaan valmistaa saattamalla 2-deoksi-2-fluoriarabinosyylihalogenidi, jolla on kaava



(V)

jossa R' ja R" toisistaan riippumatta ovat asyyli, alkyyli tai aryyli, jotka ovat tavanomaisia hydroksiryhmän suojaryhmiä, reagoimaan sopivan emäksen, kuten esimerkiksi edullisten, tarpeen mukaan aktivoitujen puriini- ja pyrimidiiniemästen kanssa. Esimerkkejä sopivista menetelmistä kuvataan US-patenttijulkaisussa 4 625 020 ja EP-hakemusjulkaisussa 0 010 205.

Kaavioissa II ja III on esitetty yhteenveto menetelmistä kaavan I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi 2'-deoksi-2'-fluoriarabinotymidiinistä lähtien. Annetut aineet ja niiden määrät, monissa vaiheissa käytetyt eri reaktio-olosuhteet sekä monien väliaineiden ja loppu-
tuotteiden eristys-, puhdistus- ja karakterisointikeinot ovat heti itsestään selviä alan asiantuntijoille, joille

tämä keksintö kuuluu ja joilla on tämä julkaisu mukaan lukien varsinaiset, seuraavassa esitetyt esimerkit saatavilla.

Niinpä tämän keksinnön mukaisia menetelmiä voidaan
5 käyttää erilaisten 2'-fluori-2',3'-dideoksinukleosidien ja
2'-fluori-2',3'-dideoksi-2',3'-didehydronukleosidien valmistamiseksi, erityisesti pyrimidiini- ja puriininukleosidien, joilla on antiviraalinen, antimetabolininen ja anti-
neoplastinen vaikutus sekä vaikutus ihmisen immuunikatovi-
10 ruksia vastaan.

Seuraavat esimerkit valaisevat vain muutamia edustavia tämän keksinnön mukaisen menetelmän suoritusmuotoja ja ne julkaistaan alan asiantuntijoiden opettamiseksi, kuinka tämä keksintö käytännössä suoritetaan, eikä niitä
15 tule pitää sen suoja-alaa rajoittavina. Kaikki osat ja prosentit ovat paino-osia ja -prosentteja ja lämpötilat ovat celsiusasteina, ellei toisin ole mainittu.

Tulokset kaavan I ja II mukaisten edustavien yhdisteiden vaikutuksesta HIV:ä vastaan on julkaistu taulukossa I. Yhdisteiden numerot viittaavat seuraaviin varsinaisiin esimerkkeihin, jotka kuvaavat tämän keksinnön mukaista menetelmää.

Taulukko I

25 Valittujen 2'-fluori-2',3'-dideoksinukleosidien vaikutus HIV:ä vastaan in vitro

Numero	Nimen lyhenne	Sp. (°C)	ID ₅₀ (50 %:n inhibitiopitoisuus) (µmol/l)
30	3	2'-FddU	159-162
	5	2'-FddC	203-205
	7	2'-FddT	162-164
	11	2'-Fd4T	129-131
35	16	2'-Fd4C	
	17	2'-FAZT	öljy

ei määritetty
4
>100
10-100
15- 48
>100

Biologiset määritysmenetelmät

Määritykset tehtiin HTLV-1:llä transformoiduilla MT-2-soluilla, jotka olivat HIV-viruksen infektoimia. Sytopaattisen vaikutuksen (CPE) inhibointi mitattiin seitsemän päivää infektion jälkeen verrattuna infektoituihin kontrollisoluihin [Kinney-Thomas, E., Bioch. Pharm. 36 (1987) 311-316].

2'-fluori-2',3'-dideoksinukleosidit

Esim. 1. 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksi-trityyliuridiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabinouridiinia (8,9 g; 36,15 mmol/l) kuivaan pyridiiniin (120 ml) liuotettuna kuumentettiin kahdeksan tunnin ajan monometoksi trityylikloridin (11,423 g; 37,00 mmol/l) kanssa 60-80°C:ssa ja haihtuvat aineet poistettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageeliä käyttäen (20 % EtOAc CH₂Cl₂:ssa - 40 % EtOAc CH₂Cl₂:ssa ja sitten 10 % EtOH EtOAc:ssa), jolloin saatiin otsikkoyhdiste öljynä (7,4 g; 39,5 %). 3,7 g lähtöainetta otettiin talteen EtOH/EtOAc-pesuissa. Saanto: 67,57 % käytetystä lähtöaineesta.

Esim. 2. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-mono-
metoksitrityyliuridiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityy-
liuridiinia (7,2 g; 13,88 mmol/l) sekoitettiin dimetyy-
liformamidissa (DMF; 60 ml) 2,7 tunnin ajan 80-90°C:ssa
5 1,1-tiokarbonyylidi-imidatsolin (3,46 g; 19,41 mmol/l)
kanssa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja öljy-
mäinen jäännös (11 g) suspendoitiin tolueeniin ja käsi-
teltiin atso-bis-isobutyronitriilillä (AIBN, 200 mg),
10 polymetyylihydrosiloksaanilla (40 ml) ja bis-tributyy-
litinaoksidilla (40 ml). Tätä seosta kuumennettiin ref-
luksoiden kuuden tunnin ajan argonin alla ja haihtuvat
aineet poistettiin vakuuissa. Jäännös käsiteltiin hek-
saanilla (400 ml) ja sekoitettiin 40 minuutin ajan kui-
van jään lämpötilassa. Saatu supernatantti kaadettiin
15 pois, laimennettiin 100 ml:lla heksaania ja pidettiin
kuivan jään päällä yli yön. Saatu supernatantti kaadet-
tiin pois ja yhdistetyt jäännökset puhdistettiin sili-
kageelipylväässä (13 % EtOAc CH₂Cl₂:ssa - 40 % EtOAc
20 CH₂Cl₂:ssa). Saanto 4,1 g (58,7 %). PMR (360 MHz; CDCl₃):
9,23 (bs, 1, NH), 7,53 (dd, 1,6 Hz, 8,2 Hz, 1, H-6),
7,45 - 7,21 m, 12, aromaattinen), 6,83 (m, 2, aromaat-
tinen), 6,05 (dd, 18,0 Hz, 3,2 Hz, 1, H-1'), 5,58
(d, 8,13 Hz, 1, H-5), 5,19 (dm, 56,3 Hz, 1, H-2'),
4,32 (m, 1, H-4'), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,32 (m, 2, H-5'),
25 2,47 - 2,34 (m, 1, H-3a'), 2,28 - 2,03 (m, 1, H-3').

Esim. 3. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabinouridiini

2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksi-
trityyliuridiini (1,7 g; 3,38 mmol/l) liuotettiin 80-%
30 vesipitoiseen etikkahappoon (80 ml) ja sekoitettiin
2,5 tunnin ajan 55-65°C:ssa. Haihtuvat aineet pois-
tettiin vakuuissa ja jäännös kiteytettiin MeOH-Et₂O-
heksaani-seoksesta, jolloin saatiin puhdas tuote
(500 mg). 110 mg lisää ainetta saatiin emoliuoksesta
35 silikageelipylväskromatografialla (10 % EtOH EtOAc:ssa).
Kokonaissaanto: 610 mg (78,4 %). Sp. 159 - 162°C.

Yhdisteelle $C_9H_{11}N_2O_4F$ laskettu: 47,0 % C; 4,8 % H; 12,2 % N; saatu: 46,6 % C; 4,9 % H; 12,0 % N.

PMR (360 MHz, d6 DMSO) 7,74 (bd, 8,1 Hz, 1, H-6), 5,97 (dd, 16,8 Hz, 3,3 Hz, 1, H-1'), 5,62 (dd, 8,1 Hz, 1,6 Hz, 1, H-5), 5,28 (dm, 54,8 Hz, 1, H-2'), 5,01 (t, 5,8 Hz, 1, OH), 4,095 (m, 1, H-4'), 3,52 (m, 2, H-5'), 2,54 - 2,38 (m, 1, H-3a'), 2,2 - 1,98 (m, 1, H-3b').

Esim. 4. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyylisytidiini

2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyyliuridiinia (840 mg; 1,67 mmol/l) sekoitettiin kuivassa pyridiinissä (5 ml) p-kloorifenyyylifosfodikloridaatin (1,23 g; 0,814 ml; 5,00 mmol/l) ja 1,2,4-triatsolin (693 mg; 10,0 mmol/l) kanssa kolmen päivän ajan. Seos erotettiin CH_2Cl_2 :n ja H_2O :n välille ja orgaaninen uutos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Tämä saatu aine liuotettiin 1,4-dioksaaniin (15 ml) ja sekoitettiin neljän tunnin ajan 27-% vesipitoisen ammoniakkin (8 ml) kanssa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin silikageelipylvässä (3 % EtOH/EtOAc - 10 T EtOH/EtOAc), jolloin saatiin otsikkotuote (590 mg, 70,4 %).

PMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,56 (dd, 7,6 Hz, 3,0 Hz, 1, H-6), 7,50 - 7,20 (m, 12, aromaattinen), 6,85 (m, 2, aromaattinen), 6,08 (dd, 18,2 Hz, 3,6 Hz, 1, H-1'), 5,61 (d, 7,8 Hz, 1, H-5), 5,21 (dm, 54,4 Hz, 1, H-2'), 4,35 (m, 1, H-4'), 3,28 (m, 2, H-5'), 2,62 - 2,06 (m, 2, H-3').

Esim. 5. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabinosytidiini

2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyylisytidiiniä (420 mg; 0,837 mmol/l) sekoitettiin kolmen tunnin ajan 80-% vesipitoisessa etikahapossa (15 ml) 60°C:ssa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja jäännös suodatettiin lyhyen silikageelipylvään läpi (5 % EtOH/EtOAc - 30 % EtOH/EtOAc),

jolloin saatiin otsikkoyhdiste. Tuote kiteytettiin useita kertoja EtOH:sta. Saanto: 89 mg (46,4 %).

Sp. 203-205°C. Yhdisteelle $C_9H_{12}N_3O_3F$ laskettu: 47,2 % C; 5,3 % H; Saatu: 46,8 % C; 5,3 % H.

5 PMR (360 MHz, d6 DMSO): 7,67 (dd, 6,7 Hz, 1,5 Hz, 1, H-6), 7,19 (bd, 2, NH2), 5,93 (dd, 18,7 Hz, 3,5 Hz, 1, H-1'), 5,71 (d, 6,7 Hz, 1, H-5), 5,21 (dm, 51,5, 1, H-2'), 4,94 (t, 5,8 Hz, 1, OH), 4,08 (m, 1, H-4'), 3,51 (m, 2, H-5'), 2,6 - 2,4 (m, 1, H-3a'), 2,12 - 2,198 (m, 1, H-3b').

10 Esim. 6. 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitritiylitymidiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5-metyyliuridiinia (10,4 g; 40 mmol/l) liuotettuna vedettömään pyridiiniin 15 (150 ml) kuumennettiin 65-75°C:ssa kuuden tunnin ajan monometoksitritiylidikloridin (13,9 g; 45 mmol/l) kanssa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen (1,5 l) voimakkaasti sekoittaen. Sakka suodatettiin pois, mutta muuttui öljymäiseksi seisoessaan (21,1 g; 99,0 %; raakatuote). 20 PMR (200 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (bs, 1, NH), 7,5 - 7,18 (m, 13, aromaattinen ja H-6), 6,84 (d, 2, aromaattinen), 6,27 (dd, 18,8 Hz, 3,2 Hz, 1, H-1'), 5,04 (dm, 51,6 Hz, 1, H-2'), 4,46 (dd, 20,2 Hz, 4,0 Hz, 1, H-3'), 4,01 (q, 4,6 Hz, 1, H-4'), 3,80 (s, 3, OCH_3), 3,51 - 3,37 (m, 2, H-5'), 1,75 (bs, 3, $CH=CCH_3$). 25

Esim. 7. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabinotymidiini

Puhdistamatonta 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitritiylitymidiiniä (7,0 g; 13,14 mmol/l) kuumennettiin 80°C:ssa 2,5 tunnin ajan 1,1-tiokarbonyylidi-imidatsolin (2,67 g; 15,0 mmol/l) kanssa ja haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa. Jäännöstä kuumennettiin refluksoiden tolueenissa (380 ml) AIBN:n (120 mg), bis-tri-n-butyylitinaoksidin (29 ml) ja polymetyylihydrosiloksaanin (29 ml) kanssa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja jäännös jauhet-

tiin pölyksi heksaanin (250 ml) kanssa, jäähdytettiin
 kuivassa jäässä ja supernatantti heitettiin pois. Jään-
 nös puhdistettiin silikageelipylvässä (25 % EtOAc/-
 CH_2Cl_2 - 50 % EtOAc/ CH_2Cl_2). Päätuote kiteytyi CH_2Cl_2 -
 5 Et₂O-seoksesta, jolloin saatiin 2',3'-dideoksi-2'-
 fluoriarabino-5'-monometoksitritityylimidiini (2,7 g).
 Tätä ainetta sekoitettiin kolmen tunnin ajan (45 -
 55°C) 80-% vesipitoisessa etikkahapossa (20 ml). Haih-
 10 tuvat aineet poistettiin vakuuissa ja jäännös kitey-
 tettiin CH_2Cl_2 /Et₂O/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin
 puhdas otsikkoyhdiste (430 mg). Tämä tuote kiteytettiin
 uudelleen emoliuoksen silikageelipylväspuhdistuksesta
 (10 % EtOH/EtOAc) saadun aineen kanssa, jolloin saa-
 tiin analyyttisesti puhdas aine (810 mg; 25,2 % kaik-
 15 kiaan). Sp. 162-164°C. Yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ laskettu:
 49,2 % C; 5,4 % H; 11,5 % N; saatu 49,2 % C; 5,4 % H;
 11,3 % N. PMR (360 MHz, d₆ DMSO): 7,61 (bs, 1, H-6),
 5,95 (dd, 16,6 Hz, 3,8 Hz, 1, H-1'), 5,26 (dm, 54,9 Hz,
 1, H-2'), 4,07 (m, 1, H-4'), 3,62 - 3,48 (m, 2, H-5'),
 20 2,53 - 2,37 (m, 1, H-3a'), 2,13 - 1,98 (m, 1, H-3b'),
 1,77 (bs, 3, $\text{CH}=\text{CCH}_3$).

Esim. 8. 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksi-
 trityyli-3'-metaanisulfonyylimidiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitritityy-
 25 litylimidiini (10 g; 18,78 mmol/l) kuivassa pyridiinissä
 (65 ml) käsiteltiin tiipoittain 0°C:ssa metaanisulfonyy-
 likloridilla (6 ml; 61,4 mmol/l) ja pidettiin 0°C:ssa
 yli yön. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja
 jäännös puhdistettiin silikageelipylvässä (25 %
 30 EtOAc/ CH_2Cl_2 - 45 % EtOAc/ CH_2Cl_2) öljymäiseksi tuot-
 teeksi (7,0 g, 61 %). PMR (200 MHz, CDCl_3): 8,40
 (bs, 1, NH), 7,55 - 7,20 (m, 13, aromaattinen ja H-6),
 6,87 (bd, 2, aromaattinen), 6,25 (dd, 19,6 Hz, 3,6 Hz,
 1, H-1'), 5,38 (dd, 17,6 Hz, 3,4 Hz, 1, H-3'), 5,29
 35 (dd, 48 Hz, 3,6 Hz, 1, H-2'), 4,17 (m, 1, H-4'), 3,81
 (s, 3, OCH₃), 3,51 (m, 2, H-5'), 3,06 (s, 3, OSO_2CH_3),
 1,74 (bs, 3, $\text{CH}=\text{CCH}_3$).

Esim. 9. 2',3'-dideoksi-3',2'-anhydro-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitritityylitymidiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabino-3'-metaanisulfonyyli-5'-monometoksitritityylitymidiini (2,7 g; 4,42 mmol/l) liuotettiin EtOH:iin (200 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden kahden tunnin ajan 1 mol/l NaOH:n (4,6 ml) kanssa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuumissa ja tuote pestiin suodatussuppilon kylmällä vedellä. Saanto: 1,7 g (74,6 %). PMR (200 MHz, CDCl₃): 7,5 - 7,2 (m, 12, aromaattinen), 6,92 (s, 1, H-6), 6,80 (bd, 2, aromaattinen), 5,37 (dt, 52,0 Hz, 3,4 Hz, 1, H-2'), 5,36 (m, 1, H-1, H-1'), 5,03 (t, 3,2 Hz, 1, H-3'), 4,33 (m, 1, H-4'), 3,77 (s, 3, OCH₃), 3,36 (bd, 2, H-5'), 1,94 (bs, 3, CH=CCH₃).

Esim. 10. 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluori-5'-monometoksitritityylitymidiini

2',3'-dideoksi-3'-2'-anhydro-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitritityylitymidiini (412 mg; 0,8 mmol/l) ja tBuOK (199,8 mg; 1,78 mmol/l) suspendoitiin kuivaan DMSO:hon (7 ml) ja suspensiota sekoitettiin 0,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa argonin alla. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja tehtiin happamaksi pH 5,0:ksi 80-% AcOH:lla. Sakka (200 mg) suodatettiin pois, mutta se muuttui öljymäiseksi seisoessaan. Lisää ainetta saatiin vesikerroksen EtOAc-uutolla. Raakatuote puhdistettiin silikageelipylväällä (45 % EtOAc/heksaani - 50 % EtOAc/heksaani), jolloin saatiin puhdas tuote (190 mg; 46,1 %). PMR (360 MHz, CDCl₃): 8,22 (bs, 1, NH), 7,47 (s, 1, H-6), 7,4 - 7,20 (m, 12, aromaattinen), 6,92 (dd, 4,5 Hz, 1,4 Hz, 1, H-3'), 6,80 (m, 2, aromaattinen), 5,69 (d, 1,3 Hz, 1, H-1'), 4,93 (m, 1, H-4'), 3,77 (s, 3, OCH₃), 3,35 (AB ABX:stä, 2, H-5'), 2,03 (bs, 1, CH=CCH₃).

Esim. 11. 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluoritymidiini

2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluori-5'-monometoksitritityylitymidiiniä (300 mg; 0,583 mmol/l)

sekoitettiin 1,5 tunnin ajan 60°C:ssa 80 % etikkahapossa (5 ml) ja haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa.

Jäännös puhdistettiin silikageelipylväällä (3 % EtOH EtOAc/CH₂Cl₂-seoksessa 1:1 - 5 % EtOH samassa), jolloin saatiin otsikkonukleosidi (40 mg; 28,3 %). Tuote kiteytettiin uudelleen CH₂Cl₂/heksaani-seoksesta. Sp. 129 - 131°C (hajooa). PMR (200 MHz d6 DMSO): 7,89 (bs, 1, H-6), 6,75 (m, 1, H-3'), 5,99 (s, 1, H-1'), 5,16 (t, 5,4 Hz, 1, OH), 4,80 (m, 1, H-4'), 3,61 (m, 2, 2, H-5'), 1,76 (bs, 3, CH=CCH₃).

Esim. 12. 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-3'-metaanisulfonyyli-5'-monometoksitrityyliuridiini

Otsikkoyhdiste saatiin 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyliuridiinista mesyloimalla analogisesti kuten 2'-deoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyliuridiini. Saanto: > 99 %, raakatuote.

PMR (200 MHz, CDCl₃): 8,52 (bs, 1, NH), 7,54 - 7,20 (m, 13, aromaattinen ja H-6), 6,84 - 6,89 (m, 2, aromaattinen), 6,23 (dd, 18,4 Hz, 3,4 Hz, 1, H-1'), 5,58 (dd, 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1, H-5'), 5,36 (dm, 20,6 Hz, 1, H-3'), 5,30 (dm, 50,6 Hz, 1, H-2'), 4,196 (m, 1, H-4'), 3,81 (s, 3, OCH₃), 3,515 (bd, 2, H-5'), 3,07 (s, 3, OSO₂CH₃).

Esim. 13. 2',3'-dideoksi-3',2'-anhydro-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyliuridiini

2'-deoksi-2'-fluoriarabino-3'-metaanisulfonyyli-5'-monometoksitrityyliuridiini (20 g; 33,5 mmol/l) EtOH:ssa (400 ml) käsiteltiin 1 mol/l NaOH:lla (35 ml) ja kuumennettiin refluksoiden neljän tunnin ajan. Seos jäädytettiin 5°C:seen ja pH säädettiin 7,5:ksi 80-% AcOH:lla. Sakka suodatettiin pois, pestiin MeOH/vesi-seoksella ja kuivattiin. Saanto: 14,0 g (83,5 %).

PMR (360 MHz, d6 DMSO): 7,76 (d, 7,45 Hz, 1, H-6), 7,37 - 7,19 (m, 12, aromaattinen), 6,88 (d, 2, aromaattinen), 6,03 (bd, 4,8 Hz, 1, H-1'), 5,91 (dt, 50,0 Hz, 3,6 Hz, 1, H-2'), 5,89 (d, 7,3 Hz, 1, H-5),

5,43 (t, 2,7 Hz, 1, OH), 4,60 (m, 1, H-4'), 3,72 (s, 3, OCH₃), 3,13 (m, 2, H-5').

Esim. 14. 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyliuridiini

5 2',3'-dideoksi-3',2-anhydro-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyliuridiinia (4,2 g; 8,39 mmol/l) ja kalium-t-butoksidia (2,1 g; 18,75 mmol/l) sekoitettiin huoneenlämpötilassa kuivassa DMSO:ssa (120 ml) 60 minuutin ajan. Tämä seos kaadettiin jääveteen (600 ml)

10 ja uutettiin EtOAc:llä ja kuivattiin. Saanto: 4,0 g (95,2 %); tarpeeksi puhdasta seuraaviin transformaatioihin. PMR (360 MHz, CDCl₃): 8,41 (bs, 1, NH), 7,92 (d, 8,1 Hz, 1, H-6), 7,35 - 7,19 (m, 12, aromaattinen), 6,88 (m, 1, H-3'), 6,83 (d, 2, aromaattinen), 5,62

15 (s, 1, H-1'), 5,04 (d, 8,14 Hz, 1, H-5), 4,89 (m, 1, H-4'), 3,43 (m, 2, H-5').

Esim. 15. 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyylisytidiini

20 Otsikkoyhdiste valmistettiin 2',3'-dideoksi-2',3'-dehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyliuridiniasta analogisella tavalla 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyylisytidiinin kanssa. Saanto: 18,8 %. PMR (200 MHz, d₆ DMSO): 7,71 (d, 7,4 Hz, 1, H-6), 7,38 - 7,19 (m, 12, aromaattinen), 6,88 (m, 3, aromaattinen ja H-3'), 6,07 (m, 1, H-1'), 5,37 (d, 7,4 Hz, 1, H-5), 4,90 (m, 1, H-4'), 3,75 (s, 3, OCH₃), 3,60 (m, 2, H-5').

25

Esim. 16. 2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluorisytidiini

30 2',3'-dideoksi-2',3'-dehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyylisytidiiniä (750 mg; 3,30 mmol/l) sekoitettiin 80-% AcOH:ssa (5 ml) viiden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Haihtuvat aineet poistettiin vakuuissa ja tuote puhdistettiin silikapylväässä, jolloin saatiin 240 mg (70,4 %) otsikkoyhdistettä. Yhdisteelle

35 C₉H₁₀FN₃O₃ laskettu: 47,6 % C; 4,4 % H; 18,5 % N;

Saatu: 47,4 % C; 4,4 % H; 18,5 % N. PMR (360 MHz, d6 DMSO): 7,85 (d, 7,4 Hz, 1, H-6), 7,32 (bd, 2, NH₂), 6,84 (bs, 1, H-3'), 5,93 (s, 1, H-1'), 5,76 (d, 7,4 Hz, 1, H-5), 5,05 (t, 5,3 Hz, 1, OH), 4,75 (m, 1, H-4'), 3,55 (m, 3, H-5').

Esim. 17. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-3'-atsido-tymidiini

2',3'-dideoksi-3',2-anhydro-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyli-tymidiiniä (850 mg; 1,65 mmol/l)

DMF:ssä (25 ml) sekoitettiin 62 tunnin ajan 105°C:ssa litiumatsidin kanssa (980 mg; 20 mmol/l). Muutamia kiteitä kaliumkarbonaattia lisättiin ja seos erotettiin veden ja etyyliasetaatin välille. Reagoimaton lähtöaine (140 mg) kiteytyi jauhettaessa pölyksi eetteri/metyleenikloridiseoksen kanssa. Emoliuos (700 mg) liuotettiin 80-% AcOH:oon (5 ml) ja seosta sekoitettiin kuuden tunnin ajan 35°C:ssa. Raakatuote puhdistettiin silikageelipylväällä (50 % EtOAc

CH₂Cl₂:ssa), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (150 mg; 31,9 % kaikkiaan). Yhdisteelle C₁₀H₁₂N₅O₄F laskettu: 42,1 % C; 4,2 % H; Saatu: 42,3 % C; 4,1 % H. PMR (360 MHz, DMSO d6): 11,46 (bs, 1, NH), 7,60 (s, 1, H-6), 6,14 (dd, 10,9 Hz, 5,4 Hz, 1, H-1'), 5,37 (dt, 54,0 Hz, 5,4 Hz, 1, H-2'), 5,34 (bs, 1, OH), 4,51 (ddd, 22,4 Hz, 7,5 Hz, 5,3 Hz, 1, H-3'), 3,82 (m, 1, H-4'), 3,68 (m, 2, H-5'), 1,77 (bs, 3, CH=CCH₃).

Esim. 18. 2',3'-dideoksi-2'-fluoriarabino-5'-monometoksitrityyliuridiini

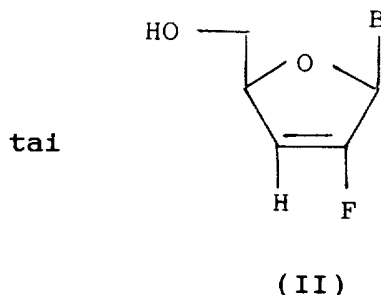
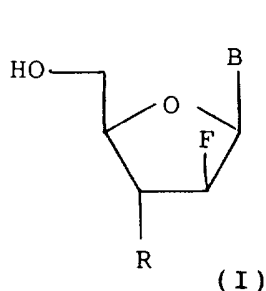
2',3'-dideoksi-2',3'-dehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyliuridiinin hydrogenaation kautta

2',3'-dideoksi-2',3'-didehydro-2'-fluori-5'-monometoksitrityyliuridiini (450 mg, 0,9 mmol/l) hydrogenoitiin 10-% Pd/C-katalyyttiä (85 mg) käyttäen etanoliliuoksessa (60 ml) kahden tunnin ajan. Suodatus ja liuottimen haihdutus vakuumissa tuottivat raakatuotteen, joka sitten puhdistettiin silikageelipyl-

väällä (15 % EtOAc CH₂Cl₂:ssa - 25 % EtOAc CH₂Cl₂:ssa).
Saanto: 300 mg (66,4 %). MS(EI): M⁺ 502. Tämä yhdiste on
identtinen aikaisemmin kuvatun deoksigenaatioreittiä
käyttäen saadun tuotteen kanssa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa B on urasil-1-yyli, tymin-1-yyli tai sytosin-1-yyli ja R on vety, atsidio tai

15

R^1S , R^1S- , R^1S , jolloin R^1 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä

$\begin{array}{c} O \\ || \\ R^1S \\ || \\ O \end{array}$

alkyyli, t u n n e t t u siitä, että

A) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

20 a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa, jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

25 b) suoritetaan kohdan a) välituotteen pelkistävä deoksigenaatio, jolloin kohdan a) välituotteen 3'-hydroksiryhmä muuttuu 3'-vedyksi; ja

c) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä, tai

B) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

30 a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa, jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

b) saatetaan kohdan a) välituote reaktio-olosuhteisiin, jotka muuttavat 3'-hydroksiryhmän 3'-O-substituentiksi, joka irttaa;

c) saatetaan kohdan b) välituote eliminaatioreaktio-olosuhteisiin, joissa muodostuu kaksoissidos 5-jäsenen rengassysteemin 2'- ja 3'-asemien välille;

d) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä;

5 ja

e) saatetaan kohdan d) välituote pelkistäviin olosuhteisiin, jotka pelkistävät 5-jäsenen rengassysteemin 2'- ja 3'-hiiliatomien välisen kaksoissidoksen, tai

C) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

10 a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi, jossa on hydroksiryhmän suojaryhmä 5'-asemassa ja 3'-O-lähtevä ryhmä, olosuhteisiin, jotka muodostavat 3',2-anhydrosidoksen; ja

b) saatetaan kohdan a) välituote reagoimaan nukleo-
15 fiilin kanssa, joka katkaisee 3',2-anhydrosidoksen ja liittää 3'-substituentin, tai

D) kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

a) saatetaan 2'-deoksi-2'-fluoriarabinonukleosidi reagoimaan hydroksiryhmää suojaavan reagenssin kanssa,
20 jolloin valikoiden suojataan 4'-hydroksimetyyliryhmä;

b) saatetaan kohdan a) välituote reaktio-olosuhteisiin, jotka muuttavat 3'-hydroksiryhmän 3'-O-substituentiksi, joka irtoaa;

c) saatetaan kohdan b) välituote eliminaatioreaktio-olosuhteisiin, joissa muodostuu kaksoissidos 5-jäsenen rengassysteemin 2'- ja 3'-asemien välille; ja

d) poistetaan 4'-hydroksimetyyliryhmän suojaryhmä, lukuunottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa B on sytosin-1-yyli ja R on vety ja joka on valmistettu menetelmävaihtoehdon A tai B mukaan.
30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että B on urasil-1-yyli ja R on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
35 tunnettu siitä, että B on sytosin-1-yyli ja R on vety.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että B on tymin-1-yyli ja R on
vety.

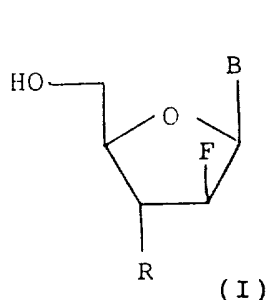
5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että B on tymin-1-yyli ja R on
atsido.

Patentkrav

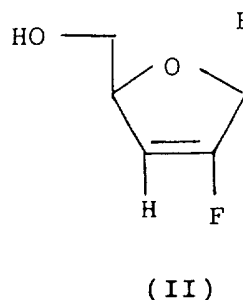
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln

5

10



eller



i vilken B är urasil-1-yl, tymin-1-yl eller cytosin-1-yl och R är väte, azido eller

15

R^1S , $R^1S=O$, $R^1S(=O)_2$, varvid R^1 är en alkyl, som innehåller

1 - 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att

20

A) för framställning av en förening med formeln I,
a) bringas 2'-deoxi-2'-fluorarabinonukleosid att reagera med en reagens som skyddar hydroxigruppen, varvid 4'-hydroximetylgruppen skyddas selektivt;

25

b) utförs reducerande deoxigenation av mellanprodukten från steget a), varvid 3'-hydroxigruppen i mellanprodukten från steget a) förvandlas till 3'-väte; och

c) avlägsnas 4'-hydroximetylgruppens skyddsgrupp, eller

30

B) för framställning av en förening med formeln I,
a) bringas 2'-deoxi-2'-fluorarabinonukleosid att reagera med en reagens som skyddar hydroxigruppen, varvid 4'-hydroximetylgruppen skyddas selektivt;

b) exponeras mellanprodukten från steget a) för reaktionsförhållanden, vilka förvandlar 3'-hydroxigruppen till en 3'-O-substituent som lösgörs;

c) exponeras mellanprodukten från steget b) för eliminationreaktionsförhållanden, i vilka en dubbelbindning bildas mellan 2'- och 3'-positioner i ett ringsystem med 5 medlemmar;

5 d) avlägsnas 4'-hydroximetylgruppens skyddsgrupp; och

e) exponeras mellanprodukten från steget d) för reducerande förhållanden, vilka reducerar dubbelbindningen mellan 2'- och 3'-positioner i ringsystemet med 5 medlemmar; eller

10

C) för framställning av en förening med formeln I, man

a) exponeras 2'-deoxi-2'-fluorarabinonukleosid med hydroxigruppens skyddsgrupp vid 5'-positionen och 3'-O-avlägsnande grupp, för förhållanden, vilka bildar en 3',2-anhydrobindning; och

15

b) bringas mellanprodukten från steget a) att reagera med en nukleofil, vilken bryter 3',2-anhydrobindningen och ansluter 3'-substituenten, eller

20 D) för framställning av en förening med formeln II,

a) bringas 2'-deoxi-2'-fluorarabinonukleosid att reagera med en reagens som skyddar hydroxigruppen, varvid 4'-hydroximetylgruppen skyddas selektivt;

25 b) exponeras mellanprodukten från steget a) för reaktionsförhållanden, vilka förvandlar 3'-hydroxigruppen till en 3'-O-substituent som lösgörs;

c) exponeras mellanprodukten från steget b) för eliminationreaktionsförhållanden, i vilka en dubbelbindning bildas mellan 2'- och 3'-positioner i ett ringsystem med 5-medlemmar; och

30

d) avlägsnas 4'-hydroximetylgruppens skyddsgrupp, med undantag av föreningen med formeln I, i vilken B är cytosin-1-yl och R är väte och som har framställts enligt förfarandeanternativet A eller B.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att B är urasil-1-yl och R är väte.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att B är cytosin-1-yl och R är väte.

5 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att B är tymin-1-yl och R är väte.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att B är tymin-1-yl och R är azido.