



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI000112078B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 112078 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.10.2003

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

C07D 411/04, 405/04, 409/04, 473/00
// C07D 497/08, 311/08, 493/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

950535

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

07.02.1995

(24) Alkupäivä - Löpdag

07.06.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

07.02.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/CA94/00311

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

07.06.1993 GB 9311709 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Shire Biochem Inc., 275 Armand-Frappier Boulevard, Laval, Quebec H7V 4A7, KANADA, (CA)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Mansour, Tarek S., Apartment 102, 3555 University Street, Montreal, Quebec H3A 2B1, KANADA, (CA)

2 •Evans, Colleen A., Apartment 102, 3555 University Street, Montreal, Quebec H3A 2B1, KANADA, (CA)

3 •Jin, Haolun, Apartment 308, 9880 Gouin Boulevard, Pierrefonds, Quebec H8Y 3H3, KANADA, (CA)

4 •Siddiqui, Arshad M., Apartment 117, 2700 Thimens Boulevard, St-Laurent, Quebec H4R 2C4, KANADA, (CA)

5 •Tse, Allan H. L., Apartment 303, 1420 Quenneville Street, St-Laurent, Quebec H4N 1V7, KANADA, (CA)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Jaakonkatu 3 A, 00100 Helsinki

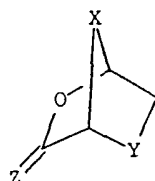
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Nukleosidianalogien stereoselektiivinen synteesi kaksirenkaista välituotetta käyttämällä
Stereoselektiv syntes av nukleosidanaloger genom användning av en bicyklisk mellanprodukt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee menetelmää, jolla tuotetaan pääasiallisesti puhtaita cis-nukleosidianalogeja käyttämällä kaavan (III) esittämää uutta kaksirengasvälituotetta:



(III)

Denna uppfinning avser ett förfarande, med vilket man prdoucerar huvudsakligen rena cis-nukleocidanaloger genom att använda den nya dubbelringsmellanprodukten enligt formel (III):

i vilken X är S eller O;

Y är S, CH₂, O eller CH(R); i vilken R är azido eller halogen och Z är S eller O.

jossa X on S tai O;

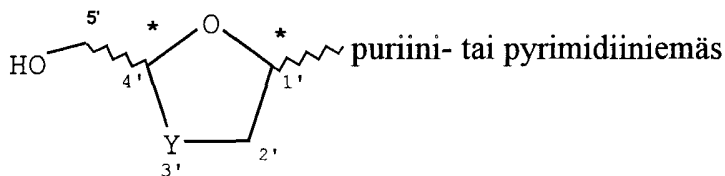
Y on S, CH₂, O tai CH(R); jossa R on atsido tai halogeeni ja Z on S tai O.

Nukleosidianalogien stereoselektiivinen synteesi kaksirenkaista välituotetta käyttämällä - Stereoselektiv syntes av nukleosidanaloger genom användning av en bicyklisk mellanprodukt

- 5 Tämän keksinnön kohteena on nukleosidianalogien ja -johdannaisten stereoselektiivinen valmistusmenetelmä. Keksintö koskee erityisesti sellaisten nukleosidianalogien ja -johdannaisten valmistusmenetelmää, jotka esiintyvät pääasiallisesti cis-isomeerikonfiguraatioissa.

- 10 Nukleosidianalogit ja -johdannaiset muodostavat tärkeän terapeuttisten aineiden luokan. Monet nukleosidianalogit ovat esimerkiksi osoittaneet antiviraalista aktiivisuutta sellaisia retroviruksia vastaan kuin immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B-virus (HBV) ja ihmisen T-lymfotrooppinen virus (HTLV) (PCT-julkaisu WO 89/04662 ja EP-patenttijulkaisu 0 349 242 A2). Antiviraalista aktiivisuutta osoittaneisiin nukleosidianalogeihin kuuluvat 3'-atsido-3'-deoksitymidiini (AZT), 2',3'-
15 dideoksi-sytidiini (ddC) ja 2'-deoksi-3'-tiasytidiini [(-)-2-hydroksimetyyli-5-(sytosini-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani (3TC)] (EP-patenttijulkaisu 0 382 526 A2).

- Useimmissa nukleosidianalogeissa ja -johdannaisissa on vähintään kaksi kiraalista keskusta (osoitettu merkillä * kaavassa (A)), ja kukin isomeeri voi esiintyä kahtena optisten isomeerien parina (enantiomeereina) (so. kaksi cis-konfiguraatiossa ja kaksi trans-konfiguraatiossa). Cis-isomeerit kuitenkin osoittavat yleensä hyödyllistä biologista aktiivisuutta.



(A)

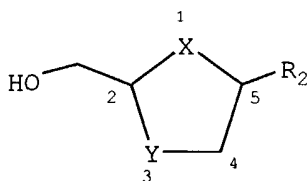
- 25 Monet tunnetut nukleosidianalogien ja -johdannaisten tuotantomenetelmät ovat riippuvaisia tavanomaisista glykosyloitumismenetelmistä sokerin lisäämiseksi puriini- tai pyrimidiiniemäkseen. Näillä menetelmillä saadaan säännöllisesti aikaan cis- ja trans-isomeerien diastereomeerisiä seoksia, jotka vaativat aikaa vievää erottamista ja johtavat haluttujen biologisesti aktiivisten cis-nukleosidien alhaisempaan saantoon. Parannetut glykosyloitumismenetelmät, jotka on suunniteltu tuottamaan ai-
- 30

noastaan cis-nukleosidia, vaativat aryyli- tai asyyli- tai asyyli-substituentin lisäämistä sokeriin, edullisesti 2'-asemaan. Koska 2'-substituenttia voidaan käyttää ainoastaan säätelemään cis-nukleosidisynteesiä yhdessä konfiguraatiossa (kun 2'-substituentti on trans-asemassa 4'-substituenttiin nähden), vaaditaan useita vaiheita substituentin tuottamiseksi oikeassa konfiguraatiossa. 2'-substituentti on poistettava glykosyloituksen päätyttyä, mikä vaatii lisävaiheita. (L. Wilson ja D. Liotta. "A general method for controlling stereochemistry in the synthesis of 2'-deoxyribose nucleoside", *Tetrahedron Lett.* 31, s. 1815-1818 (1990).)

Biologisesti aktiivisten cis-nukleosidianalogien yleispätevän ja taloudellisen stereoselektiivisen synteesin saavuttaminen on täten tärkeä päämäärä.

Tässä keksinnössä käytetyllä menetelmällä on etuna se, että se mahdollistaa cis-nukleosidianalogien ja -johdannaisten valmistuksen harvempia vaiheita sekä huokeita ja helposti saatavissa olevia lähtöaineita käyttäen ja aikaa vieviä suojaus- ja suojauspoistovaiheita välttämällä. Tässä keksinnössä käytetty menetelmä tarjoaa lisäksi haluttujen cis-nukleosidianalogien ja -johdannaisten runsaita saantoja.

Tällä keksinnöllä pyritään saamaan aikaan parannettu menetelmä kaavan (I) esittämien pääasiallisesti cis-nukleosidianalogien ja -johdannaisten sekä niiden farmaceuttisesti hyväksyttävien suolojen ja esterien valmistamiseksi:



(I)

jossa

X on S tai O;

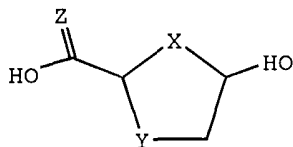
Y on S, CH₂, O tai CH(R), jossa R on atsiido tai halogeeni; ja

R₂ on puriini- tai pyrimidiiniemäs tai niiden analogi tai johdannainen.

Tässä keksinnössä käytetty menetelmä käsittää seuraavat vaiheet 2) ja 3) ja edullisesti myös seuraavan vaiheen 1):

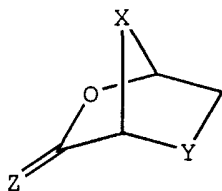
vaihe 1):

annetaan kaavan (IV) esittämän yhdisteen:



(IV)

- 5 reagoida heikon vedenpoistoaineen kanssa kaavan (III) esittämän uuden kaksirenkaisen välituotteen muodostamiseksi

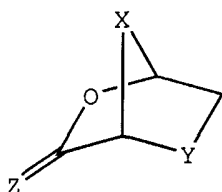


(III)

jossa X ja Y ovat edellä olevan määritelmän mukaisia ja Z on S tai Y;

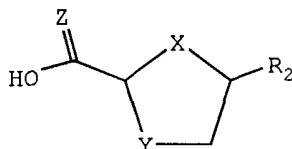
vaihe 2):

- 10 haluttu aikaisemmin silyloitu (tai in situ silyloitu) puriini- tai pyrimidiiniemäs (R_2) tai sen analogi tai johdannainen yhdistetään kaavan (III) esittämään uuteen kaksirenkaiseen välituotteeseen:



(III)

- 15 jossa X ja Y ovat edellä olevan määrittelyn mukaisia ja Z on S tai O; yhdistäminen toteutetaan käyttämällä asianmukaista Lewisin happoa sopivassa liuottimessa (a), jolloin saadaan kaavan (II) esittämä 2-karboksyyli- tai tiokarboksyylihapon nukleosidivälituote:

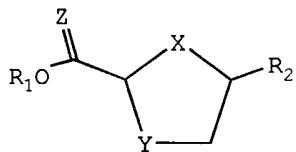


(II)

ja

vaihe 3):

- kaavan (II) esittämä yhdiste saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa sopivassa liuottimessa (b), jolloin saadaan kaavan (I) esittämä yhdiste tai kaavan (II) esittämä yhdiste muunnetaan ensin alkyyliesteriksi käyttämällä asianmukaista muuntamisreagenssia sopivassa liuottimessa (c), jolloin saadaan kaavan (IIb) esittämä yhdiste:



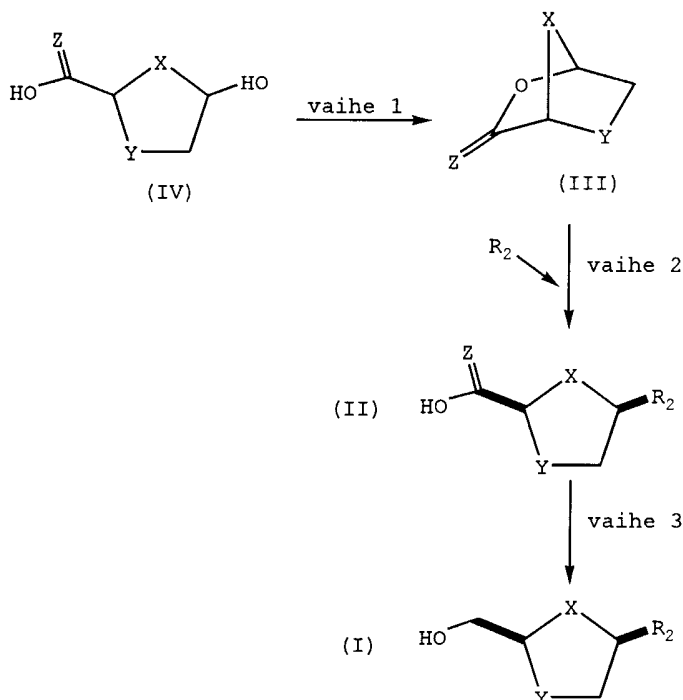
(IIb)

- jossa X, Y, Z ja R₂ ovat jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaisia ja R₁ on C₁₋₆-alkyyli; ja mainittu kaavan (IIb) esittämä yhdiste saatetaan sitten reagoimaan pelkistimen kanssa sopivassa liuottimessa (b), jolloin saadaan kaavan (I) esittämä yhdiste.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kaavio 1 kuvaa edullista menetelmää, koska se soveltuu yleensä mille tahansa nukleosidianalogille, erityisesti: 1,3-oksatiolaani-, 1,3-dioksolaani-, 1,3-ditiolaani-, 3'-atsido-3'-deoksi- tai 2',3'-dideoksinukleosidianalogeille.

15 Kaavio 1



jossa X on S tai O;

Y on S, CH₂, O tai CH(R), jossa R on atsido tai halogeeni;

Z on O tai S ja

R₂ on puriini- tai pyrimidiiniemäs tai niiden analogi tai johdannainen.

- 5 Tässä keksinnössä käytetty uusi menetelmä toteutetaan edullisesti kaavan (II) esittämää yhdistettä käyttämällä, jossa X on O, Y on S ja Z on O.

Kaavion 1 esittämiä eri vaiheita voidaan kuvailla lyhyesti seuraavalla tavalla:

Vaihe 1

- 10 Kaavan (IV) esittämä sokerijohdannaisen 2-karboksyyli- tai tiokarboksyylihappo voidaan valmistaa jollain alalla tunnetulla menetelmällä (esim. PCT-julkaisu WO92/20669 siten kuin se on tähän sisällytetty viittauksen kera). Kaksirenkainen välituote (III) saadaan, kun kaavan (IV) esittämän sokerijohdannaisen annetaan reagoida jossain sopivassa heikossa vedenpoistoaineessa. Edullinen sopiva heikko vedenpoistoaine on trimetyyliortoformiaatti.

15 **Vaihe 2**

- 20 Aikaisemmin silyloitu (tai in situ silyloitu) puriini- tai pyrimidiiniemäs tai sen analogi tai johdannainen yhdistetään sitten uuteen kaksirenkaiseen välituotteeseen (III) Lewisin hapossa, esim. jodotrimetyylisilaanissa (TMSI) tai trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatissa (TMSOTf), jolloin saadaan kaavan (II) esittämä nukleosidi-analogin 2-karboksyyli- tai tiokarboksyylihappo, pääasiallisesti cis-konfiguraatiossa.

Edullisessa suoritusmuodossa R₂ on edullisesti pyrimidiiniemäs tai sen analogi tai johdannainen.

- 25 Edullisemmassa suoritusmuodossa pyrimidiiniemäs tai sen analogi tai johdannainen R₂ on fluorosytosiini, sytosiini tai urasiili.

Edullisia puriini- tai pyrimidiiniemäksen tai niiden analogin tai johdannaisen yhdistämiseen käytettyjä Lewisin happoja ovat jodotrimetyylisilaani (TMSI), t-butyylidimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TBMSOTf) ja trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TMSOTf).

Edullisia pyrimidiiniemäksien kaksirenkaiseen väliuotteeseen (II) yhdistämiseen käytettyjä Lewisin happoja ovat t-butyyli-dimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TBMSOTf) ja trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TMSOTf).

5 Edulliset puriini- tai pyrimidiiniemäksien tai niiden analogin tai johdannaisen yhdistämiseen soveltuvat liuottimet käsittävät ainakin yhden halogenoidun orgaanisen liuottimen. Edullisemmin edullinen liuotin on dikloorimetaani.

Edullisessa suoritusmuodossa emäs R_2 on aikaisemmin silyloitu käyttämällä asianmukaista silylointiainetta, joka on heksametyylidisilatsaani tai trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti tai se on silyloitu in situ käyttämällä silylointiainetta, joka
10 on trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti tai t-butyyli-dimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TBMSOTf).

Vaihe 3

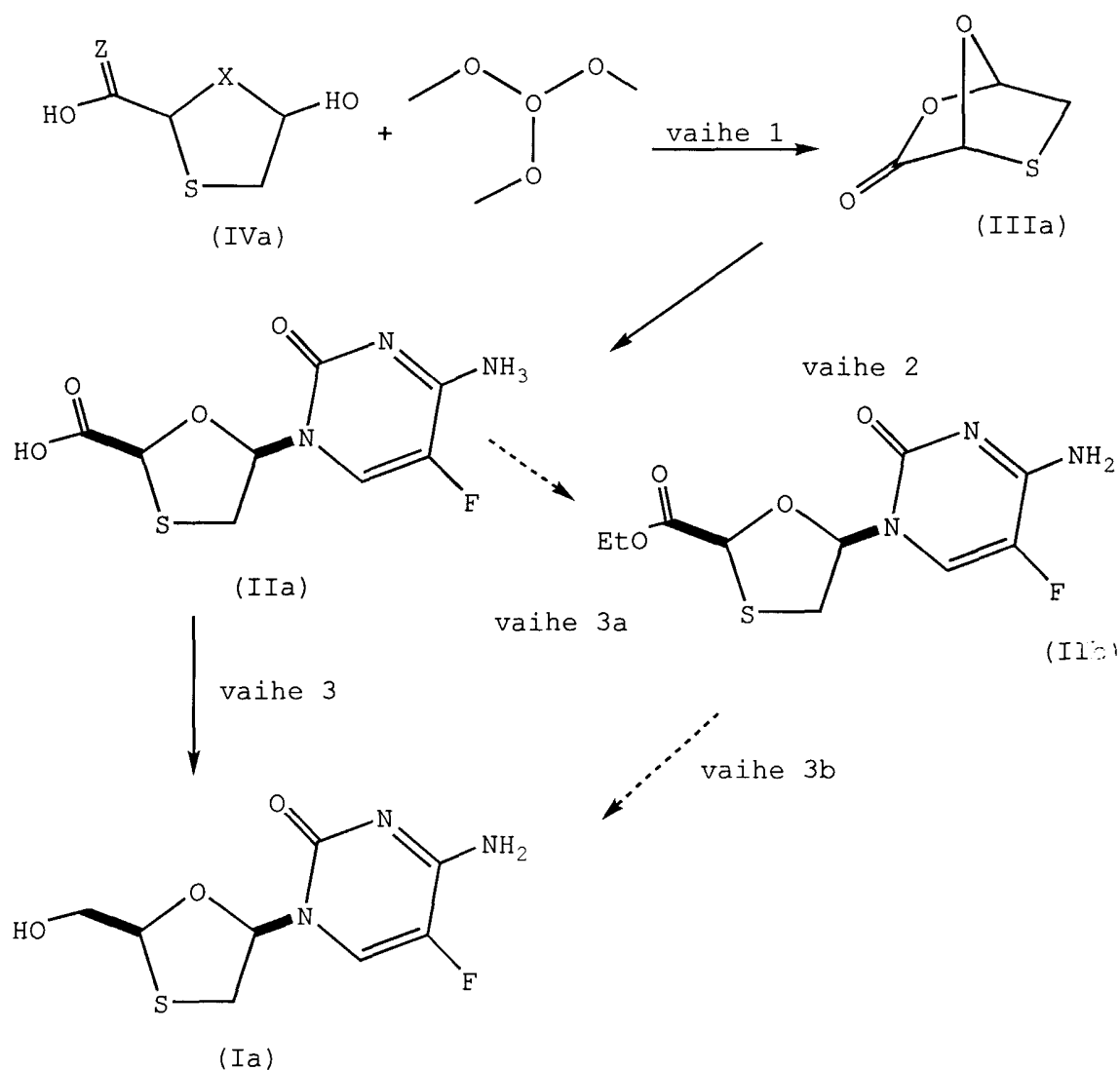
Kaavan (II) esittämä nukleosidianalogin cis-2-karboksyyli- tai tiokarboksyylihappo voidaan pelkistää asianmukaista pelkistintä käyttäen sopivassa liuoksessa, jolloin
15 saadaan kaavan (I) esittämä lopullinen yhdiste. Tämän viimeisen pelkistysvaiheen saantoa voidaan parantaa valinnaisesti muuntamalla ensin kaavan (II) esittämä yhdiste esteriksi, esim. etyyliesteriksi, jotain alalla tunnettua menetelmää käyttäen, minkä jälkeen suoritetaan pelkistys sopivalla reagenssilla edellä esitetyn selostuksen mukaisesti.

20 Edullisia pelkistimiä ovat natriumboorihydridi, litiumtrietyyliboorihydridi, litiumalumiinihydridi, boraani ja boraanimetyylisulfidin ja trimetyyliboraatin seos.

Edulliset liuottimet käsittävät vähintään yhden liuottimen, joka on toisista riippumatta metanoli, etanoli, isopropanoli, tetrahydrofuraani, eetteri tai dikloorimetaani.

25 Kaavio 1a kuvaa kaaviossa 1 esitetyn menetelmän soveltamista cis-2-hydroksimetyyli-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaanin raseemisen seoksen synteesiin. Vaikka tätä menetelmää kuvataan tiettyjä reagensseja ja lähtöaineita siinä käytettäessä, alan ammattimies antaa arvoa sille, että sopivia vastaavia reagensseja ja lähtöaineita voidaan käyttää vastaavien yhdisteiden valmistamiseen.

Kaavio 1a



Kaaviossa 1a kuvatut eri vaiheet voidaan selittää lyhyesti seuraavalla tavalla:

Vaihe 1

- 5 Kaavan (IVa) esittämä trans-5-hydroksi-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappo saadaan aikaan millä tahansa alan tunnetulla menetelmällä. Trans-5-hydroksi-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappo (IVa) saatetaan reagoimaan palautusjäähdytysolosuhteissa trimetyyliortoformiaatin kanssa, jolloin saadaan uusi kaksirenkainen välituote (IIIa) 2,7-dioksa-3-okso-5-tia-kaksirengas[2.2.1]heptaani.

Vaihe 2

Kaavan (IIIa) esittämä uusi kaksirenkainen välituote 2,7-dioksa-3-okso-5-tia-kaksi-
rengas[2.2.1]heptaani saatetaan reagoimaan 5-fluorosytosiinin kanssa, joka on ai-
kaisemmin silyloitu Lewisin hapolla, esim. heksametyylidisilatsaanilla, tai joka on
5 silyloitu in situ Lewisin hapolla, esim. TMSOTf:llä, sopivassa liuoksessa, esim. 2,6-
lutidiinia sisältävässä dikloorimetaanissa. Siihen lisätään sitten Lewisin happoa,
edullisesti TMSI:tä tai TMSOTf:ää, jolloin saadaan kaavan (IIa) esittämä nukleo-
sidianalogi cis-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksa-tiolaani-2-karboksylihappo
erittäin diastereoselektiivisellä tavalla ja korkean cis:trans-suhteen omaavana.

10 **Vaihe 3a**

Kaavan (IIa) esittämä cis-nukleosidianalogi cis-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-ok-
satiolaani-2-karboksylihappo käsitellään sitten asianmukaisella muunnosaineella,
esim. CsF:n ja jodilla substituoidun etaanin seoksella, sopivassa liuottimessa, esim.
N,N-dimetyyliformamidissa (DMF), jolloin saadaan kaavan (IIb) esittämä esteri cis-
15 etyyli-5-(5'-fluoro-sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylaatti.

Edullinen muunnosaine on CsF:n ja jodilla substituoidun etaanin seos.

Edullinen liuotin on dimetyyliformamidi.

Vaihe 3b

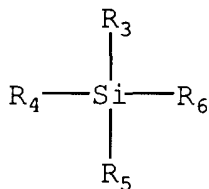
Kaavan (IIIb) esittämä cis-nukleosidianalogin etyyliesteri cis-etyyli-5-(5'-fluoro-sy-
20 tosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylaatti pelkistetään sitten asianmukaisella
pelkistimellä, esim. natriumboorihydridillä, asianmukaisessa liuottimessa, esim. eta-
nolissa, jolloin saadaan kaavan (Ia) esittämä lopullinen yhdiste cis-2-hydroksi-me-
tyyli-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani.

Keksinnössä käytetyllä menetelmällä syntetisoituja kaavan (I) esittämiä nukleosidi-
25 analogeja ovat edullisesti 1,3-oksatiolaani, 1,3-dioksolaanit, 1,3-ditiolaanit ja 2',3'-
dideoksianalogit, jotka on modifioitu jollakin seuraavista tavoista tai niiden yhdis-
telmillä: emäksen muunnelmät, esim. substituentin (esim. 5-fluorosytosiinin) lisää-
minen tai yhden ryhmän korvaaminen isosteerisellä ryhmällä (esim. 7-deatsa-ade-
niinilla); sokerin muunnelmät, esim. C-2'- ja C-3'-hydroksyyli ryhmien substituoi-
30 minen jollakin substituentilla, mukaan lukien halogeeni, atsido tai vety (esim. 2',3'-di-
deoksinukleosidit); sen kohdan muuttaminen, jossa sokeri on kiinnittynyt emäs-
osaan: esim. N-1-asemaan tavallisesti kiinnittyneet sokerit voidaan kiinnittää pyri-

midiiniosan N-3- tai C-6-asemaan, ja jos kiinnityskohtana on tavallisesti puriiniosan N-9-asema, ne voidaan kiinnittää esim. N-7-asemaan; sekä sokerin emässidoksen konfiguraation (esim. cis- tai trans-konfiguraation) muuttaminen.

Puriini- tai pyrimidiiniemäs on emäs, jota tavataan luonnossa esiintyvissä nukleo-
 5 sideissa. Emäsanalogi on emäs, joka jäljittelee luonnossa esiintyviä emäksiä siinä, että ne ovat rakenteeltaan (atomilajeiltaan ja niiden ryhmitykseltään) luonnossa esiintyvien emäksien kaltaisia, mutta niillä joko on ylimääräisiä luonnossa esiintyvien emäksien ominaisuuksia tai niiltä puuttuu joitakin niistä. Sellaisia ovat analogit, jotka on johdettu korvaamalla CH-osa typpiatomilla (esim. 5-atsapyrimidiineil-
 10 lä, kuten esim. 5-atsasytosiinilla) tai korvaamalla typpi atomi CH-osalla (esim. 7-deatsapuriineilla, kuten esim. 7-deatsa-adeniinilla tai 7-deatsaguaniinilla) tai korvaamalla molemmat (esim. 7-deatsa, 8-atsapuriinit). Tällaisten emästen tai analogien johdannaiset tarkoittavat emäksiä, joissa rengassubstituentit on yhdistetty, poistettu tai modifioitu käyttämällä alalla tunnettuja tavanomaisia substituentteja,
 15 esim. halogeenia, hydroksyyliä, aminoa tai C₁₋₆-alkyyliä. Tällaiset puriini- tai pyrimidiiniemäkset, analogit ja johdannaiset ovat alan ammattilaisen tuntemia ja niitä käsitellään M.J. Robinsin artikkelissa "Chemistry of naturally occurring pyrimidine nucleosides and analogues" , Nucleoside Analogues (toimittajina R.T. Walker et al.), Plenum Press, s. 165-192 (1979) ja artikkelissa, jonka kirjoittajina ovat Nasr et al., Antiviral Res., 14, s. 125-148 (1990).
 20

Lewisin hapolla, jota voidaan käyttää helpottamaan kaavan (III) esittämän välituotteen yhdistämistä aikaisemmin silyloituun (tai in situ silyloituun) puriini- tai pyrimidiiniemäkseen tai sen analogeihin, on seuraava yleiskaava (V):



25

(V)

jossa

R₃, R₄ ja R₅ on valittu toisistaan riippumatta seuraavista aineista: vety, C₁₋₂₀-alkyyli (esim. metyyli, etyyli, t-butyli), joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla (F, Cl, Br, I), C₁₋₂₀-alkoksilla (esim. metoksilla) tai C₆₋₂₀-aryloksilla (esim. fenoksilla);
 30 C₇₋₂₀-aralkyyli (esim. bentsyyli), joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

C_{1-20} -alkyyllilla tai C_{1-20} -alkoksilla (esim. p-metoksibentsyyllillä); C_{6-20} -aryyli (esim. fenyylillä), joka mahdollisesti on substituoitu halogeeneilla, C_{1-20} -alkyyllilla tai C_{1-20} -alkoksilla; trialkyylisilyyli; tai halogeenit (F, Cl, Br, I); ja

- 5 R_6 on valittu seuraavista aineista: halogeeni (F, Cl, Br, I); C_{1-20} -sulfonyalijohdannaiset, jotka mahdollisesti on substituoitu halogeeneilla (esim. trifluorimetaanisulfonyali); C_{1-20} -alkyyliesterit, jotka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla (esim. trifluoriasetaatti); monovalenssiset polyhalogenidit (esim. trijodidi); yleiskaavan (R_3) (R_4) (R_5)Si (jossa R_3 , R_4 ja R_5 ovat edellä olevan määrittelyn mukaisia) esittämät kolmisubstitoidut silyyliryhmät; tyydyttynyt tai tyydyttämätön seleninyyli C_{6-20} -aryyli; substituoitu tai substituoitumaton C_{6-20} -aryylisulfonyali; substituoitu tai substituoitumaton C_{1-20} -alkoksyalkyyli; tai trialkyylisiloksi.

Edullisia R_3 -, R_4 - ja R_5 -ryhmiä ovat toisistaan riippumatta metyyli tai jodi. Edullisin R_3 -, R_4 - and R_5 -ryhmä on metyyli. Edullisia R_6 -ryhmiä ovat jodi, kloori, bromi ja sulfonyalijohdannaiset. Edullisimpia R_6 -ryhmiä ovat jodi tai trifluorimetaanisulfonyali.

- 15 Edullisimmin Lewisin happo on jodotrimetyylisilaani (TMSI), t-butyylidimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonyali (TBMSOTf) tai trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonyali (TMSOTf).

20 Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri tarkoittaa jotain kaavan (I) esittämää farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esteriä tai sellaisen esterin suolaa. Tällainen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, esteri tai sellaisen esterin suola on myös jokin muu yhdiste, joka pystyy sitä potilaalle annettaessa tuottamaan (suoraan tai välillisesti) kaavan (I) esittämän yhdisteen tai sen antiviraalisesti aktiivisen metaboliitin tai tähteen.

- 25 Alan ammattilaiset antavat arvoa sille, että kaavan (I) esittämä yhdiste on modifioitavissa tuottamaan sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdannaisia, sekä emäsoosan R_2 että sokerirenkaan C-2-hydroksimetyylin funktionaalisissa ryhmissä. Kaikkiin tällaisiin funktionaalsiin ryhmiin liittyvä modifikaatio sisältyy tässä keksinnössä käytettyjen menetelmien suojapiiriin. Erityisesti kiinnostavia ovat kuitenkin sellaiset hyväksyttävät johdannaiset (esim. esterit), jotka saadaan sokerirenkaan 2-
30 hydroksimetyyliryhmää modifioimalla.

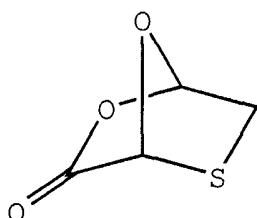
Tässä keksinnössä käytetyllä menetelmällä valmistettuja kaavan (I) esittämiä edullisia estereitä ovat seuraavat: yhdiste, jossa OH on korvattu karboksyylifunktiolla $R_1(CO)O-$, jossa R_1 on vety; suora- tai haaraketjuinen alkyyli (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, t-butyylili, n-butyylili); alkoksyalkyyli (esim. fenoksimetyyli); aryylili (esim.

fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, C_{1-4} -alkyyylillä tai C_{1-4} -alkoksilla); substituoitu dihydropyridinyyli (esim. N-metyylidihydropyridinyyli). $R_1(CO)O$ - voidaan myös korvata sulfonaattiestereillä, esim. alkyyli- tai aralkyyli-sulfonyylillä (esim. metaanisulfonyylillä), sulfaattiestereillä, aminohappoestereillä
5 (esim. L-valyyllillä tai L-isoleusinyylillä) ja mono-, di- tai trifosfaattiestereillä. Tällaisten estereiden piiriin kuuluvat esterit, jotka on johdettu polyfunktionaalisista hapoista, esim. fosforihapoista tai useamman kuin yhden karboksyyli-ryhmän sisältävistä karbonihapoista, esim. sellaisista dikarboksyylihapoista, joita edustaa kaava $HOOC(CH_2)_qCOOH$, jossa q on 0:n ja 10:n välinen kokonaisluku (esim. meripihkahappo).
10

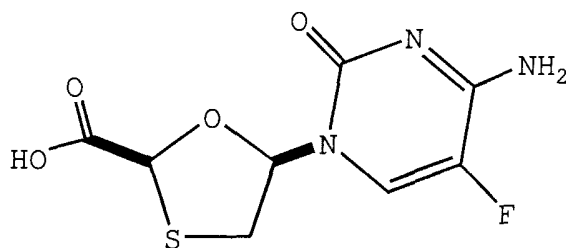
Farmaseuttisesti hyväksyttäviä kaavan (I) esittämien yhdisteiden suoloja ovat suolat, jotka on johdettu farmaseuttisesti hyväksyttävistä epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista ja emäksistä. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi-, perkloori-, fumaari-, maleiini-, fosfori-, glykoli-, maito-, salisyyli-,
15 meripihka-, p-tolueenisulfonyli-, viini-, etikka-, sitruuna-, metaanisulfonyli-, muurahaishais-, bentsoe-, maloni-, naftaleeni-2-sulfonyli- ja bentseenisulfonihappo. Muutkin hapot, kuten oksaalihappo, joskaan ne eivät sinänsä ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla käyttökelpoisia sellaisten suolojen valmistamisessa, jotka sopivat käytettäväksi välituotteina keksinnön yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja tuottaessa.
20

Asianmukaisista emäksistä johdettuja suoloja ovat alkalimetalli- (esim. natrium-), maa-alkalimetalli- (esim. magnesium-), ammonium- ja $N(R')_4$ (jossa R' on C_{1-4} -alkyyli) -suolat.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä siten kuin sitä voidaan soveltaa käytäntöön, mutta niitä ei sellaisenaan pidä tulkita tässä keksinnössä käytetyn menetelmän koko suojapiirille asetetuksi rajoitukseksi.
25

ESIMERKIT**Esimerkki 1****2,7-dioksa-3-okso-5-tia-kaksirengas[2.2.1]heptaani**

- 5 Trans-5-hydroksi-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihapon (200 mg, 1,33 mmol) ja trimetyyliortoformiaatin (15 ml) liuosta lämmitettiin 2 tunnin ajan grafiittihauteessa 120°C:ssa. Liuottimen poistamisen jälkeen puhdistettiin raaka reaktioseos silika-
- 10 geelikromatografian avulla käyttäen eluentina etyyliasetaatti:heksaaneja (1:4), jolloin saatiin 64 mg (35 %) haluttua tuotetta; ¹H NMR (DMSO): δ 3,33 (dd, 1H, J=11,2 Hz), 3,42 (d, 1H, J=11 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J=2 Hz); ¹³C NMR (DMSO): δ 38,0, 75,4, 101,9, 167,1.

Esimerkki 2**cis-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappo**

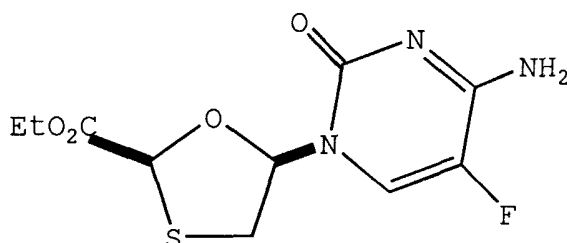
- 15 TMSOTf-happoa (0,164 ml, 0,844 mmol) ja 2,6-lutidiinia (0,098 ml, 0,844 mmol) lisättiin 5-fluorosytosiiniin (54,4 mg, 0,422 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml) huoneenlämpöisessä argonilmakehässä. Seos selkeni välittömästi. 2,7-dioksa-3-okso-5-tia-
- 20 kaksirengas[2.2.1]heptaanin liuosta (esimerkki 1) (56 mg, 0,422 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml) lisättiin siihen, ja sen jälkeen lisättiin TMSI-happoa (0,06 ml, 0,422 mmol). Keltaista liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. 2,6-lutidiinia (0,05 ml, 0,422 mmol) lisättiin jälleen, minkä jälkeen lisättiin metanolia (0,034 ml, 0,844 mmol). Kun seosta oli sekoitettu 5 minuutin ajan, se tiivistettiin ja sakka jauhennettiin eetteri/dikloorimetaanilla, jolloin saatiin cis- ja trans-yhdistelmä-
- mätuotteiden seos suhteessa 10:1 (99,7 mg, 90,6 %:n saanto). Tämä seos jauhennet-

tiin edelleen metanolin avulla huoneenlämpötilassa, jolloin saatiin melkein puhdas cis-tuote (78 mg, 72,7 %:n saanto).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,20 (1H, dd, $J=2,9, 9,3$), 3,53 (1H, dd, $J=2,5, 9,3$); 5,61 (1H, s); 6,25 (m); 7,69 (1H, bs); 7,90 (1H, bs); 8,28 (1H, d, 7,21). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 36,07, 78,38, 89,46, 125,76 (d, $J=32,8$), 136,29 (d, $J=284,9$), 153,28, 157,93 (d, $J=18,0$), 171,29.

Esimerkki 3

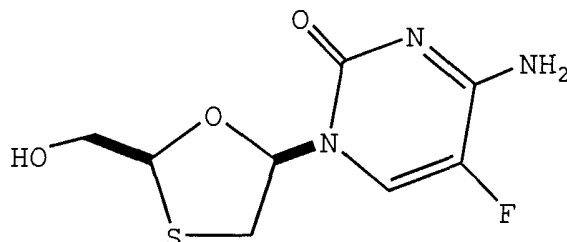
cis-etyyli-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksylaatti



10 cis-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappoa (esimerkki 2) (10 mg, 0,0383 mmol) DMF-liuotimessa (0,5 ml) käsiteltiin CsF :llä (8,7 mg, 0,057 mmol) ja jodilla substituoidulla etaanilla (5 μl , 0,57 mmol). Liuosta sekoi-
tettiin huoneenlämpötilassa yhden yön ajan, ja DMF poistettiin. Sakkaa käsiteltiin
15 etyyliasetaatti-dikloorimetaanilla (1:1, 8 ml) ja suodatettiin. Suodos tiivistettiin ja
sakka huuhdottiin eetterillä muutaman kerran, jolloin tuote saatiin valkoisena kiin-
teänä aineena (8 mg, 72 %:n saanto). ^1H NMR (CD_3OD): δ 1,13 (3H, t), 3,01 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 5,43 (1H, s), 6,16 (1H, m), 8,30 (1H, d).

Esimerkki 4

cis-2-hydroksimetyyli-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani (BCH-330)



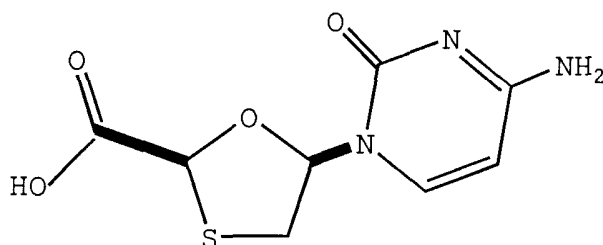
20

cis-etyyli-5-(5'-fluorosytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylaattia (esimerkki 3) (5,5 mg, 0,019 mmol) etanolissa (0,5 ml) käsiteltiin natriumboorihydridillä (2 mg, 0,057 mmol) 0 °C:ssa. Lähtöaine ei liennut täysin. Kahden tunnin huoneen-

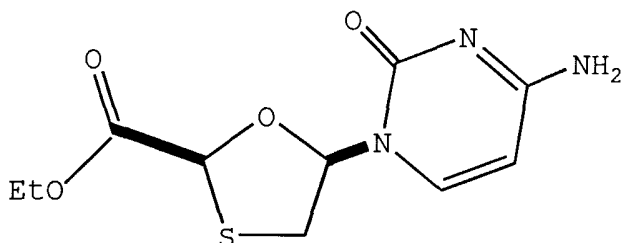
lämpötilassa sekoittamisen jälkeen lisättiin metanolia (0,2 ml) ja sekoittamista jatkettiin vielä 1,5 tunnin ajan. Liuottimet poistettiin ja seos alistettiin silikageelikromatografiaan, jossa käytettiin metanoli/etyyliasettaattia eluenteina, jolloin saatiin puhtas tuote valkoisena kiinteänä aineena (4,2 mg, 89 %:n saanto). ¹H NMR (CD₃OD): δ 2,97 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 5,07 (1H, t), 6,03 (1H, m), 8,15 (1H, dd).

Esimerkki 5

cis-5-(sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksylihappo



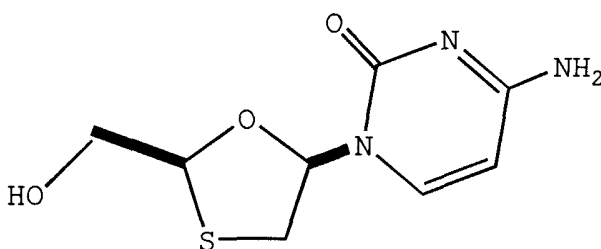
10 TBDMSOTf-happoa (0,32 ml, 1,4 mmol) lisättiin sytosiiniin (70,3 mg, 0,63 mmol) ja 2,6-lutidiiniin (0,162 ml, 1,4 mmol) suspensioon vedettömässä dikloorimetaanissa (1 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuutin ajan, jolloin suspensio selkeytyi. 2,7-dioksa-3-okso-5-tia-kaksirengas[2.2.1]heptaaniin (esimerkki 1) (74 mg, 0,56 mmol) dikloorimetaaniliuos (1 ml) lisättiin sytosiiniliuokseen, minkä
 15 jälkeen lisättiin TMSI-happoa (0,086 ml, 0,61 mmol). Tuloksena olevaa kirkasta keltaista liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan ja jäädytettiin metanolilla. Useimmat liuottimet poistettiin tyhjiössä. Kumimainen aines jauhennettiin etyyliasettiin ja dikloorimetaanin avulla, ja tulokseksi saatiin valkoinen kiinteä aine, joka huuhdottiin perusteellisesti etyyliasetatilla ja dikloorimetaanilla, jolloin
 20 saatiin 114 mg tuotetta (saanto 83,2 %) (cis/trans- suhde 27:1). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,12 (dd, 1H, J=6 ja 12 Hz), 3,51 (dd, 1H, J=5 ja 12 Hz), 5,58 (s, 1H), 5,79 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,27-6,31 (m, 1H), 7,27-7,41 (bd, 2H), 8,02 (d, 1H, J=7,5 Hz). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 36,1, 78,3, 89,2, 94,5, 141,6, 154,6, 165,7, 171,1.

Esimerkki 6**cis-etyyli-5-(sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksylaatti**

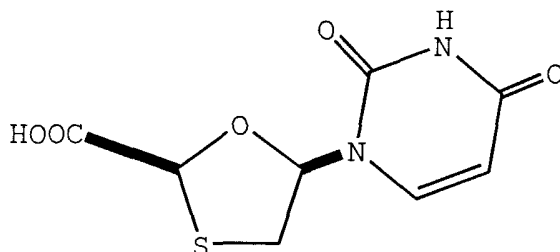
- Jodilla substituoitua etaania (0,02 ml, 0,25 mmol) lisättiin cis-5-(sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihapon (esimerkki 5) (38 mg, 0,16 mmol) ja vedettömän CsF:n (36 mg, 0,24 mmol) suspensioon DMF-liuottimessa (1 ml) huoneenlämpötilassa. Syntyneitä kirkasta liuosta sekoitettiin 18 tunnin ajan. DMF poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka alistettiin pylväskromatografiaan (etyyliasettaatti:heksaanit:metanoli suhteessa 2:2:1), ja tuloksena saatiin 31 mg (72 %:n saanto) tuotetta valkoisina rakeina. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,3 (t, 3H, J=7,1 Hz), 3,12 (dd, 1H, J=6,7 ja 12 Hz), 3,52 (dd, 1H, J=5,1 ja 12 Hz), 4,21 (q, 2H, 7,1 Hz), 5,7 (s, 1H), 5,79 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,34 (dd, 1H, J=5,1 ja 12 Hz), 7,28-7,32 (bd, 1H), 7,95 (d, 1H, J=7,5 Hz).

Esimerkki 7

- 15 **cis-2-hydroksimetyyli-5-(sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani (BCH-189)**



- Natriumboorihydriä (6 mg, 0,16 mmol) lisättiin cis-etyyli-5-(sytosin-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylaatin (esimerkki 6) (15 mg, 0,055 mmol) suspensioon metanolin (1 ml) ja dikloorimetaanin (1 ml) seoksessa huoneenlämpötilassa. Syntyneitä liuosta sekoitettiin 2 tunnin ajan ja liuottimet poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka laskettiin lyhytreittisen kvartsipylvään läpi (etyyliasettaatti/heksaanit/metanoli), ja tuloksena saatiin 12,5 mg (100 %:n saanto) tuotetta. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,99 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,71 (m, 2H), 5,14 (t, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,18 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 36,22, 62,79, 85,75, 86,47, 93,86, 140,91, 154,63, 165,59.

Esimerkki 8**cis-5-(urasil-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappo**

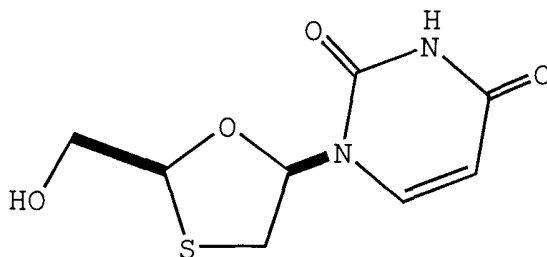
TMSI:tä (65 μ l, 0,454 mmol) lisättiin 2,7 dioksa-3-okso-5-tia-kaksirengas-

5 [2.2.1]heptaanin (esimerkki 1) (60 mg, 0,454 mmol) ja bis-trimetyylisilyyliurasiilin (140 mg, 0,545 mmol) liuokseen vedettömässä dikloorimetaanissa huoneenlämpötilassa argonilmakehässä. Syntynyttä liuosta sekoitettiin 20 tunnin ajan. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä tyydyttyneen natriumtiosulfaatin ja natriumbikarbonaatin seosta suhteessa 1:1, minkä jälkeen seos laimennettiin dikloorimetaanilla. Seosta

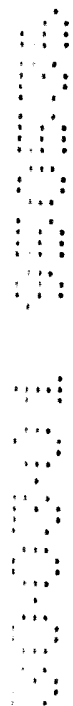
10 sekoitettiin 10 minuutin ajan, jolloin saatiin valkoinen suspensio. Valkoinen kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja sen jälkeen se kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 21 mg valkoista jauhetta. ^1H NMR-analyysillä todettiin halutun tuotteen ja urasiilin seos suhteessa 6:1. Suodoksen vesipitoinen osa hapotettiin 1 M HCl:lla pH:hon 4 ja sen jälkeen se tyydytettiin natriumkloridilla. Tämä liuos uutettiin tetrahydrofuraani-

15 aineilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 73 mg valkoista kiinteää ainetta. ^1H NMR-analyysillä todettiin halutun tuotteen ja urasiilin seos suhteessa 5:2; ^1H NMR-analyysin perusteella oli kokonaissaanto 64 % ja isomeerisen puhtauden arvioitiin olevan ≥ 95 % cis-isomeeri. ^1H NMR (DMSO d_6): δ 2,26, (dd, 1H, $J=4,9, 12,3$ Hz), 3,49 (dd, 1H, $J=5,2, 12,4$ Hz), 5,57 (s, 1H), 5,71 (dd, 1H, $J=2,2, 8,0$ Hz); [tämä merkki supistui dupletiksi D_2O :lla käsiteltäessä ($J=8,2$ Hz)], 6,29 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 11,41 (bs, 1H, vaihdettu D_2O :lla).

20

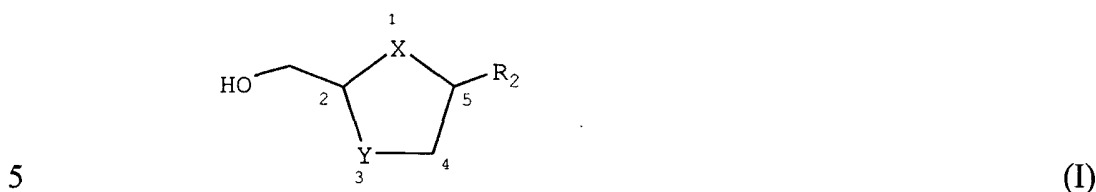
Esimerkki 9**cis-2-hydroksimetyyli-5-(urasil-1'-yyli)-1,3 oksatiolaani**

Boraani-metyylisulfidia lisätään cis-5-(urasil-1'-yyli)-1,3-oksatiolaani-2-karboksyylihappoon ja trimetyyliboraattiin tetrahydrofuraanissa. Pelkistys suoritetaan huoneenlämpötilassa. Lopputuote eristetään siten kuin sen ovat esittäneet J. L. Kraus ja G. Attardo, Synthesis, 1991, s. 1046.



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä pääasiallisesti cis-nukleosidianalogin tai -johdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava (I), tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai esteerien valmistamiseksi:



jossa

X on S tai O;

Y on S, CH₂, O tai CH(R), jossa R on atsido tai halogeeni;

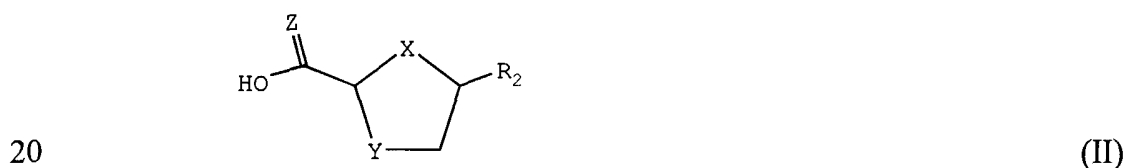
ja

10 R₂ on puriini- tai pyrimidiiniemäs tai sen analogi tai johdannainen, tunnettu siitä, että menetelmä käsittää

vaiheen 2): liitetään haluttu aikaisemmin silyloitu tai in situ silyloitu puriini- tai pyrimidiiniemäs (R₂) tai sen analogi tai johdannainen kaavan (III) esittämään uuteen kaksirenkaiseen välituotteeseen:



jossa X ja Y ovat edellä olevan määrittelyn mukaisia ja Z on S tai O; mainittu liittäminen toteutetaan käyttämällä asianmukaista Lewisin happoa sopivassa liuotuksessa (a), jolloin saadaan kaavan (II) esittämä 2-karboksyyli- tai tiokarboksyylihapon nukleosidivälituote:

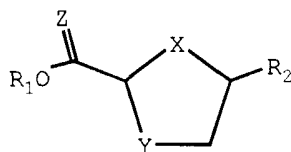


jossa X, Y, Z ja R₂ ovat edellä olevan määrittelyn mukaisia,

ja vaiheen 3):

kaavan (II) esittämä yhdiste saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa sopivassa liuottimessa (b), jolloin saadaan kaavan (I) esittämä yhdiste tai

- 5 kaavan (II) esittämä yhdiste muunnetaan ensin alkyylesteriksi käyttämällä asianmukaista muuntamisreagenssia sopivassa liuottimessa (c), jolloin saadaan kaavan (IIb) esittämä yhdiste:



(IIb)

- 10 jossa X, Y, Z ja R₂ ovat jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaisia ja R₁ on C₁₋₆-alkyyli; ja mainittu kaavan (IIb) esittämä yhdiste saatetaan sitten reagoimaan pelkistimen kanssa sopivassa liuottimessa (b), jolloin saadaan kaavan (I) esittämä yhdiste.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R₂ on pyrimidiinimäs tai sen analogi tai johdannainen.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R₂ on fluoro-
15 sytosiini, sytosiini tai urasiili.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

X on O,
Y on S ja
Z on O.

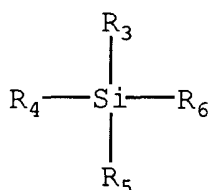
- 20 5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

X on O,
Y on S ja
Z on O.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että

- 25 X on O,
Y on S ja
Z on O.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sopiva liuotin (a) käsittää vähintään yhden halogenoidun orgaanisen liuottimen.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sopiva liuotin (a) on dikloorimetaani.
- 5 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että Lewisin happo on kaavan (V) määrittelemä:



(V)

jossa:

- 10 R_3 , R_4 ja R_5 on toisista riippumatta vety, C_{1-20} -alkyyli (esim. metyyli, etyyli, t-butyyli), joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla (F, Cl, Br, I), C_{1-20} -alkoksilla (esim. metoksilla) tai C_{6-20} -aryloksilla (esim. fenoksilla); C_{7-20} -aralkyyli (esim. bent-syyli), joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, C_{1-20} -alkyyllilla tai C_{1-20} -alkoksilla (esim. p-metoksibentsyyli); C_{6-20} -aryyli (esim. fenyylili), joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, C_{1-20} -alkyyllilla tai C_{1-20} -alkoksilla; trialkyylisilyyli; tai
- 15 halogeeni (F, Cl, Br, I); ja

R_6 on halogeeni (F, Cl, Br, I); C_{1-20} -sulfonyyliesteri, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla (esim. trifluorimetaanisulfonyyli); C_{1-20} -alkyyliesteri, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla (esim. trifluoriasetaatti); monovalenssinen polyhalogenidi (esim. trijodidi); yleiskaavan $(R_3)(R_4)(R_5)Si$ (jossa R_3 , R_4 ja R_5 ovat edellä olevan määrittelyn mukaisia) esittämä kolmisubstituoitu silyyliryhmä; tyydyttynyt tai tyydyttämätön seleninyyli- C_{6-20} -aryyli; substituoitu tai substituoinaton C_{6-20} -aryylisulfonyyli; substituoitu tai substituoinaton C_{1-20} -alkoksialkyyli; tai trialkyy-lisiloksi.

20

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että Lewisin happo on jodotrimetyylisilaani (TMSI), t-butyyli-dimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonyyli (TBMSOTf) tai trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonyyli (TMSOTf).
- 25

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R_2 on silyloitu käyttämällä asianmukaista silylointiainetta, joka on 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaani tai trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonyyli tai se on si-

lyloitu in situ käyttämällä silylointiainetta, joka on trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti tai t-butyylidimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatti (TBMSOTf).

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sopiva liuotin (b) käsittää vähintään yhden liuottimen toisista riippumatta: metanoli, etanoli, isopropanoli, dikloorimetaani, tetrahydrofuraani tai eetteri.

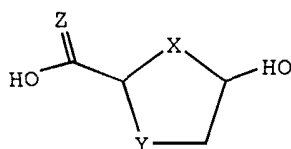
13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pelkistin on natriumboorihydridi, litiumtrietyyliboorihydridi, litiumalumiinihydridi, boraani tai boraanimetyylisulfidin ja trimetyyliboraatin seos.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sopiva liuotin (c) on dimetyyliformamidi.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että muuntamisreagenssi on CsF:n ja jodilla substituoidun etaanin seos.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kaavan (III) esittämä uusi välituote saadaan vaiheen 1) avulla:

15 saatetaan kaavan (IV) esittämä yhdiste



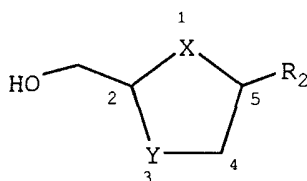
(IV)

reagoimaan heikon vedenpoistoaineen kanssa.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sopiva heikko vedenpoistoaine on trimetyyliortoformiaatti.

20 Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en huvudsakligen cis-nukleosidanalog eller -derivat med formeln (I), eller farmaceutiskt acceptabla salter eller estrar därav:



(I)

vari

X är S eller O;

Y är S, CH₂, O eller CH(R), vari R är azido eller halogen;

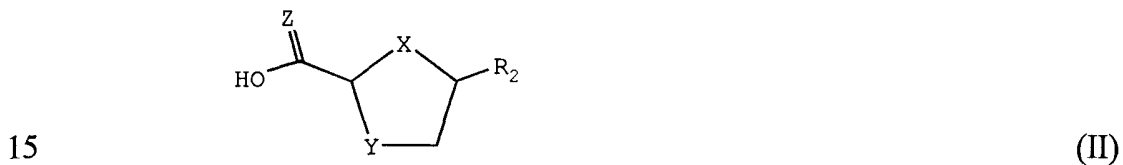
och

- 5 R₂ är en purin- eller pyrimidinbas eller en analog eller ett derivat därav, **kännetecknat** av att förfarandet omfattar

steg 2): koppling av en önskad tidigare silylerad eller in situ silylerad purin- eller pyrimidinbas (R₂) eller en analog eller ett derivat därav med en ny bicyklisk mellanprodukt med formeln (III):



vari X och Y har ovan angiven betydelse och Z är S eller O; varvid nämnda koppling utförs med användning av en lämplig Lewis-syra i ett lämpligt lösningsmedel (a), för erhållande av en 2-karboxyl- eller tiokarboxylsyranukleosidmellanprodukt med formeln (II):

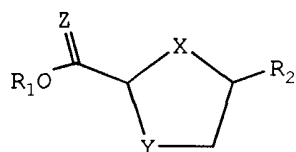


vari X, Y, Z och R₂ har ovan angivna betydelser,

och steg 3):

omsättning av en förening med formeln (II) med ett reduktionsmedel i ett lämpligt lösningsmedel (b), för erhållande av en förening med formeln (I), eller

- 20 en förening med formeln (II) överförs först till en alkylester med användning av ett lämpligt överföringsreagens i ett lämpligt lösningsmedel (c), för erhållande av en förening med formeln (IIb):



(IIb)

5 vari X, Y, Z och R₂ är såsom definierade i något av patentkraven 1-8 och R₁ är C₁₋₆-alkyl; och nämnda förening med formeln (IIb) omsättes sedan med ett reduktionsmedel i ett lämpligt lösningsmedel (b), för erhållande av en förening med formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att R₂ är en pyrimidinbas eller en analog eller ett derivat därav.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att R₂ är fluorocytosin, cytosin eller uracil.

10 4. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att

X är O,

Y är S och

Z är O.

5. Förfarande enligt patentkrav 2, **kännetecknat** av att

15 X är O,

Y är S och

Z är O.

6. Förfarande enligt patentkrav 3, **kännetecknat** av att

X är O,

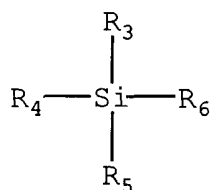
20 Y är S och

Z är O.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att det lämpliga lösningsmedlet (a) omfattar minst ett halogenerat organiskt lösningsmedel.

8. Förfarande enligt patentkrav 7, **kännetecknat** av att det lämpliga lösningsmedlet (a) är diklormetan.
25

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, **kännetecknat** av att Lewis-syran är definierad medelst formeln (V):



(V)

vari:

5 R_3 , R_4 och R_5 är oberoende av varandra väte, C_{1-20} -alkyl (t.ex. metyl, etyl, t-butyl), möjligen substituerad med halogen (F, Cl, Br, I), C_{1-20} -alkoxi (t.ex. metoxi) eller C_{6-20} -aryloxi (t.ex. fenoxi); C_{7-20} -aralkyl (t.ex. bensyl), möjligen substituerad med halogen, C_{1-20} -alkyl eller C_{1-20} -alkoxi (t.ex. p-metoxibensyl); C_{6-20} -aryl (t.ex. fenyl), möjligen substituerad med halogen, C_{1-20} -alkyl eller C_{1-20} -alkoxi; trialkylsilyl; eller halogen (F, Cl, Br, I); och

10 R_6 är halogen (F, Cl, Br, I); C_{1-20} -sulfonatester, möjligen substituerad med halogen (t.ex. trifluormetansulfonat); C_{1-20} -alkylester, möjligen substituerad med halogen (t.ex. trifluorasetat); monovalent polyhalogenid (t.ex. trijodid); trisubstituerad silylgrupp med den allmänna formeln $(\text{R}_3)(\text{R}_4)(\text{R}_5)\text{Si}$ (vari R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelser); mättad eller omättad seleninyl- C_{6-20} -aryl; substituerad eller osubstituerad C_{6-20} -arylsulfenyl; substituerad eller osubstituerad C_{1-20} -alkoxialkyl; eller trialkylsiloxi.

10. Förfarande enligt patentkrav 9, **kännetecknat** av att Lewis-syran är jodotrimetylsilan (TMSI), t-butyl-dimetylsilyltrifluormetansulfonat (TBMSOTf) eller trimetylsilyltrifluormetansulfonat (TMSOTf).

20 11. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, **kännetecknat** av att basen R_2 är silylerad med användning av ett lämpligt silyleringsmedel, som är 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan eller trimetylsilyltrifluormetansulfonat eller den är silylerad in situ med användning av ett silyleringsmedel, som är trimetylsilyltrifluormetansulfonat eller t-butyl-dimetylsilyltrifluormetansulfonat (TBMSOTf).

25 12. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att det lämpliga lösningsmedlet (b) omfattar minst ett lösningsmedel oberoende av varandra: metanol, etanol, isopropanol, diklormetan, tetrahydrofuran eller eter.

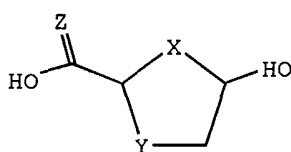
13. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att reduktionsmedlet är natriumborohydrid, litiumtrietylborohydrid, litiumaluminiumhydrid, boran eller en blandning av boran-metylsulfid och trimetylborat.

14. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att det lämpliga lösningsmedlet (c) är dimetylformamid.

15. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att överföringsreagenset är en blandning av CsF och jodoetan.

5 16. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, **kännetecknat** av att den nya mellanprodukten med formeln (III) erhålls medelst steg 1):

omsättning av en förening med formeln (IV)



(IV)

med ett mildt dehydreringsmedel.

10 17. Förfarande enligt patentkrav 16, **kännetecknat** av att det milda dehydreringsmedlet är trimetylortoformiat.