(19) **RU** (11) **2 158 736** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 D 327/04, 411/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **96122244/04, 21.04.1995**

(24) Дата начала действия патента: **21.04.1995**

(30) Приоритет: **23.04.1994 GB 9408091.8**
23.04.1994 GB 9408103.1
23.04.1994 GB 9408112.2

(46) Дата публикации: **10.11.2000**

(56) Ссылки: **WO 9117159, A, 14.11.1991. EP 0515157, A, 25.11.1992. Тринус Ф.П. Фармако-терапевтический справочник. - Киев, Здоровья, 1989, с.266.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **23.11.1996**

(86) Заявка PCT:
EP 95/01503 (21.04.1995)

(87) Публикация PCT:
WO 95/29174 (02.11.1995)

(98) Адрес для переписки:
193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ", Поликарпову А.В.

(71) Заявитель:
ГЛАКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель: **ГУДЙИР Майкл Дейвид (GB), ДУАЙЕР П. Оуэн (GB), ХИЛЛ Мэлколм Лейтхед (GB), УАЙТХЕД Эндрю Джонатан (GB), ХОРНБИ Рой (GB), ХЭЛЛЕТТ Питер (GB)**

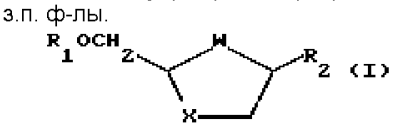
(73) Патентообладатель:
ГЛАКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

RU 2158736 C2

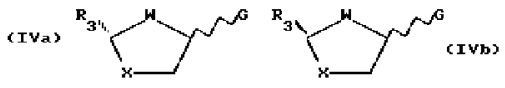
(54) СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ, СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ВЫХОДА ТРАНС-ИЗОМЕРОВ, САЛИЦИЛАТЫ СОЕДИНЕНИЙ

(57)

Изобретение относится к диастереоселективному процессу получения оптически активных аналогов цис-нуклеозидов и их производных. Описывается стереоселективный способ получения соединений общей формулы I, где W представляет собой O; X представляет собой S; R_1 представляет собой водород или ацил, R_2 представляет собой пиримидиновое основание либо его аналог, включающий в себя стадию взаимодействия предварительно силилированного пиримидинового основания либо его аналога с промежуточным реагентом общей формулы IVa или IVb, где R_3 представляет собой замещенный карбонил или карбонильное производное, а G является отщепляемой группой. Взаимодействие с пиримидиновым основанием либо его аналогом проводят без добавления кислоты Льюиса в качестве катализатора, а отщепляемой группой G является галогено, циано или R^9SO_2-группа, где R^9 представляет собой алкил, возможно замещенный одной или более чем одной группой галогено, или возможно замещенный фенил, с последующим, при необходимости, дополнительным восстановлением R_3 до группы R_1CH_2. Описываются также способы повышения выхода транс-изомеров, салицилаты соединений. Технический результат - упрощение процесса. 5 с. и 16 з.п. ф-лы.



(I)



(IVa) (IVb)

RU 2158736 C2

(19) **RU** (11) **2 158 736** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 D 327/04, 411/04**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96122244/04, 21.04.1995

(24) Effective date for property rights: 21.04.1995

(30) Priority: 23.04.1994 GB 9408091.8
23.04.1994 GB 9408103.1
23.04.1994 GB 9408112.2

(46) Date of publication: 10.11.2000

(85) Commencement of national phase: 23.11.1996

(86) PCT application:
EP 95/01503 (21.04.1995)

(87) PCT publication:
WO 95/29174 (02.11.1995)

(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,
"NEVINPAT", Polikarpovu A.V.

(71) Applicant:
GLAKSO GRUP LIMITED (GB)

(72) Inventor: GUDJIR Majkl Dejvid (GB),
DUAJER P. Ouehn (GB), KhILL Mehlkolm
Lejtkhed (GB), UAJTKhED Ehndrju Dzhonatan
(GB), KhORNBI Roj (GB), KhEhLLETT Piter (GB)

(73) Proprietor:
GLAKSO GRUP LIMITED (GB)

(54) STEREOSELECTIVE METHOD OF PREPARING COMPOUNDS, METHODS OF INCREASING YIELD OF TRANS-ISOMERS, AND SALICYLATES OF COMPOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: chemical industry, more particularly preparation of optically active analogues of cis nucleosides and derivatives thereof. SUBSTANCE: described is stereoselective method of preparing compounds of general formula I:



(I)

wherein W is O; X is S; R_1 is hydrogen or acyl, and R_2 is pyrimidine base, or analogue thereof. Method comprises reacting pre sililylated pyrimidine base or analogue thereof with intermediate reactant of general formula IVa;



(IVa)

or IVb:



(IVb)

wherein R_3 is substituted carbonyl or carbonyl derivative, and G is detachable group. Reaction with pyrimidine base or analogue thereof is carried out without addition of Lewis acid as catalyst, and detachable group is halogen, cyan or R^9SO_2 group wherein R^9 is alkyl substituted optionally by one or more halogen group, or optionally substituted phenyl followed by optional reduction of R_3 to R_1OCH_2. Also described are methods of increasing yield of trans-isomers and salicylates of compounds. EFFECT: simplified process. 21 cl, 1 ex

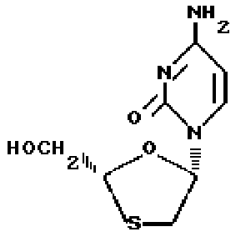
RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

Изобретение относится к диастереоселективному процессу получения оптически активных аналогов цис-нуклеозидов и их производных

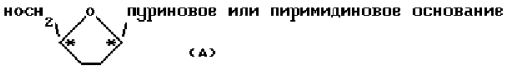
Нуклеозиды и их аналоги и производные принадлежат к важному классу терапевтических средств. Например многие аналоги нуклеозидов проявили антивирусное действие против таких ретровирусов, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (ВГБ) и человеческий Т-лимфотропный вирус (ЧТЛВ) (PCT-публикация WO 89/04662 и Европатент 0349242 A2).

В частности 4-Амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-он согласно формуле:



(известный также как 3TC™ или ламивудин) и его фармацевтически приемлемые производные, предложенные в Международной заявке PCT/GB91/00706, публикация WO91/17159, был описан как обладающий антивирусным действием, в частности против таких ретровирусов, как вызывающий СПИД ВИЧ (WO91/17159) и ВГБ (Европатент, публикация 0474119).

Большинство нуклеозидов, их аналогов и производных содержат по меньшей мере два хиральных центра (показанных в виде * в формуле (A)) и существуют в форме двух пар оптических изомеров (т.е. два в цис-конфигурации и два в транс-конфигурации). Обычно, однако, только цис-изомеры проявляют полезную биологическую активность. Следовательно общий стереоселективный синтез аналогов цис-нуклеозидов представляет собой важную задачу.

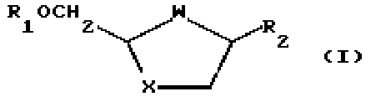


(A)

Однако разную антивирусную активность могут иметь и различные энантиомерные формы какого-либо аналога цис-нуклеозида M.M.Mansuri et al. "Preparation of The Geometric Isomers of DDC, DDA, D4C and D4T as Potential Anti-HIV Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 1(1), pp. 65-68 (1991).

Следовательно общий и экономически приемлемый синтез энантиомеров биологически активных аналогов цис-нуклеозидов является важной задачей.

В публикации Международной заявки WO92/20669 описан диастереоселективный способ получения оптически активных аналогов и производных цис-нуклеозидов формулы (I)



(I)

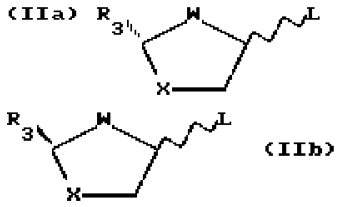
где W-S, S=O, SO_2 или O;

X-S, S=O, SO_2 или O;

R_1 - водород или ацил и

R_2 - желаемое пуриновое или пиримидиновое основание, или их аналог, или производная.

Способ включает реакцию пуринового или пиримидинового основания или их аналога с промежуточным продуктом формулы (IIa) или (IIb).



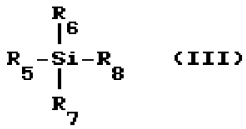
(IIa)

(IIb)

где R_3 - замещенный карбонил или производная карбонила, а

L - отщепляемая группа;

с использованием кислоты Льюиса формулы (III).



(III)

R_5, R_6 и R^7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из: водорода; C_{1-20}-алкила, замещенного по выбору фтором, бромом, хлором, иодом, C_{1-6}-алкоксилом или C_{6-20}- арилоксилом; C_{7-20} аралкила, замещенного по выбору галогеном, C_{1-20}-алкилом или C_{1-20}-алкоксилом; C_{6-20} арила, замещенного по выбору фтором, бромом, хлором, иодом, C_{1-20} алкилом или C_{1-20}-алкоксилом; триалкилсилила; фтора; брома; хлора и иода;

R_8 выбран из группы, состоящей из фтора; брома; хлора; иода; C_{1-20}- сульфонатов, замещенных по выбору фтором, бромом, хлором или иодом; C_{1-20}-алкилэфиров, замещенных по выбору фтор-, бром-, хлор- или иод-поливалентными галогенидами; тризамещенных силильных групп общей формулы $(R_5)(R_6)(R_7)Si$, где R_5, R_6 и R_7 определены выше; насыщенного или ненасыщенного C_{6-20}-селеноарила; замещенного или незамещенного C_{6-20}-арилсульфенила; замещенного или незамещенного C_{6-20}-алкоксиалкила и триалкилсилоксила.

Способ согласно WO92/20669 позволяет вести управляемый стереосинтез рацемического аналога цис-нуклеозида из эквимолярной смеси реагентов (IIa) и (IIb) и из данного энантиомера желаемого аналога цис-нуклеозида с высокой оптической чистотой, если исходные материалы - оптически чистые (IIa) или (IIb). Однако способ согласно WO92/20669 предусматривает использование кислоты Льюиса формулы (III).

Применение таких кислот имеет ряд недостатков. В частности они представляют собой нестабильные (и потому опасные) соединения с высокой реакционной способностью. Кроме того, они дороги и довольно токсичны. Эти недостатки особенно ощутимы при промышленном производстве аналогов нуклеозидов.

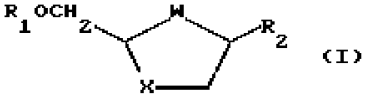
Мы установили, что при разумном выборе отщепляемой группы L в промежуточных соединениях (IIa) и (IIb) реакция с

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

пуриновым или пиримидиновым основанием или их аналогом может быть успешно проведена без добавления кислоты Льюиса в качестве катализатора и, в частности, без добавления кислоты Льюиса формулы (III).

Соответственно, согласно изобретению предложен способ стереоселективного синтеза аналогов и производных цис-нуклеозида формулы (I).



(I)

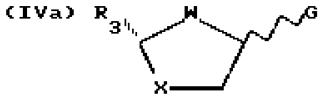
где W-S, S=O, SO_2 или O;

X-S, S=O, SO_2 или O;

R_1 - водород или ацил и

R_2 - желаемое пуриновое или пиримидиновое основание, или их аналог или производное,

который основан на гликозилировании пуринового или пиримидинового основания или их аналога или производного промежуточным реагентом формулы (IVa) или (IVb).



(IVa)

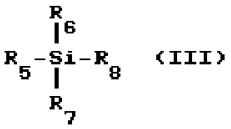


(IVb)

где R_3 - замещенный карбонил или производная карбонила,

G - галогено, циано или R^9SO_2-группа, в которой R^9 - алкил, замещенный по выбору одним или более галогеном или произвольно замещенным фенилом (при этом реакцию гликозилирования проводят без добавления кислоты Льюиса в качестве катализатора).

В предпочтительном воплощении изобретение включает стереоселективный способ получения аналогов и производных цис- нуклеозидов формулы (I), описанный выше, содержащий стадию гликозилирования пуринового или пиримидинового основания или их аналога или производной промежуточным реагентом формул (IVa) или (IVb), как это определено выше, отличающийся тем, что реакцию гликозилирования проводят без добавления кислоты Льюиса формулы (III):



(III)

где R_5 R_6 и R_7 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из: водорода; C_{1-20}-алкила, замещенного по выбору фтором, бромом, хлором, иодом, C_{1-16}-алкоксилом или C_{6-20}-арилоксилом; C_{7-20} аралкила, замещенного по выбору галогеном, C_{1-20}-алкилом или C_{1-20}-алкоксилом; C_{6-20} арила, замещенного по выбору фтором, бромом, хлором, иодом, C_{1-20}-алкилом или C_{1-20}-алкоксилом; триалкилсилила; фтора; брома; хлора и иода;

R_8 выбран из группы, состоящей из фтора; брома; хлора; иода; C_{1-20}-сульфонатов, замещенных по выбору фтором, бромом, хлором или иодом; C_{1-20}-алкилэфиров, замещенных по выбору фтор-, бром-, хлор- или иод-поливалентными галогенидами; тризамещенных силильных групп общей формулы $(R_5)(R_6)(R_7)Si$, где R_5, R_6 и R_7 определены выше; насыщенного или ненасыщенного C_{6-20}-селеноарила; замещенного или езамещенного C_{6-20}-арилсульфенила; замещенного или незамещенного C_{6-20}-алкоксиалкила и триалкилсилоксила.

Специалистам ясно, что при гликозилировании с использованием эквимолярной смеси промежуточных реагентов (IVa) или (IVb будет получена рацемическая смесь аналогов цис-нуклеозидов. Однако предпочтительно гликозилировать, используя оптически чистый реагент формулы (IVa) или (IVb) с получением желаемого аналога цис-нуклеозида высокой оптической чистоты.

Термин нуклеозид обозначает любое соединение, состоящее из связанного с пентозой пуринового или пиримидинового основания.

Термин аналог или производное нуклеозида обозначает соединение, содержащее 1,3-оксатиолан: 1; 3-диоксолан или 1,3-дитиолан, связанные с пуриновым или пиримидиновым основанием или их аналогом, которые могут быть модифицированы любым из нижеследующих приемов или их сочетанием: модификацией основания, например, введением заместителя (в частности, 5-фторцитозина) или замещением какой-либо группы изостерической группой (например, 7-деазааденина); модификацией сахара, такой как замещение гидроксильных групп любым заместителем или изменение места присоединения сахара к основанию (так пиримидиновые основания, обычно присоединяемые к сахару в позиции N-1, могут быть присоединены в позиции N-3 или C-6, а пурины, обычно присоединяемые к N-9, могут быть, например, присоединены к N-7).

"Пуриновое или пиримидиновое основание" означает пуриновое или пиримидиновое основание, находящееся в нуклеозидах естественного происхождения. Его аналог представляет собой основание, подобное таким естественным нуклеозидам по структуре (видам атомов и их расположению), но либо имеющее дополнительные функциональные свойства, либо не обладающее некоторыми из свойств нуклеозидов естественного происхождения. К таким аналогам принадлежат полученные замещением группы CH атомом азота (например, 5-азапиримидины, такие как 5-азацитозин), или наоборот (например, 7-деазапурины, такие как 7-деазааденин, или 7-деазагуанин, или оба (например, 7-деаза-8-азапурины). Под производными таких оснований или аналогов понимают основания, у которых цикл характеризуется либо присоединенными, либо отщепленными заместителями, либо модифицирован известными заместителями, например: галогеном, гидроксилом, амином, C_{1-6}-алкилом. Такие пуриновые или пиримидиновые основания, аналоги и производные хорошо известны специалистам в этой области.

Термином галоген здесь обозначены бром, хлор, фтор, иод.

RU 2158736 C2

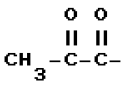
RU 2158736 C2

Термин алкил означает (если он не определен иным образом) линейные, разветвленные или циклические насыщенные углеводородные радикалы или их сочетания. Термин произвольно замещенный фенил означает незамещенный фенил или фенил, замещенный одной или более C_{1-6}-алкил-, нитро-, амино-, галогено- или циано-группами.

R_2 - предпочтительно пиримидиновое основание. Более предпочтительно, когда R_2 - цитозин или 5-фторцитозин.

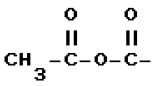
R_3 - карбонил, связанный с водородом, гидроксилом, триалкилсилилом, триалкилсилоксилом, C_{1-30}-алкилом, C_{7-30}-аралкилом, C_{1-30}-алкоксилом, вторичным или третичным C_{1-30}-алкиламином, C_{1-30}-тиоалкилом, C_{6-20}-арилом, C_{2-20}-алкенилом, C_{2-20}-алкинилом; или

R_3 - 1,2-дикарбонил, такой как



произвольно замещенный C_{1-16}-алкилом или C_{6-20}-арилом; или

R_3 - ангидрид, такой как



произвольно замещенный C_{1-6}-алкилом или C_{6-20}-арилом; или

R_3 - азометин, в котором азот связан с водородом, C_{1-10}-алкоксилом или C_{1-20}-диалкиламином, а углерод - с водородом, C_{1-20}-алкилом или C_{1-20}-алкоксилом; или

R_3 - тиокарбонил (C= S), замещенный гидроксилом, C_{1-20}-алкоксилом или C_{1-20}-тиолом.

Предпочтительно, чтобы радикал R_3 был представлен группой -C(=0)OR_4, где R_4 - произвольно замещенный алкил. Предпочтительно, чтобы R_4 было хиральным дополнением.

Термин хиральное дополнение означает асимметричную молекулу, используемую для химического разделения рацемической смеси. Такие хиральные дополнения могут иметь один хиральный центр, такой как α--метилбензиламин, или несколько хиральных центров, таких как ментол. После того, как хиральное дополнение встроено в исходный материал, его функцией является простое разделение полученной смеси диастереомеров (см., например, J.Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolution, pp. 251-369, John Wiley & Sons, New York (1981)).

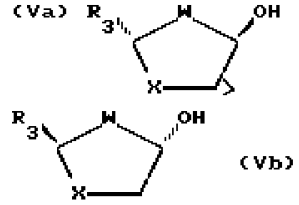
Хиральное дополнение R_4 предпочтительно выбрано из (d)-ментила, (l)-ментила, (d)-8-фенилментила, (l)-8-фенилментила, (+)-норэфедрина и (-)-норэфедрина. Более предпочтителен (l)-ментил или (d)-ментил и наиболее предпочтителен (l)-ментил.

Предпочтительно, когда W - O, а X - S.

Предпочтительно, когда G - галоген, такой как Cl, Br или I, а более предпочтительно - Cl.

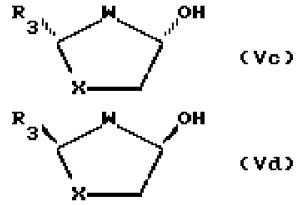
Промежуточные реагенты формул (IVa) и (IVb) могут быть изолированы или, если это удобно, получены in situ.

Промежуточные реагенты формул (IVa) и (IVb) удобно получать из соответствующих транс-спиртов формул (Va) и (Vb):



где R_3, W и X определены ранее,

или из эпимерных цис-спиртов формул (Vc) и (Vd):



реакцией с реагентом, пригодным для введения группы G.

Подходящие реагенты для введения группы G хорошо известны специалистам в данной области и включают, например такие галогенирующие агенты, как, оксалилбромид. Предпочтительными галогенаторами являются реагенты Вильсмайера, которые удобно получать in situ реакцией такого N,N-дизамещенного амида, как диметилформамид (ДМФ), с таким галогенатором, как оксалилгалогенид (например, оксалилхлорид), тионилгалогенид (например, тионилхлорид), фосфоргалогенид (например, трихлорид или оксихлорид фосфора), алкил- или фенилсульфонилгалогенид, или ангидрид. Реакцию галогенирования можно проводить при обычных условиях.

Промежуточные реагенты формул (IVa) и (IVb) удобно вводить в реакцию с силилированным пуриновым или пиримидиновым основанием в таком подходящем органическом растворителе, как углеводород (например толуол), или такой галогенированный углеводород, как дихлорметан, или такой нитрил, как ацетонитрил, или такой амид, как диметилформамид, или такой сложный эфир, как этилацетат, или такой простой эфир, как тетрагидрофуран, или такой кетон, как ацетон, или их смесь, предпочтительно при повышенной температуре, такой как температура выбранного растворителя в обратном холодильнике.

Силилированные пуриновые и пиримидиновые основания можно приготовить, как описано в публикации WO92/20669, включенной сюда ссылкой, например, реакцией пуринового или пиримидинового основания с таким силилирующим реагентом, как t-бутилдиметил- силилтрифлат, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, триметилсилилтрифлат или триметилсилилхлорид в присутствии кислотного или щелочного катализатора.

Подходящие способы подробно описаны в прилагаемых примерах.

Аналоги цис-нуклеозидов, полученные реакцией соединения формулы (I) с пуриновым или пиримидиновым основанием или их аналогом, могут быть затем восстановлены для получения конкретного

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

стереоизомера формулы (I). Подходящие восстановители хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, такие гидридные восстановители, как литийалюмогидрид, литийборгидрид или натрийборгидрид. Мы установили, что стереоспецифичность поддерживают использованием в качестве восстановителя натрийборгидрида в присутствии фосфатного или боратного буфера, например динатрийгидрофосфата.

В соответствии со способом согласно изобретению и способом согласно WO92/20669 целевой продукт обычно получают в виде раствора в таком полярном растворителе, как водный растворитель.

На практике это - из-за высокой растворимости соединений формулы (I) в полярной среде - затрудняет их эффективное отделение от среды. Мы установили, что соединения формулы (I) могут быть успешно выделены из раствора в полярном растворителе образованием плохо растворимой в воде соли. При желании водонерастворимая соль может быть впоследствии обычными методами превращена в свободное основание или другую соль. Далее, мы нашли, что наиболее подходящей для этого солью является салицилат.

Таким образом, согласно изобретению предложен описанный выше способ, дополнительно предусматривающий выделение соединения формулы (I) в виде водонерастворимой соли, в частности салицилата.

Салицилаты соединений формулы (I) входят в число фармацевтически приемлемых производных, описанных и заявленных в Еврозаявке 00382526 и публикации WO91/17159, но не раскрытых здесь в достаточной степени. Следовательно такие соли являются новыми и составляют дополнительный объект изобретения.

Кроме того, согласно изобретению предложены салицилаты соединений формулы (I) или их гидраты.

В частности мы установили, что образование салицилата 4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H- пиримидин-2-она (ламивудина, 3TC™) дает существенные преимущества при выделении этого соединения из полярных растворителей.

В предпочтительном воплощении, следовательно, изобретением предусмотрен салицилат 4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-она или его гидраты.

Салицилат ламивудина представляет собой фармацевтически приемлемую соль, и как таковая она и ее гидраты могут быть использованы в качестве антивирусного препарата, описанного в заявке WO91/17159 и включенного сюда ссылкой.

Салицилат ламивудина или его гидраты могут служить для получения фармацевтических композиций, описанных в WO91/17159.

Салицилаты соединений формулы (I) могут быть приготовлены обработкой салициловой кислотой раствора, содержащего соединение формулы (I). Подходящими растворителями могут быть, например, вода и такие полярные органические растворители, как простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, и спирты, например метанол и этанол, или смеси растворителей, в частности смеси органического растворителя с водой.

При желании салицилаты удобно преобразовывать в соответствующие свободные основания обработкой основанием; для этого пригоден третичный амин, например триэтиламин.

Специалисты в данной области легко могут подобрать другие водонерастворимые соли, способы их приготовления и превращения в свободные основания.

Промежуточные спирты (Va) и (Vb) и эпимерные цис-спирты (Vc) и (Vd) могут быть приготовлены способами, описанными в WO92/20669, например восстановлением соответствующих карбонильных соединений или конденсацией альдегида формулы R_3-CHO или его производного с гидроксиацетальдегидом, или меркаптоацетальдегидом, или их подходящими производными. Прочие особенности получения таких спиртов можно найти в приводимых далее примерах.

Согласно изобретению соединения формул (Va) и (Vb) являются ключевыми промежуточными реагентами при получении энантиомерно чистых аналогов или производных цис-нуклеозидов. В получаемых аналогах или производных цис-нуклеозидов формулы (I) сохраняется абсолютная стереохимия групп R_3, W и X в (Va) или (Vb).

В итоге реакций, используемых для получения спиртов формул (Va) и (Vb) и их цис-эпимеров (Vc) и (Vd), обычно образуются смеси изомеров. При выделении соединений формул (Va) или (Vb) кристаллизацией из смесей, содержащих их энантиомеры и/или их цис-стереоизомеры, выход может быть ограничен пропорциональным содержанием желаемого изомера (Va) или (Vb) в растворе.

Мы также установили, что кристаллизация транс-изомеров (Va) и (Vb) предпочтительна по сравнению с кристаллизацией соответствующих цис-изомеров (Vc) и (Vd). В случаях, когда R_3 - ахиральная группа, смесь с соотношением транс-изомеров (Va) и (Vb) 1:1 может быть выкристаллизована из смеси цис- и транс-изомеров (Va), (Vb), (Vc) и (Vd).

Соответственно в другом или альтернативном варианте согласно изобретению предложен способ для повышения выхода транс-изомеров (Va) и (Vb) из смеси цис- и транс-изомеров (Va), (Vb), (Vc) и (Vd), который предусматривает обработку смеси по меньшей мере частично растворенных цис- и транс-изомеров реагентом, способным вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации транс-изомеров.

Далее, мы установили, что в случаях, когда R_3 - хиральный компонент, из смеси стереоизомеров можно селективно выкристаллизовать единственный транс-энантиомер формулы (Va) или (Vb).

Например соединения формулы (Va), где R_3 -C(=O)R_4, а R_4 - l-ментил, могут быть селективно выкристаллизованы из смеси стереоизомеров, в частности из смеси, содержащей спирты (Va), (Vb) и эпимерные цис-спирты (Vc) и (Vd).

Аналогично, соединения формулы (Vb),

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

где R_3 -C(=0)R_4, а R_4 - d-ментил, могут быть селективно выкристаллизованы из смеси стереоизомеров, в частности, из смеси, содержащей спирты (Va), (Vb) и эпимерные цис-спирты (Vc) и (Vd).

Следовательно, в предпочтительном аспекте изобретения предложен способ улучшения выхода единственного энантиомера формулы (Va) или (Vb) из смеси изомеров, который включает обработку изомеров, по меньшей мере, частично в растворе, реагентом, способным вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации желаемого единственного энантиомера (Va) или (Vb).

Реагенты, способные вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации транс-изомеров, включают, например, такие спирты, как, в частности, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, и органические основания, в частности третичные амины, например пиридин и триэтиламин и основание Хунига. Предпочтителен триэтиламин.

Взаимопреобразование изомеров может быть проведено в любом подходящем растворителе или смеси растворителей, которые иначе не реагируют со спиртами формулы (Va) или (Vb) или их цис-изомерами при концентрации и температуре, допускающих кристаллизацию желаемого изомера или изомеров и не вызывающих значительной деградации желаемого изомера или изомеров. Подходящие растворители могут, например, включать алифатические или ароматические углеводороды, сложные и простые эфиры и хлорированные углеводороды. Взаимное преобразование предпочтительно проводить при температуре примерно от -20° до 120°C, более предпочтительно в пределах от -10° до 80°C, например от 0° до 50°C.

Специалистам в данной области понятно, что выбор растворителя, температуры, преобразующего реагента и, особенно, количества преобразующего реагента лучше всего выполнять как интегральную процедуру, зависящую от природы групп R_3, X и W, присутствующих в изомерах. Однако при использовании в качестве преобразующего реагента органического основания предпочтительное его количество обычно меньше двух молевых эквивалентов относительно общего количества используемых изомеров (Va) и (Vb).

Дальнейшие указания относительно предпочтительных условий проведения реакции могут быть получены из приводимых примеров.

Взаимное преобразование изомеров можно проводить отдельно от приготовления изомерной смеси; однако более удобно делать это совместно с приготовлением.

Процедуру взаимопреобразования можно использовать для повышения чистоты выделенных изомеров (Va) или (Vb).

Благодаря взаимопреобразованию выход отдельного желаемого изомера (Va) или (Vb) может быть повышен более чем на 50% от теоретического (по отношению к выходу всех стереоизомеров), обычно на величину примерно от 60% до 90%, но не исключается возможность увеличения выхода более 100% от теоретического.

Наиболее предпочтительное воплощение способа согласно изобретению с использованием l-ментола в качестве хирального дополнения представлено на схеме 1 и подробно описано в примерах, предназначенных для иллюстрации способа без ограничения объема притязаний.

Изобретение далее иллюстрировано примерами. Температуры приведены в градусах Цельсия. DMSO означает диметилсульфоксид.

Пример 1.

4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-53-ил)-1H-пиримидин-2-он.

(а)

2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексиловый эфир (2R,5R)-5-гидрокси-[1,3]оксатиолан-2-карбоновой кислоты.

Смесь 25 г l-ментилгликсилатгидрата и 2,5 мл уксусной кислоты в 125 г толуола перемешивают и нагревают с обратным холодильником. Отгонкой азеотропа в ловушку Дина-Старка удаляют воду. Полученный раствор l-ментилгликсилата концентрируют отгонкой при пониженном давлении, отбирая примерно 70 мл дистиллята, после чего охлаждают до 20-25 °C. Добавлением примерно 15 мл толуола доводят объем до 75 мл, затем добавляют 8,25 г дитиандиола и нагревают смесь с обратным холодильником в течение примерно 1 ч. Смесь охлаждают до примерно 80°C и осветляют. Фильтрат охлаждают до 0-5°C и примерно 1,25 ч при температуре 0-5 °C добавляют раствор 1,5 мл триэтиламина в 150 мл гексана. Полученную суспензию перемешивают примерно 6 ч при температуре 0-5°C. Затем отфильтровывают конечный продукт, который промывают смесью толуола и гексана (1:3, 2 x 50 мл) и высушивают в вакууме при 40-45°C до постоянной массы.

(б)

2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексиловый эфир (2R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-[1,3]оксатиолан-2-карбоновой кислоты.

Раствор 2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексилового эфира (2R, 5R)-5-хлор-[1,3]оксатиолан-2-карбоновой кислоты приготовляют следующим образом.

Раствор 300 г 2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексилового эфира (2R,5R)-5-гидрокси-[1,3]оксатиолан-2-карбоновой кислоты в 3000 мл дихлорметана с 0,7 мл метансульфокислоты обрабатывают 85 г диметилформамида, охлаждают примерно до 8°C и в течение около 10 мин добавляют 80 мл тионилхлорида. Полученный раствор перемешивают при 10-15°C около 1,5 ч и затем концентрируют отгонкой при атмосферном давлении около 1,5 ч, отбирая примерно 2,1 л дистиллята. Раствор охлаждают до 20-25°C.

Раствор силилцитозина приготовляют следующим образом.

Суспензию 115,5 г цитозина, 0,7 мл метансульфокислоты и 242 мл гексаметилдисилазана в 290 мл толуола около 1,5 ч нагревают с обратным

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

холодильником до получения прозрачного раствора.

Раствор силилцитозина обрабатывают 145 мл триэтиламина, добавляют раствор 2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексилового эфира (2R,5R)-5-хлоро-[1,3] оксатиолан-2-карбоновой кислоты и, промывая 300 г дихлорметана, осторожно нагревают с обратным холодильником. Полученную смесь в течение 4 ч продолжают нагревать с обратным холодильником и добавляют к ней 73 мл триэтиламина и 1200 мл воды, выдержанной при 30-35°C в течение примерно 1,5 ч. Полученную суспензию перемешивают примерно 45 мин, затем при 30-35°C в течение примерно 10 мин добавляют 1200 мл гексана. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтруют. Твердое вещество промывают водой (2 x 600 мл) и изопропилацетатом (2 x 600 мл) и высушивают в вакууме до постоянства массы.

^{1}H ЯМР (D_6-DMSO) : $\delta_н$ 0,75(3H,d); 0,89(d), 0,9(m), 0,91(d), 1,0-1,2 (m)(9H); (9H, m); 1,43, 1,50(2H, m); 1,67(2H, m); 1,9-2,0 (2H, m); 3,14 (1H, dd): 3,55 (1H, dd); 4,69 (1H, dt); 5,70 (1H, s): 5,80 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 7,28 (brs), 7,33 (brs)(2H); 7,97 (1H, d),

(c) Моносалицилат 4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-она.

Раствор 137 г дикалийгидрофосфата в 150 мл воды перемешивают примерно при 20°C и добавляют 100 г 2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексилового эфира (2R, 5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-[1, 3] оксатиолан-2-карбоновой кислоты. Добавляют 750 мл IMS (промышленного метилированного спирта-денатурата) и суспензию перемешивают 10 мин. В течение 70 мин при поддержании температуры в пределах 15-30°C добавляют 20 г раствора боргидрида натрия в 200 мл воды, содержащей 2 мл 25%-ного (по массе) едкого натра. Воронку, через которую добавляли компоненты, промывают 50 мл воды, и смесь перемешивают при 15-30°C до тех пор, пока завершение реакции не будет зафиксировано с помощью ВЭЖХ. Смесь отстаивают, нижний водный слой удаляют, pH оставшейся органической фазы доводят до 4-4,5 27 мл концентрированной соляной кислоты, поддерживая температуру в пределах 20-25 °C. Воронку, через которую добавляли компоненты, промывают 20 мл воды и реакционную смесь перемещают в дистиллятор, промывают 50 мл воды и нагревают раствор с обратным холодильником. Раствор упаривают примерно в 6,45 раза (по объему) при атмосферном давлении, затем охлаждают до 20-25°C.

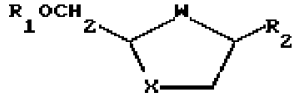
Ментол экстрагируют толуолом (500 мл, 2 x 200 мл), водную фазу разбавляют 255 мл воды, затем обрабатывают 36 г салициловой кислоты, промытой 40 мл воды. Смесь подогревают до 71°C для получения раствора, затем охлаждают до 58°C вносят в раствор затравку чистого салицилата ламивудина и далее в течение примерно 4 ч охлаждают его до 5-10°C. Суспензию перемешивают при этой температуре в течение 1 ч, затем фильтруют. Конечный продукт промывают водой (1 x 100 мл, 2 x 200 мл) и высушивают в вакууме до постоянной массы. ^{1}H ЯМР (D_6-DMSO) : $\delta_н$ 3,11 (dd), 3,45 (dd) (2H); 3,77 (2H, m); 5,20 (1H, m); 5,82 (1H, d); 6,22 (1H, m); 6,91 (2H, m); 7,48 (1H, m); 7,62 (2H, br); 7,80 (1H, dd); 7,92 (1H, d),

(д) 4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-он

66,7 г Моносалицилата 4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-она перемешивают с 470 мл IMS и подогревают до 70-75°C до получения раствора, который осветляют в кристаллизаторе и промывают еще 170 мл IMS. Добавляют 26 мл триэтиламина и отгонкой (растворителя) доводят объем раствора до 280 мл. В течение 20 мин раствор охлаждают до 70°C, вносят затравку, затем в течение 2,25 ч добавляют 600 мл изопропилацетата с температурой 60°C, поддерживая температуру выше 55 °C. В течение ночи смесь охлаждают до комнатной температуры, затем охлаждают до 8-10°C и перемешивают в течение 1 ч. Конечный продукт отфильтровывают (перенося на фильтр с 30 мл изопропилацетата), промывают изопропилацетатом (2 x 130) и высушивают в вакууме при 40-45°C до постоянной массы. ^{1}H ЯМР (D_6-DMSO): $\delta_н$ 3,10 (1H, dd); 3,39 (1H, dd); 3,72 (2H, m); 5,15 (1H, t); 5,29 (1H, t); 5,72 (1H, d); 6,19 (1H, dd); 7,17 (1H, brs); 7,22 (1H, brs); 7,80 (1H, d).

Формула изобретения:

1. Стереоселективный способ получения соединений общей формулы I



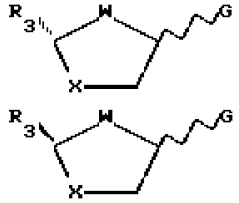
где W представляет собой O;

X представляет собой S;

R_1 представляет собой водород или ацил,

R_2 представляет собой пиримидиновое основание либо его аналог,

включающий в себя стадию взаимодействия предварительно силилированного пиримидинового основания либо его аналога с промежуточным реагентом общей формулы IVa или IVb



где R_3 представляет собой замещенный карбонил или карбонильное производное;

G является отщепляемой группой,

отличающийся тем, что взаимодействие с пиримидиновым основанием либо его аналогом проводят без добавления кислоты Льюиса в качестве катализатора, а отщепляемой группой G является галогено, циано или R^9SO_2-группа, где R^9 представляет собой алкил, возможно замещенный одной или более чем одной группой галогено, или

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

возможно замещенный фенил.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R_3 дополнительно восстанавливают до группы R_1OCH_2.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что восстановление проводят борогидридом натрия в присутствии фосфатного буфера.

4. Способ по любому из пп.1 - 3, отличающийся тем, что R_2 представляет собой пиримидиновое основание.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что R_2 представляет собой цитозин или 5-фторцитозин.

6. Способ по любому из пп.1 - 5, отличающийся тем, что R_3 представляет собой группу $-C(=O)OR_4$, где R_4 представляет собой возможно замещенную алкильную группу.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что R_4 представляет собой хиральное дополнение.

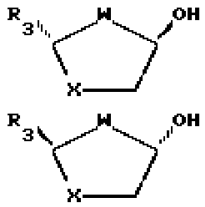
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что R_4 представляет собой (d)-ментил или (l)-ментил.

9. Способ по любому из пп.1 - 8, отличающийся тем, что G представляет собой Cl.

10. Способ по любому из пп.1 - 3, отличающийся тем, что соединение формулы I выделяют в виде водонерастворимой соли.

11. Способ по любому из пп.1 - 10, отличающийся тем, что соединение формулы I представляет собой 4-амино-1-(2R-гидроксиметил[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-он или его салицилат.

12. Способ по любому из пп.1 - 11, отличающийся тем, что промежуточные реагенты формул IVa и IVb получают из соответствующих транс-спиртов формул Va и Vb



где R_3, W и X такие, как определено в п.1, или из эпимерных цис-спиртов взаимодействием с пригодным для введения группы G реагентом.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что промежуточные соединения формул IVa и IVb получают in situ.

14. Способ повышения выхода транс-изомеров Va и Vb из смеси транс- и цис-изомеров, включающий в себя обработку указанной смеси, по меньшей мере частично в растворе, реагентом, способным вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации транс-изомеров, например, органическим основанием, таким, как третичный амин.

15. Способ повышения выхода одного из транс-изомеров Va и Vb из смеси транс-изомеров или смеси транс- и цис-изомеров, включающий в себя обработку указанной смеси, по меньшей мере частично в растворе, реагентом, способным вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации желаемых транс-изомеров Va или Vb, например, органическим основанием, таким, как третичный амин.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что проводят селективную кристаллизацию соединений формулы Va, где R_3 представляет собой группу $-C(=O)OR_4$, где R_4 является (l)-ментилом, из смеси стереоизомеров, содержащей спирты Va и Vb и эпимерные цис-спирты.

17. Способ по п.15, отличающийся тем, что проводят селективную кристаллизацию соединений формулы Vb, где R_3 представляет собой группу $-C(=O)OR_4$, где R_4 является (d)-ментилом, из смеси стереоизомеров, содержащей спирты Va и Vb и эпимерные цис-спирты.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что проводят селективную кристаллизацию 2S-изопропил-5R-метил-1R-циклогексилового эфира (2R,5R)-5-гидрокси[1,3]оксатиолан-2-карбоновой кислоты.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что в качестве реагента, способного вызвать взаимное преобразование изомеров без полного подавления кристаллизации желаемого единственного энантиомера, используют триэтиламин.

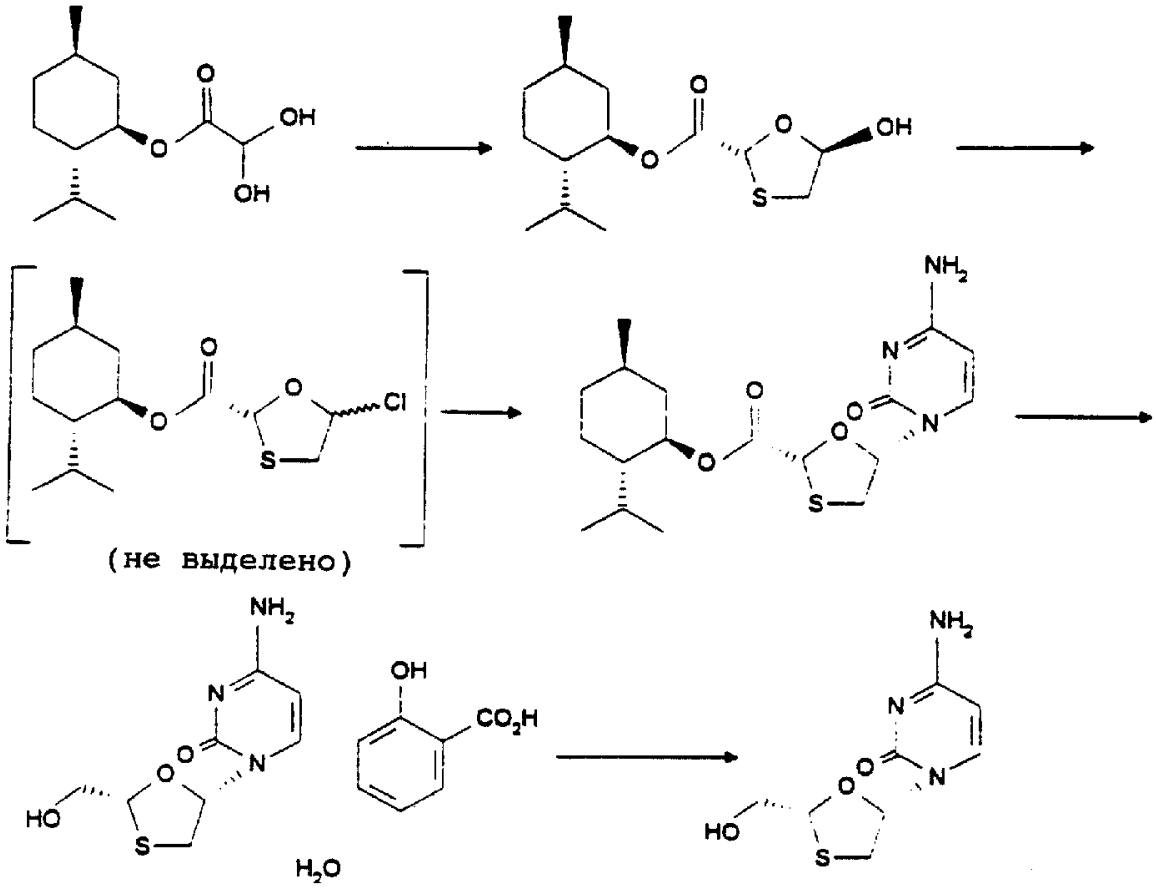
20. Салицилат соединения формулы I или его гидрат.

21. Салицилат 4-амино-1-(2R-гидроксиметил[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-она и его гидраты.

RU 2158736 C2

RU 2158736 C2

Схема 1



RU 2158736 C2

RU 2158736 C2