



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 22 031 T2** 2008.05.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 632 490 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 031.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 017 130.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.03.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.05.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 411/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**298079 P      15.06.2001      US**

(73) Patentinhaber:

**Shire BioChem Inc., Ville St-Laurent, Quebec, CA**

(74) Vertreter:

**Weickmann & Weickmann, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**Yu, Qing, Laval, Quebec H7G 4VG, CA**

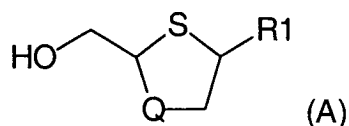
(54) Bezeichnung: **STEREOSELEKTIVES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NUKLEOSIDDERIVATEN**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von cis-Nukleosiden oder Nukleosid-Analoga und Derivaten der Formel (A):



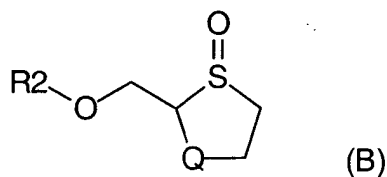
wobei R1 eine Pyrimidinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat hiervon ist, und Q Sauerstoff, Kohlenstoff oder Schwefel ist.

**[0002]** Es wurde entdeckt, dass Klassen von Verbindungen der Formel (A), insbesondere die 2-substituierten, 4-substituierten 1,3-Oxathiolane eine starke antivirale Aktivität besitzen. Insbesondere wurde entdeckt, dass diese Verbindungen über einen lang anhaltenden Zeitraum als starke Inhibitoren der HIV-1-Replikation in T-Lymphozyten fungieren, wobei sie geringere cytotoxische Nebenwirkungen besitzen als Verbindungen, welche aus dem Stand der Technik bekannt sind (siehe Belleau et al. (1993) Bioorg. Med. Chem. Lett. Bd. 3, Nr. 8, S. 1723-1728). Es wurde entdeckt, dass diese Verbindungen darüber hinaus eine Aktivität gegenüber 3TC-resistenten HIV-Stämmen besitzen (siehe Taylor et al. (2000) Antiviral Chem. Chemother. Bd. 11, Nr. 4, S. 291-301, Stoddart et al. (2000) Antimicrob. Agents Chemother. Bd. 44, Nr. 3, S. 783-786). Diese Verbindungen sind darüber hinaus für die Prophylaxe und Behandlung von Hepatitis B-Virusinfektionen von Nutzen.

**[0003]** Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen wurden in den PCT-Veröffentlichungen WO 92/08717 und WO 95/29176, wie auch in den Veröffentlichungen von Belleau et al. (1993) Bioorg. Med. Chem. Lett. Bd. 3, Nr. 8, S. 1723-1728, Wang et al. (1994) Tetrahedron Lett. Bd. 35, Nr. 27, S. 4739-4742, Mansour et al. (1995), J. of Med. Chem. Bd. 38, Nr. 1, S. 1-4 und Caputo et al. in Eur. J. Org. Chem. Bd. 6, S. 1455-1458 (1999) offenbart. Diese Verfahren umfassen eine Vielzahl an Schritten, welche die Herstellungskosten erhöhen und die Ausbeute an den gewünschten Verbindungen verringern.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0004]** Der erfindungsgemäße Verfahrensgegenstand umfasst den Schritt des Kuppelns des Intermediats der Formel (B):

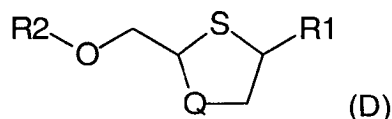


wobei

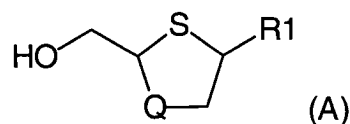
R2 Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe, wie beispielsweise C<sub>7-10</sub> Arylalkyl, C<sub>1-16</sub> Acyl oder Si (Z<sup>1</sup>) (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>) ist, wobei Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> und Z<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; C<sub>1-20</sub> Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-6</sub> Alkoxy oder C<sub>6-20</sub> Aryloxy substituiert ist; C<sub>7-20</sub> Aralkyl, welches wahlweise mit Halogen, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; C<sub>6-20</sub> Aryl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; Trialkylsilyl; Fluor; Brom; Chlor und Iod; und

Q Kohlenstoff, Sauerstoff oder Schwefel ist;

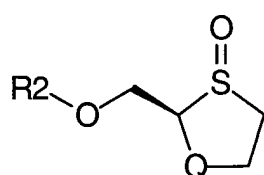
mit R1, einer Pyrimidinbase oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat hiervon, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Elements oder einer Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB, einer Lewis-Säure und einem tertiären Amin. Das resultierende Intermediat der Formel (D)



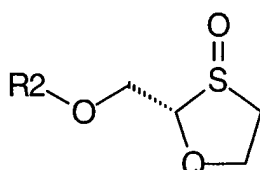
wird entschützt, wobei das cis-Nukleosid der Formel (A) erhalten wird:



**[0005]** Die Verbindung der Formel (B) kann entweder:



(B1), oder



(B2),

oder ein Gemisch der beiden Enantiomeren sein.

**[0006]** In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Entschützen des Intermediats der Formel (D) durch Auflösen des Intermediats in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Entschützungsreagenz erreicht.

**[0007]** In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein einfaches zweistufiges Herstellungsverfahren für cis-Nukleoside der Formel (A) bereitgestellt, wobei der Kupplungsschritt zu einem Produkt führt, für welches das Verhältnis von cis zu trans größer ist als 2 zu 1.

**[0008]** In einer weiteren Ausführungsform ist das cis zu trans-Verhältnis des Zwischenprodukts der Formel (D) umgekehrt proportional zur Reaktionstemperatur des Kupplungsschrittes.

**[0009]** In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung führt der Entschützungsprozess durch Wahl eines geeigneten Entschützungsreagenz und Lösungsmittels zur selektiven Ausfällung des cis-Nukleosids der Formel (A).

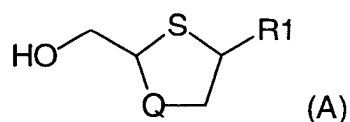
**[0010]** Die erfindungsgemäßen Verfahren haben den Vorteil, dass sie die Herstellung eines Nukleosids der Formel (A), von Analoga oder Derivaten hiervon gestatten, ohne teurer Ausgangsmaterialien, umständlicher Schützungs- und Entschützungsprozesse, oder der Addition und Entfernung von 2'- oder 3'-Substituenten zu bedürfen.

**[0011]** Das erfindungsgemäße Verfahren erzeugt cis-Nukleoside der Formel (A) in hohen Ausbeuten, mit hoher Reinheit und hoher Stereoselektivität.

**[0012]** Das erfindungsgemäße Verfahren hat darüber hinaus den Vorteil, dass Nukleoside, deren stereochemische Konfiguration durch Wahl geeigneter Anfangsbedingungen auf einfache Weise kontrolliert werden kann, erzeugt werden.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0013]** Die vorliegende Erfindung offenbart ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung von überwiegend cis-Nukleosiden oder Nukleosid-Analoga und Derivaten der Formel (A):

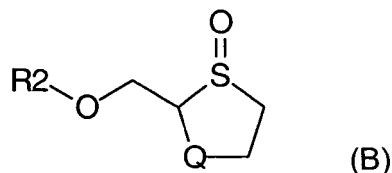


wobei

R1 eine Pyrimidinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat hiervon ist; und

Q Kohlenstoff, Sauerstoff oder Schwefel ist;

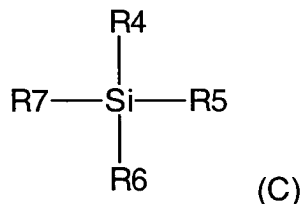
bestehend aus dem Schritt des Kuppelns einer Verbindung der Formel (B):



wobei

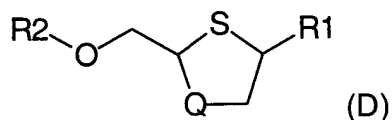
R2 Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe, wie beispielsweise  $C_{7-10}$  Aralkyl,  $C_{1-16}$  Acyl oder Si ( $Z^1$ ) ( $Z^2$ ) ( $Z^3$ ) ist, wobei  $Z^1$ ,  $Z^2$  und  $Z^3$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff;  $C_{1-20}$  Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod,  $C_{1-6}$  Alkoxy oder  $C_{6-20}$  Aryloxy substituiert ist;  $C_{7-20}$  Aralkyl, welches wahlweise mit Halogen,  $C_{1-20}$  Alkyl oder  $C_{1-20}$  Alkoxy substituiert ist;  $C_{6-20}$  Aryl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod,  $C_{1-20}$  Alkyl oder  $C_{1-20}$  Alkoxy substituiert ist; Trialkylsilyl; Fluor; Brom; Chlor und Iod;

mit einer Base R1, wobei R1 eine Pyrimidinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat hiervon ist, in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Elements oder einer Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB; einem tertiären Amin und einer Lewis-Säure der Formel (C):



wobei

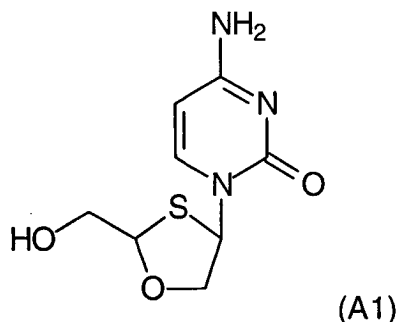
R4, R5 und R6 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff;  $C_{1-20}$  Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod,  $C_{1-6}$  Alkoxy oder  $C_{6-20}$  Aryloxy substituiert ist;  $C_{7-20}$  Aralkyl, welches wahlweise mit Halogen,  $C_{1-20}$  Alkyl oder  $C_{1-20}$  Alkoxy substituiert ist;  $C_{6-20}$  Aryl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod,  $C_{1-20}$  Alkyl oder  $C_{1-20}$  Alkoxy substituiert ist; Trialkylsilyl; Fluor; Brom; Chlor und Iod; und R7 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Fluor; Brom; Chlor; Iod;  $C_{1-20}$  Sulfonatestern, welche wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor oder Iod substituiert sind;  $C_{1-20}$  Alkylestern, welche wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor oder Iod substituiert sind; Triiodid; einer Silylgruppe der allgemeinen Formel (R4) (R5) (R6) Si (wobei R4, R5 und R6 wie oben definiert sind);  $C_{6-20}$  Arylselenenyl;  $C_{6-20}$  Arylsulfenyl;  $C_{6-20}$  Alkoxyalkyl; und Trialkylsiloxyl; wobei ein Intermediat der Formel (D) erhalten wird:



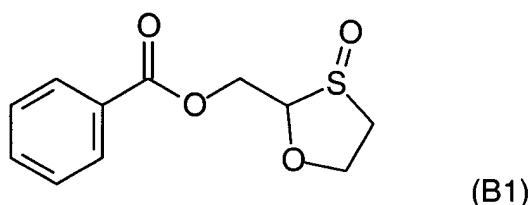
**[0014]** Dem Kupplungsschritt folgt ein Entschützungs-schritt, wobei die cis-Nukleoside oder Nukleosid-Analoga oder Derivate der Formel (A) erhalten werden.

**[0015]** Die vorliegende Erfindung offenbart insbesondere ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung von

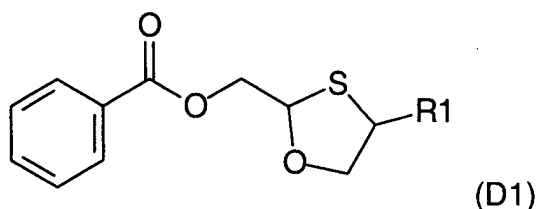
überwiegend cis-2-Hydroxymethyl-4-(cytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan der Formel (A1)



mit cis/trans-Verhältnissen von größer als 2:1, umfassend einen ersten Schritt des Kuppelns einer Verbindung der Formel (B1):



mit einer Base R1, wobei R1 ein geschütztes Cytosin oder ein Derivat hiervon ist, in einem geeigneten, die Kupplung vermittelnden Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Elements der Gruppe IB oder IIB, welches aus  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Au}^+$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  oder  $\text{Cd}^{2+}$  oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, einem tertiären Amin, welches aus Triethylamin, Diethylcyclohexylamin, Diethylmethylamin, Dimethylethylamin, Dimethylisopropylamin, Dimethylbutylamin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin oder Diisopropylethylamin oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, und einer Lewis-Säure, welche aus Trimethylsilyltriflat, Bromtrimethylsilan, Iodtrimethylsilan oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, wobei ein Intermediat der Formel (D1) erhalten wird:



wobei R1 vorstehend definiert ist; und  
einem zweiten Schritt, um das Intermediat der Formel (D1) zu entschützen, wobei überwiegend die cis-Oxathiolane der Formel (A1) erhalten werden.

**[0016]** In einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein einfaches, zweistufiges Herstellungsverfahren für cis-Nukleoside der Formel (A) bereitgestellt, wobei das Verfahren zu einem Produkt der Formel (A) führt, für welches das Verhältnis von cis zu trans größer ist als 2 zu 1. Die Erfindung umfasst ein Verfahren, für welches das Verhältnis von cis zu trans größer oder gleich 3 zu 1 ist.

**[0017]** Der hier verwendete Begriff „Alkyl“ bezeichnet, sofern nicht anderweitig spezifiziert, einen gesättigten geradlinigen, verzweigten oder cyclischen, primären, sekundären oder tertiären Kohlenwasserstoff von  $\text{C}_{1-30}$ , insbesondere  $\text{C}_{1-6}$ , welcher unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy,  $\text{N}_3$ , CN, SH, Amino, Halogen (F, Cl, Br, I),  $\text{C}_{6-12}$  Aryl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl,  $\text{C}_{2-12}$  Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert ist. Er umfasst insbesondere Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl und 2,3-Dimethylbutyl.

**[0018]** Der hier verwendete Begriff „Acyl“ bezeichnet eine funktionelle Gruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen,

insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche von einer aliphatischen Carbonsäure durch Entfernen der OH-Gruppe abgeleitet ist. Wie die Säure, mit welcher er in Beziehung steht, kann ein aliphatischer Acylrest (mit Hydroxy, N<sub>3</sub>, CN, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro) substituiert oder unsubstituiert sein, wobei die Eigenschaften der funktionellen Gruppe im Wesentlichen bestehen bleiben, wie auch immer sich die Struktur des restlichen Moleküls gestaltet (z. B. Acetyl, Propionyl, Isobutanoyl, Pivaloyl, Hexanoyl, Butyryl, Pentanoyl, 3-Methylbutyryl, Hydrogensuccinat, Mesylat, Valeryl, Caproyl, Capryloyl, Caprinoyl, Lauroyl, Myristoyl, Palmitoyl, Stearoyl, Oleoyl, 3-Chlorobenzoat, Trifluoracetyl, Chloracetyl und Cyclohexanoyl).

**[0019]** Die Begriffe „Alkenyl“ und „Alkynyl“ stehen für (mit N<sub>3</sub>, CN, Halogen, Hydroxyl oder C<sub>6-20</sub> Aryl) substituierte oder unsubstituierte geradlinige, verzweigte oder cyclische Kohlenwasserstoffketten, welche 2 bis 30 Kohlenstoffatome, und vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome, aufweisen und mindestens eine ungesättigte Gruppe (z. B. Allyl) enthalten.

**[0020]** Der Begriff „Alkoxy“ steht für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe, welche 1 bis 30 Kohlenstoffatome, und vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, enthält, wobei die Alkylgruppe kovalent an ein Sauerstoffatom gebunden ist (z. B. Methoxy und Ethoxy).

**[0021]** Der Begriff „Aryl“ steht für einen aromatischen Rest, welcher mit Hydroxy, Nitro, N<sub>3</sub>, CN, Halogen (F, Cl, Br, I), oder Kombinationen hiervon mono-, bi-, tri-, tetra-, oder pentasubstituiert sein kann und mindestens einen Ring benzoiden Typs enthält, wobei die Gruppe 6 bis 14 Kohlenstoffatome (z. B. Phenyl und Naphthyl), insbesondere 6 bis 10 Kohlenstoffatome, enthalten kann.

**[0022]** Der Begriff „Aryloxy“ steht für einen (mit Halogen, Trifluormethyl oder C<sub>1-5</sub> Alkoxy) substituierten oder unsubstituierten Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, welcher kovalent über ein Sauerstoffatom gebunden ist (z. B. Benzyloxy, Phenoxy).

**[0023]** Der Begriff „Aralalkyl“ steht für einen Substituenten, welcher einen über eine Alkylkette gebundenen Arylrest (z. B. Benzyl, Phenylethyl) umfasst, wobei die Gesamtsumme an Kohlenstoffatomen für den Arylrest und die Alkylkette 7 bis 21 beträgt. Der Aryl- oder Kettenanteil der Gruppe ist wahlweise mit OH, SH, Amino, Halogen oder C<sub>1-6</sub> Alkyl mono- oder disubstituiert.

**[0024]** Der Begriff „Thiol“ steht für C<sub>1-6</sub> Alkyl-, C<sub>6-15</sub> Aryl-, C<sub>7-21</sub> Aralkyl-, C<sub>2-6</sub> Alkenyl-, oder C<sub>2-6</sub> Alkynylgruppen, welche kovalent an ein benachbartes, Wasserstoff tragendes Schwefelatom gebunden sind.

**[0025]** Die Begriffe „Alkylthio“ (z. B. Thiomethyl, Thioethyl) und „Arylthio“ (z. B. Thiophenyl, Thiobenzyl) bezeichnen C<sub>1-6</sub> Alkyl- oder C<sub>6-10</sub> Arylgruppen, welche unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert sind, und welche kovalent an ein benachbartes Schwefelatom gebunden sind.

**[0026]** Die Begriffe „Acyloxy“ und „Alkoxycarbonyl“ bezeichnen Ketten von 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, welche entweder gesättigt oder ungesättigt sind, und welche darüber hinaus geradlinig oder verzweigt sein können (z. B. Acetyloxy). Die Ketten können unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy, N<sub>3</sub>, CN, SH, Amino, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert sein.

**[0027]** Der Begriff „Alkoxyalkyl“ steht für eine C<sub>1-6</sub> Alkoxygruppe, welche an eine benachbarte C<sub>1-6</sub> Alkylgruppe gebunden ist (z. B. Methoxymethyl, Ethoxymethyl). Sie können unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy, N<sub>3</sub>, CN, SH, Amino, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert sein.

**[0028]** Der Begriff „Heterocyclus“ steht für einen gesättigten oder ungesättigten mono- oder polycyclischen (d. h. bicyclischen) Ring, welcher 1 oder mehrere (d. h. 1-4) Heteroatome ausgewählt aus N, O und S enthält. Es versteht sich, dass ein Heterocyclus wahlweise mit OH, SH, Amino, Halogen, CF<sub>3</sub>, Oxo oder C<sub>1-6</sub> Alkyl mono- oder disubstituiert ist. Beispiele geeigneter monocyclischer Heterocyclen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Imidazol, Thiazol, Oxazol, Furan, Pyran und Thiophen. Beispiele für geeignete bicyclische Heterocyclen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Indol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Purin und Carbazol.

**[0029]** Der Begriff „Aralkyl“ steht für einen Substituenten, welcher einen über eine C<sub>1-6</sub> Alkylkette gebundenen

C<sub>6-10</sub> Arylrest (z. B. Benzyl, Phenethyl) umfasst. Der Aryl- oder Kettenanteil der Gruppe ist unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy, N<sub>3</sub>, CN, SH, Amino, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert.

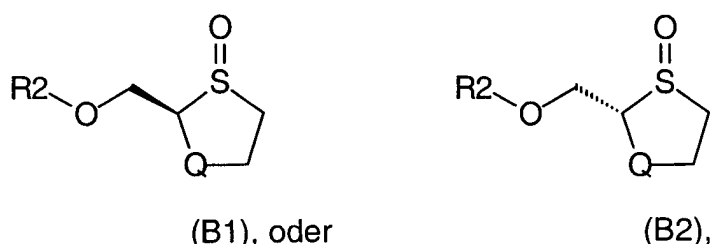
**[0030]** Der Begriff „Amino“ steht für C<sub>1-6</sub> Alkyl-, C<sub>6-10</sub> Aryl-, C<sub>2-6</sub> Alkenyl-, C<sub>2-6</sub> Alkynyl- oder C<sub>7-12</sub> Aralkylgruppen, welche unsubstituiert oder wahlweise mit Hydroxy, N<sub>3</sub>, CN, SH, Amino, Halogen (F, Cl, Br, I), C<sub>6-12</sub> Aryl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-12</sub> Alkoxyalkyl oder Nitro mono- oder disubstituiert sind, wobei die Kohlenstoffatome über ein Stickstoffatom kovalent an ein benachbartes Element gebunden sind (z. B. Pyrrolidin). Sie umfassen primäre, sekundäre und tertiäre Amine, sowie quartäre Ammoniumsalze.

**[0031]** Der hier verwendete Begriff „geschützt“, sofern nicht anderweitig spezifiziert, bezeichnet eine Gruppe, welche an ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Phosphoratom angebracht ist, um dessen Weiterreaktion zu verhindern, oder aber zu anderen Zwecken dient. Eine breite Vielfalt an Schutzgruppen für Sauerstoff und Stickstoff sind einem Fachmann der organischen Synthese bekannt. Geeignete Schutzgruppen sind beispielsweise in Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, Zweite Auflage, 1991, beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

**[0032]** Unter Pyrimidinbasenderivat oder -analogon wird eine in einem Nukleosid oder einem Analogon hiervon vorkommende Pyrimidinbase verstanden, welches solche Basen in einer Weise nachahmt, dass ihre Strukturen (die Arten von Atomen und deren Anordnung) den normalen Basen ähneln, jedoch über bestimmte zusätzliche funktionelle Eigenschaften der normalen Basen verfügen, oder aber einen Mangel an bestimmten funktionellen Eigenschaften der normalen Basen aufweisen. Derivate solcher Basen oder Analoga umfassen jene, welche durch Austausch eines CH-Restes gegen ein Stickstoffatom (zum Beispiel 5-Azapyrimidine wie beispielsweise 5-Azacytosin) erhalten werden, oder sie können einen mit Halogen, Hydroxyl, Azido, Cyano, Amino, substituiertem Amino, Thiol, C<sub>1-6</sub> Alkyl und C<sub>6-10</sub> Aryl substituierten Ring aufweisen.

**[0033]** Unter dem Begriff „pharmazeutisch akzeptables Derivat“ eines Pyrimidins wird jegliche Pyrimidinbase verstanden, welche zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz, Ester oder Salz eines solchen Esters einer Verbindung der Formel (A) führen kann, oder jegliche andere Verbindung, welche bei Verabreichung an den Empfänger imstande ist, eine Verbindung der Formel (A) oder einen antiviral aktiven Metaboliten oder Rest hiervon (direkt oder indirekt) bereitzustellen. Der Fachmann ist sich der Sache bewusst, dass Verbindungen der Formel (A) an den funktionellen Gruppen des Basenrestes modifiziert sein können, um pharmazeutisch akzeptable Derivate hiervon bereitzustellen.

**[0034]** Die Verbindung der Formel (B) kann entweder:



oder ein Gemisch der beiden Enantiomeren sein. Das Sulfoxid kann ein einzelnes Enantiomer oder ein Enantiomergemisch sein, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf, ein racemisches Gemisch.

**[0035]** Der Kupplungsschritt des erfindungsgemäßen Verfahrensgegenstandes umfasst das Hinzufügen eines oder mehrerer Elemente der Gruppe IB oder IIB. Das verwendete Element oder die verwendete Kombination von Elementen können in ihrem oxidierten Zustand vorliegen. Dieses Element oder diese Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB katalysiert den Kupplungsschritt. Das ausgewählte Element oder die ausgewählte Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB sind in Mengen zwischen etwa 0.25 Mol% und etwa 100 Mol% zugegen. In einer anderen Ausführungsform kann die Konzentration des Elements oder der Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB zwischen etwa 5% bis etwa 35% betragen.

**[0036]** Der erfindungsgemäße Verfahrensgegenstand umfasst einen Kupplungsschritt, wobei das Element oder die Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend Cu<sup>+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup>, Au<sup>+</sup>, Au<sup>3+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, sowie Kombinationen hiervon.

**[0037]** Der erfindungsgemäße Verfahrensgegenstand umfasst einen Kupplungsschritt, wobei das Element oder die Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB ausgewählt wird aus  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  oder  $\text{Zn}^{2+}$ .

**[0038]** Der Begriff „tertiäres Amin“ umfasst tertiäre Amine mit hoher Basizität. Das tertiäre Amin besitzt die Form  $\text{N}(\text{Z}^4)(\text{Z}^5)(\text{Z}^6)$ , wobei  $(\text{Z}^4)$ ,  $(\text{Z}^5)$ ,  $(\text{Z}^6)$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl, welches wahlweise mit  $\text{C}_{1-3}$  Alkyl,  $\text{C}_{6-10}$  Aryl, Halogen substituiert ist. Beispiele tertiärer Amine umfassen Triethylamin, Diethylcyclohexylamin, Diethylmethylamin, Dimethylethylamin, Dimethylisopropylamin, Dimethylbutylamin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin, Diethylmethylamin, Dimethylisopropylamin und Diisopropylethylamin.

**[0039]** Die Menge an tertiärem Amin kann zwischen etwa 1 Äqu. bis etwa 4 Äqu. variieren. Die verwendete Menge an tertiärem Amin kann zwischen etwa 1 Äqu. und 2 Äqu. variieren.

**[0040]** Der Kupplungsschritt des erfindungsgemäßen Verfahrensgegenstandes wird in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel (in einem die Kupplung vermittelnden geeigneten Lösungsmittel) durchgeführt. Ein für die Kupplung geeignetes Lösungsmittel umfasst chlorierte organische Lösungsmittel von  $\text{C}_{1-10}$ . Für die Kupplung geeignete Lösungsmittel umfassen darüber hinaus  $\text{C}_{1-8}$  Chloralkyle,  $\text{C}_{1-8}$  Chloralkenyle,  $\text{C}_{6-10}$  Chloraryle,  $\text{C}_{1-8}$  Alkylnitrile, sowie Kombinationen hiervon. Lösungsmittel für die Kupplung können aus Chlormethanen, Chlorethanen, Methannitrilen, oder Mischungen hiervon ausgewählt werden. Lösungsmittel, welche für die Kupplung von Interesse sind, umfassen Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Dichlorethan, Chlorbenzol, sowie Kombinationen hiervon.

**[0041]** Die verwendete Menge an Lösungsmittel für die Kupplung kann zwischen etwa 5 ml pro g an Sulfoxid bis hin zu 50 ml pro Gramm an Sulfoxid variieren. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung beträgt die Menge an Lösungsmittel für die Kupplung zwischen 10 ml pro g an Sulfoxid bis hin zu 30 ml pro Gramm an Sulfoxid.

**[0042]** Der Kupplungsschritt des erfindungsgemäßen Verfahrensgegenstandes wird von der Reaktionstemperatur beeinflusst. Das cis zu trans-Verhältnis des Produktes der Formel (D) ist umgekehrt proportional zur Reaktionstemperatur. Der Kupplungsschritt wird bei einer Temperatur zwischen etwa 40 Grad C und etwa -40 Grad C durchgeführt. In einer alternativen Ausführungsform beträgt die Reaktionstemperatur des Kupplungsschrittes zwischen etwa 30 Grad C und etwa -50 Grad C.

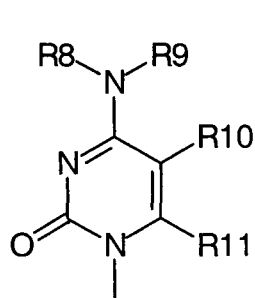
**[0043]** Der zweite Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrensgegenstandes ist ein Entschützungs-schritt. Der Entschützungs- und Kristallisationsschritt wird in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt. Von besonderem Interesse sind Lösungsmittel, welche die Kristallisation des Produktes der Formel (A) unterstützen. Geeignete Lösungsmittel umfassen Wasser, Methanol, Ethanol, Toluol, tert-Butylmethylether, oder Kombinationen hiervon.

**[0044]** Die Entschütung kann darüber hinaus die Anwesenheit angemessener Mengen an Entschützungsreagenz umfassen. Von besonderem Interesse sind Entschützungsreagenzien, welche die Abtrennung des cis-Produktes der Formel (A) unterstützen. Geeignete Entschützungsreagenzien werden entsprechend der Identität der Schutzgruppe im Intermediat der Formel (D) ausgewählt, wie in Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, Zweite Auflage, 1991, gezeigt. Die Entschützungsreagenzien können alkalisch sein. Die Entschützungsreagenzien umfassen Natriumhydroxid, Natriummethoxid, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, sowie methanolischen Ammoniak.

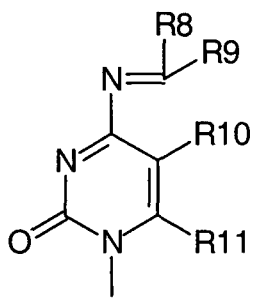
**[0045]** In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das Entschützungsreagenz in katalytischen Mengen zugegen. In einer anderen Ausführungsform ist das Entschützungsreagenz in Konzentrationen zwischen etwa 0.1 Molprozent und etwa 50 Molprozent zugegen. Eine alternative Ausführungsform umfasst Entschützungsreagenzkonzentrationen zwischen etwa 5 bis hin zu etwa 20 Molprozent an Entschützungsreagenz.

**[0046]** Zweckmäßig wird die Base R1 ausgewählt aus:

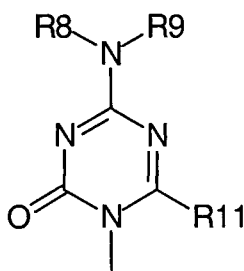




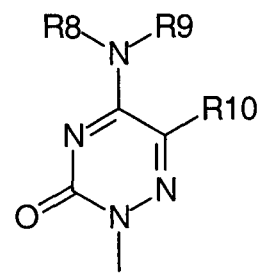
(I)



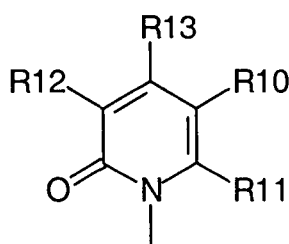
(II)



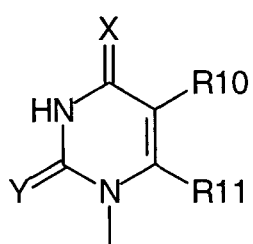
(III)



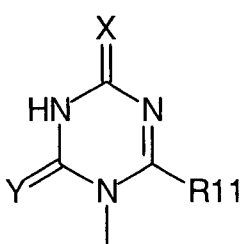
(IV)



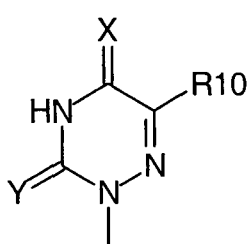
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

wobei:

X Sauerstoff, NH oder Schwefel ist.

Y Sauerstoff, NH oder Schwefel ist.

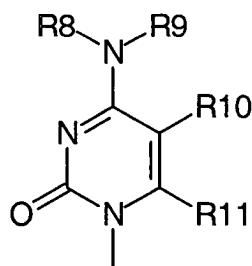
**[0047]** R8 und R9 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff, Hydroxyl, Amino, C<sub>1-6</sub> Alkyl oder C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl, C<sub>1-10</sub> Acyl, C<sub>6-10</sub> Aryl, C<sub>6-11</sub> Carbonylaryl, C<sub>1-7</sub> Carbonyloxyalkyl, C<sub>6-11</sub> Carbonyloxyaryl, C<sub>2-7</sub> Carbonylaminoalkyl, oder Aminosäuren.

**[0048]** R8 kann ein gesättigter oder ungesättigter carbocyclischer C<sub>3-8</sub> Ring sein, welcher wahlweise substituiert ist mit COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl, Halogen, C(O)R<sub>14</sub>, wobei R<sub>14</sub> ein C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl ist, und C(O)OR<sub>15</sub>, wobei R<sub>15</sub> ein C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl ist; und R9 aus H, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl und C<sub>2-6</sub> Alkynyl ausgewählt wird.

**[0049]** R8R9 können an das Stickstoffatom auch unter Bildung eines gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen C<sub>3-8</sub> Ringes gebunden sein, welcher wahlweise substituiert ist mit C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl, Halogen, C(O)R<sub>14</sub>, wobei R<sub>14</sub> ein C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl ist, und C(O)OR<sub>15</sub>, wobei R<sub>15</sub> ein C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, C<sub>2-6</sub> Alkynyl ist.

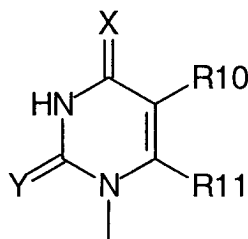
**[0050]** R10, R11, R12 und R13 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Amino, Cyano, Carboxyl, Carbamoyl, C<sub>2-7</sub> Alkoxy-carbonyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, C<sub>6-10</sub> Arylthio, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, welches unsubstituiert oder mit Halogen oder Azid substituiert ist, C<sub>2-6</sub> Alkynyl, C<sub>1-6</sub> Acyloxy, Thiocarboxy, Thiocarbamoyl, Carbamat, Ureido, Amidino, oder C<sub>6-10</sub> Aryloxy.

**[0051]** In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform ist R1



(I)

oder



(VI)

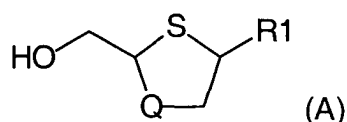
wobei R8 und R9 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff, Hydroxyl, Amino, C<sub>1-10</sub> Alkyl oder C<sub>2-10</sub> Alkenyl, C<sub>2-10</sub> Alkynyl, C<sub>1-10</sub> Acyl, C<sub>6-10</sub> Aryl, C<sub>6-16</sub> Carbonylaryl, C<sub>1-10</sub> Carbonyloxyalkyl, C<sub>6-16</sub> Carbonyloxyaryl, C<sub>2-12</sub> Carbonylaminoalkyl, oder Aminosäuren; R10 und R11 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub> Alkyl, C<sub>2-6</sub> Alkenyl, welches unsubstituiert oder mit Halogen, Azid substituiert ist, C<sub>2-6</sub> Alkynyl oder C<sub>6-10</sub> Aryloxy; und X und Y unabhängig voneinander ausgewählt werden aus O oder S.

**[0052]** In einer alternativen Ausführungsform ist R1 eine Pyrimidinbase, welche ausgewählt wird aus N<sup>4</sup>-Alkylpyrimidinen, N<sup>4</sup>-Acylpyrimidinen, 4-Halopyrimidinen, N<sup>4</sup>-Acetylenpyrimidinen, 4-Amino- und N<sup>4</sup>-Acylpyrimidinen, 4-Hydroxyalkylpyrimidinen, 4-Thioalkylpyrimidinen, Thymin, Cytosin, 6-Azapyrimidin umfassend 6-Azacytosin, 2- und/oder 4-Mercaptopyrimidin, Uracil, C<sup>5</sup>-Alkylpyrimidinen, C<sup>5</sup>-Benzylpyrimidinen, C<sup>5</sup>-Halopyrimidinen, C<sup>5</sup>-Vinylpyrimidin, C<sup>5</sup>-Acetylenpyrimidin, C<sup>5</sup>-Acylpyrimidin, C<sup>5</sup>-Amidopyrimidin, C<sup>5</sup>-Cyanopyrimidin, C<sup>5</sup>-Nitropyrimidin, C<sup>5</sup>-Aminopyrimidin, 5-Azacytidinyl, 5-Azauracilyl, Triazolopyridinyl, Imidazolopyridinyl, Pyrrolopyrimidinyl oder Pyrazolopyrimidinyl.

**[0053]** Die funktionellen Sauerstoff- und Stickstoffgruppen an R1 können geschützt werden, falls dies vonnöten oder erwünscht ist. Geeignete Schutzgruppen sind einem Fachmann bekannt und umfassen Trimethylsilyl, Dimethylhexylsilyl, t-Butyldimethylsilyl und t-Butyldiphenylsilyl, Trityl, C<sub>1-12</sub> Alkylgruppen, C<sub>1-12</sub> Acylgruppen wie beispielsweise Acetyl und Propionyl, Benzoyl, Methansulfonyl und p-Toluolsulfonyl.

**[0054]** In einer zusätzlichen erfindungsgemäßen Ausführungsform wird R1 ausgewählt aus Cytosin, Uracil, Thymin, 5-Fluorpyrimidin, oder geschützten Analoga dieser Basen.

**[0055]** Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform umfasst ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung von überwiegend cis-Nukleosiden oder Nukleosid-Analoga und Derivaten der Formel (A):



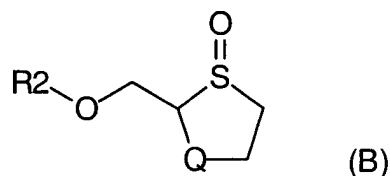
(A)

wobei

R1 eine Pyrimidinbase ist, welche ausgewählt wird aus N<sup>4</sup>-Alkylpyrimidinen, N<sup>4</sup>-Acylpyrimidinen, 4-Halopyrimidinen, N<sup>4</sup>-Acetylenpyrimidinen, 4-Amino- und N<sup>4</sup>-Acylpyrimidinen, 4-Hydroxyalkylpyrimidinen, 4-Thioalkylpyrimidinen, Thymin, Cytosin, 6-Azapyrimidin umfassend 6-Azacytosin, 2- und/oder 4-Mercaptopyrimidin, Uracil, C<sup>5</sup>-Alkylpyrimidinen, C<sup>5</sup>-Benzylpyrimidinen, C<sup>5</sup>-Halopyrimidinen, C<sup>5</sup>-Vinylpyrimidin, C<sup>5</sup>-Acetylenpyrimidin, C<sup>5</sup>-Acylpyrimidin, C<sup>5</sup>-Amidopyrimidin, C<sup>5</sup>-Cyanopyrimidin, C<sup>5</sup>-Nitropyrimidin, C<sup>5</sup>-Aminopyrimidin, 5-Azacytidinyl, 5-Azauracilyl, Triazolopyridinyl, Imidazolopyridinyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrazolopyrimidinyl, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat hiervon; und

Q Sauerstoff ist,

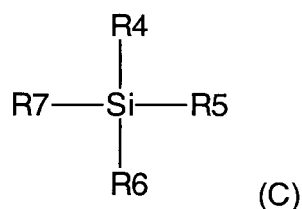
bestehend aus dem Schritt des Kuppelns einer Verbindung der Formel (B):



wobei

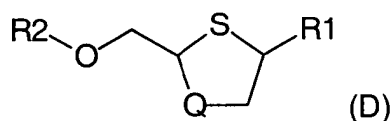
R2 C<sub>7-10</sub> Aralkyl, C<sub>1-16</sub> Acyl oder Si (Z<sup>1</sup>) (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>) ist, wobei Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> und Z<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; C<sub>1-20</sub> Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-6</sub> Alkoxy oder C<sub>6-20</sub> Aryloxy substituiert ist; C<sub>7-20</sub> Aralkyl, welches wahlweise mit Halogen, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; C<sub>6-20</sub> Aryl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; Trialkylsilyl; Fluor; Brom; Chlor und Iod;

mit einer Base R1, welche wie oben definiert ist, in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Elements oder einer Kombination von Elementen der Gruppe IB oder IIB; einem tertiären Amin und einer Lewis-Säure der Formel (C):



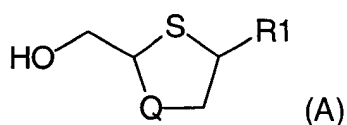
wobei

R4, R5 und R6 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff; C<sub>1-20</sub> Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-6</sub> Alkoxy oder C<sub>6-20</sub> Aryloxy substituiert ist; C<sub>7-20</sub> Aralkyl, welches wahlweise mit Halogen, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; C<sub>6-20</sub> Aryl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod, C<sub>1-20</sub> Alkyl oder C<sub>1-20</sub> Alkoxy substituiert ist; Trialkylsilyl; Fluor; Brom; Chlor und Iod; und R7 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Fluor; Brom; Chlor; Iod; C<sub>1-20</sub> Sulfonateestern, welche wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor oder Iod substituiert sind; C<sub>1-20</sub> Alkylestern, welche wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor oder Iod substituiert sind; Triiodid; einer Silylgruppe der allgemeinen Formel (R4) (R5) (R6) Si (wobei R4, R5 und R6 wie oben definiert sind); C<sub>6-20</sub> Arylselenenyl; C<sub>6-20</sub> Arylsulfenyl; C<sub>6-20</sub> Alkoxyalkyl; und Trialkylsiloxyl; wobei ein Intermediat der Formel (D) erhalten wird:



wobei Q, R1 und R2 wie oben definiert sind. Dem Kupplungsschritt folgt ein Entschützungsschritt, wobei das Intermediat (D) in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart entsprechender Mengen eines Entschützungsreagenz gelöst wird, wobei cis-Nukleoside oder Nukleosid-Analoga oder Derivate der Formel (A) erhalten werden.

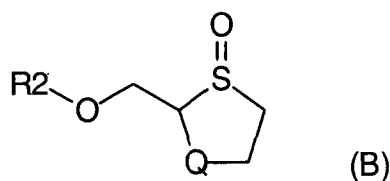
**[0056]** Die vorliegende Erfindung umfasst als Ausführungsform ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung von überwiegend cis-Nukleosiden oder Nukleosid-Analoga und Derivaten der Formel (A):



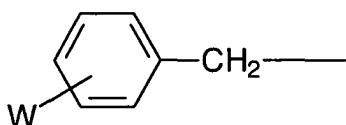
wobei

R1 eine Pyrimidinbase ist, welche ausgewählt wird aus Cytosin, Uracil, Thymin, 5-Fluorpyrimidin, oder einem

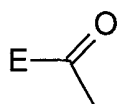
pharmazeutisch akzeptablen Derivat hiervon; und  
Q Sauerstoff ist,  
bestehend aus dem Schritt des Kuppelns einer Verbindung der Formel (B):



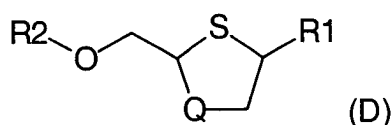
wobei  
R2



ist, wobei W Halogen, C<sub>1-16</sub> Alkyl, C<sub>2-16</sub> Alkoxyalkyl, C<sub>6-10</sub> Aryl, C<sub>1-16</sub> Alkoxy oder Nitro ist; oder



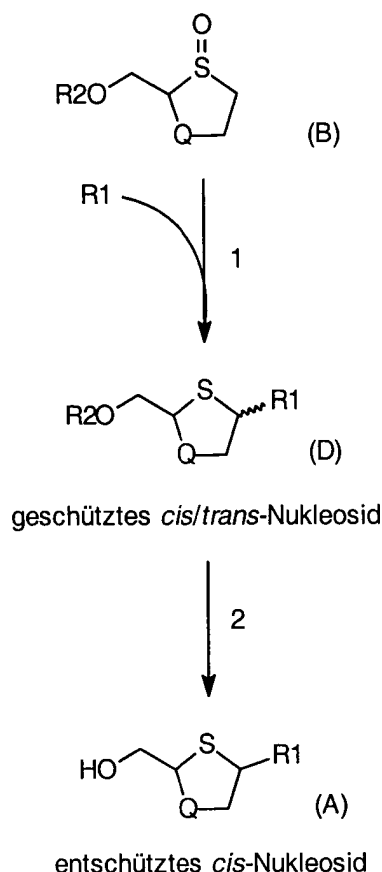
ist, wobei E C<sub>6-10</sub> Aryl, C<sub>1-16</sub> Alkoxy, C<sub>2-16</sub> Alkoxyalkyl oder C<sub>1-16</sub> Alkyl ist; oder  
Si (Z<sup>1</sup>) (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>) ist, wobei Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> und Z<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend  
aus Wasserstoff; C<sub>1-20</sub> Alkyl, welches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor, Iod substituiert ist; C<sub>7-10</sub> Aralkyl, wel-  
ches wahlweise mit Fluor, Brom, Chlor oder Iod substituiert ist; und C<sub>6-10</sub> Aryl, welches wahlweise mit Fluor,  
Brom, Chlor oder Iod substituiert ist; mit  
einer Base R1, welche wie oben definiert ist, in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart  
einer katalytischen Menge an Cu oder Zn oder Mischungen hiervon; einem tertiären Amin und einer Le-  
wis-Säure, welche ausgewählt wird aus Trimethylsilyltriflat, Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan, wobei  
ein Intermediat der Formel (D) erhalten wird:



wobei Q, R1 und R2 wie oben definiert sind. Dem Kupplungsschritt folgt ein Entschützungsschritt, wobei das  
Intermediat (D) in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart entsprechender Mengen eines Entschüt-  
zungsreagenz gelöst wird, wobei cis-Nukleoside oder Nukleosid-Analoga oder Derivate der Formel (A) erhal-  
ten werden.

**[0057]** Der erfindungsgemäße Verfahrensgegenstand umfasst das in Schema 1 dargestellte Reaktionssche-  
ma:

Schema 1



**[0058]** Die verschiedenen in Schema 1 veranschaulichten Schritte können wie folgt kurz beschrieben werden: Schritt 1: Das Sulfoxid der Formel (B) kann unter Verwendung verschiedener Verfahren erhalten werden, umfassend jene, welche in den PCT-Veröffentlichungen WO 92/08717 und WO 95/29176, J. Med. Chem. 38 (1) 1-4 (1995), Tetrahedron Lett. 35 (27) 4739-4742 (1994), Bioorg. Med. Chem. Lett. 3 (8) 1723-1728 (1993), und Eur. J. Org. Chem. 6: 1455-1458 (1999) offenbart sind. Das Sulfoxid kann ein einzelnes Enantiomer oder ein Enantiomergemisch sein, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf, ein racemisches Gemisch.

**[0059]** Das Sulfoxid der Formel (B) wird mit der Base R1 gekoppelt. Die Base R1 kann vorab geschützt werden, wobei beispielsweise eine silylierte (oder in situ-silylierte) Pyrimidinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat hiervon verwendet werden kann. Die Kupplungsreaktion findet in Gegenwart eines tertiärenamins, einer Lewis-Säure der Formel (C) und katalytischen Mengen eines Elements der Gruppen IB oder IIB in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel statt, wobei das *cis/trans*-Pyrimidinnukleosid der Formel (D) erhalten wird. In dem resultierenden Intermediat der Formel (D) überwiegt das *cis*-Isomer gegenüber dem *trans*-Isomer, wobei das Verhältnis gleich oder größer 2 zu 1 ist. Das Verhältnis von *cis* zu *trans*-Isomer ist umgekehrt proportional zur Reaktionstemperatur. Die Kupplungsreaktion kann bei oder unterhalb Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Temperatur des Kupplungsschrittes kann zwischen etwa 0 Grad C und etwa -50 Grad C liegen.

**[0060]** Wird eine silylierte Base verwendet, so können angemessene Silylierungsreagenzien *t*-Butyldimethylsilyltriflat, 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, TMSI, N,O-bis-(TMS)-acetonid und Trimethylsilyltriflat umfassen. Zusätzliche Schutzreagenzien sind in Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, Zweite Auflage, 1991, offenbart.

**[0061]** Das in Schritt 1 verwendete tertiäre Amin umfasst Triethylamin, Diethylcyclohexylamin, Diethylmethylamin, Dimethylethylamin, Dimethylisopropylamin, Dimethylbutylamin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin, Diethylmethylamin, Dimethylisopropylamin und Diisopropylethylamin, sowie Kombinationen hiervon.

**[0062]** Das in Schritt 1 verwendete Element oder die in Schritt 1 verwendete Kombination von Elementen der Gruppen IB oder IIB umfasst Cu, Ag, Au, Zn oder Cd in oxidiertem Zustand.

**[0063]** Das für eine Kupplung geeignete Lösungsmittel ist ein organisches Lösungsmittel mit einem bis zu zehn Kohlenstoffen. Die für eine Kupplung geeigneten Lösungsmittel umfassen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , sowie Mischungen hiervon.

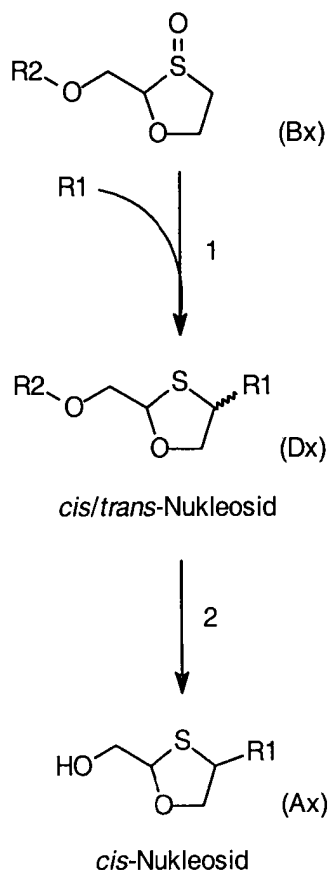
**[0064]** Geeignete Lewis-Säuren umfassen Trimethylsilyltriflat, Bromtrimethylsilan, Iodtrimethylsilan, sowie Kombinationen hiervon. Die Menge an Lewis-Säure kann zwischen etwa 2 Äqu. bis hin zu 5 Äqu. betragen.

**[0065]** Schritt 2: Das cis/trans-Pyrimidin-1,3-oxathiolannukleosid der Formel (D) wird in einem für die Entschützung geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart angemessener Mengen eines Entschützensreagens gelöst, wobei die cis-Nukleoside oder Nukleosid-Analoga oder Derivate der Formel (A) erhalten werden. Der Entschützungsschritt wird bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunktes des für die Entschützung geeigneten Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionstemperatur des Entschützungsschrittes kann zwischen  $-30^\circ\text{C}$  und  $60^\circ\text{C}$  betragen. Die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen etwa  $0^\circ\text{C}$  bis hin zu etwa  $35^\circ\text{C}$  durchgeführt werden.

**[0066]** Ein für die Entschützung geeignetes Lösungsmittel begünstigt die Kristallisation des Produktes der Formel (A). Geeignete Lösungsmittel umfassen Wasser, Methanol, Ethanol, Toluol, tert-Butylmethylether, oder Kombinationen hiervon.

**[0067]** Geeignete Entschützensreagenzien umfassen Natriumhydroxid, Natriummethoxid, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, und methanolischen Ammoniak. Von besonderem Interesse sind Entschützensreagenzien, welche die Abtrennung des Produktes der Formel (A) unterstützen.

Schema 1a



**[0068]** Die verschiedenen in Schema 1a veranschaulichten Schritte können wie folgt kurz beschrieben werden:

Schritt 1: Das Sulfoxid des 1,3-Oxathiolans der Formel (Bx) kann unter Verwendung verschiedener Verfahren erhalten werden, umfassend jene, welche in den PCT-Veröffentlichungen WO92/08717 und WO 95/29176, J. Med. Chem. 38 (1) 1-4 (1995), Tetrahedron Lett. 35 (27) 4739-4742 (1994), Bioorg. Med. Chem. Lett. 3 (8)

1723-1728 (1993) offenbart sind. Die asymmetrische Synthese des Sulfoxids der Formel (Bx) ist von Caputo et al. in Eur. J. Org. Chem. 6: 1455-1458 (1999) offenbart.

**[0069]** Das Sulfoxid des 1,3-Oxathiolans der Formel (Bx) wird mit der Base R1 gekoppelt. Die Base R1 kann vorab geschützt werden, beispielsweise eine silylierte (oder in situ-silylierte) Pyrimidinbase oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat. Die Kupplungsreaktion findet in Gegenwart eines tertiären Amins, einer Lewis-Säure der Formel (C) und katalytischen Mengen eines Elements der Gruppen IB oder IIB in einem für die Kupplung geeigneten Lösungsmittel statt, wobei das cis/trans-Pyrimidin-1,3-oxathiolannukleosid der Formel (Dx) erhalten wird. In dem resultierenden Intermediat der Formel (Dx) überwiegt das cis-Isomer gegenüber dem trans-Isomer, wobei das Verhältnis gleich oder größer 2 zu 1 ist. Das Verhältnis von cis zu trans-Isomer ist umgekehrt proportional zur Reaktionstemperatur. Die Reaktion kann bei oder unterhalb Raumtemperatur durchgeführt werden.

**[0070]** Silylierungsreagenzien, welche für den Schutz von R1 verwendet werden können, umfassen t-Butyldimethylsilyltriflat, 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan, TMSI, N,O-bis-TMS-acetonid und Trimethylsilyltriflat.

**[0071]** Das in Schritt 1 verwendete tertiäre Amin umfasst Triethylamin, Diethylcyclohexylamin, Diethylmethylamin, Dimethylethylamin, Dimethylisopropylamin, Dimethylbutylamin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin, Diethylmethylamin, Dimethylisopropylamin und Diisopropylethylamin, sowie Kombinationen hiervon.

**[0072]** Das in Schritt 1 verwendete Element oder die in Schritt 1 verwendete Kombination von Elementen der Gruppen IB oder IIB umfasst Cu, Ag, Au, Zn oder Cd in oxidiertem Zustand.

**[0073]** Das für eine Kupplung geeignete Lösungsmittel ist ein organisches Lösungsmittel. Die für eine Kupplung geeigneten Lösungsmittel umfassen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , oder Mischungen hiervon.

**[0074]** Lewis-Säuren, welche in diesem Schritt verwendet werden können, umfassen Trimethylsilyltriflat, Bromtrimethylsilan, Iodtrimethylsilan, sowie Mischungen hiervon. Die Menge an Lewis-Säure kann zwischen etwa 2 Äqu. bis hin zu 5 Äqu. betragen.

**[0075]** Schritt 2: Das cis/trans-Pyrimidinnukleosid der Formel (Dx) wird in einem für die Entschützung geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart angemessener Mengen eines Entschützensreagens gelöst, wobei die cis-Nukleoside oder Nukleosid-Analoga oder Derivate der Formel (Ax) erhalten werden.

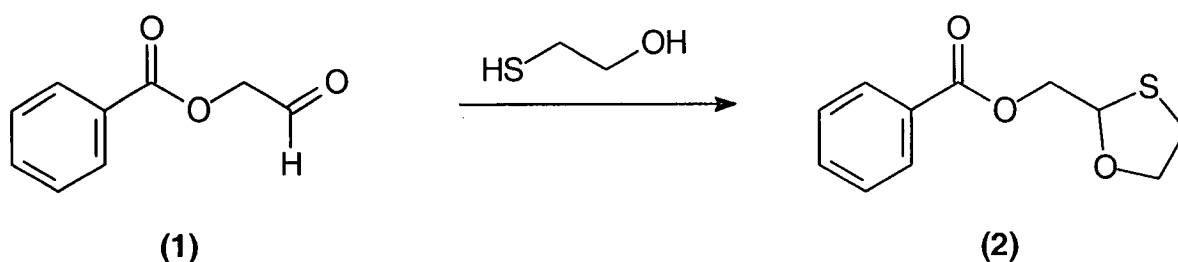
**[0076]** Ein für die Entschützung geeignetes Lösungsmittel begünstigt die Kristallisation des Produktes der Formel (A). Geeignete Lösungsmittel umfassen Wasser, Methanol, Ethanol, Toluol, tert-Butylmethylether, oder Kombinationen hiervon. Geeignete Lösungsmittelkombinationen umfassen Mischungen von Methanol und Wasser, Methanol und Toluol, Methanol und tert-Butylmethylether.

**[0077]** Geeignete Entschützensreagenzien umfassen Natriumhydroxid, Natriummethoxid, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, und methanolischen Ammoniak. Von besonderem Interesse sind Entschützensreagenzien, welche die Abtrennung des Produktes der Formel (A) unterstützen.

**[0078]** Der Entschützungsschritt wird bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunktes des für die Entschützung geeigneten Lösungsmittels durchgeführt.

**[0079]** Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung auf eine Art und Weise, welche deren Ausführung gestattet, sollten als solche jedoch nicht als Einschränkungen hinsichtlich des Gesamtumfangs der erfindungsgemäßen Verfahren ausgelegt werden.

## 1) 2-Benzoyloxymethyl-1,3-oxathiolan



**[0080]** Die Verbindung (1) wurde in Toluol gelöst und die Lösung auf 90-100°C erwärmt. Katalysator, gefolgt von Mercaptoethanol (portionsweise), wurde hinzugefügt. Es wurden 5 Mol% an Katalysator verwendet. Die Reaktionen wurden im 15 g Maßstab bei einer Konzentration von 0.3 M an (1) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt, wobei Wasser mittels eines Abscheiders nach Dean-Stark entfernt wurde. Die Ergebnisse dieses Schrittes sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Katalysator	Reaktion nach 20 min		Reaktion nach 40 min	
BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	Umsetzung %	Ausbeute an (2) %	Umsetzung %	Ausbeute an (2) %
	100	79	100	71
pTsOH	100	82	100	80

**[0081]** Verbindung (2) wurde mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR identifiziert.

R<sub>f</sub>: 0.39 (Hexan : Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.03 (m, 2H, aromatisch)

7.53 (m, 1H, aromatisch)

7.39 (m, 2H, aromatisch)

5.41 (dd, 1H, C<sub>2</sub>-H)

4.43 (m, 2H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

4.21 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H)

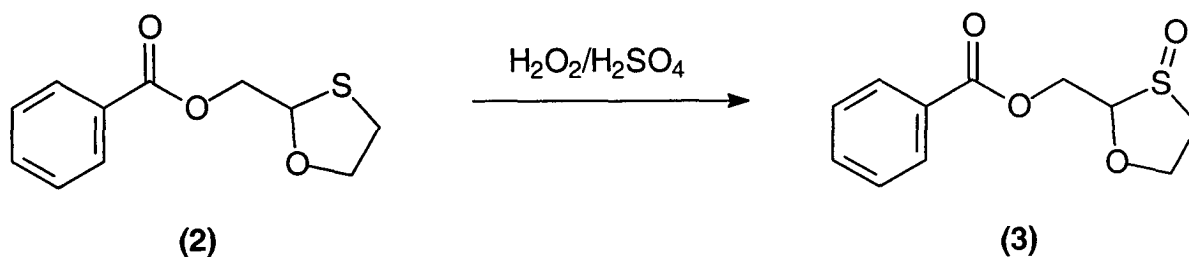
3.96 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H)

2.98 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H)

<sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)

166.82, 133.74, 130.35, 128.97, 83.58, 71.87, 66.62 und 32.74

## 2) 2-Benzoyloxymethyl-1,3-oxathiolan-S-oxid



**[0082]** Kaltes 30%iges Wasserstoffperoxid (46 ml, 0.44 mol) wurde zu (2) (82 g, 0.366 mol) in Toluol (8 ml) hinzugefügt. 10 M Schwefelsäure (4.5 ml, 0.044 mol, 10 Mol%) wurde tropfenweise hinzugefügt (Dauer der Zugabe etwa 1 min). Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 25-30°C kräftig gerührt, gefolgt von 1 h Rühren bei 30°C. Wasser (100 ml), gefolgt von Natriumbicarbonat (3.7 g, 0.044 mol), gefolgt von Natriummetabisulfit (8 g) wurden hinzugefügt. Die organischen Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfit getrocknet, bis zur



Trockne aufkonzentriert, und mit Hexan verrieben, wobei ein Feststoff gebildet wurde. Es wurden 83 g (94%) der Zielverbindung (3) erhalten.

Smp.: 70-72°

<sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.05 (m, 2H, aromatisch, cis-Isomer)

7.95 (m, 2H, aromatisch, trans-Isomer)

7.56 (m, aromatisch)

7.23 (m, aromatisch)

4.77 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H und C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OOCC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

4.43 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H, trans-Isomer)

4.09 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H, cis-Isomer)

3.11 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, trans-Isomer)

2.75 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, cis-Isomer)

<sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)

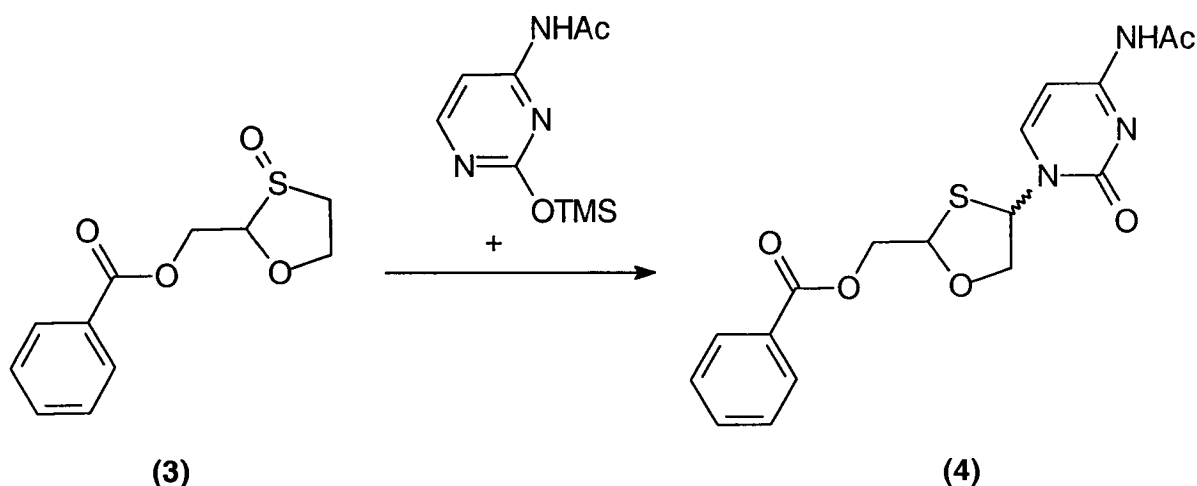
cis-Isomer:

166.64, 134.02, 130.42, 129.88, 129.06, 96.16, 68.83, 59.47 und 54.30

trans-Isomer:

166.36, 134.12, 130.29, 129.68, 129.15, 108.07, 70.09, 61.83 und 53.47

3) (+/-)-cis,trans-2-Benzoylmethyl-4-(N-acetylcytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan



**[0083]** Die Verbindung (3) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml/g) gelöst und auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt. Das Amin (zwischen 1 und 2 Äqu.) wurde hinzugefügt, gefolgt von einer Zugabe von TMSI (zwischen 2 und 5 Äqu.), während die Innentemperatur unter  $-5^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Es wurde bei  $-5^\circ\text{C}$  bis  $-10^\circ\text{C}$  gerührt, bis die Verbindung (3) verschwunden war.  $\text{CuCl}$  (20%) und das Pyrimidin (1.1 Äqu.) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde erwärmt und zwischen  $5$ - $10^\circ\text{C}$  gehalten, bis DSC das Ende der Reaktion anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde in 5%iges  $\text{NH}_4\text{OH}$  gegossen und für 10 Minuten gerührt, bis kein fester Niederschlag mehr detektiert wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 2%iger  $\text{HCl}$  und verdünntem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  gewaschen. Die gewaschene organische Phase wurde abgedampft, wobei das Produkt, Verbindung (4), erhalten wurde. Die Ergebnisse dieses Schrittes sind in Tabelle 2 dargestellt.

**[0084]** Diese wurden mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR charakterisiert.

cis-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)

9.61 (b, 1H, C<sub>4'</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>)

8.29 (d, 1H, C<sub>6</sub>-H)  
8.06 (m, 2H, aromatisch)  
7.65 (m, 1H, aromatisch)  
7.51 (m, 2H, aromatisch)  
7.25 (d, 1H, C<sub>5</sub>-H)  
6.61 (d, 1H, C<sub>4</sub>-H)  
5.50 (t, 1H, C<sub>2</sub>-H)  
4.80 (m, 2H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OOCC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)  
4.48 (d, 1H, C<sub>5</sub>-H)  
4.05 (dd, 1H, C<sub>5</sub>-H)  
2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm in CDCl<sub>3</sub>)  
170.93, 166.28, 162.80, 155.76, 146.06, 133.91, 129.90, 128.84, 97.45, 85.88, 78.25, 64.60, 63.53 und 24.71.

trans-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)  
10.88 (s, 1H, C<sub>4</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>)  
8.13 (d, 1H, C<sub>6</sub>-H)  
7.96 (m, 2H, aromatisch)  
7.68 (m, 1H, aromatisch)  
7.52 (m, 2H, aromatisch)  
7.20 (d, 1H, C<sub>5</sub>-H)  
6.35 (d, 1H, C<sub>4</sub>-H)  
5.96 (dd, 1H, C<sub>2</sub>-H)  
4.58 (dd, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OOCC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)  
4.44 (d, 1H, C<sub>5</sub>-H)  
4.29 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H und CH<sub>2</sub>OOCC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)  
2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)  
171.53, 165.84, 162.76, 155.21, 146.59, 134.00, 129.64, 129.23, 96.54, 83.78, 74.24, 64.58, 64.01 und 24.35.

**[0085]**

Tabelle 2

Pyrimidin	Base	Katalysator (molare Äqu.)	Bedingun- gen	Ausbeute (cis + trans)	cis/trans	Ausbeute % cis
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C RT, O/N	80%	2.0:1	53
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 3 h RT, O/N	91%	3.9:1	72
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	TEA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	75%	3.8:1	59
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DMCA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	80%	3.4:1	62
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DECA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C RT, O/N	71%	3.9:1	57
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (2%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 3 h RT, O/N	80%	2.4:1	56
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuBr <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	80%	3.7:1	63
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	Cu(acac) <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	85%	3.7:1	67
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuCl (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	80%	3.6:1	63
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuI (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	74%	3.5:1	58
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuSCN (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	70%	3.1:1	53
N-Ac-Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	ZnBr <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	53%	3.1:1	40
Cy 1.1 Äqu.	DIPEA 1.2 Äqu.	CuCl <sub>2</sub> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C 5 h RT, O/N	72%	2.4:1	51

Cy = Cytosin

DIPEA = Diisopropylethylamin

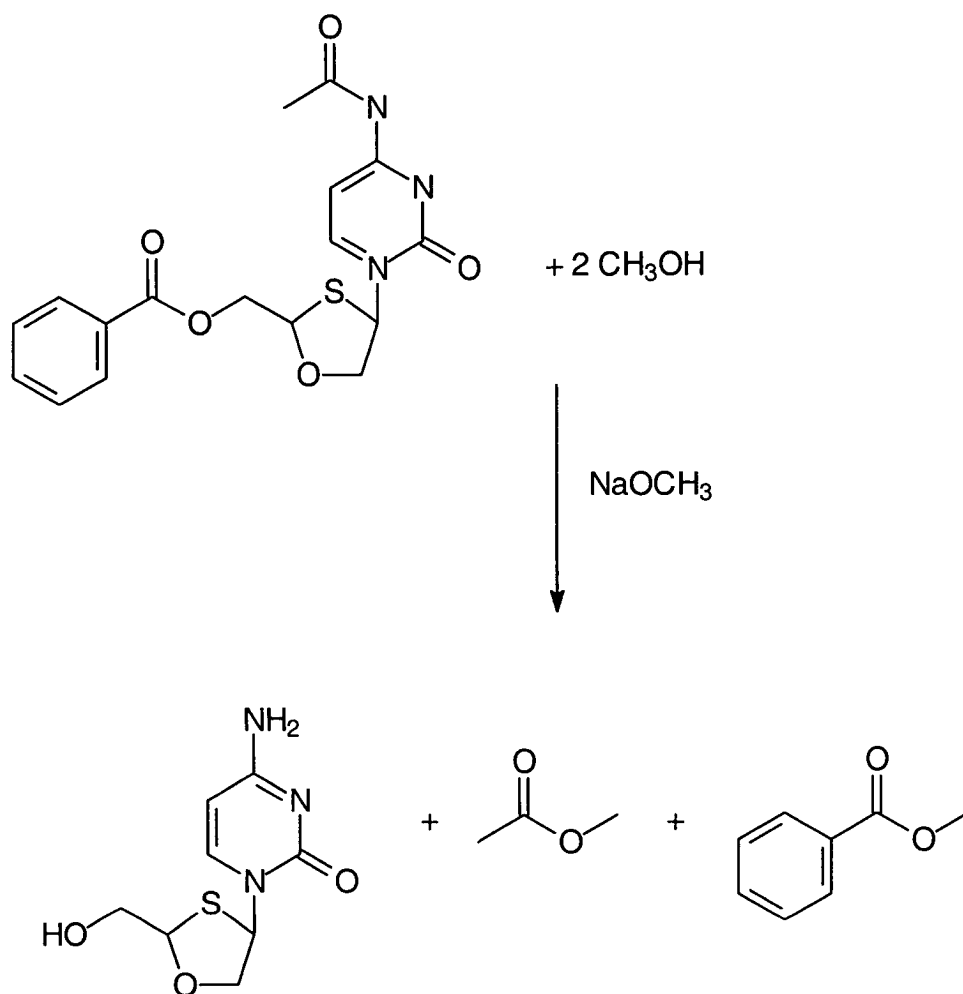
TEA = Triethylamin

DECA = Diethylcyclohexylamin

DMCA = Dimethylcyclohexylamin

Cu(acac)<sub>2</sub> = Kupfer(II)acetylacetonat

## 4) 2-Hydroxymethyl-4-(cytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan

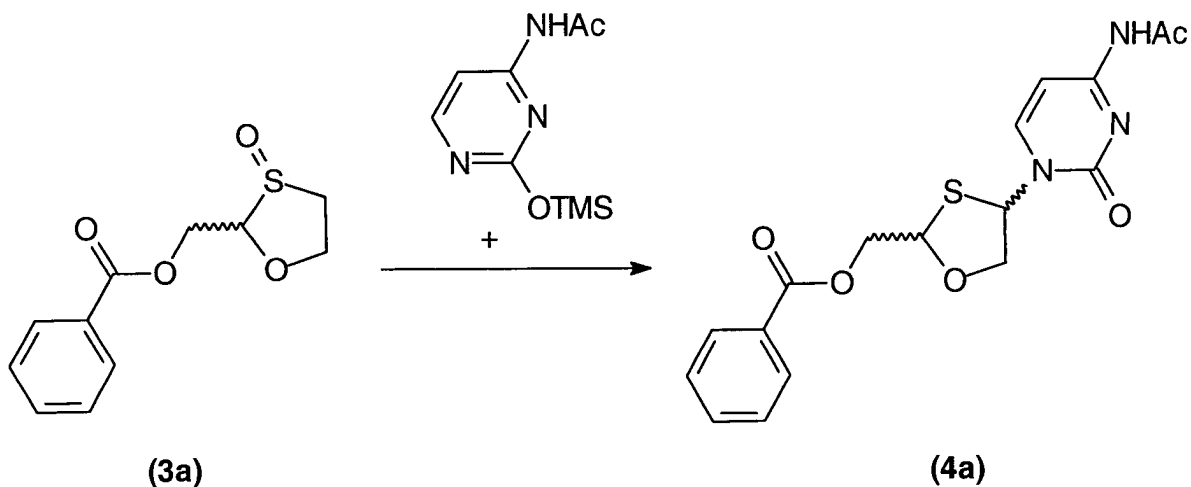


**[0086]** Eine Suspension aus Substrat, Natriummethoxid, 10 Molprozent, und des entsprechenden Lösungsmittels wurde für 2 h bei RT gerührt, ehe sie filtriert wurde. Der Filterkuchen wurde getrocknet, und vor Überprüfung des C/T-Verhältnisses (mittels  $^1\text{H}$ -NMR) und der Ausbeute gewogen. Die Ergebnisse dieses Schrittes sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Gewicht des cis/trans-Ge misches (g)	cis/trans-Ver hältnis	Lösungsmittel	Starke Base	Bedingun- gen	% an trans (NMR)	Ausbeute an cis (%)
4	3.4:1	MeOH	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	0	89
10	3.4:1	MeOH	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	0	88.5
4	3.4:1	Me- OH/tBME (7:3)	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	0	90
25	3.4:1	Me- OH/tBME (7:3)	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	Spuren	91
1	3.4:1	Me- OH/EtOH (1:1)	MeONa	RT	0	98
4	3.4:1	Me- OH/EtOH (1:1)	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	Spuren	92.5
25	3.4:1	Me- OH/EtOH (1:1), 150 ml	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	Spuren	93
1	3.4:1	MeOH/Tolu- ol (6:4)	MeONa	RT	Spuren	92.5
4	3.4:1	MeOH/Tolu- ol (6:4)	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	Spuren	90
25	3.4:1	MeOH/Tolu- ol (6:4) L	MeONa	Mischen und Rühren bei RT	Spuren	91
1	3.4:1	MeOH/H <sub>2</sub> O (95:5)	NaOH	RT	20	90
1	3.4:1	MeOH/H <sub>2</sub> O (95:5)	NaOH	bei 50° C	20	90

## 5) Synthese von 2-Benzoylmethyl-4-(N-acetylcytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan unter Verwendung von (-)- oder (+)-2-Benzoyloxymethyl-1,3-oxathiolan-S-oxid



**[0087]** Die enantiomerenreine Verbindung (3a) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml/g) gelöst und auf Reaktionstemperatur gekühlt. Das Amin wurde hinzugefügt, gefolgt von einer Zugabe von TMSI, während die Innentemperatur unterhalb von  $-5^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Es wurde bei  $-5^\circ\text{C}$  bis  $-40^\circ\text{C}$  gerührt, bis die Verbindung (3a) verschwunden war.  $\text{CuCl}$  (20%) und das Pyrimidin (1.1 Äqu.) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde erwärmt und zwischen  $-40$  und  $30^\circ\text{C}$  gehalten, bis DSC das Ende der Reaktion anzeigte. Die Reaktion wurde auf  $0^\circ\text{C}$ – $5^\circ\text{C}$  gekühlt. Die Suspension wurde mit Celite (12 g, 100% w/w) versetzt und gerührt. Es wurde langsam konzentriertes Ammoniumhydroxid hinzugefügt und die Temperatur der Suspension zwischen  $0^\circ\text{C}$ – $10^\circ\text{C}$  gehalten. Es wurde bei  $0^\circ\text{C}$ – $5^\circ\text{C}$  gerührt. Die Suspension wurde filtriert, und der Kuchen erneut in Dichlormethan suspendiert. Es wurde gerührt und anschließend filtriert. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 2%igen Ammoniumhydroxid-Lösung, Wasser, 2%igen Salzsäure-Lösung, 2%igen Natriummetabisulfit-Lösung und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und anschließend das Volumen im Vakuum verringert, wobei basengekuppeltes Rohmaterial als beiger Feststoff erhalten wurde. Die Feststoffe wurden in EtOAc gelöst, und man ließ sie auskristallisieren. Die Suspension wurde bei  $0$ – $5^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend filtriert. Die Feststoffe wurden im Vakuum getrocknet, wobei das reine basengekuppelte Produkt als hellbeiger Feststoff erhalten wurde. Die Ergebnisse dieses Schrittes sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , cis), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , trans), 4.06 (dd,  $J = 4.5$  Hz &  $J = 10.8$  Hz, 1H, C5 cis), 4.30 (dd,  $J = 3.4$  Hz &  $J = 12.4$  Hz, 1H, C5 trans), 4.49 (dd,  $J = 3.1$  Hz &  $J = 10.8$  Hz, 1H, C5 cis), 4.72 (dd,  $J = 8.3$  Hz &  $J = 12.4$  Hz, 1H, C5 trans), 4.77 (AB,  $J = 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBz}$  cis), 4.84 (AB,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBz}$  trans), 5.50 (dd,  $J = 3.1$  Hz &  $J = 4.5$  Hz, 1H, C4 cis), 5.92 (dd,  $J = 3.4$  Hz &  $J = 8.3$  Hz, 1H, C4 trans), 6.61 (dd,  $J = 2.3$  Hz trans &  $J = 4.5$  Hz cis, 1H, C2), 7.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C5'), 7.5–8.1 (m, 10H, aromatisch cis & trans), 8.30 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, C6'), 9.50 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.9 (cis & trans), 64.3 (cis), 65.1 (trans), 65.3 (cis & trans), 76.1 (trans), 78.7 (cis), 84.7 (trans), 86.2 (cis), 97.9 (cis), 98.1 (trans), 128.6 (cis & trans), 128.7 (cis & trans), 129.2 (cis & trans), 129.4 (cis & trans), 129.8 (cis & trans), 133.5 (trans), 133.7 (cis), 145.3 (trans), 145.6 (cis), 155.2 (trans), 155.3 (cis), 162.5 (cis & trans), 162.6 (trans), 165.7 (cis), 171.0 (cis), 171.1 (trans).

Tabelle 4

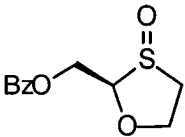
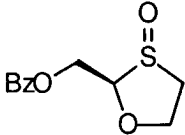
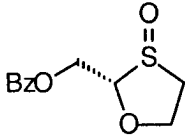
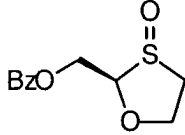
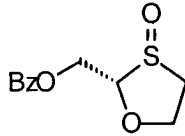
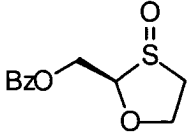
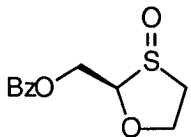
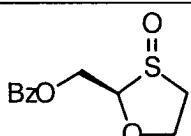
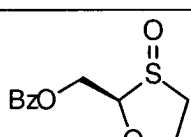
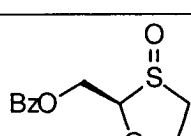
Sulfoxid	Base	Reaktions- temperatur (°C)	(-) <i>cis</i> (%)	(+) <i>cis</i> (%)	(-) <i>trans</i> (%)	(+) <i>trans</i> (%)	<i>cis/trans</i> (%)
	DIPEA	-15	48.9	<u>27.4</u>	6.7	17	3.2 : 1
	TEA	-15	70.4	5.2	1.6	22.8	3.1 : 1
	TEA	-15	<u>4.9</u>	73.6	20	1.5	3.6 : 1
	DMCA	-25	72.4	<u>4.5</u>	1.25	21.8	3.3 : 1
	TEA	-30 (Innentemp.), Aufwärmen auf RT nach Zugabe von silylierter Base	1	<u>74.4</u>	24.6	0	3 : 1

Tabelle 5

Sulfoxid	Base	Reaktions- temperatur °C	Ausbeute %	cis/trans (%)
	TEA + DIPEA	-20	74	3.3 : 1
	(i-pro)NMe <sub>2</sub>	-20	72	3.7 : 1
	TEA	-20	63	4 : 1
	(i-pro)NMe <sub>2</sub>	-20	72	3.3 : 1
	TEA	-20	70	3.3 : 1

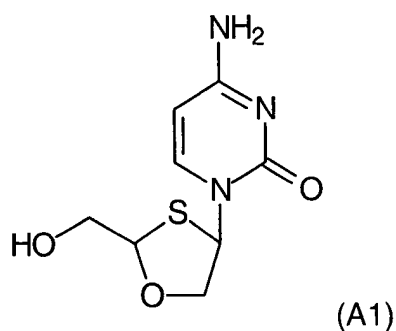
TEA = Triethylamin

DIPEA = Diisopropylethylamin

DMCA = Dimethylcyclohexylamin

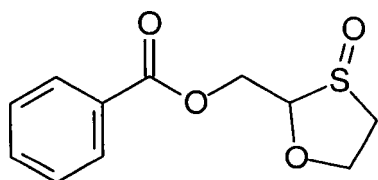
(i-pro)NMe<sub>2</sub> = Isopropyldimethylamin**Patentansprüche**

1. Stereoselektives Verfahren zur Herstellung von überwiegend cis-2-Hydroxymethyl-4-(cytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolan der Formel (A1)



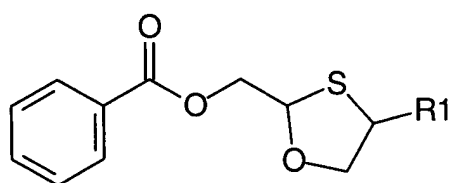
mit cis/trans-Verhältnissen von größer als 2:1, umfassend einen ersten Schritt des Kuppelns einer Verbindung der Formel (B1):





(B1)

mit einer Base R1, wobei R1 ein geschütztes Cytosin oder ein Derivat hiervon ist, in einem geeigneten, die Kupplung vermittelnden Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Elements der Gruppe IB oder IIB, welches aus  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Au}^+$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  oder  $\text{Cd}^{2+}$  oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, einem tertiären Amin, welches aus Triethylamin, Diethylcyclohexylamin, Diethylmethylamin, Dimethylethylamin, Dimethylisopropylamin, Dimethylbutylamin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin oder Diisopropylethylamin oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, und einer Lewis-Säure, welche aus Trimethylsilyltriflat, Bromtrimethylsilan, Iodtrimethylsilan oder Kombinationen hiervon ausgewählt ist, wobei ein Intermediat der Formel (D1) erhalten wird:



(D1)

wobei R1 vorstehend definiert ist; und

einem zweiten Schritt, um das Intermediat der Formel (D1) zu entschützen, wobei überwiegend die cis-Oxathiolane der Formel (A1) erhalten werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die katalytische Menge des Elements der Gruppe IB oder IIB zwischen 0.25 Mol% und 100 Mol% beträgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das tertiäre Amin in einer Menge von zwischen 1 Äqu. und 4 Äqu. zugegen ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das die Kupplung vermittelnde Lösungsmittel in einer Menge von zwischen 5 ml pro Gramm bis 50 ml pro Gramm der Verbindung der Formel (B1) zugegen ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, weiterhin umfassend die Verwendung eines alkalischen Entschützungsreagenzes im zweiten Schritt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, weiterhin umfassend die Verwendung eines die Entschützung vermittelnden Lösungsmittels, welches die Kristallisation des cis-Oxathiolans der Formel (A1) begünstigt, im zweiten Schritt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das cis/trans-Verhältnis zwischen 3 zu 1 und 4 zu 1 liegt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei der Katalysator  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  oder  $\text{Zn}^{2+}$  oder eine Kombination hiervon ist und zu einer %-Ausbeute an cis von gleich oder größer 51% führt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen