



(19) **KG** (11) **323** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (51)⁷ C07H 19/06; C07D 405/04, 411/04, 411/12,
411/14, 473/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940225.1

(22) 10.11.1994

(31) 703, 379

(32) 21.05.1991

(33) US

(86) PCT /CA 92/00211 (20.05.1992)

(46) 01.03.2001, Бюл. №2

(71)(73) Биокем Фарма Инк. (СА)

(72) Тарек Мансур (СА), Хаолун Джин (СМ), Аллан Х.Л. Тее (GB), М.Аршад Сиддики (IN)

(56) FR 1445013, 1966;

EP 0382526 A, 1990;

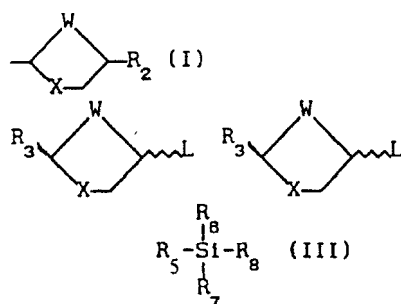
EP 0337713 A, 1989;

EP 0266041 A, 1988;

Чичибабин А.Е. Основные начала органической химии, 1953, т. 1. - С. 506.

(54) Способы диастереоселективного синтеза нуклеозидов, промежуточные соединения, способы получения промежуточных соединений

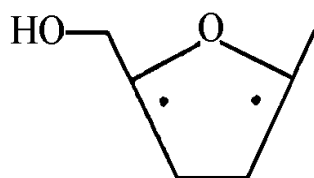
(57) Описывается диастереоселективный способ получения оптически активного цис-нуклеозида и его аналогов и производных формулы I, где значения W, R₁, R₂, X указаны в п. 1 формулы. Пуриновое или пиримидиновое основание или его аналог, или производное подвергают гликозилированию промежуточным соединением формулы IIa или IIb, где R₃, L указаны в п.1 формулы, с использованием кислоты Льюиса формулы III, где значения R₅ – R₈ указаны в п.1 формулы, с последующим восстановлением R₃ гликозилированного пуринового или пиримидинового основания или его аналога, или производного. Технический результат - упрощение процесса. 12 с. и 24 з.п. ф-лы.



Изобретение относится к диастереоселективным способам получения оптически активных цис-нуклеозидов и аналогов и производных нуклеозидов. Новые способы в соответствии с изобретением обеспечивают возможность проведения стереорегулируемого синтеза данного энантиомера требуемого цис-нуклеозида или аналога или производного нуклеозида с высокой оптической чистотой. Изобретение касается также интермедиатов, пригодных для способов по изобретению.

Нуклеозиды и их аналоги, и производные являются важным классом лечебных веществ. Например, ряд нуклеозидов проявил антивирусную активность против ретровирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (ВГВ) и Т-лимфотропный вирус человека (ТЛВЧ) (РСТ публикация WO 89/04662 и публикация ЕР №0349242 А2). К нуклеозидам, проявившим антивирусную активность, относятся 3'-азидо-3'-дезокситимидин (АЗТ), 2'3'-дидезоксицитидин (ДДЦ), 2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан и 2-гидроксиметил-4-(гуанин-9'-ил)-1,3-диоксолан (публикация ЕР 0382526 А2 и публикация ЕР 0377713 А2).

Большинство нуклеозидов и аналогов и производных нуклеозидов содержат, по крайней мере, два хиральных центра (в формуле (А) обозначены звездочкой) и существуют в форме двух пар оптических изомеров (т.е. два в цис-форме и два в транс-форме). Но обычно полезную биологическую активность проявляют лишь цис-изомеры.



пуриновое или
пиримидиновое
основание

(A)

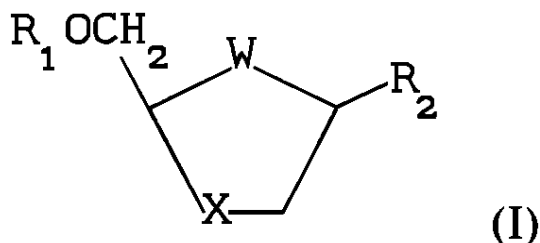
Однако разные энантиомерные формы одного и того же цис-нуклеозида могут иметь весьма различающиеся антивирусные активности (см. М.М. Mansuri et al., "Preparation of the Geometric Isomers of DDC, DDA, D4C и D4T as Potential Anti - HIV Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett. 1 (1), с. 65-68 (1991)). Поэтому важной задачей является общий и экономически привлекательный стереоселективный синтез энантиомеров биологически активных цис-нуклеозидов.

В соответствии с известными способами получения оптически активных нуклеозидов и их аналогов и производных модифицируют встречающиеся в природе (т.е. оптически активные) нуклеозиды путем изменения основания или путем изменения сахара методами восстановления, такими как деоксигенация или радикально-инициированное восстановление (см. С.К. Chu et al., "General Sythesis of 2',3'-Dideoxynucleosides and 2',3'-Dideoxynucleosides", J. Org. Chem. 54, с. 2217-2225 (1989)). Эти превращения включают много стадий, в том числе введение и удаление защитных групп, и обычно дают низкие выходы. Кроме того, исходный нуклеозид оптически активен вначале и сохраняет свою оптическую активность в дальнейшем. Поэтому нуклеозиды, полученные указанными способами, ограничиваются специфическими аналогами энантиомерной формы природного нуклеозида. К тому же указанные способы

требуют наличия встречающегося в природе нуклеозида, часто являющегося дорогим исходным материалом.

Другие известные способы получения оптически активных нуклеозидов основаны на традиционных процессах гликозилирования для присоединения сахара к основанию. Указанные процессы неизменно дают аномерные смеси цис- и транс-изомеров, что требует трудоемкого разделения и приводит к пониженным выходам целевого биологически активного цис-нуклеозида. Усовершенствованные способы гликозилирования, предназначенные для получения только цис-нуклеозида, требуют присоединения к сахару 2'- или 3'-заместителя. Поскольку 2'- или 3'-заместитель является единственно пригодным для регулирования синтеза цис-нуклеозида в одной конфигурации (когда 2'- или 3'-заместитель занимает трансположение относительно 4'-заместителя), то требуется много стадий для введения этого заместителя в надлежащей конфигурации. 2'- или 3'-заместитель должен быть затем удален после гликозилирования, что требует дополнительных стадий (см. L.Wilson and D.Liotta "A General Method For Controlling Stereochemistry In the Synthesis of 2' - Deoxyribose Nucleosides", Tetrahedron Lett. 31, с. 1815 - 1818 (1990)). Кроме того, для получения оптически чистого нуклеозида исходный сахар должен быть оптически чистым. Это также требует нескольких требующих больших затрат времени стадий синтеза и очистки.

Изобретение устраняет трудности и недостатки известного уровня техники и дает способы получения оптически активных цис-нуклеозидов (1,3-оксатиоланы, 2,4-диоксоланы и 1,3-дителиоланы) или аналогов и производных нуклеозидов, имеющих формулу (I)



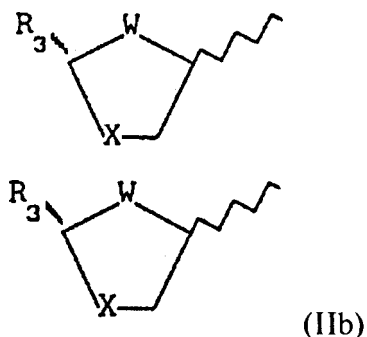
где W - S, S = O, SO₂ или O;

X - S, S = O, SO₂ или O;

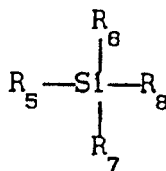
R₁ - водород или ацил и

R₂ - пуриновое или пиримидиновое основание или его аналог или производное.

Способы в соответствии с изобретением включают в себя стадию гликозилирования требуемого пуринового или пиримидинового основания или его аналога или производного интермедиатом формулы (IIa) или (IIb)



где R₃ - замещенный карбонил или замещенное карбонильное производное и L - уходящая группа. Гликозилирование осуществляют, используя кислоту Льюиса формулы (III)



где R_5 , R_6 , R_7 и R_8 определены ниже, и полученный интермедиат восстанавливают и получают в результате нуклеозид или его аналог или производное формулы (I).

Преимуществом способов в соответствии с изобретением является то, что они обеспечивают возможность получения нуклеозида формулы (I) (или его аналогов или производных) без использования дорогих исходных материалов, обременительных стадий введения и удаления защитных групп или присоединения и удаления 2'- или 3'-заместителей. Способы в соответствии с изобретением обеспечивают высокие выходы нуклеозидов с высокой чистотой и высокой Оптической специфичностью. Другое преимущество способов в соответствии с изобретением заключается в создании нуклеозидов, стереоизомерную конфигурацию которых можно легко регулировать просто путем выбора подходящих исходных материалов.

В способах получения оптически активных соединений в соответствии с изобретением в конфигурационно- и диастереоселективной манере используют следующие определения:

R_2 - пуриновое или пиримидиновое основание или его аналог или производное.

Пуриновым или пиримидиновым основанием является пуриновое или пиримидиновое основание, найденное в природных нуклеозидах. Его аналогом является основание, которое повторяет такие природные основания в том, что имеет такую же, как у них, структуру (виды атомов и их расположение), но может иметь дополнительные функциональные свойства или может не иметь некоторых из функциональных свойств природных оснований. К таким аналогам относятся те, которые являются результатом замены фрагмента СН атомом азота, например, 5-азапиримидины, такие как 5-азацитозин, или наоборот (например, 7-деазапурины, такие как 7-дезааденин или 7-дезагуанин) либо и те, и другие (например, 7-деаза, 8-азапурины). Под производными таких оснований или аналогов понимаются те основания, в которых заместители в кольце введены, удалены или модифицированы традиционными заместителями, известными в данной области техники (например, галоген, гидроксил, амино, C_{1-6} алкил). Такие пуриновые или пиримидиновые основания, аналоги и производные хорошо известны специалистам в данной области техники.

Аналог или производное нуклеозида - это 1,3-оксатиолан, 2,4-диоксолан или 1,3-дитиолан, который был модифицирован любым из следующих способов или их сочетаниями: модифицирование основания, такое как присоединение заместителя (например, 5-фтор-цитозин) или замена одной группы изостерной группой (например, 7-дезааденин); модифицирование сахара, такое как замещение С-2 и С-3 гидроксильных групп любым заместителем, включающим водород (например, 2',3'-дидеоксинуклеозиды); изменение места присоединения сахара к основанию (например, пиримидиновые основания, обычно присоединяемые к сахару в положении N-1, могут быть, например, присоединены в положении N-3 или С-6, а пурины, обычно присоединяемые в положении N-9, могут быть, например, присоединены в положении N-7); изменение места присоединения основания к сахару (например, основание может быть присоединено к сахару в С-2, как у изо-DDA) или изменение формы связи сахара с основанием (например, цис- или транс-формы).

R_3 - карбонил, замещенный водородом, гидроксил, триалкилсилилом, триалкилокси, C_{1-30} алкилом, C_{7-30} аралкилом, C_{1-30} алкокси, C_{1-30} амином (первичным, вторичным или третичным), C_{1-30} тиолом; C_{6-20} арил; C_{1-20} алкенил; C_{1-20} алкинил; 1,2-

дикарбонил, такой как $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ замещенный C_{1-6} алкилом или C_{6-20} арилом;

ангидриды,

такие как $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, замещенный C_{1-6} алкилом или C_{6-20} арилом; азометин, замещенный у атома азота водородом, C_{1-20} алкилом или C_{1-10} алкокси или C_{1-10} диалкиламином и у атома углерода водородом, C_{1-20} алкилом или C_{1-20} алкокси; тиокарбонил ($\text{C} = \text{S}$), замещенный

гидроксилом, C_{1-20} алкокси или C_{1-20} тиолом; гомолог карбонила, например, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$;

гомолог

тиокарбонила, например $\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$; или гомолог азометина, такой как $\overset{\text{N}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$.

Предпочтительными замещенными карбонилами или карбонильными производными являются алкоксикарбонилы, такие как метил, этил, изопропил, трет-бутил и ментил; карбоксилы; диэтилкарбоксамид; пирролидинамид; метилкетон и фенилкетон. Более предпочтительными замещенными карбонилами или карбонильными производными являются сложные эфиры и карбоксилы, а наиболее предпочтительными - сложные эфиры.

R_4 - хиральный вспомогательный реагент. Термин "хиральный вспомогательный реагент" означает асимметрические молекулы, используемые для осуществления химического разделения рацемической смеси. Такой хиральный вспомогательный реагент может иметь один хиральный центр (например, метилбензиламин) или несколько хиральных центров (например, ментол). Назначение хирального вспомогательного реагента, когда он введен в состав исходного материала, состоит в обеспечении возможности простого разделения полученной смеси диастереомеров (см., например, J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", с. 251-369, John Wiley and Sons, Нью-Йорк (1981)).

R_5 , R_6 и R_7 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-20} алкила (например, метила, этила, трет-бутила), необязательно замещенного галогенами (F, Cl, Br, I), C_{6-20} алкокси (например, метокси) или C_{6-20} арилокси (например, фенокси); C_{7-20} аралкила (например, бензила), необязательно замещенного галогеном, C_{1-20} алкилом или C_{1-20} алкокси (например, параметоксибензил); C_{6-20} арила (например, фенила), необязательно замещенного галогенами, C_{1-20} алкилом или C_{1-20} алкокси; триалкилсилила; галогенов (F, Cl, Br, I).

R_8 выбирают из группы, состоящей из галогена (F, Cl, Br, I); сложный эфиров сульфокислоты, необязательно замещенных галогенами (например, трифторметансульфонат); сложных C_{1-20} алкиловых эфиров, необязательно замещенных галогеном (например, трифторацетат); многовалентных галогенидов (например, трийодид); трехзамещенных силильных групп общей формулы $(\text{R}_5)(\text{R}_6)(\text{R}_7)\text{Si}$ (где R_5 , R_6 и R_7 - такие, как определены выше); насыщенного или ненасыщенного селенила C_{6-20} арила; замещенного или незамещенного C_{6-20} арилсульфенила; замещенного или незамещенного C_{1-20} алкоксиалкила и триалкилсилокси.

L - "уходящая группа", т.е. атом или группа, которые могут быть замещены при реакции с подходящим пуриновым или пиримидиновым основанием в присутствии или без присутствия кислоты Льюиса. Подходящие уходящие группы включают в себя ацилоксигруппы, алкоксигруппы, например, алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонил; галогены, такие как йод, бром, хлор или фтор; амидо; азидо; изоцианато; замещенные или незамещенные, насыщенные или ненасыщенные тиолаты, такие как

тиометил или тиофенил; замещенные или незамещенные, насыщенные или ненасыщенные селеновые, селениниловые или селенониловые соединения, такие как фенилселенид или алкилселенид.

Подходящей уходящей группой может быть также группа -OR, где R -замещенная или незамещенная, насыщенная или ненасыщенная алкильная группа, например, C₁₋₆ алкильная или алкенильная группа; замещенная или незамещенная, алифатическая или ароматическая ацильная группа, например, C₁₋₆ алифатическая ацильная группа, такая как ацетил, и замещенная или незамещенная ароматическая ацильная группа, такая как бензоил; замещенная или незамещенная, насыщенная или ненасыщенная алкокси- или арилоксикар-бонильная группа, такая как метилкарбонат и фенилкарбонат; замещенный или незамещенный сульфонилимидазолид; замещенная или незамещенная, алифатическая или ароматическая аминокарбонильная группа, такая как фенилкарбамат; замещенная или незамещенная алкилимидиатная группа, такая как трихлорацетамидат; замещенный или незамещенный, насыщенный или ненасыщенный фосфонат, такой как диэтилфосфонат; замещенная или незамещенная, алифатическая или ароматическая сульфинильная или сульфонильная группа, такая как тозилат или водород.

Используемый в данной заявке термин "алкил" представляет замещенный (галогеном, гидроксилом или C₆₋₂₀ арилом) или незамещенный неразветвленный, разветвленный или циклический углеводородный фрагмент, имеющий от 1 до 30 атомов углерода, а предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода.

Термины "алкенил" и "алкинил" представляют замещенные (галогеном, гидроксилом или C₆₋₂₀ арилом) или незамещенные неразветвленные, разветвленные или циклические углеводородные цепи, имеющие от 1 до 20, а предпочтительно от 1 до 5 атомов углерода и содержащие, по крайней мере, одну ненасыщенную группу (например, аллил).

Термин "алкокси" представляет замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 30, а предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, причем алкильная группа ковалентно связана с соседним элементом через атом кислорода (например, метокси и этокси).

Термин "амин" представляет алкильные, арильные, алкенильные, алкинильные или аралкильные группы, содержащие от 1 до 30, а предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода, ковалентно связанных с соседним элементом через атом азота (например, пирролидин). Они включают в себя первичные, вторичные и третичные амины и соли четвертичного аммония.

Термин "тиол" представляет алкильные, арильные, аралкильные, алкенильные или алкинильные группы, содержащие от 1 до 30, а предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, ковалентно связанных с соседним элементом через атом серы (например, тиометил).

Термин "арил" представляет карбоциклический фрагмент, который может быть замещен, по крайней мере, одним гетероатомом (например, N, O или S), содержит, по крайней мере, одно бензольное кольцо и предпочтительно имеет от 6 до 15 атомов углерода (например, фенил или нафтил).

Термин "аралкил" представляет арильную группу, присоединенную к соседнему атому посредством алкила (например, бензил).

Термин "алкоксиалкил" представляет алкоксигруппу, присоединенную к соседней группе посредством алкильной группы (например, метоксиметил).

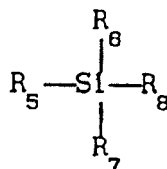
Термин "арилокси" представляет замещенный (галогеном, трифторметилом или C₁₋₅ алкокси) или незамещенный арильный фрагмент, ковалентно связанный через атом кислорода (например, фенокси).

Термин "ацил" относится к радикалу, полученному от карбоновой кислоты, замещенной (галогеном (F, Cl, Br, I), C₆₋₂₀ арилом или C₁₋₆ алкилом) или незамещенной, путем замены группы OH. Подобно кислоте, к которой он имеет отношение, ацильный

радикал может быть алифатическим или ароматическим, замещенным (галогеном, C_{1-5} алкоксиалкилом, нитро или O_2) или незамещенным, причем при любой структуре остатка молекулы свойства функциональной группы остаются, по существу, теми же самыми (например, ацетил, пропионил, изобутаноил, пивалоил, гексаноил, трифторацетил, хлорацетил и циклогексаноил).

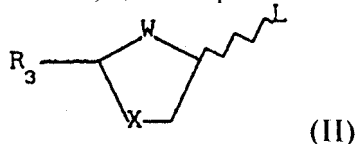
Основной особенностью способов в соответствии с изобретением является использование в качестве R_3 замещенного карбонила или карбонильного производного, а не защищенной гидроксиметильной группы, как было описано ранее в данной области техники. Оказалось, что замещенный карбонил или карбонильное производное не расщепляется под воздействием кислоты Льюиса, как могли бы ожидать специалисты в данной области техники.) при добавлении кислоты Льюиса формулы (III) к смеси силилированного (с введенной силильной группой) пуринового или пиримидинового основания и соединения хирального вспомогательного реагента с сахаром, полученного на стадии 3. Вместо этого замещенный карбонил или карбоксильное производное в интермедиате формулы (VI) заставляет пуриновое или пиримидиновое основание (R_2) присоединяться в цис-конфигурации относительно замещенной карбонильной или производной карбонильной группы. Без замещенного карбонила или карбонильного производного, присоединенного к $C4'$ (например, когда вместо него используют гидроксиметильную группу), процедуры соединения, описанные на стадии 4, дают в результате смесь цис- и транс-изомеров.

Другая основная особенность способов в соответствии с изобретением заключается в выборе кислоты Льюиса. Кислоты Льюиса, используемые для получения соединений формулы (I), имеют общую формулу (III)



где R_5 , R_6 , R_7 и R_8 - такие, как определены ранее. Эти кислоты Льюиса могут быть получены на месте или приготовлены с использованием любого метода, известного в данной области техники (например, А.Н. Schmidt, "Bromotrimethylsilane and Iodotrimethylsilane - Versafele Reagents for Organic Synthesis", Aldrichimica Acta, 14, с. 31 - 38 (1981)), Предпочтительными кислотами Льюиса в соответствии с изобретением являются йодтриметилсилан и триметилсилилтрифталат. Предпочтительными группами R_5 , R_6 и R_7 являются метил или йод. Наиболее предпочтительной группой R_5 , R_6 и R_7 является метил. Предпочтительными группами R_8 являются йод, хлор, бром или эфиры сульфокислоты. Наиболее предпочтительными группами являются йод и трифторметансульфонат.

В предпочтительном способе в соответствии с изобретением, проиллюстрированном на схемах 1 и 2, цис- и транс-изомеры формулы (II)



разделяют путем дробной кристаллизации и выбирают изомер требуемой конфигурации. Выбранный цис- или транс-изомер может быть затем отделен химически, например, с использованием хирального вспомогательного реагента, ферментативно или другими методами, известными в данной области техники. Чистый диастереомер затем связывают с силилированным пуриновым или пиримидиновым основанием в присутствии кислоты Льюиса, что дает оптически активный нуклеозид цис-конфигурации, который затем восстанавливают, чтобы получить нуклеозид формулы (I)

На схемах 1А и 1В предпочтительный способ в применении к получению 1,3-

оксатиолана, 2,4-диоксолана или 1,3-дитиолана.

СХЕМА 1А

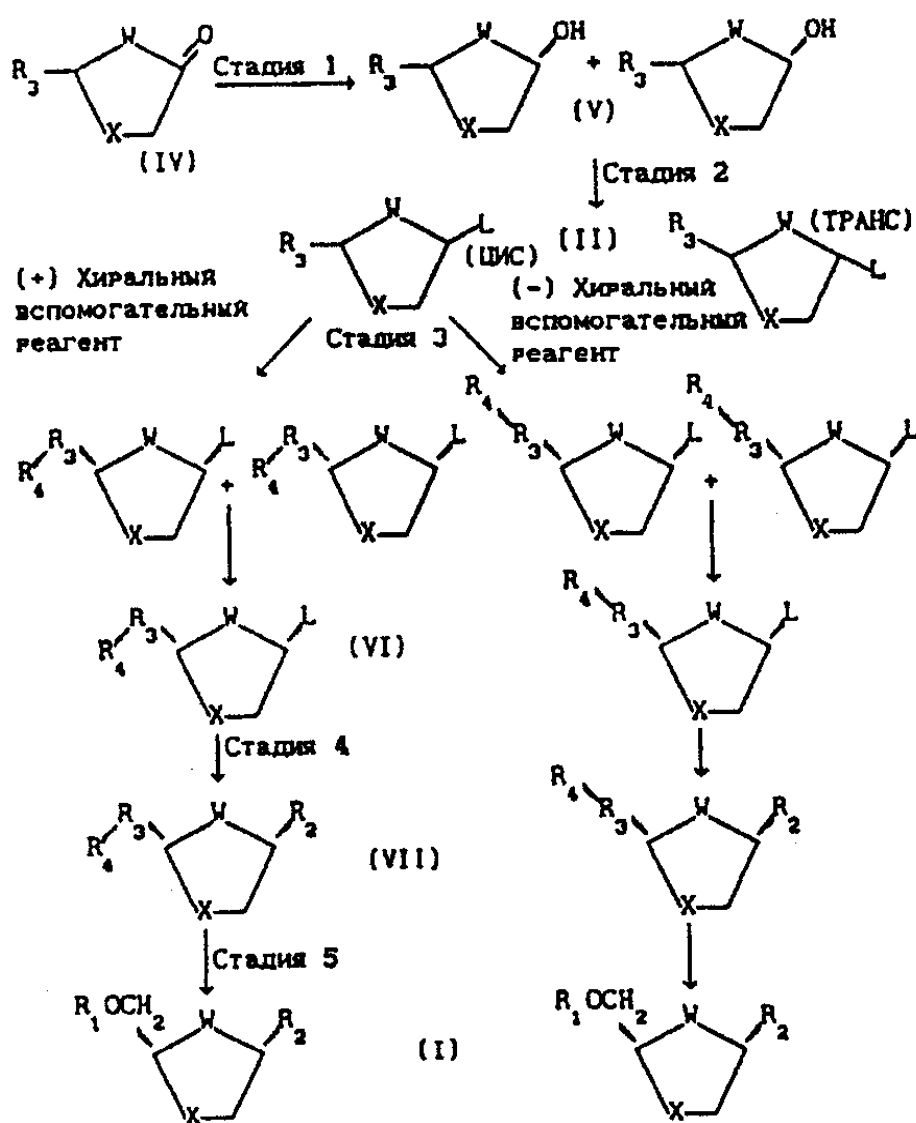
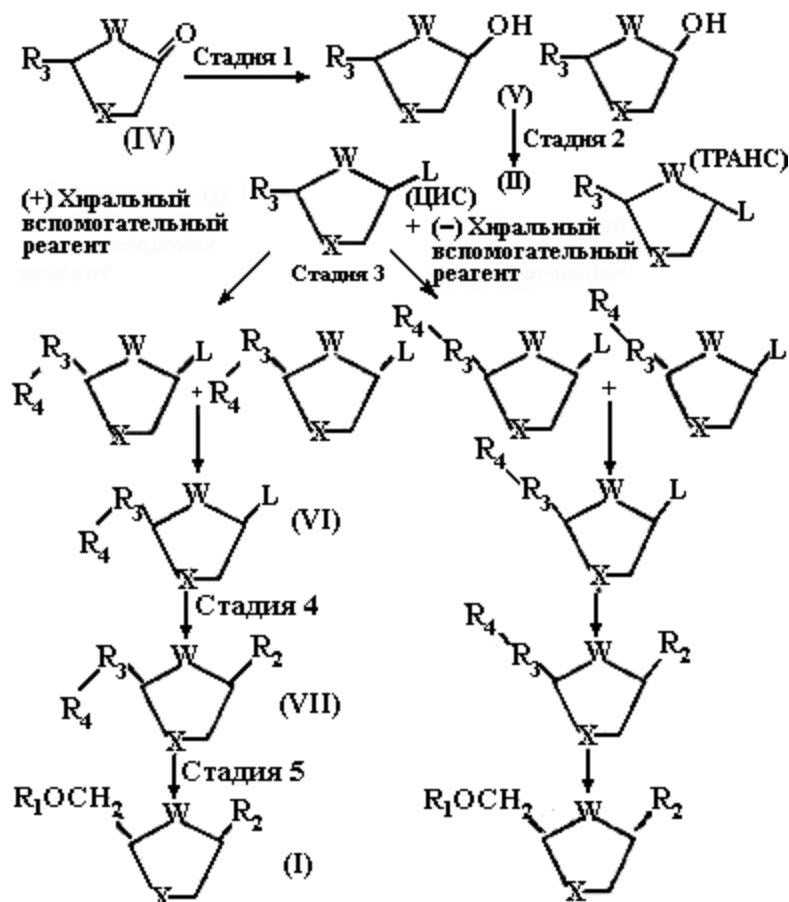


СХЕМА 1В



Различные стадии, показанные на схемах 1А и 1В, можно вкратце описать следующим образом.

Стадия 1. Исходный карбонил-сахар формулы (IV) может быть приготовлен любым известным в данной области техники способом (см., например, J.M. McLutosh et al., "2-Mercaptoaldehyde Dimers and 2,5-Dihydrothiophenes from 1,3-oxathiolan-5-ones", - Corn., J. Chem., 61, с. 1872-1875 (1983)). Карбонильную группу, этого исходного соединения восстанавливают хемоселективно подходящим восстанавливающим агентом, таким как дисиамилборан, и получают в результате цис- и транс-изомеры формулы (V). Обычно цис-изомеров получают меньше, чем транс-изомеров.

Стадия 2. Гидроксильную группу в интермедиате формулы (V) легко превращают в уходящую группу любым способом, известным в данной области техники (см., например, T.W. Green - "Protective Groups in Organic Synthesis", с. 50-72, John Wiley and Sons, Нью-Йорк (1981)), и получают в результате новые интермедиаты формулы (II).

Эту аномерную смесь затем разделяют путем дробной кристаллизации на два пространственных изомера. Чтобы выбрать цис- или транс-изомер, можно регулировать растворитель (см. D.J. Pasto and C.R. Johnson, "Organic Structure -Determination", с. 7-10, Prentice - Hall, Inc., Нью-Джерси (1969)).

Стадия 3. Цис- (схема 1А) или транс-изомер (схема 1В) формулы (II) выделяют химически с использованием хирального вспомогательного реагента (R4). Подходящим хиральным вспомогательным реагентом является реагент высокой оптической чистоты с легко получаемым зеркальным изображением, такой как d- и l-ментол. Полученные диастереомеры формулы (VI) легко разделяют путем дробной кристаллизации. В соответствии с другим вариантом цис- или транс-изомер может быть отделен

ферментативно или другими способами, известными в данной области техники (см. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", с. 251-369, John Wiley and Sons, Нью-Йорк (1981)).

Оптическая чистота диастереомера (VI, VII или I) может быть определена хиральными HPLC-методами, измерениями удельного вращения и ЯМР-методами. Обычно, если требуется противоположный энантиомер, он может быть получен путем использования зеркального изображения первоначально использованного хирального вспомогательного реагента. Например, если хиральный вспомогательный реагент d-ментол дает (+)-энантиомер нуклеозида, то его зеркальное изображение - l-ментол-даст (-)-энантиомер.

Стадия 4. Ранее силилированное (или силилированное на месте) пуриновое или пиримидиновое основание затем гликозилируют полученным чистым диа-стереомером в присутствии кислоты Льюиса формулы (III), такой как йод-триметилсилан (TMSI) или триметилсилилтрифлат (TMSOTf), и получают в результате нуклеозид цис-конфигурации формулы (VII). Этот нуклеозид оптически активен и, по существу, свободен от соответствующего транс-изомера (т.е. он содержит менее 20 %, предпочтительно не более 10 % и более предпочтительно не более 5 % транс-изомера).

Предпочтительными силилирующими агентами для пиримидиновых оснований являются трет-бутилдиметил-силилтрифлат, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан и триметилсилилтрифлат. Думается, что объемистая трет-бутильная группа увеличивает выход вследствие ослабления взаимодействия между кислотой Льюиса и силилированным пиримидиновым основанием.

Предпочтительный способ смешения реагентов на стадии 4 состоит в том, что сначала добавляют хиральный вспомогательный реагент-сахар формулы (VI) к силилированному пуриновому или пиримидиновому основанию. Затем к смеси добавляют кислоту Льюиса формулы (III).

Стадия 5. Полученный на стадии 4 цис-нуклеозид может быть, затем восстановлен подходящим восстановителем для удаления хирального вспомогательного реагента и получения конкретного стереоизомера формулы (I). Абсолютная конфигурация этого стереоизомера соответствует абсолютной конфигурации интермедиата формулы (VII). Как показано на схеме 1, цис- (схема 1A) или транс-изомеры (схема 1B), полученные на стадии 2, дают конечный цис-продукт.

На схеме 2A и 2B показано применение способа, показанного на схемах 1A и 1B, к синтезу энантиомеров цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолонов. Хотя этот способ проиллюстрирован с использованием конкретных реагентов и исходных материалов, тем не менее, специалистам в данной области техники будет понятно, что подходящие аналогичные реагенты и исходные материалы могут быть использованы для Получения аналогичных соединений.

СХЕМА 2А

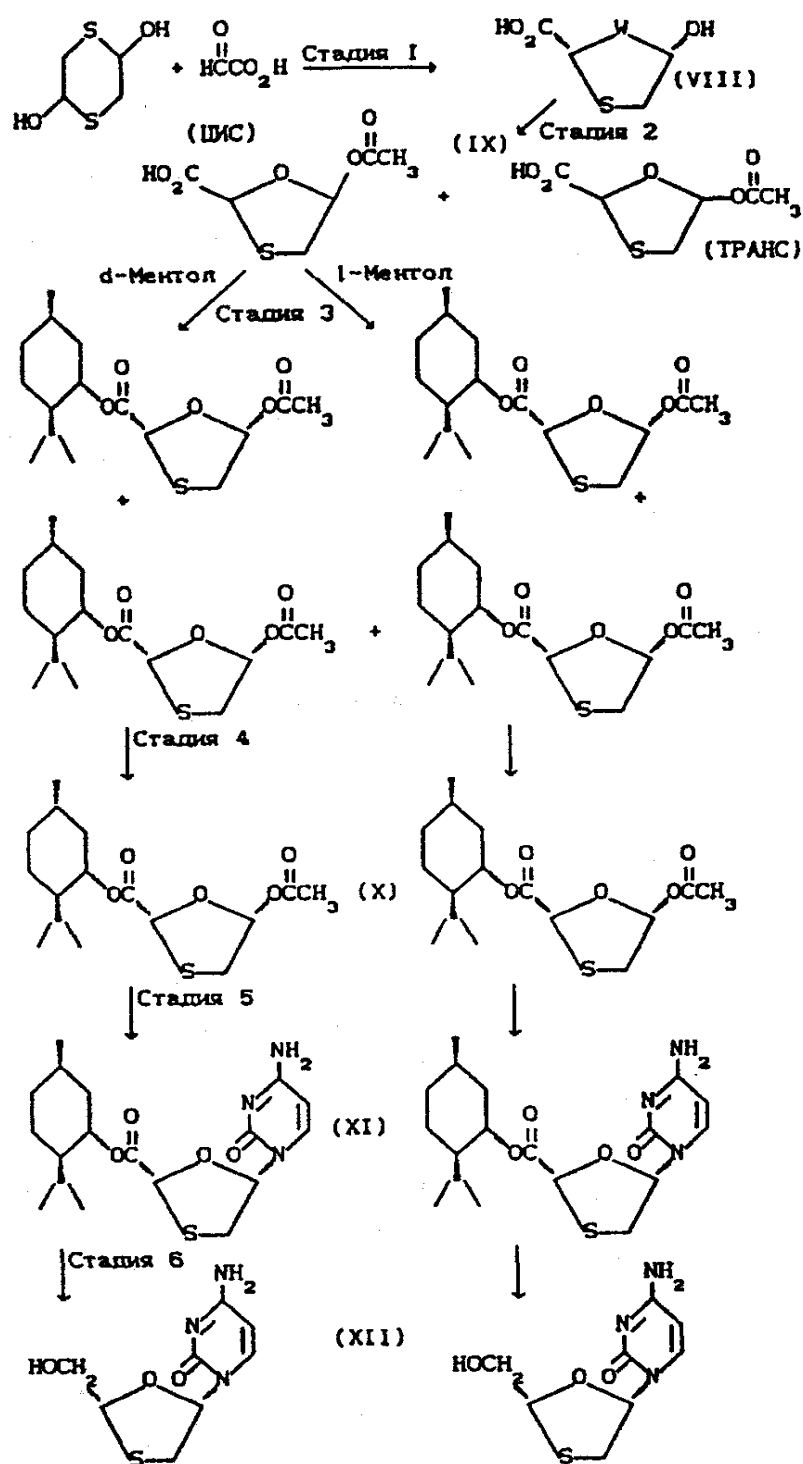
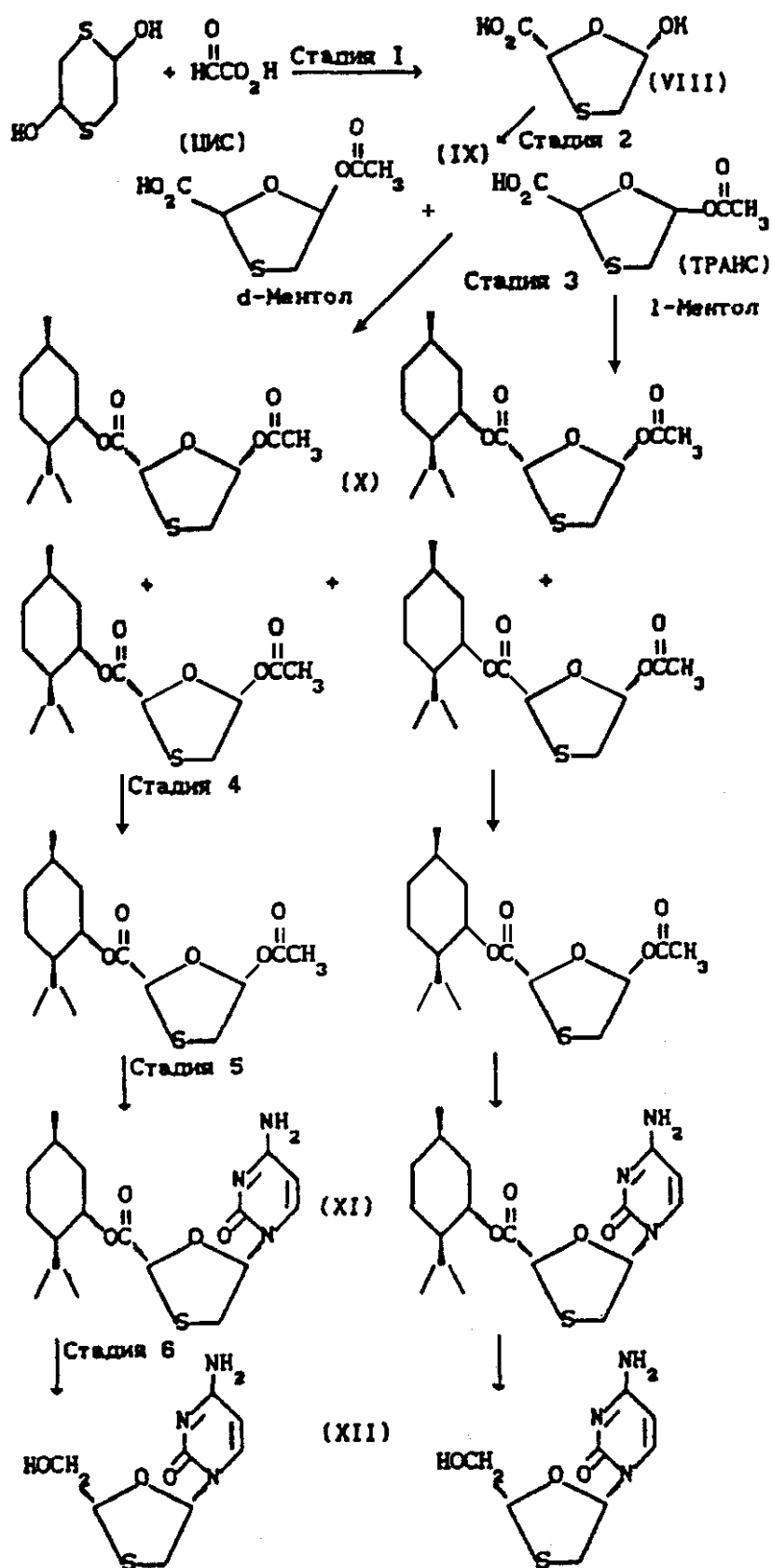


СХЕМА 2В



Различные стадии, показанные на схемах 2А и 2В, можно вкратце описать следующим образом.

Стадия 1. Меркаптоацетальдегидный мономер, предпочтительно полученной из

димера (такой, как 2,5-ди-гидрокси-1,4-дитиан) в соответствующем растворителе (предпочтительно трет-бутилметилом эфире) вводят в химическое взаимодействие с глиоксалевой кислотой и получают только транс-оксикислоту формулы (VIII).

Стадия 2. Кислоту формулы (VIII) вводят в химическое взаимодействие с хлорангидридом кислоты, таким как ацетилхлорид, в присутствии пиридина и катализатора ацилирования, такого как 4-диметиламинопиридин, или предпочтительно с ангидридом кислоты, таким как уксусный ангидрид, в присутствии уксусной кислоты и катализатора ацилирования, такого как серная кислота, и получают диастереомерную смесь цис- и транс-ацетоксикислот формулы (IX).

Рацемическую диастереомерную смесь кислот, полученную на стадии 2, подвергают дробной кристаллизации, используя любую комбинацию растворителей (предпочтительно бензол и простой эфир), и получают в результате исключительно либо цис-, либо транс -ацетоксикислоту формулы (IX), каждую в виде рацемической смеси.

Стадия 3. Цис- или транс-ацетоксикислоту формулы (IX) вводят в химическое взаимодействие с подходящим хиральным вспомогательным реагентом, предпочтительно 1-ментолом или d-ментолом, в подходящем органическом растворителе, таком как дихлорметан, используя активирующий агент, такой как дициклогексилкарбодимид, и катализатор этерификации, такой как 4-диметиламинопиридин, и получают диастереомерную смесь сложных цис-или транс-эфиров соответственно.

В соответствии с другим вариантом соединение формулы (IX) может быть превращено в хлорангидрид кислоты любым средством, известным в данной области техники, таким как оксалилхлорид, в соответствующем растворителе, например дихлорметане или N,N-диметилформамиде. Хлорангидрид кислоты затем вводят в химическое взаимодействие с хиральным вспомогательным реагентом в подходящем органическом растворителе с использованием катализатора этерификации.

Стадия 4. Полученную вышеописанным образом диастереомерную смесь сложных цис- или транс-эфиров подвергают дробной кристаллизации, используя любое сочетание растворителей (предпочтительно простой эфир и петролейный эфир при 40-60°C), предпочтительно при низкой температуре и получают в результате исключительно сложный цис- или транс-ацетоксиментиловый эфир формулы (X) соответственно.

Стадия 5. Цис- или транс-ацетоксисоединение формулы (X) вводят во взаимодействие с цитозином или другим пуриновым или пиримидиновым основанием или его аналогом. Пуриновое или пиримидиновое основание или аналог предпочтительно заранее силилируют гексаметилдисилазаном или более предпочтительно силилируют на месте трет-бутилдиметилсилилтрифлатом в совместимом органическом растворителе, таком как дихлорметан, содержащем затрудненное основание, предпочтительно 2,4,6-коллиндин. Затем добавляют кислоту Льюиса формулы (III), предпочтительно йодтриметилсилан или триметил-силилтрифлат, и в результате получают в высоко диастереоселективной манере цис-соединение формулы (XI).

Стадия 6. Оптически активный цис-нуклеозид формулы (XI) восстанавливают стереоспецифически посредством восстановителя, предпочтительно триэтилборогидрида лития или более предпочтительно алюмогидрида лития в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран или простой диэтиловый эфир, и получают соединение формулы (XII) и ментол.

Второй способ диастереоселективного синтеза соединений формулы (I) показан на схемах 3A, 3B, 4A и 4B. В способе, показанном на схемах 3A и 3B, карбонил-сахар с заместителем R_3 у $C4'$ вводят в химическое взаимодействие с хиральным вспомогательным реагентом (R_4) и получают диастереомерную смесь двух оптически активных соединений хиральных вспомогательных реагентов с сахаром.

Действительный диастереомер, который при этом получают, зависит от того, какой (+) или (-) хиральный вспомогательный реагент использовали. Эта оптически активная смесь может быть хемоселективно восстановлена, и полученная гидроксильная группа

превращена в уходящую группу, что даст диастереомерную смесь четырех хиральных вспомогательных реагентов-сахаров двух в цис-форме и двух в трансформе (схема 3В). Последующая дробная кристаллизация дает один единственный диастереомер.

В соответствии с другим вариантом оптически активная смесь хиральных вспомогательных реагентов-сахаров может быть сначала разделена путем хроматографического разделения или дробной кристаллизации и затем восстановлена, причем полученную гидроксильную группу превращают в уходящую группу (схема 3А). Последующая дробная кристаллизация дает требуемый диастереомер. Для выбора цис-или транс-изомера можно регулировать растворитель. Каждый отдельный оптически активный диастереомер может быть доведен далее до соединений формулы (I) так, как описано в связи со схемами 1 и 2.

На схемах 3А и 3В показан второй способ по изобретению в применении к 1,3-оксатиолану, 2,4-диоксолану или 1,3-дитиолану.

СХЕМА 3А

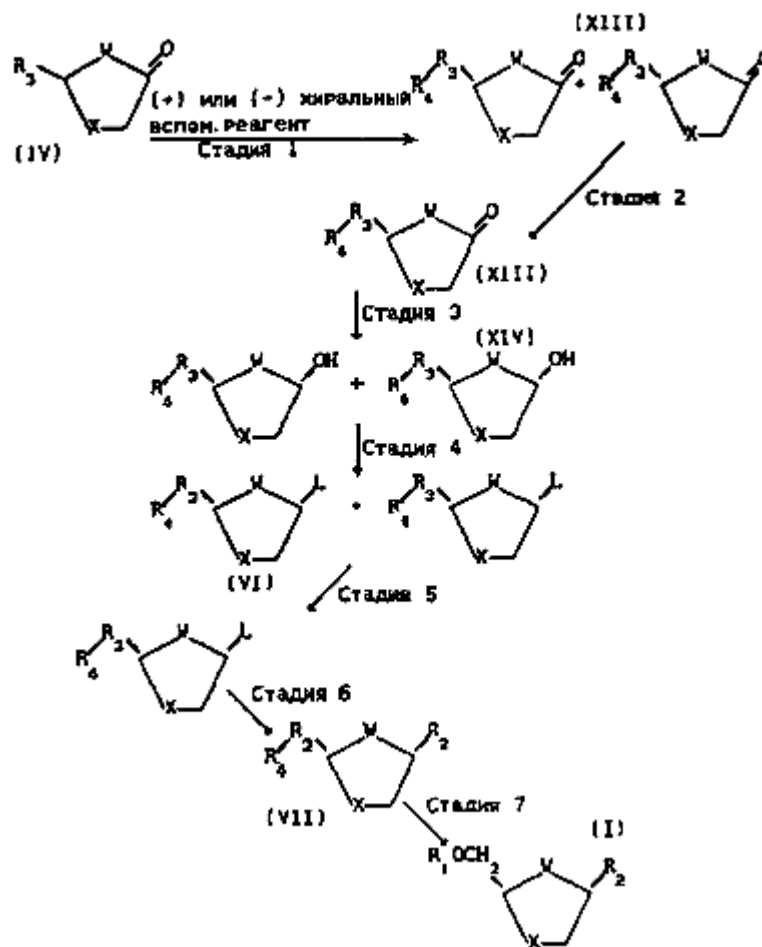
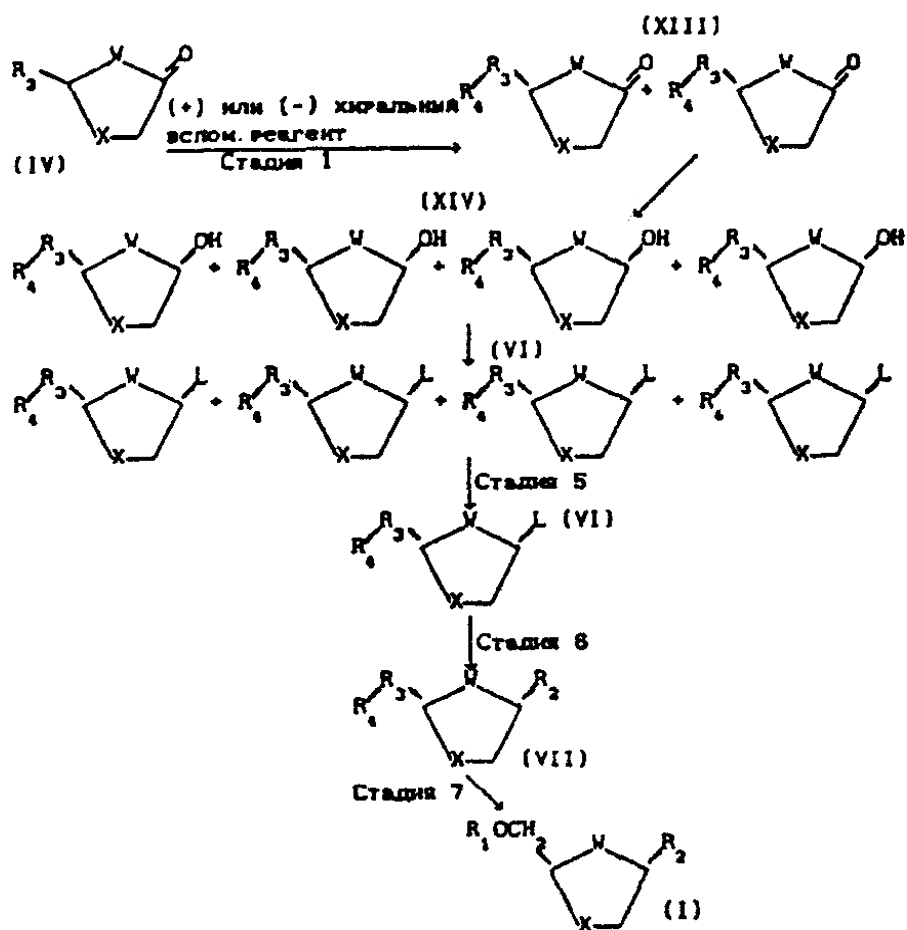


СХЕМА 3В



Различные стадии синтеза нуклеозидов формулы (I), показанного на схеме 3А, можно вкратце описать следующим образом.

Стадия 1. Исходный материал формулы (IV), полученный любым известным в данной области техники способом, вводят во взаимодействие с хиральным вспомогательным реагентом (см., например, T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Нью-Йорк (1981)) и получают смесь диастереомеров формулы (XIII).

Конкретная полученная смесь зависит от того, какой (+ или -) хиральный вспомогательный реагент используют.

Стадия 2. Смесь двух диастереомеров формулы (XIII) разделяют путем дробной кристаллизации или хроматографического разделения и получают один диастереомер формулы (XIII).

Стадия 3. Одиночный изомер формулы (XIII) хемоселективно восстанавливают с помощью подходящего восстановителя, такого как дисиамилборан, и получают в результате смесь двух диастереомеров формулы (XIV).

Стадия 4. Гидроксильные группы двух диастереомеров формулы (XIV) превращают в уходящие группы любым способом, известным в данной области техники, и получают смесь двух диастереомеров формулы (VI).

Стадия 5. Цис- или транс-изомер выделяют из смеси двух диастереомеров формулы (VI), полученной на стадии 4, путем дробной кристаллизации или хроматографического разделения. Для выбора цис- или транс-изомера можно

регулировать растворитель.

Стадия 6. Одиночный диастереомер формулы (VI) вводят во взаимодействие с заранее силилированным (или силилированным на месте) пуриновым или пиримидиновым основанием или аналогом или производным. Затем путем добавления кислоты Льюиса формулы (III), такой как йодтриметилсилан (TMSI) или триметилсилилтрифлат (TMSOT_f), получают нуклеозид цис-конфигурации формулы (VII). Этот нуклеозид, по существу, свободен от соответствующего транс-изомера.

Стадия 7. Оптически активный цис-нуклеозид формулы (VII) восстанавливают стереоспецифически с помощью восстановительного агента, предпочтительно триэтилборогидрида лития или более предпочтительно алюмогидрида лития, в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран или простой диэтиловый эфир, и в результате получают соединение формулы (I) и ментол.

В соответствии с другим вариантом, как показано на схеме 3B, смесь диастереомеров формулы (XIII) хемоселективно восстанавливают подходящим восстановителем, таким как дисиамилборан, и в результате получают смесь четырех диастереомеров формулы (XIV). Гидроксильные группы в этой смеси четырех диастереомеров формулы (XIV) превращают в уходящие группы любым способом, известным в данной области техники, и получают смесь четырех диастереомеров формулы (VI). Из смеси четырех диастереомеров формулы (VI) выделяют путем дробной кристаллизации или хроматографического разделения либо цис-, либо транс-изомер формулы (VI). Для выбора цис- или транс-изомера можно регулировать растворитель. Отдельный диастереомер формулы (VI) вводят в химическое взаимодействие с заранее силилированным (или силилированным на месте) пуриновым или пиримидиновым основанием или аналогом или производным. Затем путем добавления кислоты Льюиса формулы (III), такой как йодтриметилсилан (TMSI) или триметилсилилтрифлат (TMSOT_f), получают нуклеозид цис-конфигурации формулы (VII), который восстанавливают подходящим восстановителем и получают в результате конкретный стереоизомер формулы (I).

Схемы 4A и 4B иллюстрируют применение способа в соответствии со схемой 3 к синтезу энантиомеров цис-2-гидроксиметил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолонов. Хотя этот способ проиллюстрирован с использованием конкретных реагентов и исходных материалов, специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения аналогичных соединений могут быть использованы аналогичные реагенты и исходные материалы.

СХЕМА 4А

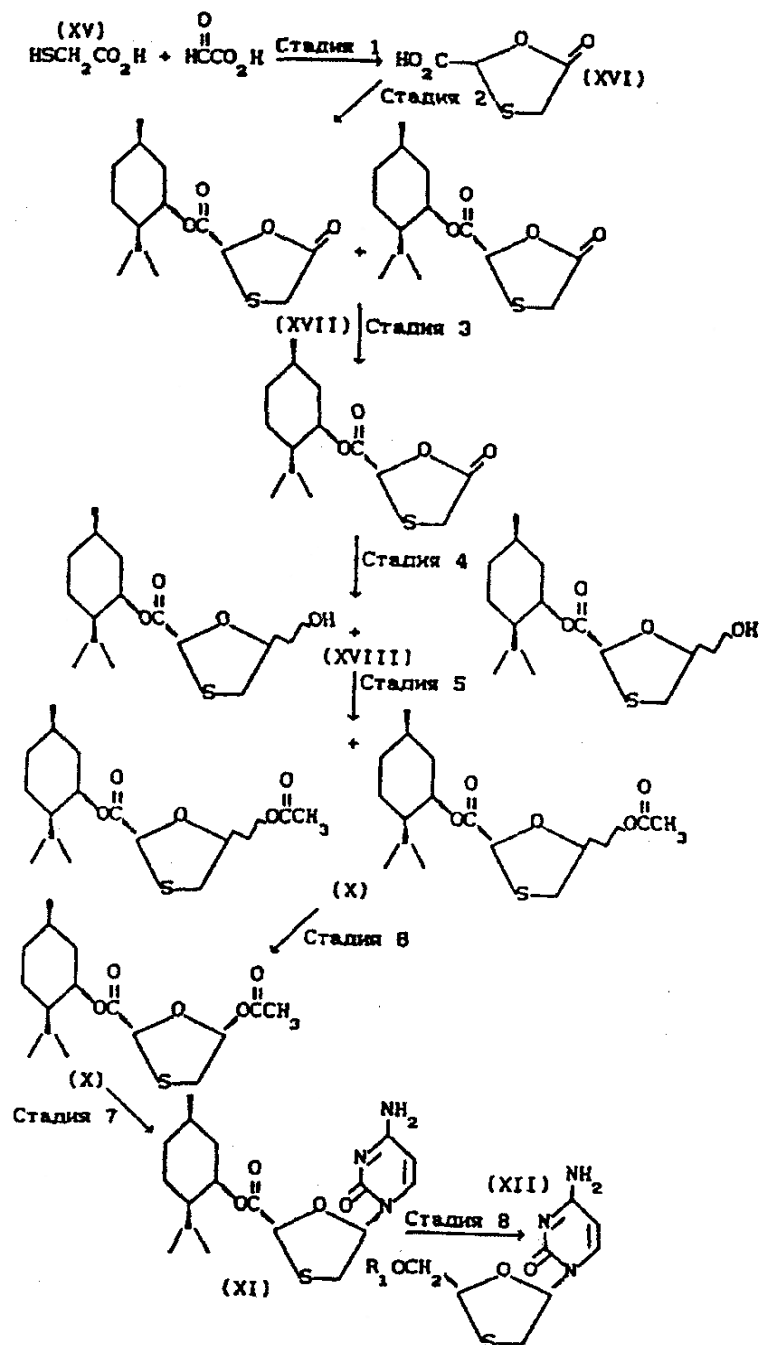
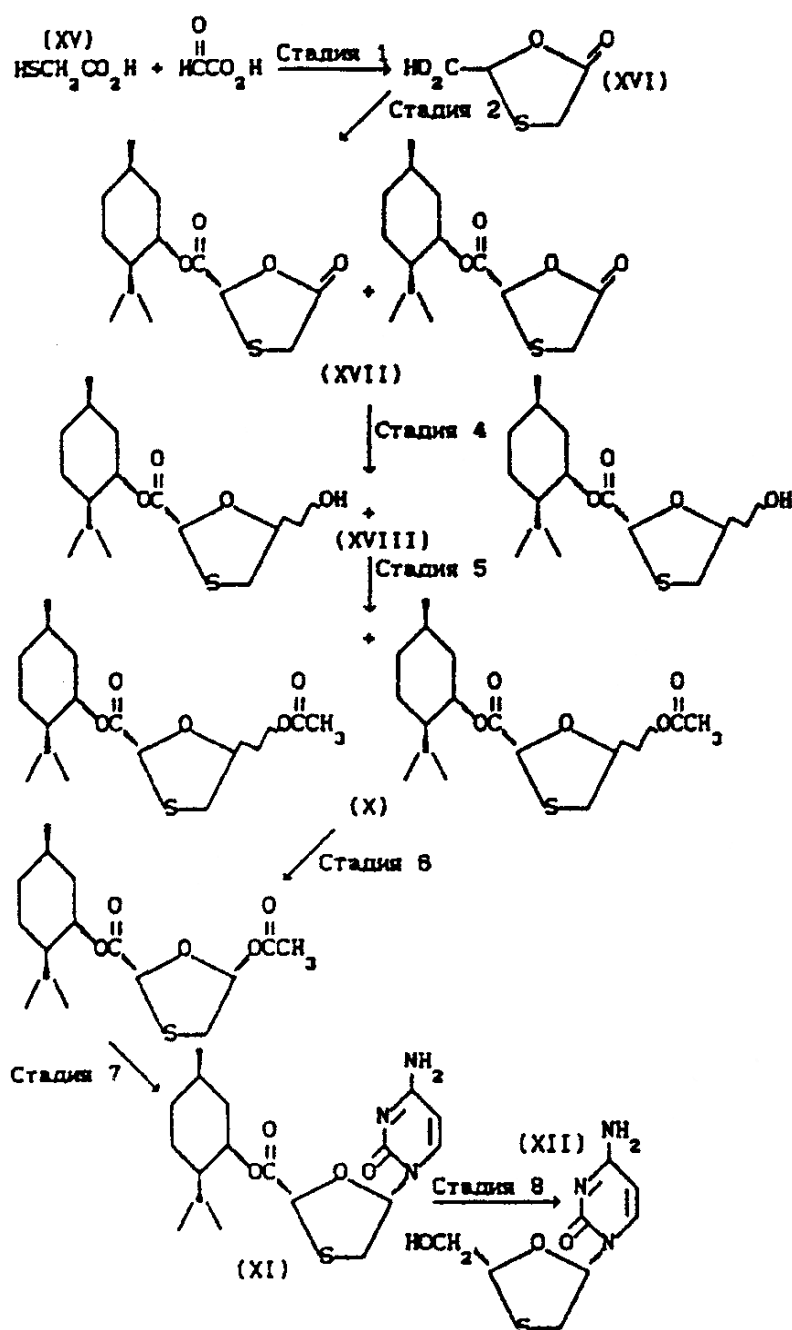


СХЕМА 4В



Различные стадии синтеза нуклеозидов формулы (I), представленные на схеме 4, можно описать вкратце следующим образом.

Стадия 1. Известную меркаптоуксусную кислоту формулы (XV) вводят во взаимодействие с подходящим альдегидом формулы R_3CHO , где R_3 - предпочтительно алкоксикарбонил, такой как метилглиоксилат, а более предпочтительно карбоксильная группа, например, глиоксальная кислота (см., например, J.M. McIntosh et al., 2-Mercaptoaldehyde Dimers and 2,5-Dihydrothiophenes from 1,3-Oxathiolan-5-ones", Can. J. Chem., 61, с. 1872-1875 (1983)), в совместимом органическом растворителе, таком как толуол, и в результате получают интермедиат формулы (XVI).

Стадия 2. Соединение формулы (XVI) вводят в химическое взаимодействие с

подходящим хиральным вспомогательным реагентом, предпочтительно 1-ментолом или d-ментолом, в совместимом органическом растворителе, таком как дихлорметан, с использованием активирующего агента, такого как дициклогексилкарбодиимид, и катализатора этерификации, такого как 4-диметиламинопиридин, и в результате получают соединения формулы (XVII).

Стадия 3. Диастереомерные соединения формулы (XVII) предпочтительно разделяют путем дробной кристаллизации (схема 4A), но можно их обрабатывать дальше без разделения (схема 4B).

Стадия 4. Соединения формулы (XVII) восстанавливают с помощью подходящего восстановителя, такого как дисиамильборан, в совместимом органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (A. Pelter et al., "Borane Reagents", Academic Press, с. 426 (1988)), и в результате получают соединения формулы (XVIII).

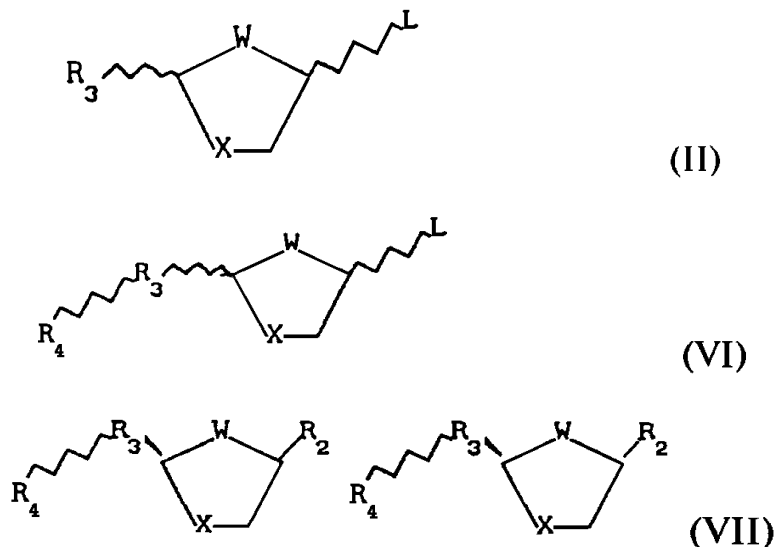
Стадия 5. Соединения формулы (XVIII) вводят в химическое взаимодействие с хлорангидридом кислоты или ангидридом кислоты, таким как уксусный ангидрид, в присутствии пиридина и катализатора ацилирования, такого как 4-диметиламинопиридин, и получают в результате соединения формулы (X).

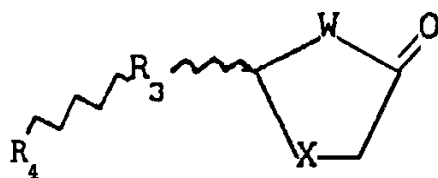
Стадия 6. Диастереомерные соединения формулы (X), если они еще не разделены (схема 4A), теперь разделяют предпочтительно путем дробной кристаллизации (схема 4B) и получают либо цис-, либо транс-ацетоксисоединение формулы (X).

Стадия 7. Цис- или транс-ацетоксисоединение формулы (X) вводят в химическое взаимодействие с цитозином или другим пуриновым или пиримидиновым основанием или его аналогом. Пуриновое или пиримидиновое основание или аналог предпочтительно заранее силилируют гексаметилдисилазаном или более предпочтительно силилируют на месте трет-бутил-диметилсилилтрифлатом в совместимом органическом растворителе, таком как дихлорметан, содержащем затрудненное основание, предпочтительно 2,4,6-коллиндин. Затем добавляют кислоту Льюиса, предпочтительно взятую из соединений формулы (III), а более предпочтительно иодтриметилсилан или триметилсилилтрифлат, и получают в результате цис-соединение формулы (XI) в высоко диастереоселективной манере.

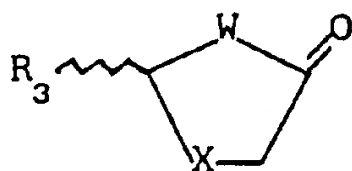
Стадия 8. Оптически активный цис-нуклеозид формулы (XI) восстанавливают стереоспецифически с помощью восстановительного агента, предпочтительно триэтилборогидрида лития или более предпочтительно алюмогидрида лития, в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран или простой диэтиловый эфир, и получают в результате соединение формулы (XII).

В диастереоселективных способах в соответствии с изобретением особенно важны следующие интермедиаты:





(XIII)



(XIV)

где R₃, R₄ и L - такие, как определены выше;

транс-5-гидроксиоксатиолан-2-карбоновая кислота;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2S-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2R-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'R,2'R,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'R,2'R,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'R,2'R,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'R,2'R,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-

карбоксилат;

(1'R,2'R,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-хлор-1,3-оксатиолан-2,3-карбоксилат и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-хлор-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат;

цис-2(N-метил-N-метоксиаминокарбонил)-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис- и транс-2-бензоил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан;

цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-ацетокси-1,3-оксатиолан;

цис-2-карбометокси-5-(5'-бром урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-карбоксил-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-(уранил-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис-2-бензоил-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан;

цис- и транс-изопропил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат;

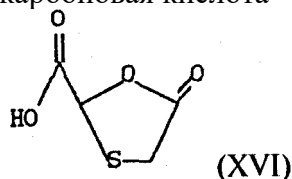
цис-изопропил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат;

цис- и транс-трет-бутил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат;
 цис-трет-бутил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-карбоксилат,
 цис- и транс-2-N,N-диэтил-аминокарбонил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан;
 цис- 2-N,N-диэтиламино-карбонил-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан;
 цис- и транс-2-карбоэтокси-4-ацетокси-1,3-диоксолан;
 цис- и транс-2-карбоэтокси-4-(тимин-1'-ил)-1,3-диоксолан и
 цис- и транс-2-карбоэтокси-4-(N-4'-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-диоксолан.

Следующие ниже примеры иллюстрируют изобретение в отношении способа его осуществления, но как таковые не должны рассматриваться как ограничивающие общий объем способов в соответствии с изобретением. Кроме тех, что специально указаны, все измерения $[\alpha]_D$ были записаны при температуре окружающей среды.

Пример 1

1,3-оксатиолан-5-он-2-карбоновая кислота

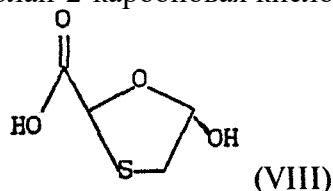


К раствору моногидрата глиоксалевого кислоты (50.0 г, 0.543 моль) в 200 мл тетрагидрофурана в 2 л круглодонной колбе, снабженной ловушкой Дина-Старка и конденсатором, добавляли толуол (700 мл), меркаптоуксусную кислоту (38 мл, 50.03 г, 0.543 моль) и паратолуолсульфокислоту (1.0 г). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, пока не осуществили азеотропное удаление 24 мл H_2O . Реакционную смесь охлаждали, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении, получив небелое твердое вещество. Это вещество очищали путем перекристаллизации (гексаны-этилацетат), в результате чего получили 60.0 г продукта в виде кристаллического белого твердого вещества: т.пл. 140 - 143°C;

1H ЯМР (ДМСО): δ 3.84 (кв., 2H, JAB = 16.7 Гц), 6.00 (с., 1H).

Пример 2.

Транс-5-гидроксиоксатиолан-2-карбоновая кислота

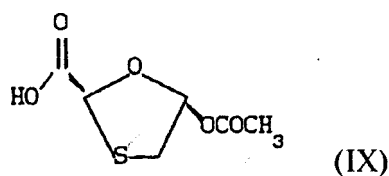


Суспензию дитиан-1,4-диола (82.70 г, 0.54 моль) и глиоксалевого кислоты моногидрата (100.0 г, 1.09 моль) в простом трет-бутилметилом эфире (1.1 л) перемешивали под защитным слоем азота и нагревали с обратным холодильником при условиях метода Дина и Старка. Нагревание с обратным холодильником продолжали 8 часов и за это время собрали 15.3 мл (0.85 моль) воды. Слегка мутную смесь фильтровали, и отгоняли растворитель при атмосферном давлении, пока не остался объем 600 мл. Добавляли циклогексан (340 мл), и раствор охлаждали до 5°C, вносили затравку и позволяли перемешиваться и кристаллизоваться. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 2 часов. Продукт отделяли путем фильтрации, промывали 100 мл смеси (2:1) трет-бутилметилового эфира и циклогексана и высушивали всю ночь в вакууме при комнатной температуре (94.44 г): т.пл. 94.5°C;

1H ЯМР (ДМСО): δ 2.85 (дд, 1H, J = 2.4 и 10.5 Гц), 3.13 (дд, 1H, J = 4.3 и 10.5 Гц), 5.47 (с, 1H), 5.84 (шир. с, 1H), 6.95 (д, 1H, J = -4.7 Гц).

Пример 3

Транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота



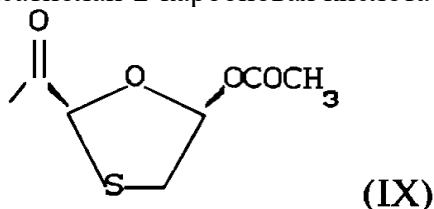
К тщательно перемешанному раствору транс-5-гидроксиоксатиолан-2-карбоновой кислоты (7.0 г, 46.7 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (40 мл) и уксусному ангидриду (15 мл, 15.9 ммоль) добавляли при температуре окружающей среды одну каплю концентрированной H_2SO_4 . Полученный прозрачный раствор перемешивали 1 час и затем выливали на дробленый лед с рассолом (20 мл). Эту смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл), и объединенный экстракт высушивали над безводным сульфатом магния. Удаляли растворитель при пониженном давлении, получив при этом 8.5 г (95 %) светло-желтого сиропа, который состоял из транс- и цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты в соотношении 2:1. Смесь растворяли в бензоле (20 мл) и оставляли стоять всю ночь, в течение которой образовались белые кристаллы. Добавляли небольшое количество диэтилового эфира, и твердое вещество улавливали и промывали опять эфиром, получив в результате 2 г (22 %) Транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты: т.пл. $111.3^\circ C$;

1H ЯМР (ДМСО): δ 2.03 (с, 3H), 3.21 (д, 1H, $J = 12$ Гц), 3.32 (дд, 1H, $J = 3$ и 12 Гц), 5.65 (с, 1H), 6.65 (д, 1H, $J = 4$ Гц);

^{13}C ЯМР (ДМСО) 8 20.91, 36.51, 78.86, 99.15, 169.36, 170.04.

Пример 4

Цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота



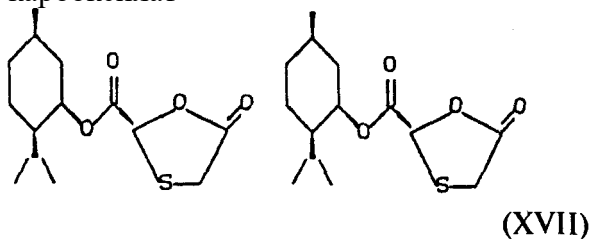
Фильтрат, полученный в примере 3, концентрировали при пониженном давлении и вновь растворяли в диэтиловом эфире. Этот раствор держали при комнатной температуре, в результате чего из него медленно выкристаллизовалась цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота в виде белого твердого вещества (2.1 г, 23 %): т.пл. $111.7^\circ C$;

1H ЯМР (ДМСО): δ 1.96 (с, 3H), 3.25-3.33 (м, 2H), 5.74 (с, 1H), 6.69 (д, 1H, $J = 3$ Гц);

^{13}C ЯМР (ДМСО): δ 21.0, 37.16, 79.57, 98.58, 169.36, 170.69.

Пример 5

(1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-25-карбоксилат и (1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2R-карбоксилат



К перемешанному раствору 1,3-оксатиолан-5-он-2-карбоновой кислоты (12.2 г, 82.4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и CH_2Cl_2 (40 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли через капельную воронку оксалилхлорид (11 мл, 123.6 ммоль) в течение 30 минут. Полученный раствор нагревали при $65^\circ C$ в течение 30 минут и затем концентрировали в вакууме, получив в результате маслянистый продукт (11.6 г, 90 %). Полученный неочищенный хлорангидрид вновь растворяли в сухом CH_2Cl_2

(40 мл) и охлаждали при 0°C. К этому охлажденному раствору медленно добавляли (1R, 2S, 5R)-ментол (12.8 г, 82.4 ммоль), растворенный в CH₂Cl₂ (25 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение всей ночи. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (200 мл) и промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом и затем высушивали над безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель, и полученный в результате неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с диоксидом кремния (100 г, Мерк), который элюировали смесью этилацетата и гексанов. Концентрирование соответствующих фракций дало 1:1 смесь (1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-окса-тиолан-5-он-2S-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2R-карбоксилата (20 г, 84.7 % в сумме) в виде вязкого масла:

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.77 (3H), 0.91 (6H), 1.00 - 1.15 (2H), 1.40 - 2.10 (6H), 3.56 (1H), 3.82 (1H), 4.80 (1H), 5.62 (1H);

¹³C ЯМР: δ 16.7, 21.2, 21.3, 22.5, 23.80, 23.84, 26.7, 26.8, 30.6, 31.91, 31.94, 34.57, 40.6, 41.07, 47.5, 47.6, 74.1, 74.2, 77.7, 168.1, 172.8.

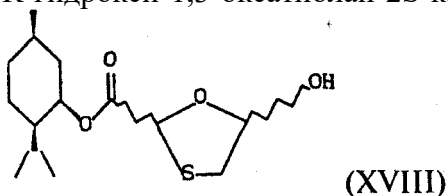
Вышеуказанную смесь (20 г) растворяли в минимальном количестве смеси пентан-петролейный эфир (40 - 60°C, 1:2, 30 мл). Полученный раствор охлаждали при -70°C в течение 10 минут, и образовавшееся кристаллическое соединение быстро улавливали путем фильтрации и промывали более холодным петролейным эфиром (10 мл). Это кристаллическое соединение (выделенное с выходом 12.5 %) состояло, как было установлено, из одного изомера, как показала ¹H ЯМР- и ¹³C ЯМР-спектроскопия: т.пл. 78.5°C; [α]_D +31.7° (с 0.984, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.77 (3H), 0.91 (6H), 1.00 - 1.15 (2H), 1.40 - 2.10 (6H), 3.56 (1H), 3.82 (1H), 4.79 (1H), 5.62 (1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 16.7, 21.2, 22.5, 23.8, 26.7, 30.0, 32.0, 34.6, 41.1, 47.6, 77.7, 168.1, 172.9.

Пример 6

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат,



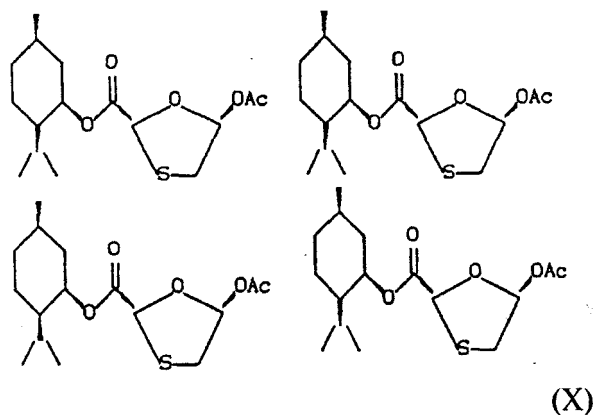
(XVIII)

К перемешанному раствору смеси (1:1) сложного ментилового эфира карбоксилата формулы (XVII) (1.28 г, 4.47 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли через канюлю свежеприготовленный раствор дисиамилборана (13.4 ммоль, 0.5 М в тетрагидрофуране). Полученный прозрачный раствор перемешивали 15 минут при 0°C и 18 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь резко охлаждали метанолом (5 мл), концентрировали и разбавляли метиленхлоридом (20 мл). Полученный раствор промывали рассолом (5x2 мл) и высушивали над безводным сульфатом магния. Удаление растворителя дало светлое масло. Подвергнув этот материал хроматографии в колонке с силикагелем (этилацетат-гексаны, 1:2, о/о) получили 0.65 г (50 %) ожидаемых лактолов в четырех диастереомерных формах:

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.71-2.09 (м, 18H), 3.01-3.09 (м, 1H), 3.24-3.33 (м, 1H), 4.66-4.83 (м, 1H), 5.53-5.59 (м, 1H), 5.88-6.09 (м, 1H).

Пример 7

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат,
(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S- карбоксилат



Четыре указанных в заголовке соединения приготавливали в виде смеси следующими двумя способами.

Способ А. Лактолы формулы (XVIII) (0.65 г, 2.25 ммоль) растворяли в безводном пиридине (1.5 ммоль) и метиленхлориде (5 мл). К этому раствору медленно добавляли при 0°C ацетилхлорид (0.5 мл, 7.0 ммоль). Полученную белую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем реакцию резко прекращали насыщенным водным раствором аммоний-хлорида (1 мл). Смесь экстрагировали метиленхлоридом (5x2 мл), и комбинированный экстракт концентрировали, получив в результате коричневый клейкий материал. Этот материал подвергали колоночной хроматографии (этилацетат-гексан, 1:3 о/о) и получили 0.3 г четырех ацетатов в виде светло-коричневого масла:

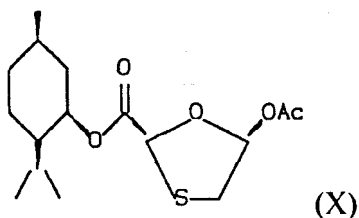
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.75 (д, 6H, $J = 7$ Гц), 0.78 (д, 6H, $J = 7$ Гц), 0.88-0.94 (м, 24H), 0.97-2.03 (м, 36H), 2.10 (с, 9H), 2.13 (с, 3H), 3.15 (д, 2H, $J = 12$ Гц), 3.23-3.30 (м, 4H), 3.42 (дд, 1H, $J = 4$ и 12 Гц), 3.44 (дд, 1H, $J = 4$ и 12 Гц), 4.65-4.75 (м, 4H), 5.61 (с, 1H), 5.62 (с, 1H), 5.63 (с, 1H), 5.64 (с, 1H), 6.64 (м, 4H).

Способ В

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую раствор транс- и цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-3-карбоновой кислоты (X) (18.5 г, 0.096 моль), (1R,2S,5R)-(-)-ментола (16.5 г, 0.106 моль) и 4-ди-метиламинопиридина (1.17 г, 9.63 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C, добавляли раствор дициклогексил-карбодиимида (21.86 г, 0.106 моль) в дихлорметане (100 мл). Полученную густую белую суспензию перемешивали при комнатной температуре 3 часа, в течение которых добавляли метанол (4.0 мл) и ледяную уксусную кислоту (2.0 мл). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь разбавляли гексанами (200 мл) и фильтровали через целит. Последующее удаление растворителя дало 32.5 г неочищенного продукта. Это вещество вновь растворяли в гексанах (100 мл), фильтровали через целит, и концентрировали до выхода 30.5 г материала, который затем очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: от 100 % гексанов до 5 % этилацетат-гексанов), получив в результате 5.5 г смеси (приблизительно 1:1) (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата, 10.28 г материала, содержащего в основном, вышеуказанные два диастереомера вместе с (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилатом и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилатом; 7.6 г хаотической смеси вышеуказанных частей диастереомеров и 2.2 г смеси (приблизительно 1:1) (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата.

Пример 8

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-28-карбоксилат приготавливали следующими тремя способами.

Способ А

Смесь (2'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-28-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (5.5 г), полученную в примере 7 смесь, растворяли в петролейном эфире (40-60°C), содержащем минимальное количество простого диэтилового эфира, и охлаждали в ванне с сухим льдом и ацетоном. Сразу же улавливали белый твердый осадок путем вакуумной фильтрации и получили в результате 1.6 г (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата: т.пл. 105.2°C; $[\alpha]_D -60^\circ$ (с 0.51, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.77 (д, 3H, J = 7 Гц), 0.91 (д, 3H, J = 7 Гц), 0.92 (д, 3H, J = 7 Гц), 0.86-2.06 (м, 9H), 2.10 (с, 3H), 3.16 (д, 1H, J = 12 Гц), 3.44 (дд, 1H, J = 4 и 12 Гц), 4.74 (дт, 1H, J = 5 и 12 Гц), 5.63 (с, 1H), 6.79 (д, 1H, J = 4 Гц),

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 16.16, 20.74, 21.11, 21.97, 23.29, 26.08, 31.38, 34.13, 37.24, 40.62, 47.07, 76.11, 79.97, 99.78, 168.60. 169.68.

Способ В

Смесь четырех диастереомеров формулы (X) (300 мг) растворяли в н-пентане, содержащем минимальное количество диэтилового эфира, и держали при -20°C 24 часа. Образовавшиеся белые игольчатые кристаллы быстро отфильтровывали, пока они были холодными, и в результате получили 25 мг вещества. Выделенное описанным образом вещество оказалось одинаковым во всех отношениях с тем, что было получено способом А или С.

Способ С

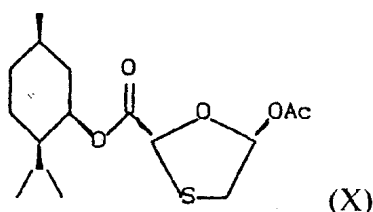
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую раствор трас-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (1.16 г, 6.04 ммоль), (1R,2S,5R)-(-)-ментола (1.038 г, 6.60 ммоль) и 4-ди-метиламинопиридина (75 мг, 0.62 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C, добавляли раствор дициклогексилкарбодиимида (1.362 г, 6.6 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную белую суспензию перемешивали при комнатной температуре 3 часа, в течение которых добавляли метанол (0.2 мл) и ледяную уксусную кислоту (0.2 мл). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь разбавляли гексанами (25 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Полученный при этом неочищенный продукт растворяли в гексанах (25 мл), фильтровали через целит, и концентрировали, получили 1.98 г (100 %) (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата:

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.75 (д, 3H, J = 7 Гц), 0.78 (д, 3H, J = 7 Гц), 0.85-0.92 (м, 12H), 0.95-2.19 (м, 18H), 2.10 (с, 6H), 3.15 (д, 2H, J = 12 Гц), 3.42 (дд, 1H, J = 4 и 12 Гц), 3.44 (дд, 1H, J = 4 и 12 Гц), 4.74 (дт, 2H, J = 5 и 12 Гц), 5.61 (с, 1H), 5.62 (с, 1H), 6.65 (с, 2H).

Вышеуказанную смесь диастереоизомеров растворяли в петролейном эфире (40-60°C), содержащем минимальное количество диэтилового эфира, и охлаждали в ванне с сухим льдом и ацетоном. Белый твердый осадок сразу же улавливали (620 мг) путем вакуумной фильтрации. Этот материал перекристаллизовывали опять при тех же самых условиях, получив 450 мг белого твердого вещества. Это соединение оказалось одинаковым во всех отношениях с тем, что было получено способом А или способом В.

Пример 9

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую раствор транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (IX) (416 мг, 2.2 ммоль), (1S,2R,5S)-(+)-ментола (372 мг, 2.38 ммоль) и 4-диметиоаминопиридина (26 мг, 0.21 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C, добавляли раствор дициклогексилкарбодиимида (491 мг, 2.38 ммоль) в дихлорметане (7 мл). Полученную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре 3 часа, в течение которых добавляли метанол (0.2 мл) и ледяную уксусную кислоту (0.2 мл). После перемешивания в течение 10 минут смесь разбавляли гексанами (25 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растворяли в гексанах (25 мл), фильтровали через целит, и концентрировали, получив в результате 0.715 мг (100 %) двух диастереомеров, а именно (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата и (1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата:

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.75 (д, 6H, J=7.0 Гц), 0.85-0.92 (м, 12H), 0.95-2.19 (м, 18H), 2.10 (с, 6H), 3.15 (д, 2H, J=12 Гц), 3.42 (дд, 1H, J=4 и 12 Гц), 3.44 (дд, 1H, J=4 и 12 Гц), 4.72 (дт, 2H, J=5 и 12 Гц), 5.61 (с, 1H), 5.62 (с, 1H), 6.65 (с, 2H).

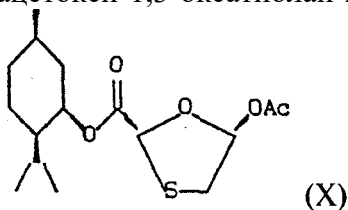
Вышеуказанную смесь диастереомерных сложных ацетоксиментоловых эфиров растворяли в петролейном эфире (40-60°C), содержащем минимальное количество диэтилового эфира, и охлаждали в ванне с сухим льдом и ацетоном. Белый твердый осадок сразу же улавливали (200 мг) путем вакуумной фильтрации. Это вещество опять перекристаллизовывали при тех же самых условиях, получив в результате 130 мг (34 % по одному энантиомеру) (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата: т.пл. 104.2°C; [α]_D +59.2° (с 1.02, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.77 (д, 3H, J=7.0 Гц), 0.91 (д, 3H, J=7 Гц), 0.92 (д, 3H, J=7 Гц), 0.86-2.06 (м, 9H), 2.10 (с, 3H), 3.16 (д, 1H, J=12 Гц), 3.44 (зз, 1H, J=4 и 12 Гц), 4.74 (дт, 1H, J=5 и 12 Гц), 5.63 (с, 1H), 6.79 (д, 1H, J=4 Гц),

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 16.16, 20.74, 21.11, 21.97, 23.29, 26.08, 31.38, 34.13, 37.24, 40.62, 47.07, 76.11, 79.96, 99.78, 168.60, 169.68.

Пример 10

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат



(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат приготавливали следующим образом

Способ А

Раствор смеси (12.28 г) четырех диастереомеров, полученной в примере 7, приготавливали в петролейном эфире, содержащем минимальное количество диэтилового эфира, и держали при -20°C в течение 72 часов. Полученное белое кристаллическое вещество выделяли путем фильтрации и получили 1.6 г (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата: т.пл. 110.2°C; [α]_D - 177°C (с 0.7, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.75 (д, 3H, J=7 Гц), 0.88 (д, 3H, J=7 Гц), 0.92 (д, 3H, J=7 Гц), 0.97-2.02 (м, 9H), 2.12 (с, 3H), 3.22 (д, 1H, J=11 Гц), 3.29 (дд, 1H, J=4 и 11 Гц), 4.74 (дт, 1H, J=4 и 11 Гц), 5.63 (с, 1H), 6.65 (д, 1H, J=3 Гц),

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ 16.9, 20.69, 21.19, 21.95, 23.29, 26.10, 31.34, 34.0, 37.62, 40.32,

46.82, 75.69, 80.20, 99.36, 168.55, 170.23.

Способ В

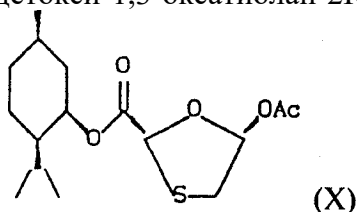
В круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую раствор цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0.52 ммоль), (1R,2S,5R)-(-)-ментола (85 мг, 0.54 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП) (8 мг, 0.053 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C, добавляли раствор дициклогексилкарбодиимида (118 мг, 0.572 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную белую суспензию перемешивали при комнатной температуре 3 часа, в течение которых добавляли метанол (0.1 мл) и ледяную уксусную кислоту (0.1 мл). После перемешивания в течение 10 минут смесь разбавляли гексанами (15 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растворяли в гексанах (15 мл), фильтровали через целит, и концентрировали, получив в результате 170 мг (100 %) (1'R,2'S,5'R)-Ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-карбоксилата и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.75 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.78 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.88-0.94 (м, 12H), 0.97-2.03 (м, 18H), 2.10 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 3.23-3.30 (м, 4H), 4.65-4.75 (м, 2H), 5.63 (с, 1H), 5.64 (с, 1H), 6.64 (м, 2H).

Вышеуказанную смесь диастереомеров перекристаллизовывали из петролейного эфира (40-60°C) и минимального количества диэтилового эфира при комнатной температуре. Образовавшееся белое кристаллическое вещество улавливали (95 мг) путем фильтрации. Этот материал вновь перекристаллизовывали из петролейного эфира с диэтиловым эфиром, получив в результате 74 мг (78 % по одному энантиомеру) (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата.

Пример 11

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую раствор цис-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (1.36 г, 7 ммоль), (1S,2R,5S)-(+)-ментола (1.216 г, 7.7 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (85 мг, 0.7 ммоль) в дихлорметане (16 мл) при 0°C, добавляли раствор дициклогексилкарбодиимида (1.588 г, 7.7 ммоль) в дихлорметане (7 мл). Полученную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Реакцию быстро прекращали метанолом (0.4 мл) и ледяной уксусной кислотой (0.4 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Полученную смесь разбавляли гексанами (25 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали. Полученный в результате этого неочищенный материал вновь растворяли в гексанах (25 мл) и фильтровали через целит. Удалив растворитель при пониженном давлении, получили 2.3 г (100 %) белого твердого вещества, которое состояло из (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата и (1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.75 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.78 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.88-0.94 (м, 12H), 0.97-2.03 (м, 18H), 2.10 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 3.23-3.30 (м, 4H), 4.65-4.74 (м, 2H), 5.63 (с, 2H), 5.64 (с, 1H), 6.64 (м, 2H).

Вышеуказанную смесь перекристаллизовывали из петролейного эфира (40-60°C) и небольшого количества диэтилового эфира при комнатной температуре, получив в результате 1.3 г белого твердого вещества. Это вещество опять перекристаллизовывали из петролейного эфира (40-60°C) с диэтиловым эфиром и получили 900 мг (78 % по одному энантиомеру) (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата: т.пл. 110.2°C; $[\alpha]_D^{25}$ 177° (с 1.0, CHCl_3);

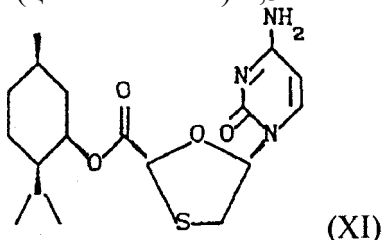
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.75 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.89 (д, 3H, $J=7$ Гц), 0.92 (д, 3H, $J=7$ Гц),

0.98 - 2.02 (м, 9H), 2.12 (с, 3H), 3.22 (д, 1H, $J = 11$ Гц), 3.29 (дд, 1H, $J = 4$ и 11 Гц), 4.74 (дт, 1H, $J = 11$ и 4 Гц), 5.63 (с, 1H), 6.65 (д, 1H, $J = 3$ Гц).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 16.9, 20.69, 21.19, 21.95, 23.29, 26.10, 31.34, 34.09, 37.62, 40.32, 46.82, 75.79, 80.20, 99.36, 168.55, 170.23.

Пример 12

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



К суспензии цитозина (0.27 г, 2.5 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл), содержащем 2,4,6-коллидина (0.65 мл, 4.92 ммоль), при комнатной температуре добавляли трет-бутилдиметилсилилтриформетан-сульфонат (1.1 мл, 4.79 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут и получили прозрачный раствор. К смеси добавляли раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (0.66 г, 1.99 ммоль) в метиленхлориде (1.5 мл) и продолжали перемешивать 5 минут. Добавляли по каплям йодтриметилсилан (0.31 мл, 2.18 ммоль) и после окончания добавления получили белый осадок. Реакционной смеси позволили перемешиваться в течение 18 часов. Путем добавления насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл) быстро прекратили реакцию. Органический слой отделили и промывали рассолом (2x10 мл). Удалив растворитель в вакууме, получили вязкое масло, которое суспендировали в диэтиловом эфире (30 мл). К этой суспензии добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (20 мл) при интенсивном перемешивании. Появившийся белый осадок и полученную суспензию разбавляли гексанами (10 мл). Собрав осадок путем фильтрации, получили 0.57 г (75 %) белого твердого вещества.

^1H ЯМР-спектр этого материала показал, что это была смесь цис- и транс-диастереомеров ожидаемого нуклеозида в соотношении 23:1.

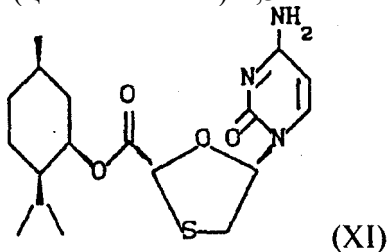
Этот продукт очищали, затем путем перекристаллизации из смеси этилацетатгексаны- MeOH : $[\alpha]_D - 144^\circ$ (с, 1.02, CHCl_3); т. пл. 219°C (с разложением);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.76 (д, 3H, $J = 7$ Гц), 0.85-0.94 (м, 6H), 1.02 - 1.10 (м, 2H), 1.42-2.06 (м, 7H), 3.14 (дд, 1H, $J = 6.6$ и 12.1 Гц), 3.54 (дд, 1H, $J = 4.7$ и 12.1 Гц), 4.72 - 4.78 (м, 1H), 5.46 (с, 1H), 5.99 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц), 8.43 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц);

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 16.1, 20.7, 21.9, 23.2, 26.4, 31.4, 34.0, 36.3, 40.7, 47.1, 76.7, 78.4, 90.3, 94.6, 141.8, 155.4, 165.6, 169.8.

Пример 13

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



К суспензии цитозина (133.3 мг, 1.2 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре в среде аргона последовательно добавляли 2,4,6-коллидин (0.317 мл, 2.4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтриформетансульфонат (0.551 мл, 2.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут до получения прозрачного раствора. После этого вводили раствор (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (330 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и затем йодтриметилсилан (0.156 мл, 1.1 ммоль).

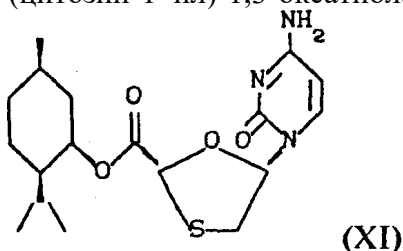
Полученную смесь перемешивали 3 часа. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHSO_3 , водой и рассолом. Выпаривали растворитель, и остаток растворяли в смеси диэтиловый эфир-гексаны (1:1, 10 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл). Продолжали перемешивание в течение 15 минут. Удалив водный слой и подвергнув центрифугированию органическую фазу, получили белое твердое вещество, которое промывали гексанами (3x5 мл) и высушивали в вакууме. Это вещество, а именно (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат (380 мг, 100 %), было загрязнено примерно 3 % (1'S,2'R,5'S)-ментил-2R-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (как показал его ^1H ЯМР-спектр) и потому было перекристаллизовано из MeOH , что дало (1'S,2'R,5S)-ментил-5S-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат: $[\alpha]_D -58^\circ$ (с 0.506, CHCl_3); т.пл. 235°C (с разложением);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.80 (3H), 0.92 (6H), 1.06 (2H), 1.37-2.10 (7H), 3.11 (1H), 3.55 (1H), 4.77 (1H), 5.47 (1H), 5.79 (1H), 6.49 (1H), 8.37 (1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 6.8, 21.3, 22.5, 23.9, 26.8, 32.0, 34.6, 37.0, 40.7, 47.4, 77.3, 79.3, 90.0, 95.3, 142.9, 155.1, 164.9, 170.1.

Пример 14

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат



К суспензии цитозина (133.3 мг, 1.2 ммоль) в CH_2Cl_2 .

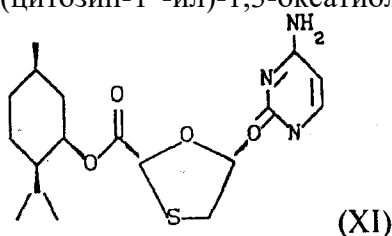
(1 мл) при комнатной температуре в среде аргона последовательно добавляли 2,4,6-коллидин (0.317 мл, 2.4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметан-сульфонат (0.551 мл, 2.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут, получив в результате прозрачный раствор. Вводили раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,2-оксатиолан-2S-карбоксилата (330 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и затем йодтриметилсилан (0.156 мл, 1.1 ммоль). Продолжали перемешивание в течение 3 часов. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHSO_3 , водой, рассолом, после чего концентрировали. Остаток растворяли в смеси простой эфир-гексаны (1:1, 10 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Водный слой удаляли, и центрифугировали органическую фазу, получив в результате белое твердое вещество, которое промывали гексанами (3x5 мл) и затем высушивали в вакууме. Продукт (1'R,2'S,5'R)-Ментил-5R-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат (336.3 мг, 88 %) содержал примерно 6 % (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата (ЯМР). Этот материал перекристаллизовывали из MeOH , получив в результате целевой продукт: $[\alpha]_D +56^\circ$ (с 1.08, CHCl_3); т.пл. 235°C (с разложением);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.80 (3H), 0.91 (6H), 1.00 (2H), 1.37 - 2.10 (7H), 3.11 (1H), 3.55 (1H), 4.77 (1H), 5.47 (1H), 5.79 (1H), 6.49(1H), 8.37 (1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 16.8, 21.3, 22.5, 23.9, 26.8, 32.0, 34.6, 36.8, 40.7, 47.4, 77.1, 78.8, 90.9, 95.6, 141.9, 156.3, 166.6, 170.2.

Пример 15

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат



К суспензии цитозина (44 мг, 0.4 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли последовательно 2,4,6-кол-лидин (0.106 мл, 0.8 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат. Продолжив перемешивание при комнатной температуре в течение 15 минут, получили прозрачный раствор. После этого добавляли раствор (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата (110 мг, 0.33 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.3 мл) и затем йодтриметилсилан (0.052 мл, 0.36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHSO_3 , водой, рассолом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси простой эфир-гексаны (1:1.5 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (1 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 20 минут. Удаляли водный слой, и белое твердое вещество, суспендированное в органической фазе, улавливали путем центрифугирования. Это твердое вещество промывали гексанами (3x5 мл) и высушивали в вакууме, получив в результате 65 мг (51.2 %) (1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата, загрязненного примерно 5 %-ами (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата, как показала ^1H ЯМР-спектроскопия. Перекристаллизация неочищенного материала из смеси метанол-диэтиловый эфир дала целевой продукт: т.пл. 210-211°C; $[\alpha]_D^{+179^\circ}$ (с 0.66, CHCl_3);

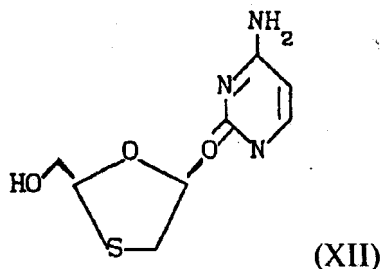
^1H ЯМР (COCl_2): δ 0.77 (3H), 0.92 (6H), 1.00 (2H), 1.37 - 2.10 (6H), 3.14 (1H), 3.55 (1H), 4.76 (1H), 5.46 (1H), 5.88 (1H), 6.46 (1H), 8.38 (1H)1;

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 16.8, 21.3, 21.8, 22.5, 23.9, 26.7, 31.9, 34.7, 38.7, 40.9, 47.4, 76.4, 80.8, 100.0, 169.1, 170.8.

Промывные воды и супернатант объединяли и промывали однонормальной HCl , водой, рассолом и затем высушивали над Na_2SO_4 . Выпаривание растворителя дало 53 мг (48 %) непрореагировавшего (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата.

Пример 16

2R-гидроксиметил-5S-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан



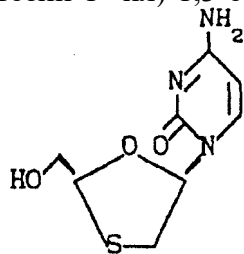
К перемешанной суспензии алюмогидрида лития (19.0 мг, 0.5 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона медленно добавляли раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (67 мг, 0.18 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Продолжали перемешивание в течение 30 минут. Затем реакцию быстро прекращали метанолом (3 мл), после чего добавляли силикагель (5 г). Полученную суспензию перемешивали 30 минут и затем переносили в короткую колонку с целитом и силикагелем и элюировали смесью (1:1:1) этилацетат-гексан-этанол (50 мл). Элюат концентрировали и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан-метанол, 1:1:1), получив в результате клейкое твердое вещество. Это твердое вещество высушивали азеотропно толуолом и получили 38 мг (94 %) целевого продукта: $[\alpha]_D - 122^\circ$ (с 1.01, MeOH); т.пл. 128-130°C;

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3.05 (дд, 1H, $J = 4.3$ и 11.9 Гц), 3.42 (дд, 1H, $J = 5.3$ и 11.9 Гц), 3.76-3.89 (м, 2H), 5.19-5.21 (м, 1H), 5.81 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 6.20 - 6.23 (м, 1H), 7.01 - 7.16 (шир. м., 2H, обмениваемый), 7.98 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц);

^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 38.5, 64.1, 88.0, 88.9, 95.7, 142.8, 157.9, 167.7.

Пример 17

2S-гидроксиметил-5R-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан



(XII)

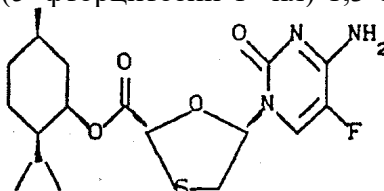
К перемешанной суспензии алюмогидрида лития (20 мг, 0.54 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при окружающей температуре в атмосфере аргона медленно добавляли раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(цитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата (102 мг, 0.27 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Продолжали перемешивание в течение 30 минут, после чего реакцию быстро прекратили метанолом (5 мл) с последующим добавлением силикагеля (7 г). Полученную суспензию перемешивали 30 минут, переносили в короткую колонку с целитом и силикагелем и элюировали смесью (1:1:1) этилацетат-гексан-метанол (50 мл). Элюат концентрировали и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан-метанол, 1:1:1), получив в результате клейкое твердое вещество, которое высушивали азеотропно толуолом и получили 50 мг (82 %) белого твердого продукта: $[\alpha]_D^{+125^\circ}$ (с 1.01, MeOH); т.пл. 130-132°C;

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3.05 (дд, 1H, $J = 4.3$ и 11.9 Гц), 3.42 (дд, 1H, $J = 5.3$ и 11.9 Гц), 3.76-3.89 (м, 2H), 5.19-5.21 (м, 1H), 5.81 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 6.20 - 6.23 (м, 1H), 7.01 - 7.16 (шир. м., 2H обмениваемый), 7.98 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц);

^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 38.5, 64.1, 88.0, 95.7, 142.8, 157.9, 167.7.

Пример 18

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5'-фторцитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат



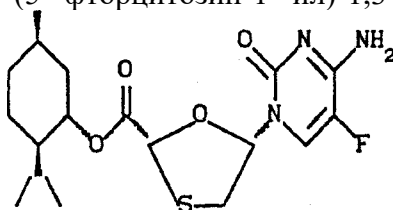
К суспензии 5-фторцитозина (155 мг, 1.2 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли последовательно 2,4,6-кол-лидин (0.317 мл, 2.4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0.551 мл, 2.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут и в результате получили прозрачный раствор. После этого вводили раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата (330 мг, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и затем йод-триметилсилан (0.156 мл, 1.1 ммоль). Продолжали перемешивать 3 часа. Смесь разбавляли CH_3Cl_2 (20 мл) и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHSO_3 , водой, рассолом и затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси диэтиловый эфир-гексаны (1:1.10 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре 15 минут. Удаляли водный слой, а органическую фазу центрифугировали, получив в результате белое твердое вещество, которое промывали гексанами (3x5 мл) и затем высушивали в вакууме. Полученный в результате этого продукт (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5''-фторцитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилат (350 мг, 88 %) содержал около 6 % (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5''-фторцитозин-1''-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата (ЯМР). Этот материал перекристаллизовывали из MeOH / CH_2Cl_2 / бензола и получили кристаллический продукт: $[\alpha]_D^{+22^\circ}$ (с 0.19, MeOH); т.пл. 216-218°C;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.78 (д, 3H, $J = 7$ Гц), 0.91 (т, 6H, $J = 7.3$ Гц), 1.00 (м, 2H), 1.39 - 2.04 (м, 7H), 3.12 (дд, 1H, $J = 6.6$ и 6.1 Гц), 3.52 (дд, 1H, $J = 4.7$ и 6.1 Гц), 4.79 (дт, 1H, $J = 4.4$ и 4.3 Гц), 5.46 (с, 1H), 5.75 (шир. с., 1H, обмениваемый), 6.42 (дт, 1H, $J = 5.0$ Гц), 8.10 (шир. с., 1H, обмениваемый), 8.48 (д, 1H, $J = 6.6$ Гц);

^{13}C ЯМР (CDCl_3 - DMCO-d_6): δ 16.7, 21.2, 22.4, 23.7, 26.6, 31.8, 34.4, 36.6, 40.5, 47.2, 77.1, 79.1, 90.8, 126.3 (д, $J = 33$ Гц), 137.1 (д, $J = 244$ Гц), 154.2, 158.3 (д, $J = 15$ Гц), 170.1.

Пример 19

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S'-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



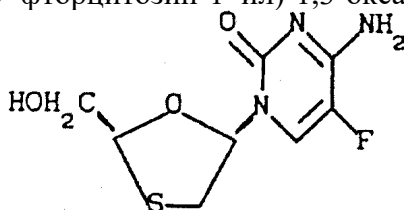
К суспензии 5-фторцитозина (180.0 мг, 1.4 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли последовательно 2,4,6-коллидин (0.46 мл, 3.5 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтриформетансульфонат (0.67 мл, 2.9 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут и получили прозрачный раствор. После этого вводили раствор (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (414 мг, 1.25 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.6 мл) и затем йодтриметилсилан (0.18 мл, 1.27 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 час. Затем смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHO_3 , водой и рассолом. Выпаривали растворитель, и остаток растворяли в смеси диэтиловый эфир-гексаны (1:1, 10 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл). Продолжали перемешивать в течение 15 минут. Удаляли водный слой, а органическую фазу центрифугировали, получив в результате белое твердое вещество, которое промывали гексанами (3x5 мл) и высушивали в вакууме. Это вещество, а именно (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(5"-фтор-цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат (454 мг, 91 %), содержащее примерно 7 % (1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (как показал его ^1H ЯМР-спектр), перекристаллизовывали из бензол- CH_2Cl_2 -MeOH, получив указанное в заголовке соединение: $[\alpha]_D^{26} - 20^\circ$ (с 0.072, MeOH); т.пл. 220 - 222°C (с разложением);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.80 (д, 3H, $J = 7$ Гц), 0.90 (т, 6H, $J = 7$ Гц), 1.0 (м, 2H), 1.39-2.04 (м, 7H), 3.12 (дд, 1H, $J = 6.6$ и 6 Гц), 3.52 (дд, 1H, $J = 5$ и 6 Гц), 4.8 (дт, 1H, $J = 4.4$ и 4.3 Гц), 5.46 (с, 1H), 5.78 (шир. с, 1H, обмениваемый), 6.42 (т, 1H, $J = 5$ Гц), 8.1 (шир. с, 1H, обмениваемый), 8.5 (д, 1H, $J = 6.6$ Гц);

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 16.2, 20.7, 21.9, 23.3, 26.2, 31.4, 34.0, 36.3, 40.1, 46.8, 76.7, 78.7, 90.5, 125.9 (д, $J = 33$ Гц), 136.5 (д, $J = 242$ Гц), 153.7, 158.2 (д, $J = 14$ Гц), 169.6.

Пример 20

25-гидроксиметил-5R-(5'-фторцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан



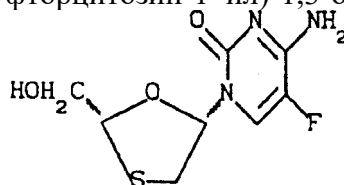
К суспензии лития алюмогидрата (10 мг, 0.54 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона медленно добавляли раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата (54 мг, 0.135 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционной смеси давали возможность перемешаться в течение 30 минут, после чего резко охлаждали избыточным метанолом (2 мл) с последующим добавлением силикагеля (3 г). Полученную смесь подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан-метанол, 1:1:1), в результате чего получили клейкое твердое вещество, которое высушивали азеотропно толуолом, получив 20.7 мг (63 %) белого твердого продукта: $[\alpha]_D^{26} + 144^\circ$ (с 0.12, MeOH),

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 3.14 (дд, 1H, $J = 4.3$ и 11.9 Гц), 3.42 (дд, 1H, $J = 5.3$ и 11.9

Гц), 3.76 (м, 2H), 5.18 (м, 1H), 5.42 (м, 1H, $J = 4.8$ Гц), 6.14 (м, 1H), 5.79 (шир. с, 1H, обмениваемый), 7.83 (шир. с, 1H, обмениваемый), 8.20 (д, 1H, $J = 7.66$ Гц).

Пример 21

2R-гидроксиметил-5S-(5'-фторцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан

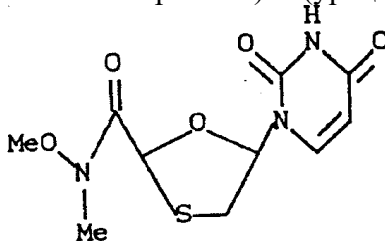


К перемешанной суспензии лития алюмогидрида (22 мг, 1.13 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона медленно добавляли раствор (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (91 мг, 0.23 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл). Реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 2 часов, после чего резко охлаждали добавлением метанола (3 мл) и затем силикагеля (5 г). Полученную смесь перемешивали 30 минут. Затем смесь пропускали через тонкий слой целита и силикагеля с элюированием смесью (1:1:1) этилацетат-гексан-метанол (10 x 5 мл). Элюат концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (этилацетат-гексан-метанол, 1:1:1), получив в результате смолистое твердое вещество. Это твердое вещество высушивали азеотропно толуолом и получили 45 мг (80 %) целевого продукта: $[\alpha]_D^{26} -119^\circ$ (с 1.01, MeOH),

^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 3.14 (дд, 1H, $J = 4.3$ и 11.9 Гц), 3.42 (дд, 1H, $J = 5.3$ и 11.9 Гц), 3.76 (м, 2H), 5.18 (м, 1H), 5.42 (т. 1H, $J = 4.8$ Гц), 6.14 (м, 1H), 7.59 (ш. м, 1H, обмениваемый), 7.83 (ш. м, 1H, обмениваемый), 8.20 (д, 1H, $J = 7.66$ Гц).

Пример 22

Цис-2-(N-метил-N-метоксиаминокарбонил)-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан

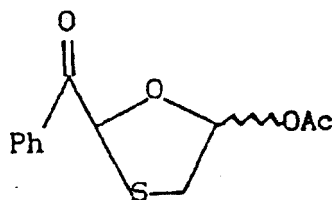


В перемешанную суспензию урацила (31 мг, 0.276 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл), содержащую коллидин (73 мкл, 0.552 ммоль), в среде аргона вводили триметилсилилтрифторметансульфонат (107 мкл, 0.552 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут до получения гомогенного раствора. После этого вводили раствор транс-2-(N-метил-N-метоксиаминокарбонил)-5-ацетокси-1,3-оксатиолана (50 мг, 0.23 ммоль) в дихлорметане (1 мл), а затем йодтриметилсилан (33 мл, 0.23 ммоль). Реакции позволяли продолжаться 2.5 часа, а затем быстро прекращали ее насыщенным раствором смеси (1:1) NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученную смесь перемешивали 5 минут и затем переносили в делительную воронку, добавив дихлорметана. Водную фазу удаляли, а органический слой промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой, рассолом, а затем высушивали (Na_2SO_4). Выпаривание растворителя при пониженном давлении дало неочищенный продукт, который растирали со смесью (1:1) этилацетат-гексан, получив в результате 54 мг (87 %) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.14 (дд, 1H, $J = 8$ и 11.8 Гц), 3.23 (с, 3H), 3.38 (дд, 1H, $J = 4.7$ и 11.8 Гц), 3.74 (с, 3H), 5.80 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 5.82 (с, 1H), 6.44 (дд, 1H, $J = 4.7$ и 8.0 Гц), 8.64 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 9.64 (шир. с., 1H).

Пример 23

Цис- и транс-2-бензоил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан

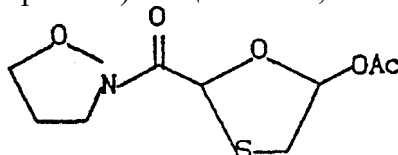


Фенилглиоксальмоногидрат (608 мг, 4 ммоль) и 2,5-дигидрокси-1,4-дитиан (304 мг, 2 ммоль) нагревали в течение приблизительно 5 минут при 65°C, пока не расплавились реагенты. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл). К перемешанному раствору при 0°C добавляли пиридин (1.32 мл, 16.0 ммоль), 4-диметиламинопиридин (48 мг) и ацетилхлорид (0.85 мл, 12.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 часов и разбавляли солевым раствором (15 мл). Органический слой отделяли, промывали бикарбонатом натрия и соляными растворами, высушивали (сульфатом натрия) и упаривали до коричневой жидкости (1.80 г). Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексаны-этилацетат (3:1), в результате чего получили транс- и цис-изомеры (с отношением 2.4:1) (714 мг, 71 %);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2.0 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 3.15 - 3.25 (м, 1H), 3.35 - 3.45 (м, 1H), 6.42 (с, 1H), 6.51 (с, 1H), 6.7 (м, 1H), 6.9 (м, 1H), 7.4 - 7.5 (м, 2H), 7.55 - 7.65 (м, 1H), 7.9 - 8.0 (м, 2H).

Пример 24

Цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-ацетокси-1,3-оксатиолан

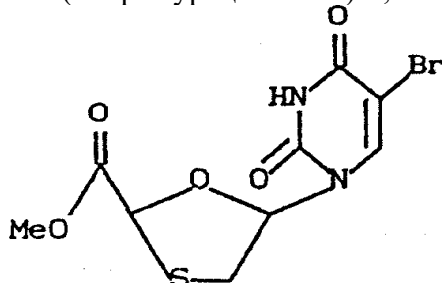


К раствору 5-ацетоксиоксатиолан-2-карбоновой кислоты (576 мг, 3.0 ммоль), пиридина (0.533 мл, 6.60 ммоль) и дихлорметана (20 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0.314 мл, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после чего охлаждали до -70°C, причем в течение этого периода времени добавляли пирролидин (0.5 мл, 6.0 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа, после чего добавляли однонормальную HCl (5 мл). Органический слой отделяли, промывали бикарбонатом натрия и соляными растворами, высушивали (сульфатом натрия) и концентрировали, получив 0.851 г неочищенного продукта. Этот остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (9:1) этилацетата и гексанов и в результате получили 616 мг (84 %) целевого продукта:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.80 - 2.00 (м, 4H), 2.11 (с, 3H), 3.20 - 3.35 (м, 2H), 3.40 - 3.55 (м, 4H), 5.76 (с, 1H), 6.60 (м, 1H).

Пример 25

Цис-2-карбометокси-5-(5'-бромурацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан



К суспензии 5-бромурацила (1.5 г, 7.9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли бис-триметилсилилацетамид (4 мл, 16.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 минут до получения прозрачного раствора. Затем добавляли дихлорметановый раствор (5 мл) 2-карбометокси-5-ацетокси-1,3-оксатиолана (1.6 г, 7.8 ммоль, цис-транс 1:2), а потом

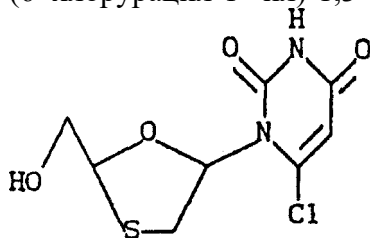
йодтриметилсилан (1.1 мл, 7.7 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды 18 часов, после чего последовательно обрабатывали насыщенными водными растворами $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и NaHCO_3 , получив в результате белую суспензию. Суспензию фильтровали для удаления твердого вещества (непрореагировавшего основания). Фильтрат концентрировали и порошоквали со смесью (1:1) этилацетата и гексана, получив белое твердое вещество, которое фильтровали, промывали и высушивали, что дало 0.98 г (38 %) продукта:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.2 (дд, 1H, $J = 7$ и 12 Гц), 3.47 (дд, 1H, $J = 5$ и 12 Гц), 3.87 (с, 1H), 5.50 (с, 1H). 6.42 (дд, 1H, $J = -5$ и 7 Гц), 8.72 (с, 1H), 9.19 (шир, с, 1H).

Пример 26

Цис-2-гидроксиметил-5-(6'-хлорурацил-1"-ил)-1,3-оксатиолан



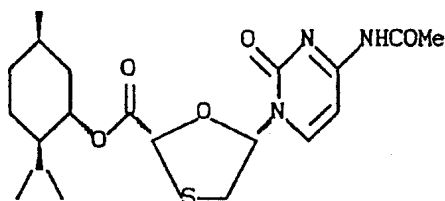
К суспензии бис-О-осилил-6-хлорурацила (9.5 г, 32.6 ммоль) и 2-карбэтокси-5-ацетоксиоксатиолана (6.3 г, 27.4 ммоль) в дихлорэтано (40 мл) добавляли триметилсилилтрифторметан-сульфонат (4.5 мл, 27.3 ммоль). Полученный прозрачный раствор медленно нагревали до 60°C и держали при этой температуре 1 час, в течение которого появился толстый слой осадка. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и белый осадок собирали путем фильтрации, промывали и высушивали, получив в результате 3.5 г (42 %) продукта в виде сложного эфира. Только циснуклеозида (^1H ЯМР). К суспензии сложного эфира нуклеозида (2.6 г, 8.5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере аргона медленно добавляли LiBH_4 (0.4 г, 18.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 5 часов, после чего резко охлаждали метанолом. Удаляли растворитель и затем подвергали полученное смолистое вещество колоночной хроматографии (2:2:1, этилацетат-гексан-метанол, о/о), получив в результате 1.9 г (85 %) указанного в заголовке нуклеозида. Весь выход этих двух превращений составлял 64 %; чистота (HPLC) - 96 %; т.пл. $202-204^\circ\text{C}$;

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 3.09-3.30 (1H), 3.38-3.47 (1H), 3.60-3.72 (2H), 4.45 (1H), 5.05-5.09 (1H), 5.27 (1H), 5.59-5.62 (1H), 6.71-6.76 (1H);

^{13}C ЯМР (DMCO-d_6): δ 32.6, 63.2, 64.2, 84.7, 87.9, 94.4, 106.6, 128.6, 164.4.

Пример 27

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



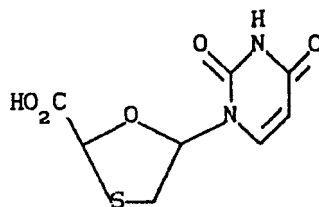
К перемешанной суспензии N-4-ацетилцитозина (68 мг, 0.4 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл), содержащей 2,4,6-коллиндин (105 мкл, 0.8 ммоль), в атмосфере аргона добавляли триметилсилил-трифторметансульфонат (155 мкл, 0.8 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут и получили гомогенный раствор. В этот раствор вводили одной порцией в качестве субстрата (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат (110 мг, 0.333 ммоль). В отдельной колбе, снабженной конденсатором, нагревали с обратным холодильником в среде аргона в течение 30 минут раствор гексаметилдисилазана (34 мл, 0.167 ммоль) и йода (42 мг, 0.167 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл). После охлаждения до комнатной температуры образовавшийся пурпурный

раствор переносили посредством шприца в смесь, содержащую субстрат и силилированное основание.

Реакционную смесь держали при комнатной температуре 7 часов, после чего быстро охлаждали раствором смеси (1:1) насыщенных NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученную смесь перемешивали 5 минут, после чего переносили в делительную воронку с добавлением дихлорметана. Водную фазу отделяли, а органический слой промывали насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой и рассолом, после чего высушивали (Na_2SO_4). Удаляли растворитель при пониженном давлении, получив в результате 153 мг неочищенного продукта. Для определения соотношения цис-[(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат]- и транс-[(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил) 1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат] -изомеров продукта неочищенный продукт подвергали анализу методом ^1H ЯМР в CDCl_3 . Судя по сигналам С6 протонов цитозинового фрагмента, отношение цис[δ 8.70 (д, $J = 7.6$)] и транс[δ 7.79 (д, $J = 7.6$ Гц)] составляло 7:1.

Пример 28

Цис-2-карбоксил-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан

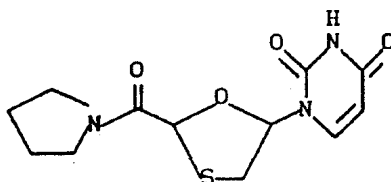


К перемешанной суспензии бис-триметилсилилурацила (122 мг, 0.475 ммоль) и транс-2-карбоксил-5-ацетокси-1,3-оксатиола на (76 мг, 0.396 ммоль) в дихлорметане (2.5 мл), содержащем коллидин (53 мкл, 0.396 ммоль), добавляли йодтриметилсилан (118 мкл, 0.832 ммоль). Полученную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре в среде аргона, после чего резко охлаждали путем добавления 5 мл 0.5 М раствора карбоната натрия. Водную фазу подкисляли 1М раствором HCl до pH 4, после чего производили экстрагирование тетрагидрофураном (3x6 мл). Объединенный экстракт высушивали над MgSO_4 , а растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт, который при этом был получен, порошоквали с дихлорметаном, получив в результате белую суспензию. Путем центрифугирования отделяли белое твердое вещество и, высушив его в вакууме, получили 27 мг целевого продукта, ^1H ЯМР-спектр которого показал наличие небольшого количества урацила (около 10 %) и изомерную частоту ≥ 95 %. Указанное в заголовке соединение показало следующие спектральные характеристики:

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.26 (дд, 1H, $J = 4.9$ и 12.3 Гц), 3.49 (дд, 1H, $J = 5.2$ и 12.4 Гц), 5.57 (с, 1H), 5.71 (дд, 1H, $J = 2.2$ и 8.0 Гц; этот сигнал ослаблялся до дублета при обработке D_2O ($J = 8.2$ Гц)), 6.29 (т, 1H, $J = 5.2$ Гц), 8.07 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 11.41 (шир. с, 1H, обмениваемый с D_2O).

Пример 29

Цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан



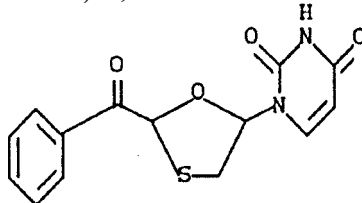
К перемешанному раствору цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-ацетокси-1,3-оксатиолана (64 мг, 0.26 ммоль) и бис-триметилсилилурацила (80 мг, 1.2 эквивалента) в дихлорметане (1.5 мл) в среде аргона добавляли йодтриметилсилан (37 мл, 1 эквивалент).

Реакционную смесь держали в течение 1 часа 20 минут при комнатной температуре. Реакцию резко прекращали раствором смеси (1:1) насыщенных $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ и NaHCO_3 (2 мл) с последующим разбавлением смеси дихлорметаном (4 мл). Полученную смесь перемешивали 5 минут и затем переносили в делительную воронку с добавлением при этом дихлорметана. Водную фазу удаляли, а органическую фазу промывали водой и рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель при пониженном давлении, и полученный при этом неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (7 % метанол-этилацетат), что дало 74 мг (95 %) указанного в заголовке соединения:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.85-2.00 (м, 2H), 2.00-2.15 (м, 2H), 3.25-3.70 (м, 6H), 5.61 (с, 1H), 5.80 (дд, 1H, $J = 2.3$ и 8.2 Гц), 6.44 (дд, 1H, $J = 4.8$ и 7.0 Гц), 8.29 (шир. с, 1H), 8.88 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц).

Пример 30

Цис-2-бензол-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолан

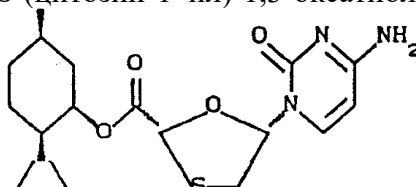


В перемешанную суспензию урацила (50 мг, 0.238 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл), содержащем коллидин (63 мкл, 0.475 ммоль), в среде аргона вводили триметилсилилтрифторметансульфонат (92 мкл, 0.475 ммоль). Полученную смесь перемешивали 15 минут до получения гомогенного раствора. После этого добавляли смесь (2.4:1, транс:цис) 2-бензоил-5-ацетокси-1,3-оксатиолана (50 мг, 0.198 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (1.5 мл) и затем йодтриметилсилан (28 мкл, 0.198 ммоль). Реакции позволяли продолжаться 22 часа, после чего ее резко прекращали раствором смеси (1:1), насыщенных NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$. Полученную смесь перемешивали 5 минут, после чего переносили в делительную воронку с добавлением при этом дихлорметана. Водную фазу удаляли, а органический слой промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой и рассолом и затем высушивали (Na_2SO_4). Анализ неочищенного продукта методом тонкослойной хроматографии показал, что небольшое количество исходного материала осталось непрореагировавшим. Неочищенный продукт порошковали с этилацетатом, получив в результате 26 мг (43 %) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (DMSO): δ 3.19 (дд, 1H, $J=6.8$ и 12.1 Гц), 3.60 (дд, 1H, $J=5.1$ и 12.2 Гц), 5.77 (д, 1H, $J=8.2$ Гц), 6.38 (дд, 1H, $J=5.2$ и 6.9 Гц), 6.81 (с, 1H), 7.52 - 7.64 (м, 2H), 7.66 - 7.76 (м, 1H), 7.94 - 8.04 (м, 2H), 8.22 (д, 1H, $J=8.1$ Гц), 11.44 (шир. с., 1H).

Пример 31

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат

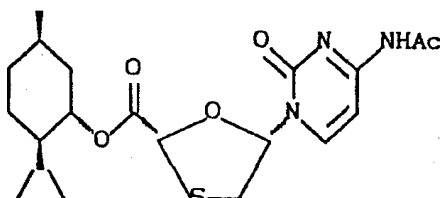


Смесь (12:1) (1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-оксатиолан-2R-оксатиоланкарбоксилата (цис-изомер) и (1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-оксатиолан-2R-оксатиоланкарбоксилата (транс-азомер) (47 мг, 0.11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0.5 мл) и 2-пропанол (1 мл). К этому раствору добавляли трифторуксусную кислоту (0.2 мл), и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов, а затем держали при комнатной температуре 14.5 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и

рассолом и затем высушивали (безводный Na_2SO_4). Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный продукт высушивали, что дало 40 мг (95 %) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР-спектр вышеуказанного вещества показал частоту ≥ 97 %. По сигналам от С6 водорода цитозинового фрагмента, присутствовавшего в обоих изомерах, было видно, что соотношение цис-[(δ 8.38, д, $J=7.3$ Гц)]- и транс-[(δ 7.48, д, $J=7.3$ Гц)]-нуклеозидов составляло 12:1. Основное соединение получали путем дробной кристаллизации метанолом, и оно показало физические свойства, идентичные тем, что были указаны в этом примере.

Пример 32

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



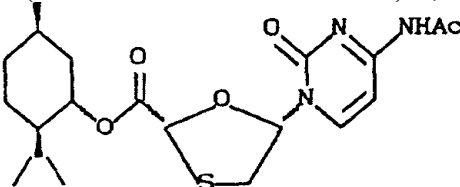
К моносилилированному N-4-ацетилцитозину (59 мг, 0.198 ммоль), полученному путем нагревания с обратным холодильником N-4-ацетилцитозина в 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазане (ГМДС) всю ночь в присутствии каталитического количества аммоний - сульфата и затем удаления ГМДС, в дихлорметане (0.5 мл) в среде аргона при комнатной температуре добавляли (1'S,2'R,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат (55 мг, 0.166 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл) и йодтриметилсилан (0.026 мл, 0.166 ммоль). Продолжали перемешивание в течение 19 часов, после чего тонкослойная хроматография показала почти полное израсходование исходного (сырьевого) оксатиолана. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водным раствором тиосульфата натрия и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и высушивали, получая 70 мг (100 %) неочищенных продуктов. ^1H ЯМР-спектр показал соотношение цис:транс, равное 15:1, и наличие около 4.6 % непрореагировавшего оксатиолана.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.78 (д, 3H), 0.80-2.10 (м, 15H), 2.27 (с, 3H), 3.12-3.30 (м, 1H), 3.52 - 3.78 (м, 1H), 4.78 (м, 1H), 5.52 (с, 0.896H), 5.60 (с, 0.046H), 5.82 (с, 0.058H), 5.642 (т, 0.896H), 6.63 (дд, 0.046H), 6.68 (д, 0.058H), 7.47 (д, 0.954H), 7.77 (д, 0.058H), 8.70 (д, 0.896H).

Основное соединение выделяли путем кристаллизации из метанола или порошкованием смесью этилацетата и диэтилового эфира.

Пример 33

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



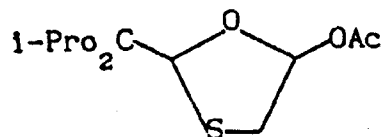
К N-4-ацетилцитозину (30.5 мг, 0.199 ммоль) в дихлорметане (0.2 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли 2,6-лутидин (0.023 мл, 0.199 ммоль) и триметилсилилтрифтор-метансульфонат (0.038 мл, 0.199 ммоль). Смесь перемешивали 20 минут и последовательно вводили в нее раствор (1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (55 мг, 0.166 ммоль) в дихлорметане (0.3 мл) и йодтриметилсилан (0.026 мл, 0.166 ммоль). Продолжали перемешивать 2.5 часа, после чего тонкослойная хроматография показала полное израсходование исходного оксатиолана. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водным раствором тиосульфата натрия и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и высушивали, получив в

результате 70 мг (100 %) неочищенных продуктов. Анализ методом ^1H ЯМР показал, что соотношение цис:транс равно 10:1 и что отсутствуют другие примеси, обнаруживаемые посредством спектра.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.78 (д, 3H), 0.80 - 2.10 (м, 15H), 2.27 (с, 3H), 3.16 (дд, 0.91H), 3.25 (д, 0.09H), 3.63 (дд, 0.91 H), 3.74 (дд, 0.09H), 4.78 (м, 1H), 5.51 (с, 0.91H), 5.82 (с, 0.09H); δ 6.42 (т, 0.91H), 6.68 (д, 0.09H), 7.47 (д, 1H). 7.77 (д, 0.09H), 8.70 (д, 0.91H).

Пример 34

Цис- и транс-изопропил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат

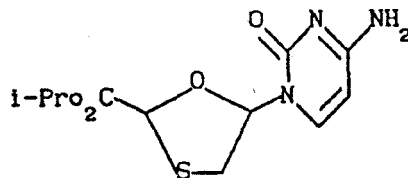


Раствор цис- и транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (260 мг, 1.3528 ммоль) и изопропанола (0.11 мл, 1.3528 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C обрабатывали дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) (279 мг, 1.3528 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и 4-диметиламинопиридином (ДМАП) (14 мг, 0.135 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле смесью этилацетата и гексана, получив в результате продукты в виде бесцветного масла (263 мг, 83 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.26 (6H, д), 2.10, 2.11 (3H, с), 3.13 - 3.46 (2H, м), 5.05 (1H, м), 5.60, 5.61 (1H, с), 6.63 (0.54H, м), 6.78 (0.46H, д).

Пример 35

Цис-изопропил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат



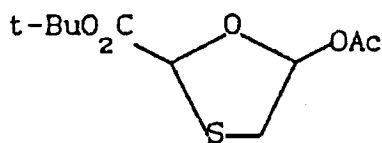
К суспензии цитозина (96.7 мг, 0.87 ммоль) в дихлорметане (0.8 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли 2,4,6-коллиндин (0.23 мл, 1.74 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (0.4 мл, 1.74 ммоль). Смесь перемешивали 25 минут и последовательно вводили в нее раствор (цис:транс 1.2:1) изопропил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата (168 мг, 0.717 ммоль) в дихлорметане (0.8 мл) и раствор йодтриметилсилана (0.114 мл, 0.788 ммоль). Продолжали перемешивание в течение 2 часов, после чего реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток порошковали смесью (1:1.7 мл) диэтилового эфира и гексана и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1.5 мл). Водный слой удаляли, а оставшуюся смесь центрифугировали.

Твердое вещество промывали дважды гексанами, и промывные воды объединяли с центрифугатом, промывали однонормальной хлористо-водородной кислотой, водой и рассолом, высушивали и концентрировали, получив в результате непрореагировавший сырьевой материал в, по существу, чистом виде (64 мг, 38 %, цис:транс 1:9). Белое твердое вещество высушивали и получили продукты в виде цис:транс смеси с соотношением 12:1 (122.6 мг, 60 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.30 (т, 6H), 3.11 (дд, 1H), 3.52 (дд, 1H), 5.11 (м, 1H), 5.45 (с, 1H), 5.82 (д, 1H), 6.47 (дд, 0.92H), 6.72 (м, 0.08H), 7.49 (д, 0.08H), 8.32 (д, 0.92H).

Пример 36

Цис- и транс-трет-бутил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат

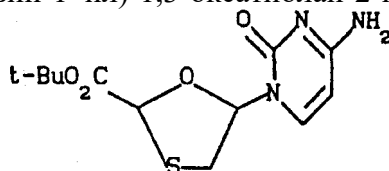


Раствор цис- и транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (176 мг, 0.915 ммоль) и трет-бутанола (0.095 мл, 0.915 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C обрабатывали дицикло-гексилкарбодиимидом (207 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и 4-диметиламинопиридином (11 мг, 0.09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а остаток подвергали хроматографии на силикагеле смесью этилацетата и гексана и получили в результате продукты в виде бесцветного вещества (175 мг 77 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.46 (9H, д), 2.07, 2.09 (3H, с), 3.10-3.44 (2H, м), 5.50; 5.52 (1H, с), 6.60, (0.42H, м), 6.74 (0.58H, д).

Пример 37

Цис-трет-бутил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат

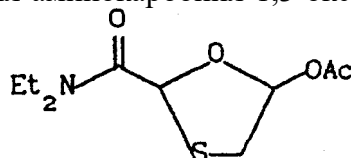


К суспензии цитозина (78.6 мг, 0.7 ммоль) в дихлорметане (0.6 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 2,4,6-коллиндин (0.187 мл, 1.4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0.325 мл, 1.4 ммоль). Смесь перемешивали 25 минут и последовательно вводили в нее смесь цис и транс (1:1.4) трет-бутил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата (146.5 мг, 0.59 ммоль) в дихлорметане (0.6 мл) и йодтриметилсилан (0.092 мл, 0.65 ммоль). Перемешивание продолжали один час, и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток порошоквали со смесью (1:1.7 мл) диэтиловый эфир-гексаны и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1.5 мл). Водный слой удаляли, а оставшуюся смесь центрифугировали. Твердое вещество дважды промывали гексанами, а промывные воды объединяли с центрифугатом, промывали 1 н. HCl, водой и рассолом, высушивали и концентрировали, получив в результате непрореагировавший сырьевой материал в, по существу, чистом виде (77 мг, 52.6 %, цис:транс 1:11). Белое твердое вещество высушивали и получили продукты в виде цис:транс смеси с отношением 16:1 (82.6 мг, 46.4 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.50, 1.52 (с, 9H), 3.12 (дд, 0.94H), 3.20 (дд, 0.06H), 3.52 (дд, 0.94H), 3.72 (дд, 0.06H), 5.37 (дд, 0.94H), 5.75 (с, 0.06H), 5.82 (д, 1H), 6.44 (дд, 0.94H), 6.71 (д, 0.06H), 7.49 (д, 0.06H), 8.38 (д, 0.98H).

Пример 38

Цис- и транс-2-N,N-диэтил-аминокарбонил-1,3-оксатиолан



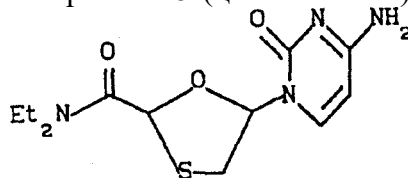
Раствор цис- и транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоноврй кислоты (119 мг, 0.62 ммоль) и диэтиламина (0.07 мл, 0.68 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывали дициклогексилкарбодиимидом (140 мл, 0.68 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и 4-диметиламинопиридином (7.6 мг, 0.06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, после чего разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, а остаток подвергали хроматографии на

силикагеле смесью этилацетата и гексана, получив в результате продукты в виде бесцветного масла (84.5 мг, 55 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.10, 1.40 (6H, т), 2.07, 2.10 (3H, с), 3.15-3.56 (6H, м), 5.80, 5.87 (1H, с), 6.58 м (0.53H, м), 6.83 (0.47H, д).

Пример 39

Цис-2-N,N-диэтиламино-карбонил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолано

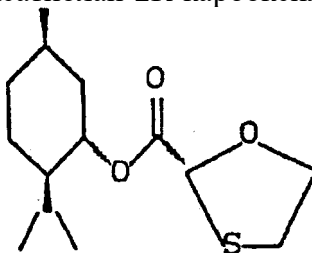


К суспензии цитозина (45.5 мг, 0.41 ммоль) в дихлорметане (0.4 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли 2,4,6-коллидин (0.108 мл, 0.82 ммоль) и трет-бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат (0.188 мл, 0.82 ммоль). Смесью перемешивали в течение 25 минут и последовательно добавляли к ней смесь цис- и транс-(1.12:1) 2-N,N-диэтиламинокарбонил-5-ацетокси-1,3-оксатиолана (84 мг, 0.34 ммоль) в дихлорметане (0.4 мл) и раствор йодтриметилсилана (0.053 мл, 0.375 ммоль). Продолжали перемешивание в течение одного часа, и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток тритуировали смесью (1:1.7 мл) диэтилового эфира и гексана и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1.5 мл). Водный слой удаляли, а оставшуюся смесь центрифугировали. Твердое вещество промывали дважды гексанами, и промывные воды объединяли с центрифугатом, промывали однонормальной хлористо-водородной кислотой, водой и рассолом, высушивали и концентрировали, получив в результате непрореагировавший сырьевой материал в, по существу, чистом виде (17 мг, 20 %, только транс). Белое твердое вещество высушивали и получили продукты в виде цис:транс смеси с соотношением 24:1 (47.5 мг, 47.5 %).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.04 (т, 3H, $J = 7$ Гц), 1.12 (т, 3H, $J = 7$ Гц), 3.17 (дд, 1H, $J = 5$ и 9 Гц), 3.30 (м, 4H), 3.53 (зз, 1H, $J = 5$ и 9 Гц), 5.74 (д, 1H, $J = 7$ Гц), 5.96 (с, 1H), 6.28 (т, 0.96H, $J = 5$ Гц), 6.62 (м, 0.04H), 7.16 (шир. с, NH), 7.22 (шир. с., NH), 7.60 (д, 0.04H). 8.46 (д, 0.96H, $J = 7$ Гц).

Пример 40

(1'S,2'R,5'S)-ментил-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат

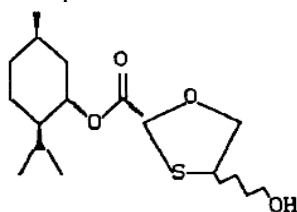


К смеси (1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (2.01 г, 6.08 ммоль) и триэтилсилана (9.67 мл, 60.05 ммоль) при комнатной температуре в среде аргона добавляли триметилсилилтрифторметан-сульфонат (1.17 мл, 6.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем разбавляли дихлор метаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме, получив в результате неочищенный продукт. Последующая хроматография на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата дала продукт в виде бесцветного масла (1.33 г, 80.5 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.75-2.10 (м, 15H), 2.97-3.20 (м, 2H), 4.20-4.40 (м, 2H), 4.72 (дт, 1H), 5.45 (с, 1H), $[\alpha]_D^{+104^\circ}$ (с 1.16, CHCl_3).

Пример 41

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



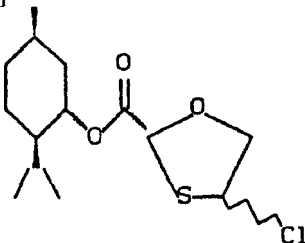
Смесь (1'S,2'R,5'S)-ментил-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (0.500 г, 1.84 ммоль) и бензоилпероксида (0.489 г, 97 %, 1.96 ммоль) в 20 мл бензола нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Удаляли органический растворитель в вакууме, а остаток разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме, получив в результате неочищенный бензоатный продукт. Последующая хроматография с использованием в качестве элюента смеси гексана и этилацетата дала бензоат в виде твердого вещества (0.21 г, 30.3 %).

Смесь бензоата (0.200 г, 0.531 ммоль) и карбоната калия (0.073 г, 0.532 ммоль) в смеси тетрагидрофуран-ментол-вода (4 мл/5 мл/2 мл) перемешивали при 0°C в течение 7 часов, и удаляли в вакууме органический растворитель. Остаток разбавляли водой (7 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл), подкисляли водным раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Слой дихлорметана высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме, получив в результате неочищенный продукт. Последующая хроматография с использованием смеси гексана и диэтилового эфира в качестве элюента дала продукт в виде твердого вещества (67 мг, 43.7 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.75-2.10 (м, 15H), 4.03-4.83 (м, 2H), 5.51-5.75 (м, 2H).

Пример 42

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-хлор-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-хлор-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат

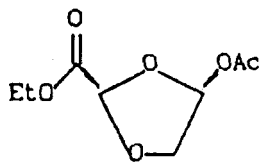


К смеси (1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата (40 мг, 0.138 ммоль) и метилтрифторметансульфонилхлорида (18.24 мл, 0.239 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре в среде аргона добавляли триэтиламин (57.99 мл, 0.416 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа, после чего разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха в вакууме, получив в результате неочищенный продукт. Последующая хроматография с использованием в качестве элюента смеси гексана и диэтилового эфира дала продукт в виде двух диастереомеров (18 мг, 42.3 % и 14.6 мг, 34.2 %), эпимерных у C4.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0.75-2.05 (м, 15H), 4.55 (м, 1H), 4.69 (м, 1H), 5.75 (м, 1H), 5.80 (м, 1H); δ 0.75-2.10 (м, 15H), 4.33 (м, 1H), 4.78 (м, 1H), 5.56 (с, 1H), 5.68 (м, 1H).

Пример 43

Цис-2-карбэтокси-4-ацетокси-1,3-диоксолан



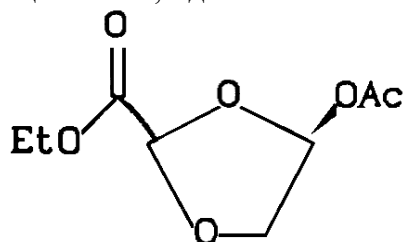
Смесь (2.5:1) цис- и транс-2-карбоэтокси-4-ацетил-1,3-диоксолана (406.0 мг, 2.16 ммоль), 85 %-ной метахлорнадбензойной кислоты (мХНБК) (68 мг, 3.81 ммоль) и натрия карбоната (389 мг, 3.67 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) перемешивали в среде аргона в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную суспензию разбавляли дихлорметаном и водой и перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли, а органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой и рассолом, после чего высушивали над безводным сульфатом магния. Удаляли растворитель при пониженном давлении, и полученный в результате этого неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии (30 % этилацетат-гексаны), получив указанное в заголовке соединение (выход 11 %), которое показало следующие спектральные характеристики:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.31 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц), 2.07 (с, 1H), 4.15 (дд, 1H, $J = 4.5$ и 9.1 Гц), 4.21-4.29 (м, 3H), 5.42 (с, 1H), 6.39 (дд, 1H, $J = 2.4$ и 4.5 Гц);

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 14.5, 20.97, 29.69, 71.34, 94.04, 99.80, 167.19, 170.11.

Пример 44

Транс-2-карбоэтокси-4-ацетокси-1,3-диоксолан

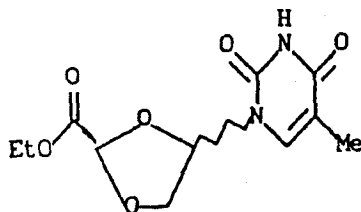


Смесь (2.5:1) цис- и транс-2-карбоэтокси-4-ацетил-1,3-диоксолана (406 мг, 2.16 ммоль), 85 %-ной мХНБК (68 мг, 3.81 ммоль) и натрия карбоната (389 мг, 3.67 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) перемешивали в среде аргона в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную суспензию разбавляли дихлорметаном и водой и перемешивали 10 минут. Водную фазу удаляли, а органическую фазу промывали последовательно насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой и рассолом и затем высушивали над безводным сульфатом магния. Удаляли растворитель при пониженном давлении, и полученный при этом неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на колонке (30 % этил-ацетатгексаны), получив в результате указанное в заголовке соединение (выход 49 %), которое показало следующие спектральные характеристики:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.29 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц), 2.09 (с, 1H), 4.12 (дд, 1H, $J = 0.9$ и 9.1 Гц), 4.19-4.31 (м, 3H), 5.53 (с, 1H), 6.48 (дд, 1H, $J = 0.9$ и 3.9 Гц).

Пример 45

Цис- и транс-4-карбоэтокси-4-(тимин-1'-ил)- 1,3-диоксолан



К перемешанной суспензии тимина (44.5 мг, 0.353 ммоль) в дихлорметане (1 мл), содержащем 2,6-лутидина (82 мкл, 0.706 ммоль), в среде аргона добавляли триметилсилилтрифторметан-сульфонат (136 мкл, 0.706 ммоль). Полученную смесь

перемешивали 15 минут и получали гомогенный раствор. В этот раствор вводили последовательно раствор субстрата, этил-4-ацетокси-1,3-диоксолан-2-карбоксилата (60 мг, 0.294 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и йодтриметилсилан (42 мкл, 0.294 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего резко охлаждали полунасыщенным раствором тиосульфата натрия (2 мл) и затем разбавляли дихлорметаном (5 мл). Полученную смесь перемешивали 5 минут и затем переносили в делительную воронку с добавлением дихлорметана. Удаляли водную фазу, органический слой промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой, 1М HCl и рассолом и затем высушивали над сульфатом натрия. Удаляли растворитель при пониженном давлении, что дало неочищенный продукт. Этот материал суспендировали в дихлорметане (примерно 1.5 мл) и затем тритурировали (порошковали) смесью (1:1) этилацетата и гексана (примерно 6 мл), в результате чего получили 25 мг цис-нуклеозида в виде белого твердого вещества.

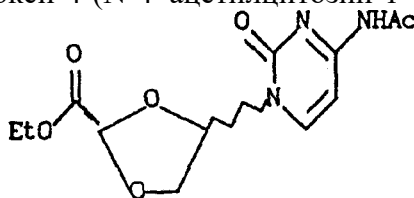
^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 1.23 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц), 1.78 (д, 3H, $J = 1$ Гц), 4.15-4.30 (м, 4H), 4.38 (дд, 1H, $J = 2.3$ и 9.8 Гц), 5.33 (с, 1H), 6.33 (дд, 1H, $J = 2.3$ и 5.8 Гц), 7.52 (д, 1H, $J = 1.1$ Гц), 11.42 (шир.с, 1H).

Тритурат концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (70 % этилацетатгексан), получив в результате 26 мг двух нуклеозидов в виде смеси с соотношением 1:1:

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.33 (т, 1.5H, $J = 7.2$ Гц), 1.35 (т, 1.5H, $J = 7.2$ Гц), 1.91-1.99 (два перекрывающих дублета, 3H), 4.16 (дд, 0.5H, $J = 1.9$ и 9.7 Гц), 4.20-4.38 (м, 3H), 4.53 (дд, 0.5H, $J = 5.8$ и 9.7 Гц), 5.30 (с, 0.5H), 5.72 (с, 0.5H), 6.44 (дд, 0.5H, $J = 3.3$ и 5.4 Гц), 6.60 (дд, 0.5H, $J = 2.0$ и 5.8 Гц), 7.10 (д, 0.5H, $J = 1.3$ Гц), 7.75 (д, 0.5H, $J = 1.3$ Гц), 9.40 (ушир. с, 0.5H), 9.43 (шир. с, 0.5H).

Пример 46

Цис- и транс-2-карбоэтокси-4-(N-4'-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-диоксолан

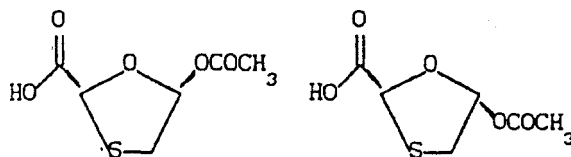


К перемешанной суспензии N-ацетилцитозина (66 мг, 0.430 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (1.5 мл) в среде аргона последовательно добавляли 2,6-лутидин (100 мкл, 0.859 ммоль) и триметилсилил-трифторметансульфонат (166 мкл, 0.859 ммоль). Полученную смесь перемешивали 25 минут до получения гомогенного раствора. После этого вводили раствор смеси (4:1) цис- и транс-2-карбоэтокси-4-ацетокси-1,3-диоксолана (73 мг, 0.358 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и затем йодтриметилсилан (51 мкл, 0.358 ммоль). Реакции позволяли продолжаться 16 часов, после чего ее резко прекращали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали последовательно насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, водой, рассолом и затем высушивали над безводным сульфатом магния. Удаление растворителя при пониженном давлении дало неочищенный продукт, который очищали путем флэш-хроматографии на колонках (26-метанол-этилацетат), что дало 44 % указанных в заголовке соединений в виде смеси (3:1) цис- и транс-изомеров.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.34 (т, 3H, $J = 7$ Гц), 2.28 (с, 0.75H), 2.29 (с, 0.25H), 4.21-4.35 (м, 3H), 4.36 (дд, 0.75H, $J = 5.2$ и 9.9 Гц), 4.59 (дд, 0.25H, $J = 5.2$ и 9.9 Гц), 5.39 (с, 0.75H), 5.77 (с, 0.25H), 6.24 (дд, 0.75H, $J = 2.8$ и 5.1 Гц), 6.39 (дд, 0.25H, $J = 1.7$ и 5.1 Гц), 7.49 (два перекрывающихся дублета, 1H), 7.79 (д, 0.25H, $J = 7.6$ Гц), 8.40 (д, 0.75H, $J = 7.6$ Гц), 9.95 (шир. с., 1H).

Пример 47

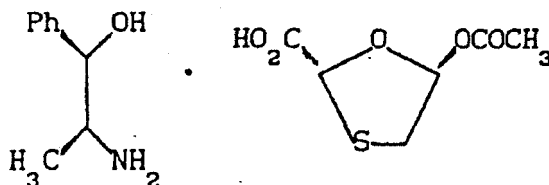
(±)-цис- и транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору уксусного ангидрида (0.625 л, 6.62 моль) и метансульфонокислоты (5 мл, 77 ммоль) при комнатной температуре добавляли порциями транс-5-гидрокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновую кислоту (250 г, 1.67 моль). Полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре 60 минут, медленно добавляли к перемешанному водному 0.03 М раствору бикарбонат натрия (2.5 л), и затем смесь перемешивали еще 60 минут. Затем добавляли натрийхлорид (750 г, 12.83 моль), и смесь еще 30 минут перемешивали, осветляли и затем экстрагировали изопропилацетатом (1x1.25 л, 3x0.625 л). Объединенные экстракты концентрировали до 1.25 л при пониженном давлении. Затем добавляли ксилол и вновь повторяли концентрацию, а полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали ксилолом (2x0.25 л) и высушивали в вакууме при 40-45°C, в результате чего получили указанное в заголовке соединение (265 г, 83 %), которое оказалось (при сравнении с ^1H ЯМР-спектрами) смесью (65:35) соединений, полученных в примерах 3 и 4.

Пример 48

5R-Ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоновая кислота, соль с 1S,2R- α -(1-аминоэтил)бензолметанолом (1:1)

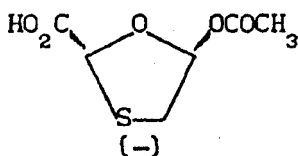


а) К перемешанному раствору (\pm)-цис- и транс-5-ацетокси-1,3-окса-тиолан-2-карбоновой кислоты (пример 47; 400 г, 2.08 моль) в изопропилацетате (4.2 л) при комнатной температуре в среде азота добавляли раствор 1S,2R- α -(1-аминоэтил)-бензолметанола (125.9 г, 0.83 моль) в изопропилацетате (0.5 л). Полученный раствор перемешивали в течение 10 минут, делали затравку аутентичным продуктом (0.4 г) и перемешивали еще 4 часа при комнатной температуре. Затем суспензию перемешивали при 15-18°C в течение 17 часов, и твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали изопропилацетатом (1x0.4 л, 1x0.2 л) и высушивали в вакууме при 45°C, получив в результате указанное в заголовке соединение (205.9 г, 28 %). $[\alpha]_D^{+34}$ (MeOH), т.пл. 151-152°C (с разложением); δ (DMSO- d_6) 0.91 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц), 2.05 (с, 3H), 3.04 (д, 1H, $J = 11$ Гц), 3.32 (дд, 1H, $J = 4.2$ Гц), 3.40 (д.кв, 1H, $J = 6.8$ и 2.4 Гц), 4.97 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц), 5.34 (с, 1H), около 6.4 (шир., 1H), 7.2-7.4 (м, 5H), около 8.3 (шир., 3H).

б) К перемешанному раствору (\pm)-транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2.60 ммоль) в изопропилацетате (6 мл) при 25-30°C добавляли раствор 1S,2R- α -(1-аминоэтил)бензилметанола (177 мг, 1.17 ммоль) в изопропилацетате (1 мл) и затем добавляли еще изопропилацетат (0.5 мл). Через 5 минут начинали кристаллизацию. Суспензию перемешивали при 25-30°C в течение 18 часов, затем твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали изопропилацетатом (1 мл) и высушивали в вакууме при 40°C, получив в результате указанное в заголовке соединение (353 мг, 40 %), что показало сравнение его ^1H ЯМР-спектра с аналогичным спектром соединения, полученного в части (а).

Пример 49

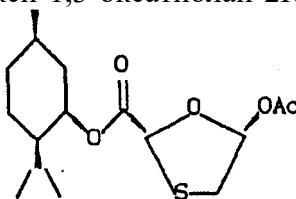
(-)-транс-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота



К перемешанной суспензии соединения примера 48 (180 г, 0.52 моль) в насыщенном водном растворе натрия хлорида (414 мл) при комнатной температуре добавляли 5 М водный раствор хлористо-водородной кислоты (126 мл, 0.63 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут, охлаждали до 10°C и перемешивали при этой температуре еще 30 минут. Твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали охлажденной водой (2x90 мл) и высушивали в вакууме при 33°C, получив в результате указанное в заголовке соединения (81.3 г, 81 %).

Пример 50

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилат



а) К перемешанной холодной (-5°C) смеси N,N-диметилформамида (32 мл) и дихлорметана (240 мл) добавляли в течение 30 минут раствор оксалилхлорида (66.5 г, 0.52 моль) в дихлорметане (120 мл), и образовавшуюся суспензию перемешивали при -5 - 0°C в течение 30 минут. Затем добавляли порциями соединения примера 49 (80 г, 0.42 моль), и полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 45 минут. Этот раствор добавляли в продолжение 60 минут к перемешанному холодному (-5°C) раствору (1'R,2'S,5'R)-(-)-ментола (65.2 г, 0.425 моль) в дихлорметане (200 мл) и пиридину (84 мл, 1.04 моль) и полученную суспензию перемешивали при 0 - 5°C еще 2 часа.

Реакционную смесь промывали 2 М водным раствором хлористо-водородной кислоты (1x240 мл, 1x160 мл), и объединенные водные кислые промывные воды обратно экстрагировали дихлорметаном (160 мл). Органическую фазу объединяли, осветляли и концентрировали в вакууме до, примерно, 240 мл, добавляли 2,2,4-три-метилпентан (400 мл), и раствор концентрировали в вакууме до, примерно, 240 мл. Во время перегонки происходила кристаллизация продукта. Затем добавляли 2,2,4-три-метилпентан (400 мл) и смесь концентрировали до, примерно, 700 мл. Перемешанную суспензию затем охлаждали до 5°C и выдерживали в течение 60 минут. Твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали 2,2,4-триметилпентаном (2x80 мл) и высушивали в вакууме при 33°C, получив в результате указанное в заголовке соединения (93.2 г, 68 %), как показало сравнение его ¹H ЯМР-спектра с аналогичным спектром соединения, полученного в примере 8.

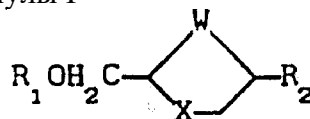
б) К перемешанной холодной (-10°C) смеси N,N-диметилформамида (63 мл) и дихлорметана (840 мл) добавляли в продолжение 20 минут оксалил-хлорид (102 г, 0.80 моль), и образовавшуюся суспензию перемешивали при -10 - -6°C в течение 15 минут. Добавляли соединения примера В (140 г, 0.728 моль), и полученный бледно-желтый раствор перемешивали при -8°C в течение 20 минут. Добавляли (1'R,2'S,5'R)-(-)-метанол (126 г, 0.80 моль), а затем пиридин (140 мл, 1.73 моль) в течение 50 минут. Образовавшуюся суспензию перемешивали при -9°C в течение 18 часов и затем добавляли 1 М водный раствор хлористо-водородной кислоты (280 мл). Отделенную водно-кислотную фазу экстрагировали дихлорметаном (140 мл), и объединенные органические фазы промывали 1 М водным раствором хлористо-водородной кислоты (280 мл). Водную фазу опять экстрагировали дихлорметаном (140 мл), и объединенные органические фазы промывали раствором, содержащим гидрокарбонат натрия (5.6 г) и хлорид натрия (28 г) в воде (266 мл). Водную фазу опять экстрагировали дихлорметаном (140 мл), и

объединенные органические фазы осветляли и концентрировали до 560 мл путем перегонки при атмосферном давлении. Добавляли 2,2,4-триметилпентан (700 мл), и раствор концентрировали в вакууме до 700 мл. Повторяли процедуру повторной концентрации с добавлением 2,2,4-три-метилпентана, и полученный раствор охлаждали до 17°C (с затравкой аутентичным продуктом (0.7 г)) при 34 и 23°C). Суспензию перемешивали при 17°C в течение 2 часов, и твердое вещество улавливали путем вакуумной фильтрации, промывали 2,2,4-три-метилпентаном (2x70 мл) и высушивали в вакууме при 43°C, получив в результате указанное в заголовке соединение (332 г, 14 %), как показало сравнение его ¹H-ЯМР-спектра с аналогичным спектром соединения, полученного в примере 8.

Был представлен ряд вариантов осуществления изобретения, но специалистам в данной области техники очевидны многочисленные альтернативы и модификации этих вариантов. Следовательно, понятно, что объем изобретения, определяется не представленными выше конкретными примерами, а прилагаемой ниже формулой изобретения.

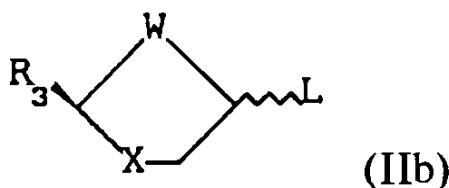
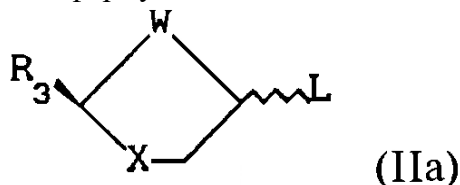
Формула изобретения

1. Диастереоселективный способ получения оптически активного цис-нуклеозида и его аналогов и производных формулы I



где W - S, S = O, SO₂ или O;

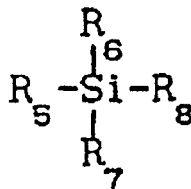
X - S, S = O, SO₂ или O; R₁ - водород или ацил; R₂ - пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное, отличающийся тем, что пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное подвергают гликозилированию соединением формулы IIa или IIб:



где R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное;

L - уходящая группа,

с использованием кислоты Льюиса формулы III



где R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁₋₂₀ алкила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C₁₋₆ алкокси или C₆₋₂₀ арилокси; C₇₋₂₀ аралкила, необязательно замещенного галогеном, C₁₋₂₀ алкилом или C₁₋₂₀ алкокси; C₆₋₂₀ арила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C₁₋₂₀ алкилом или C₁₋₂₀ алкокси; триалкилсилила, фтора, брома, хлора и йода; R₈ -выбран из

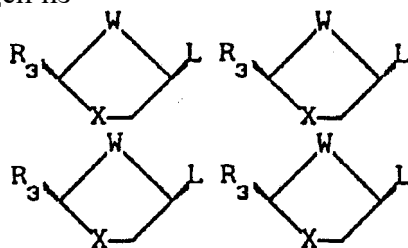
группы, состоящей из фтора, брома, хлора, йода; сложных эфиров C_{1-20} сульфокислоты, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; сложных C_{1-20} алкиловых эфиров, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; трийодида; силильной группы общей формулы: $(R_5)(R_6)(R_7)Si$, где R_5 , R_6 и R_7 - такие, как определены выше; C_{6-20} арилселененила; C_{6-20} арилсульфенила; C_{6-20} алкоксиалкила и триалкилсилокси, и с последующим восстановлением R_3 гликозилированного пуринового или пиримидинового основания, или его аналога, или производного.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы Па или Пб получают путем химического выделения упомянутого соединения из смеси 2а и 2б с использованием хирального вспомогательного реагента.

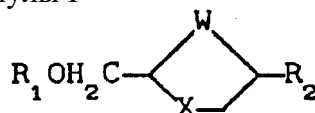
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют соединение формулы Па.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют соединение формулы Пб.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы Па и Пб выбирают из группы, состоящей из



6. Диастереоселективный способ получения оптически активного циснуклеозида и его аналогов и производных формулы I

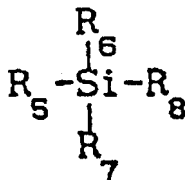


где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₁ - водород или ацил; R₂ - пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное, отличающийся тем, что пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное подвергают гликозилированию одиночным энантиомером соединения формулы II



где R₃ замещенный карбонил или карбонильное производное;

L - уходящая группа с использованием кислоты Льюиса формулы III



где R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁₋₂₀ алкила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C₁₋₆ алкокси или C₆₋₂₀ арилокси; C₇₋₂₀ аралкила, необязательно замещенного галогеном, C₁₋₂₀ алкилом или C₁₋₂₀ алкокси; C₆₋₂₀ арила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C₁₋₂₀ алкилом или C₁₋₂₀ алкокси; триалкилсилила; фтора, брома, хлора и йода;

R₈ выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, йода, сложных эфиров C₁₋₂₀ сульфокислоты, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; сложных C₁₋₂₀ алкиловых эфиров, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; трийодида; силильной группы общей формулы $(R_5)(R_6)(R_7)Si$, где R₅, R₆ и R₇ - такие, как определены выше; C₆₋₂₀ арилселененила;

C_{6-20} арилсульфенила; C_{6-20} алкоксиалкила и триалкилсилокси, и с последующим восстановлением R_3 гликозилированного пуринового или пиримидинового основания, или его аналога, или производного.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что соединение формулы II расщепляют на одиночный энантиомер с использованием хирального вспомогательного реагента до гликозилирования желаемого пуринового или пиримидинового основания.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что W - O и X-S.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что R_2 - пиримидиновое основание.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что пиримидиновым основанием является цитозин или 5-фторцитозин.

11. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что кислоту Льюиса выбирают из группы, состоящей из триметилсилилтрифалата и йодтриметилсилана.

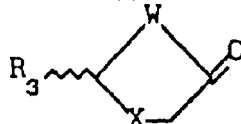
12. Способ по пп. 2 или 7, отличающийся тем, что хиральный вспомогательный реагент выбирают из группы, состоящей из хиральных спиртов и хиральных аминов.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что хиральный вспомогательный агент выбирают из группы, состоящей из (d) - ментола, (l) - ментола, (+)-норэфедрина и (-)-норэфедрина.

14. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что R_3 выбирают из группы, состоящей из алкокси-карбонила, карбоксила, диэтилкарбоксамида, пирролидинамида, метилкетона и фенилкетона.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что R_3 выбирают из группы, состоящей из алкоксикарбонила и карбоксила.

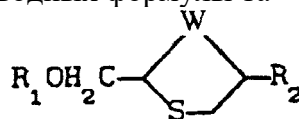
16. Способ по п. 6, отличающийся тем, что соединение формулы II получают путем хемоселективного восстановления соединения формулы IV



и превращения полученной гидроксильной группы в уходящую группу L.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что соединение формулы IV взаимодействует с хиральным вспомогательным реагентом до его хемоселективного восстановления.

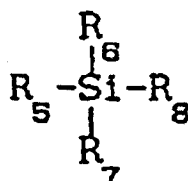
18. Диастереоселективный способ получения оптически активного цис-оксатиолана и его аналогов и производных формулы 1a



где R_2 - водород или ацил; R_3 - пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное, отличающийся тем, что пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное подвергают гликозилированию одиночным энантиомером расщепленного сложного эфира, полученного из соединения формулы IX



с использованием кислоты Льюиса формулы III



где R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C_{1-20} алкила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C_{1-6} алкокси или C_{6-20}

арилокси; C_{7-20} аралкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-20} алкилом или C_{1-20} алкокси; C_{1-20} арила, необязательно замещенного фтором, бромом, хлором, йодом, C_{1-20} алкилом или C_{1-20} алкокси; триалкилсилила, фтора, брома, хлора и йода; R_8 выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, йода, сложных эфиров C_{1-20} сульфокислоты, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; сложных C_{1-20} алкиловых эфиров, необязательно замещенных фтором, бромом, хлором или йодом; трийодида; силильной группы общей формулы $(R_5)(R_6)(R_7)Si$, где R_5 , R_6 и R_7 - такие, как определены выше; C_{6-20} арилселененила; C_{6-20} арилсульфенила; C_{6-20} алкоксиалкила и триалкилсилокси, с последующим восстановлением гликозилированного пуринового или пиримидинового основания, или его аналога, или производного.

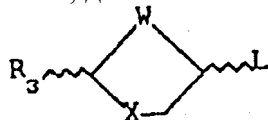
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что одиночный энантиомер сложного эфира получают из соединения формулы IX с использованием хирального вспомогательного реагента.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что хиральный вспомогательный реагент выбирают из группы, состоящей из (d) - ментола и (l) - ментола.

21. Способ по п. 18, отличающийся тем, что R_2 - пиримидиновое основание.

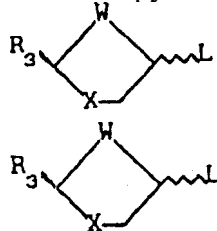
22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что пиримидиновым основанием является цитозин или 5-фторцитозин.

23. Производные 1,3-оксатиолана, диоксолана или дитиолана общей формулы II



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил и карбонильное производное; L - уходящая группа.

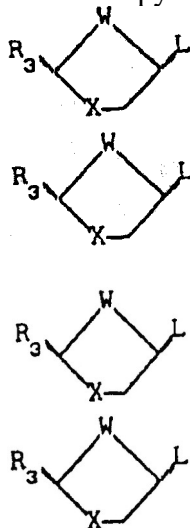
24. Соединение по п. 23, выбранное из группы, состоящей из



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или производное карбонила;

L - уходящая группа.

25. Соединение по п. 23, выбираемое из группы, состоящей из соединений формул

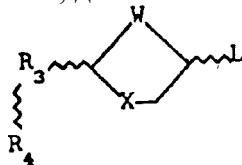


где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O;

R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное;

L - уходящая группа.

26. Производные 1,3-оксатиолана, диоксолана или дитиолана общей формулы VI



где W - S, S = O, SO₂ или O;

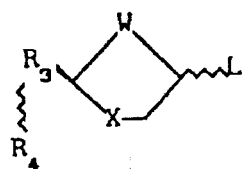
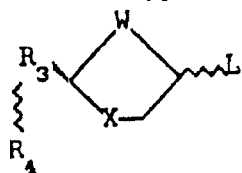
X - S, S = O, SO₂ или O;

R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное;

R₄ - хиральная вспомогательная группа;

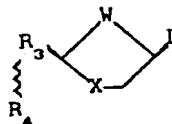
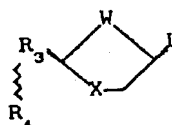
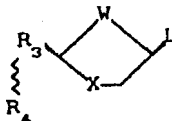
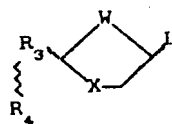
L - уходящая группа.

27. Соединение по п. 26, выбранное из группы, состоящей из



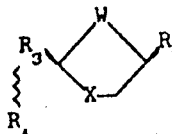
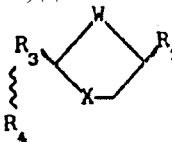
где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное; R₄ - хиральная вспомогательная группа; L - уходящая группа.

28. Соединение по п. 26, выбираемое из группы, состоящей из соединений формул



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное; R₄ - хиральная вспомогательная группа; L - уходящая группа.

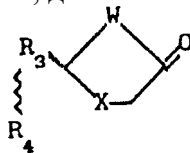
29. Производные 1,3-оксатиолана, диоксолана или дитиолана общей формулы VII



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₂ - пуриновое или пиримидиновое основание, или его аналог, или производное;

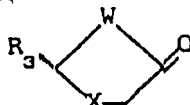
R_3 - замещенный карбонил или карбонильное производное; R_4 - хиральная вспомогательная группа.

30. Производные 1,3-оксатиолана, диоксолаана или дитиолана общей формулы XIII



где W - S , $S = O$, SO_2 или O ; X - S , $S = O$, SO_2 или O ; R_3 - замещенный карбонил или карбонильное производное; R_4 - хиральная вспомогательная группа.

31. Производные 1,3-оксатиолана, диоксолаана или дитиолана общей формулы XIV



W - S , $S = O$, SO_2 или O ; X - S , $S = O$, SO_2 или O ; R_3 - замещенный карбонил или карбонильное производное.

32. Соединение по любому из пп. 27-31, где R_4 выбирают из группы, состоящей из (d) - ментола и (1) - ментола.

33. Соединение, выбранное из группы, состоящей из: транс-5-гидроксиоксатиолан-2-карбоновой кислоты;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-1,3-оксатиолан-5-он-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-ацетокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-ацетокси-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5R-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5R-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2S-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(5"-фторцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'R,2'S,5'R)-ментил-5S-(цитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-5S-(N-4"-ацетилцитозин-1"-ил)-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-гидрокси-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

(1'S,2'R,5'S)-ментил-4R-хлор-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата и (1'S,2'R,5'S)-ментил-4S-хлор-1,3-оксатиолан-2R-карбоксилата;

цис-2(N-метил-N-метоксиаминокарбонил)-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолана;

цис- и транс-2-бензоил-5-ацетокси-1,3-оксатиолана;

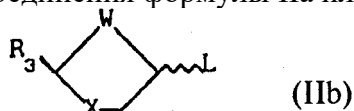
цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-ацетокси-1,3-оксатиолана;

цис-2-карбометокси-5-(5'-бромурацил-1'-ил)-1,3-оксатиолана;

цис-2-карбоксил-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолана;

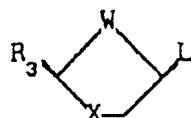
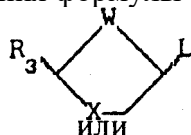
цис-2-(1'-пирролидинокарбонил)-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
 цис-2-бензоил-5-(урацил-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
 цис- и транс-изопропил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата;
 цис-изопропил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата;
 цис- и транс-трет-бутил-5-ацетокси-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата;
 цис-трет-бутил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата;
 цис- и транс-2-N,N-диэтиламинокарбонил-5-ацетокси-1,3-оксатиолана;
 цис-2-N,N-диэтиламинокарбонил-5-(цитозин-1'-ил)-1,3-оксатиолана;
 цис- и транс-2-карбоэтокси-4-ацетокси-1,3-диоксолана;
 цис- и транс-2-карбоэтокси-4-(тимин-1'-ил)-1,3-диоксолана; и цис- и транс-2-карбоэтокси-4-(N-4'-ацетилцитозин-1'-ил)-1,3-диоксолана.

34. Способ получения соединения формулы IIa или формулы IIb



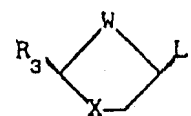
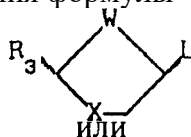
где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное, L - уходящая группа, отличающийся тем, что смесь указанных соединений 2a или 2b разделяют по методу использования хирального вспомогательного реагента.

35. Способ получения соединения формулы



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное; L - уходящая группа, отличающийся тем, что смесь указанных соединений разделяют с использованием хирального вспомогательного реагента.

36. Способ получения соединения формулы



где W - S, S = O, SO₂ или O; X - S, S = O, SO₂ или O; R₃ - замещенный карбонил или карбонильное производное; L - уходящая группа, отличающийся тем, что смесь указанных соединений разделяют с использованием хирального вспомогательного реагента.

Составитель описания

Ответственный за выпуск

Суртаева Э.Р.

Арипов С.К.