

Oppfinnelsens område

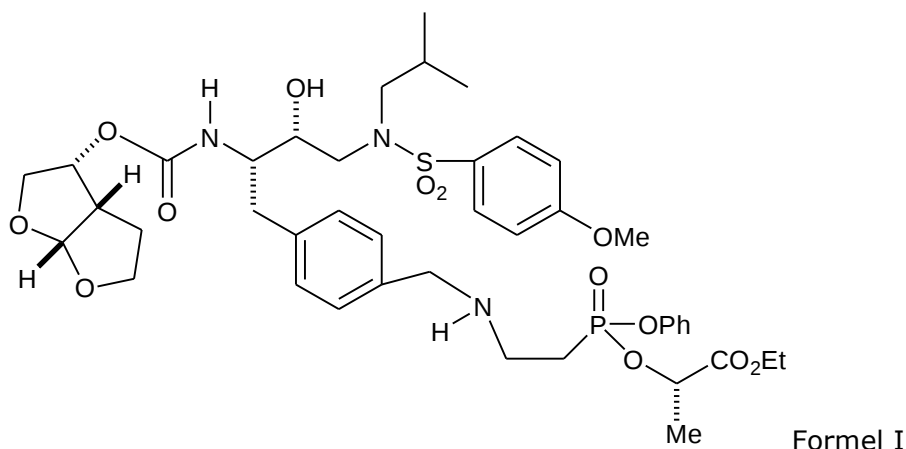
Oppfinnelsen vedrører generelt fremgangsmåter for fremstilling av antivirale forbindelser med anti-HIV-protease-egenskaper. Oppfinnelsen vedrører fremgangsmåter for fremstilling av karbamatsulfonamidaminofosfonatester og mellomprodukter for disse.

- 5 Oppfinnelsen vedrører også de nye mellomproduktene fremstilt ved hjelp av disse fremgangsmåtene. Karbamatsulfonamidaminofosfonateterne fremstilt ved hjelp av de foreliggende fremgangsmåter er HIV-protease-inhibitorer, anvendbare til behandling av humant autoimmunsviktsyndrom (AIDS).

10 Oppfinnelsens bakgrunn

- AIDS er et stort helseproblem over hele verden. Selv om legemidler med HIV-virus som mål er i omfattende bruk og har oppvist effektivitet, har toksisitet og utvikling av resistente stammer begrenset deres nytteverdi. Analysemetoder som er i stand til å bestemme tilstedeværelse, fravær eller mengde av HIV-virus, er av praktisk nytte i
- 15 letingen etter inhibitorer samt til diagnostisering av tilstedeværelse av HIV.

En vanlig fremgangsmåte for fremstilling av en HIV-proteaseinhibitor (PI) med formel I



20

er langvarig, gir et lavt utbytte på omtrent 1 %, er variabelt reproducerbar, krever stort antall kromatografiske rensetrinn, og gjør bruk av uønskede reagenser slik som ozon, natriumcyanborhydrid og tributyltin-hydrid. Forbindelsen med formel I er en HIV-protease-inhibitor som er blitt laget og beskrevet i WO 2003/090690.

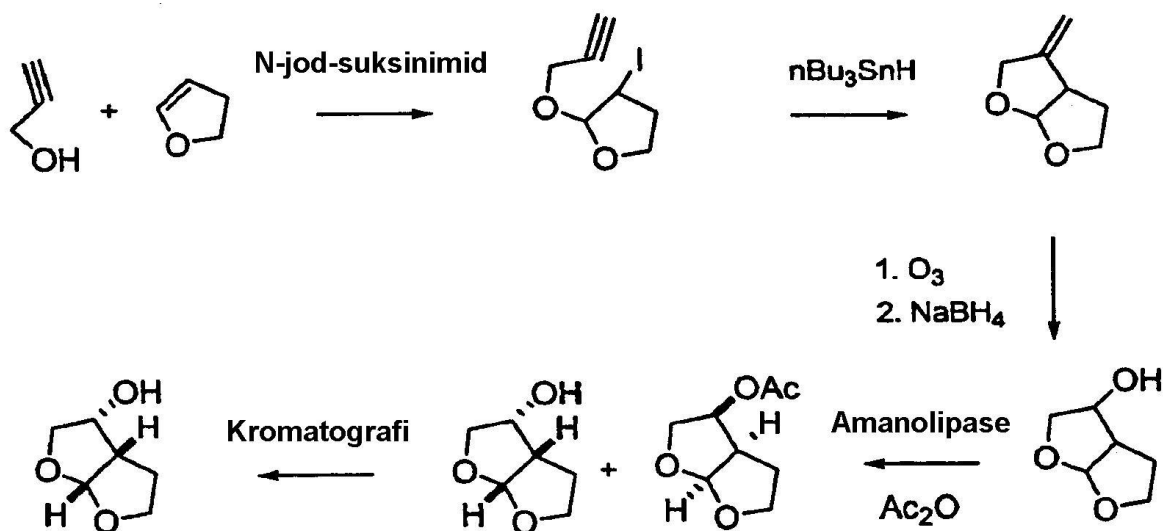
25

Fremgangsmåter for fremstilling av bisfuranalkohol-mellomproduktet som brukes i syntesen av forbindelse med formel I, er blitt beskrevet av Pezechk (Pezechk, M. et al., Tetrahedron Letters, 1986, 27, 3715.) og Ghosh (Ghosh, A. K. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 2506; Ghosh A. K. et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 3278; Ghosh, A. K. et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 505).

Reaksjonsskjema 1 viser bisfuranalkoholsyntesen fra Ghosh, A. K. et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 505).

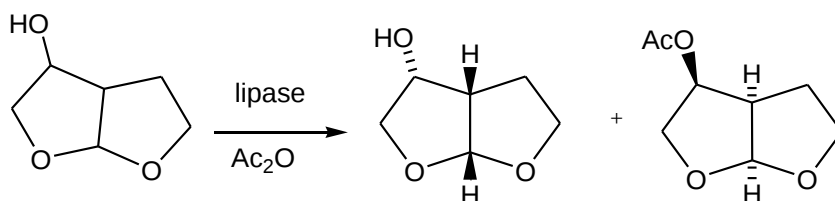
Reaksjonsskjema 1

5



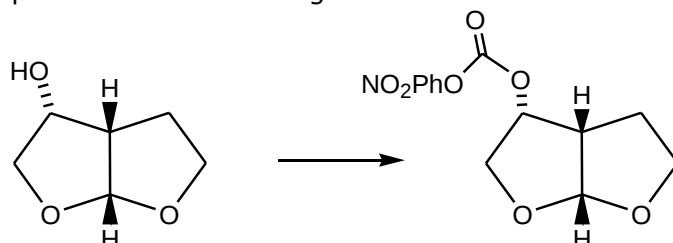
Vanlige metoder krever flere trinn og bruk av toksiske reagenser. Ved én av metodene (Ghosh, A. K. et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 505), ble løsning av en racemisk blanding oppnådd ved eksponering for et immobilisert enzym etterfulgt av kromatografisk separasjon.

10



Reaktive karbonatrestere er blitt fremstilt fra bisfuranalkohol (1) og dipyridyl-karbonat (Ghosh A. K. et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 3278), og *p*-nitrofenolklorformiat (X. Chen et al., Bioorganic og Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 2847). Disse reagensene kobler seg sammen med nukleofile reaksjonspartnere, men fremviser ikke alltid den passende reaktivitet og effektivitet.

15



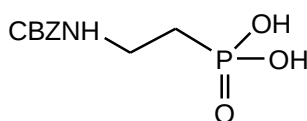
20

Det finnes metoder for fremstilling av kirale haloalkoholer avledet fra N- beskyttede aminosyrer (Albeck, A. et al., Tetrahedron, 1994, 50, 6333). Metoder for omdannelse av slike kloralkoholer til karbamatsulfonamiddervater er kjent (Malik, A. et

al., WO 01/46120A1). Halohydriner kan også omdannes til epoksider og omdannes til karbamatsulfonamidderivater på en lignende måde (WO 03/090690).

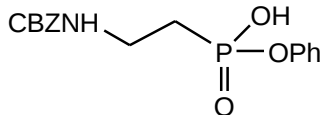
Fremstilling av karbamatderivater av aminofosfonsyrer og etterfølgende omdannelse til fosfonatmono- og diestere er blitt beskrevet i Yamauchi, K. et al., J. Org. Chem., 1984, 49, 1158; Yamauchi, K. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1986, 765.

Aminoetylfosfonatdiester kan fremstilles ved hjelp av en fremgangsmåte som involverer acylering av en aminofosfonyre med acylhalogenider eller benzyklorformiat (CBZCI) for å danne forbindelser med formel VII.



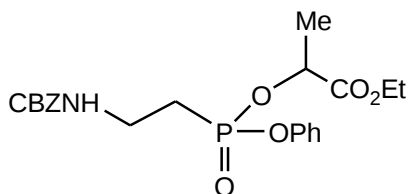
Formel VII

Forbindelser med formel VII kan aktiveres og kondenseres med fenol, hvorved det dannes en forbindelse med formel VIII.



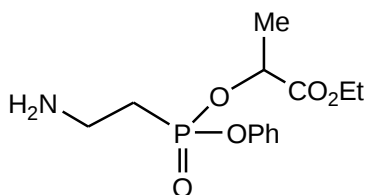
Formel VIII

En forbindelse med formel VIII kan aktiveres og kondenseres med en andre alkohol eller fenol, hvorved IX dannes.



Formel IX

En forbindelse med formel IX kan deacyleres for å danne en aminofosfonatforbindelse med formel X.



Formel X

En forbindelse med formel X kan isoleres som et salt av en organisk eller uorganisk syre.

Ghosh-fremgangsmåten for bisfuranalkohol (Ghosh, A. K. et al, J. Org. Chem., 1995, 36, 505) krever bruk av tributyltinnhydrid og ozon.

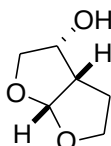
5 Den frie base av en forbindelse med formel I er ikke-krystallinsk og hygroskopisk med begrenset stabilitet i protiske løsemidler.

Det foreligger således et behov for å utvikle synteser for mer stabile former av PI med formel I. Det foreligger også et behov for å utvikle mer effektive fremgangsmåter for syntetisering av PI med formel I.

10

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en bisfuranalkohol med formel 0:



Formel 0

15

som omfatter å omsette 2,3-dihydrofuran og glykoaldehyd eller glykoaldehyddimer i nærvær Yb, Pr, Cu, EU eller Sc katalysator.

Nærmere beskrivelse av eksempelvis utførelsesformer

20 DEFINISJONER

Med mindre annet er angitt er de følgende betegnelser og uttrykk slik de er brukt her, ment å ha de følgende betydninger:

Når det her er brukt handelsnavn mener søkeren uavhengig å inkludere handelsnavnsproduktet og den eller de aktive farmasøytiske bestanddelene i handelsnavnproduktet.

25

"Beskyttelsesgruppe" henviser til en rest av en forbindelse som maskerer eller endrer egenskapene til en funksjonell gruppe eller egenskapene til forbindelsen som et hele. Kjemiske beskyttelsesgrupper og strategier for beskyttelse/avbeskyttelse er godt kjent på fagområdet. Se f.eks. Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Beskyttelsesgrupper benyttes ofte for å maskere reaktiviteten til bestemte funksjonelle grupper, til å hjelpe på effektiviteten av ønskede kjemiske reaksjoner, f.eks. lage og bryte kjemiske bindinger på en ordnet og planlagt måte. Beskyttelse av funksjonelle grupper i en forbindelse endrer andre fysiske egenskaper ved siden av reaktiviteten til den beskyttede funksjonelle gruppe, slik som polaritet, lipofilisitet (hydrofobisitet) og andre egenskaper som kan måles ved hjelp av

35

vanlige analytiske redskaper. Kjemisk beskyttede mellomprodukter kan i seg selv være biologisk aktive eller inaktive.

Betegnelsen "kiral" henviser til molekyler som har egenskapen med ikke-overlagringsevne for speilbildepartner, mens betegnelsen "akiral" henviser til molekyler som er overlagringsbare på sin speilbildepartner.

Betegnelsen "stereoisomerer" henviser til forbindelser som har identisk kjemisk konstitusjon, men som atskiller seg med hensyn til ordningen atomene eller gruppene i rommet.

"Diastereomer" henviser til en stereoisomer med to eller flere kiralitetssentre, og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerer har forskjellige fysiske egenskaper, f.eks. smeltepunkt, kokepunkt, spektralegenskap og reaktivitet. Blandinger av diastereomerer kan separeres under slike analytiske fremgangsmåter med høy løsningskraft som elektroforese og kromatografi.

"Enantiomerer" henviser til to stereoisomerer av en forbindelse som er ikke-overlagringsbare speilbilder av hverandre.

"Lantanider" henviser til de følgende grunnstoffer og deres ioner: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu.

"Overgangsmetaller" henviser til de følgende grunnstoffer og deres ioner: Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg.

Ligander som omfatter metallkatalysatorer kan være kirale, akirale eller racemiske.

Reaksjonsskjemaer og eksempler

Generelle aspekter ved disse eksempelvis fremgangsmåtene er beskrevet nedenfor og i eksemplene. Hvert produkt av de følgende fremgangsmåter separeres, isoleres og/eller renses eventuelt før bruk i de etterfølgende fremgangsmåter.

Oksidasjons- og reduksjonsreaksjoner utføres vanligvis ved temperaturer nær romtemperatur (ca. 20 °C), selv om temperaturen for metallhydridreduksjoner ofte reduseres til 0 °C til -100 °C, og løsemidler vanligvis er aprotiske for reduksjoner og kan være enten protiske eller aprotiske for oksidasjoner. Reaksjonstider reguleres for å oppnå ønskede omdannelser.

Kondensasjonsreaksjoner utføres vanligvis ved temperaturer nær romtemperatur, selv om det for ikke-ekvilibrerende, kinetisk regulerte kondensasjoner også er vanlig med reduserte temperaturer (0 °C til -100 °C). Løsemidler kan være enten protiske (vanlig i ekvilibreringsreaksjoner) eller aprotiske (vanlig i kinetisk regulerte reaksjoner).

Standard synteseteknikker, slik som azeotropisk fjerning av reaksjonsbiprodukter og bruk av vannfrie reaksjonsbetingelser (f.eks. inertgassmiljøer) er vanlige innen fagområdet og vil bli anvendt når det passer.

Betegnelsene "behandlet", "behandle", "behandling" og lignende betyr, når de brukes i forbindelse med en kjemisk synteseoperasjon, å kontakte, blande, omsette, la reagere, bringe i kontakt og andre betegnelser som er vanlige innen fagområdet, for å angi at én eller flere kjemiske enheter behandles på en slik måte som å omdanne den til én eller flere andre kjemiske enheter. Dette betyr at "behandle forbindelse 1 med forbindelse 2" er synonym med "la forbindelse 1 reagere med forbindelse 2", "bringe forbindelse 1 i kontakt med forbindelse 2", "omsette forbindelse 1 med forbindelse 2" og andre uttrykk som er vanlige innenfor den organiske synteseteknikk, for på rimelig måte å angi at forbindelse 1 ble "behandlet", "omsatt", "fikk reagere" etc. med forbindelse 2. For eksempel angir "behandling" den rimelige og vanlige måte hvorved organiske kjemikalier får reagere. Normale konsentrasjoner (0,01 M til 10 M, vanligvis 0,1 M til 1 M), temperaturer (-100 °C til 250 °C, vanligvis -78 °C til 150 °C, mer vanlig -78 °C til 100 °C, enda mer vanlig 0 °C til 100 °C), reaksjonsbeholdere (vanligvis glass, plast, metall), løsemidler, trykk, atmosfærer (vanligvis luft for oksygen- og vannufølsomme reaksjoner, eller nitrogen eller argon for oksygen- eller vannfølsomme) etc. er tilsiktet, med mindre annet er angitt. Kunnskap om lignende reaksjoner som er kjent på fagområdet "organisk syntese", brukes ved utvelgelse av betingelser og apparater for "behandling" ved en bestemt fremgangsmåte. Særlig vil en person med vanlige fagkunnskaper innen "organisk syntese" velge betingelser og apparater som med rimelighet kan forventes med hell å utføre de kjemiske reaksjonene i de beskrevne fremgangsmåter basert på fagkunnskapen på området.

I hvert av de eksempelvis reaksjonsskjemaene kan det være fordelaktig å separere reaksjonsprodukter fra hverandre og/eller fra utgangsmaterialer. De ønskede produkter fra hvert trinn eller serie av trinn separeres og/eller renses (heretter separeres) i den ønskede homogenitetsgrad ved hjelp av teknikkene som er vanlige på området. Vanligvis involverer slike separasjoner flerfaseekstraksjon, krystallisasjon fra et løsemiddel eller en løsemiddelblanding, destillasjon, sublimasjon eller kromatografi. Kromatografi kan involvere hvilket som helst antall metoder, inkludert f.eks.: reversfase og normalfase; størrelseutelukkelse; ionebytting; høy-, middels- og lavtrykksvæskerkromatografimetoder og -apparater; småskala-analytiske metoder; simulert lag i bevegelse (SMB) og preparativ tynn- eller tykksjikt-kromatografi, samt teknikker med småskalatykksjikt- og hurtigkromatografi.

En annen klasse av separasjonsmetoder involverer behandling av en blanding med et reagens valgt ut til å binde seg til eller på annen måte gjøre et ønsket produkt, uomsatt utgangsmateriale, reaksjonsbiprodukt eller lignende separerbart. Slike reagenser omfatter adsorberingsmidler eller absorberingsmidler, slik som aktivert karbon,

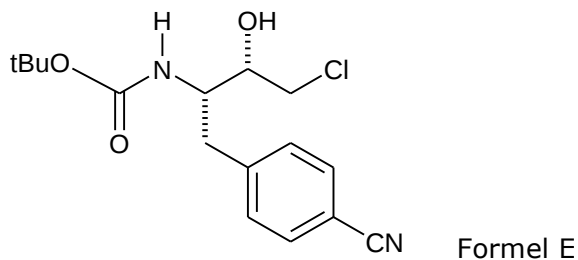
molekylsikter, ionebyttermedier eller lignende. Alternativt kan reagensene være syrer i tilfellet med et basisk materiale, baser i tilfellet med et surt materiale, slike binde-reagenser som antistoffer, bindingsproteiner, slike selektive kelatorer som kroneetere, væske/væske-ioneekstraksjonsreagenser (LIX) eller lignende.

- 5 En enkeltstereoisomer, f.eks. en enantiomer, som er i det vesentlige fri for sin stereoisomer, kan oppnås ved løsning av den racemiske blanding ved å anvende en slik metode som dannelse av diastereomerer under anvendelse av optisk aktive løsemidler (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) av E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Racemiske blandinger av kirale forbindelser
10 ifølge oppfinnelsen kan separeres og isoleres ved hjelp av hvilken som helst egnet metode, inkludert: (1) dannelse av ioniske, diastereomeriske salter med kirale forbindelser og separasjon ved hjelp av fraksjonert krystallisasjon eller andre metoder, (2) dannelse av diastereomeriske forbindelser med derivatiserende reagenser, separasjon av diastereomerene og omdannelse til de rene stereoisomerene, og (3) separasjon av de i
15 det vesentlige rene eller anrikede stereoisomerer direkte under kirale betingelser.

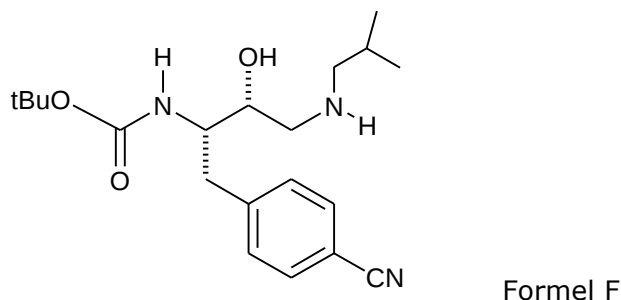
Eksempelvise utførelsesformer

Også beskrevet er en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel M, som omfatter:

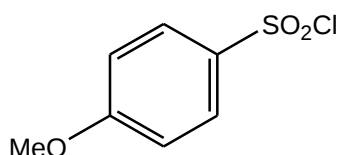
- 20 a) behandling av en forbindelse med formel E med et slikt amin som 1-amino-2-methylpropan



- 25 for å danne en forbindelse med formel F

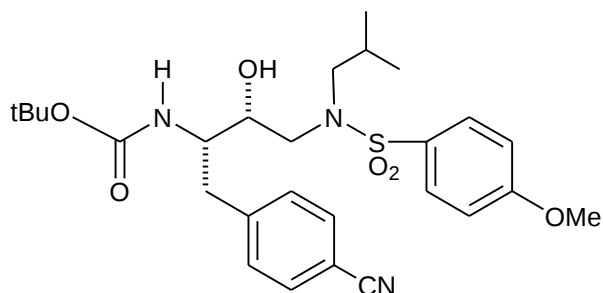


- b) behandling av forbindelsen med formel F med en forbindelse med formel G



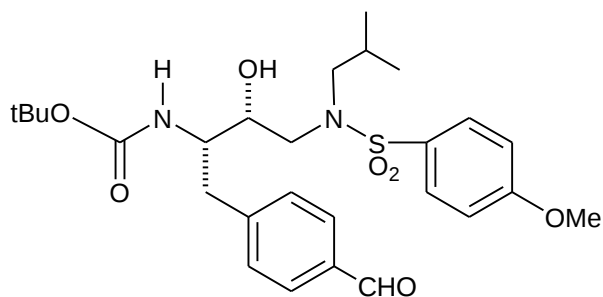
Formel G

for å danne en forbindelse med formel C



Formel C

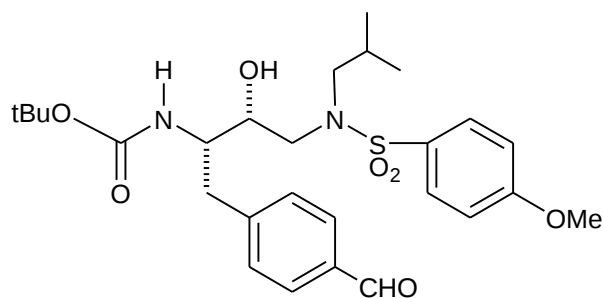
- 5 c) behandling av forbindelsen med formel C med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse med formel M



Formel M

10 Et typisk reduserende middel som kan brukes for å bevirke omdannelse av nitrilresten til karboksaldehydresten, kan finnes i Larock, Richard, C. "Comprehensive Organic Transformations" 2. utg., 1999 John Wiley and Sons publisher, s. 1271-1272.

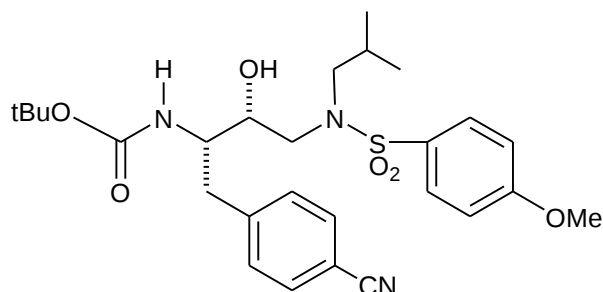
Også beskrevet er en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med formel M:



Formel M

som omfatter

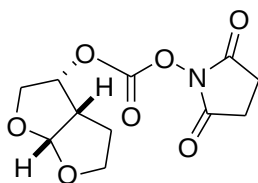
å behandle en forbindelse med formel C med et reduserende middel for å danne forbindelsen med formel M



Formel C

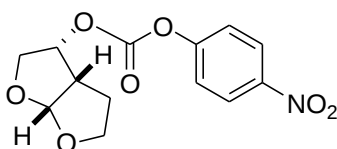
Ved en annen fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel M, er det reduserende middel diisobutylaluminiumhydrid.

Ved en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel O, som videre omfatter å behandle bisfuran-alkoholen med formel O med disuksinimidylldikarbonat for å danne en forbindelse med formel L1



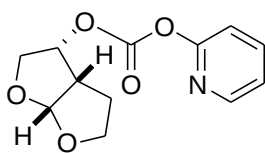
Formel L1

Ved en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel O, som videre omfatter å behandle bisfuran-alkoholen med formel O med bis(*p*-nitrofenyl)karbonat eller *p*-nitrofenolklorformiat for å danne en forbindelse med formel L2



Formel L2

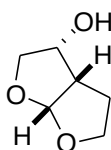
Ved en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel O, som videre omfatter å behandle bisfuran-alkoholen med formel O med dipyridylkarbonat for å danne en forbindelse med formel L3



Formel L3

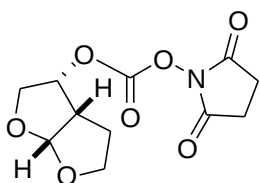
Også beskrevet er en fremgangsmåte for fremstilling av karbamatsulfonamidaminofosfonatestere som omfatter:

- 5 a) tilsetning av et dihydrofuran til et glykoaldehyd eller en glykoaldehyddimer i nærvær av en Yb-, Pr-, Cu-, Eu- eller Sc-katalysator for å danne bisfuranalkoholen med formel 0

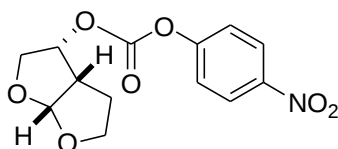


Formel 0

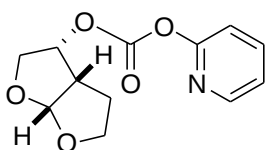
- 10 b) behandling av reaksjonsproduktet fra trinn (a) med disuksinimidyldi-karbonat, bis(*p*-nitro)fenylkarbonat, *p*-nitrofenolklorformiat eller dipyridylkarbonat for å danne en forbindelse med henholdsvis formel L1, formel L2, formel L2 eller formel L3



Formel L1



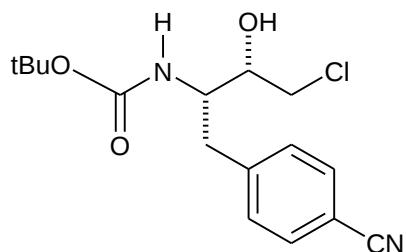
Formel L2



Formel L3

15

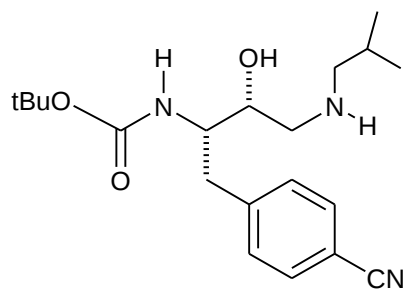
- c) behandling av en forbindelse med formel E med et amin



Formel E

20

for å danne en forbindelse med formel F

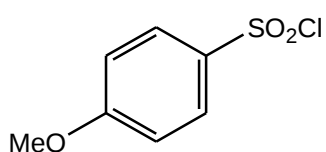


Formel F

d) behandling av en forbindelse med formel F med en forbindelse med formel

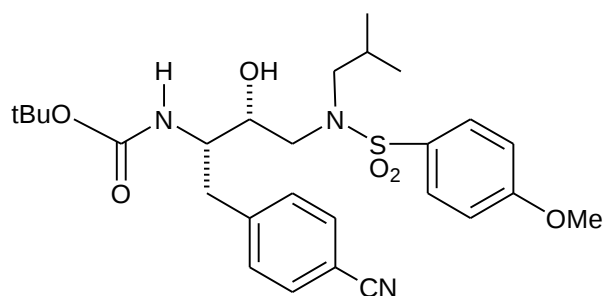
G

5



Formel G

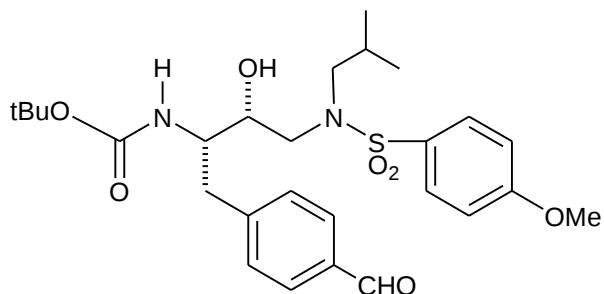
for å danne en forbindelse med formel C



Formel C

10

e) behandling av en forbindelse med formel C med et reduserende middel for å danne en forbindelse med formel M

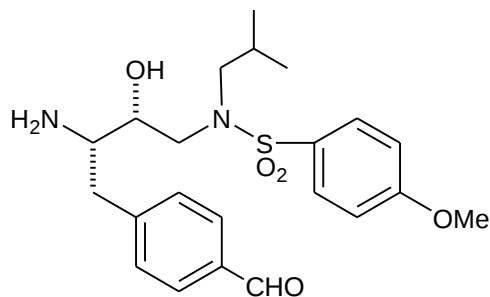


Formel M

15

f) avbeskyttelse av en forbindelse med formel M med trifluoreddiksyre, saltsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, hydrobromsyre eller

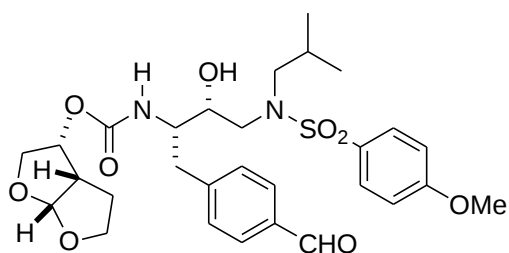
annen egnet syre som angitt i Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, for å danne en forbindelse med formel N



5

Formel N

g) behandling av en forbindelse med formel N med en forbindelse med formel L, L2 eller L3 for å danne en forbindelse med formel A

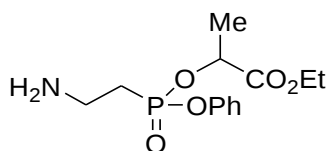


Formel A

10

h) behandling av en forbindelse med formel A med en forbindelse med formel

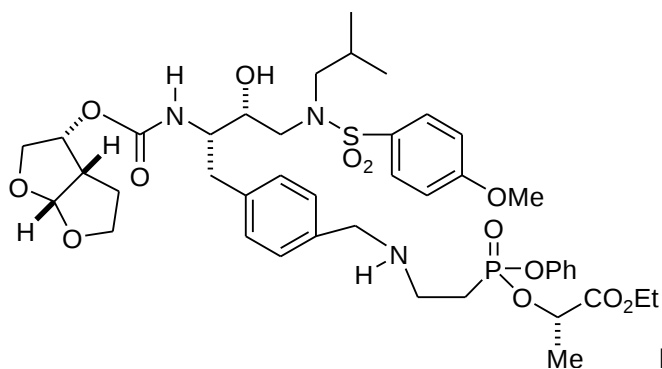
J



15

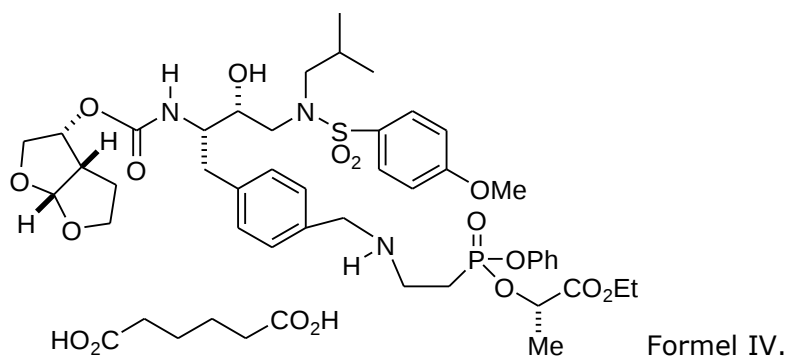
Formel J

for å danne en forbindelse med formel I



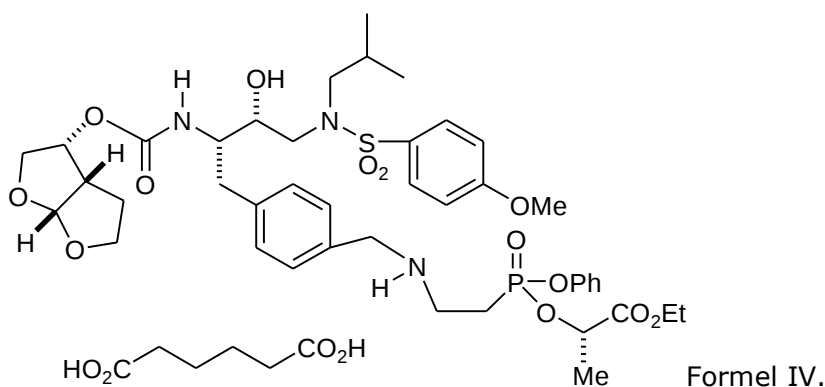
Formel I

i) behandling av en forbindelse med formel I med adipinsyre for å danne et salt med formel IV



5

Også beskrevet er et salt som har formel IV:



10

Saltet med formel IV ble fremstilt og har et smeltepunkt på 118 °C til 121 °C. Den frie basen av saltet med formel IV er en HIV-protease-inhibitor som er blitt laget og beskrevet i WO2003/090690. Saltet med formel IV er også en HIV-protease-inhibitor som kan anvendes til å behandle pasienter smittet med HIV.

15

Tabell 1: Kirale katalysatorer i bisfuranalkoholdannelse

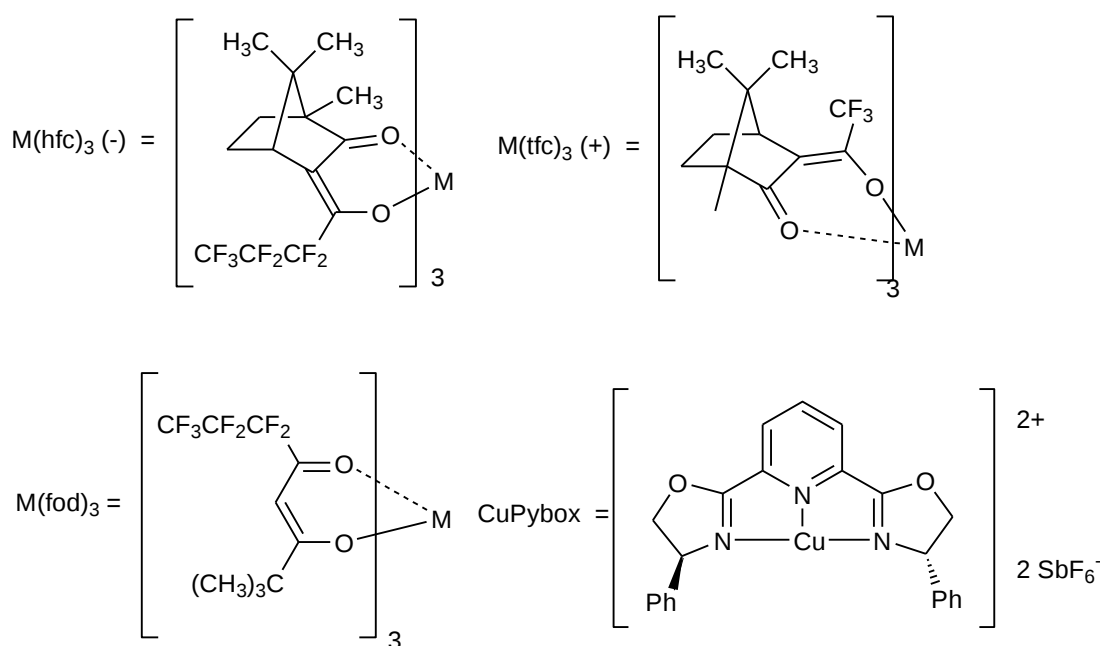


Nr.	Betingelser	Katalysator	Løse- middel	Omdannelse (%)	GC-analyse ¹ [(-)-1 til (+)-1]
1	50 °C, 5 hr	Yb(hfc) ₃ (+)	DHF	100	49 til 51
2	50 °C, 5 hr	Yb(hfc) ₃ (-)	DHF	100	50 til 50
3	50 °C, 5 hr	Eu(hfc) ₃ (+)	DHF	100	48 til 52
4	r.t., 20 hr	Yb(fod) ₃ , S- binaftol	MTBE	100	50 til 50
5	50 °C, 5 hr	Yb(tfc) ₃ (+)	DHF	100	52 til 48
6	50 °C, 5 hr	Pr(tfc) ₃ (+)	DHF	100	56 til 44
7	50 °C, 2.5 hr	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	60:40
8	30 °C, 12 hr	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	59:41
9	50 °C, 5 hr	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	65:35
10	r.t., 5 hr	Cu[Pyboks]	DHF	Polymerisert	DNA
11	50 °C, 5 hr	Cu[Pyboks]	DHF	Polymerisert	DNA
12	r.t., 5 hr	Cu[Pyboks]	DCM	<5	DNA
13	50 °C, 5 hr	Cu[Pyboks]	DCM	0	DNA
14	r.t., 20 hr	Cu[Pyboks]	DHF/D CM	0	DNA

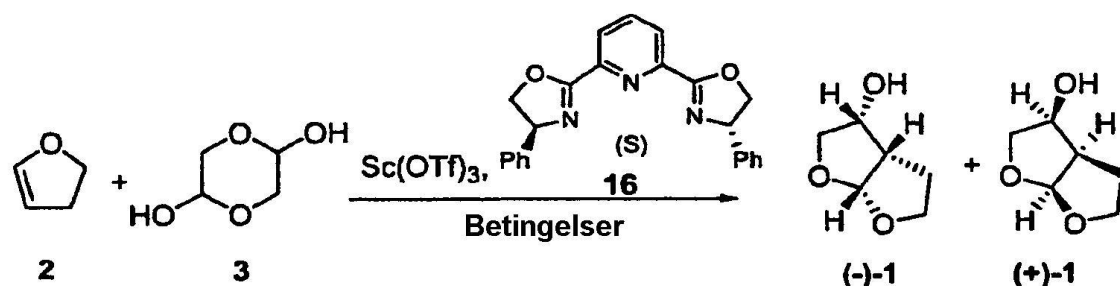
DHF = dihydrofuran, DCM = diklormetan, MTBE = metyl-t-butyleter.

¹GC-analyser ble utført ved derivatisering av bisfuranalkohol til trifluoracetatet med trifluoreddiksyreanhydrid i DCM.

5



Tabell 2: Anvendelse av skandium (III)-katalysator og kirale ligander for å få direkte adgang til (-)-1.



5

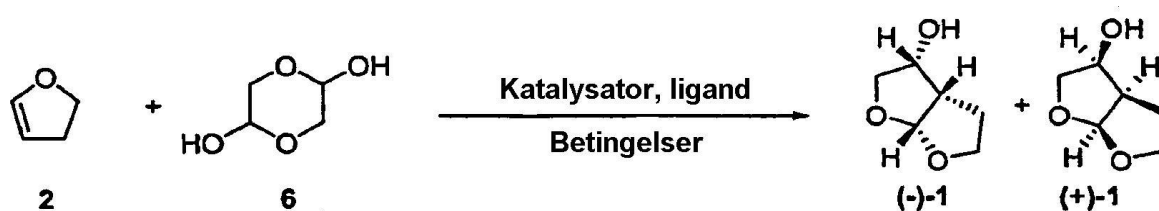
Nr.	Kata- lysator Mol%	Ligand Mol%	Temp (°C)	Tid (timer)	Løse- middel	Omdan- nelse (%)	GC-analyse ¹ [(-) til (+)]
1	3,4	7,5	r.t.	(3)5	DCM	100	79:21
2	3,4	3,6	-10 til r.t.	(3)5	DCM	100	62:38
3	20,0	21,4	r.t.	(3)24	DCM	<10	NA
4	3,4	7,6	r.t.	(3)24	DCM	<10	NA
5	3,4	7,5	r.t.	(3)5	DCM	100	78:22
6	3,35	9,37	50	(3)5	DCM	<10	NA
7	3,35	9,37	r.t.	(3)5	TF	<10	NA
8	3,35	9,37	r.t.	(3)5	MTBE/ DME	<10	NA
9	3,35	9,37	0	(3)5	TF	100	75:25
10	3,35	9,37	r.t.	(3)5	MeCN	100	74:26
11	6,7	18,74	r.t.	(3)5	DCM	100	82:18
12	10,0	60,0	r.t.	(3)5	DCM	100	82:18
13	6,7	18,74	r.t.	(3)5	TFT	<5	NA
14	6,7	18,74	0	(3)5	DCM	100	85:15
15	6,7	18,74	0	(3)6	CHCl ₃	>10	NA
16	6,7	18,74	-78	(3)6	DCM	0	NA
17	6,7	18,74	-20	(3)6	DCM	<5	NA
18	6,7	18,74	0 til -5	(5)68	DCM	100	82:18

TFT = trifluortoluen, DME=dimetoksyetan, DCM =diklormetan, MTBE=metyl-t-butyleter, THF=tetrahydrofuran.

10

¹GC- analyser ble utført ved derivatisering av bisfura alkohol til trifluoracetat med trifluoreddiksyreanhydrid i DCM.

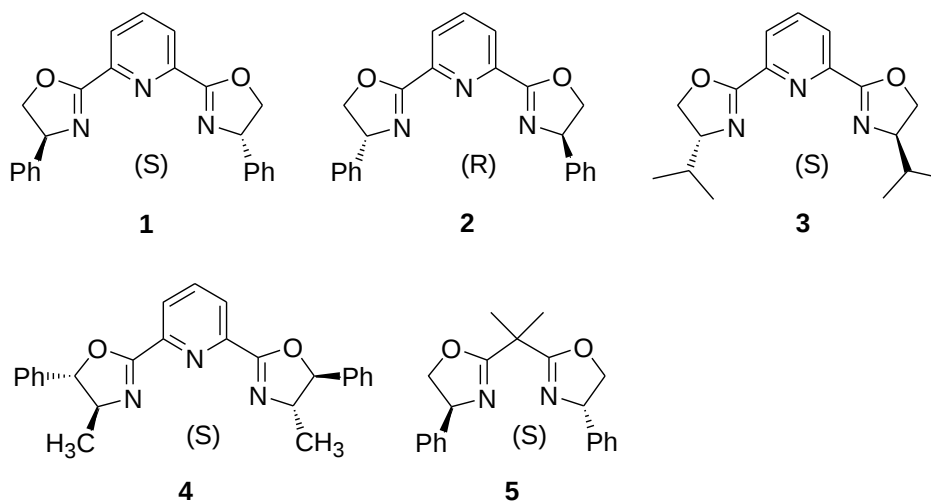
Tabell 3: Anvendelse av katalysatorer og kirale ligander for å få direkte tilgang til (-)-1.

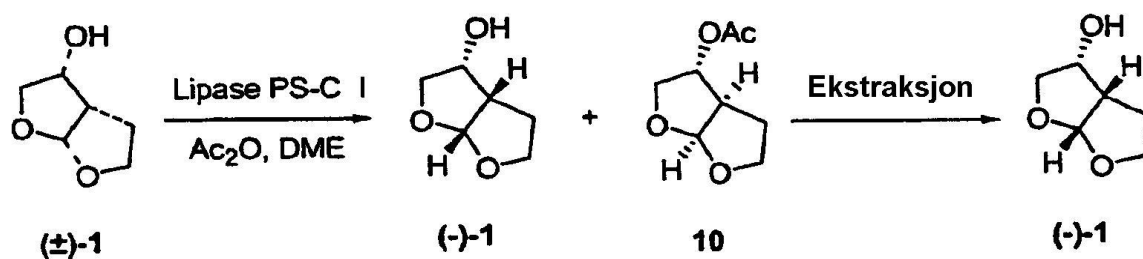


Nr.	Kata- lysator brukt	Kata- lysator Mol%	Ligand brukt	Ligand Mol%	Temp. (°C)	Tid (timer)	Løse- middel	GC-analyse ¹ [(-) til (+)]
1	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	r.t.	(3)24	DCM	Messy
2	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	r.t.	(3)5	DCM	26:74
3	Yb(OTf) ₃	3,4	2	7,6	r.t.	(3)3	DCM	50:50
4	Sc(OTf) ₃	3,4	2	12,0	r.t.	(3)5	DCM	23:77
5	Sc(OTf) ₃	3,35	3	7,54	r.t.	(3)5	DCM	51:49
6	Sc(OTf) ₃	3,5	4	7,5	r.t.	(3)5	DCM	57:43
7	Cu(OTf) ₂	4,8	5	5,6	r.t.	(0,5) 3	DCM	52:48
8	Cu(OTf) ₂	5,6	5	13,97	r.t.	(3)5	DCM	52:48
9	Yb(OTf) ₃	6,7	1	18,74	r.t.	(3)5	DCM	61:39

5

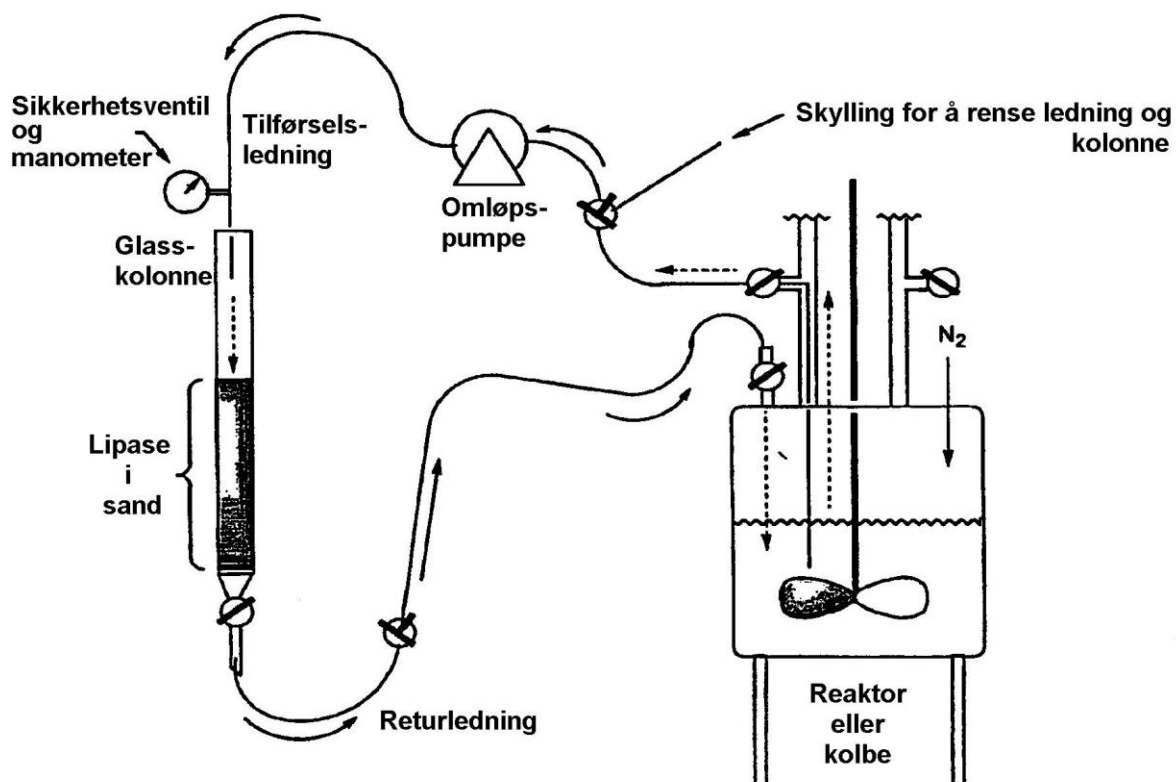
¹GC-analyser ble utført ved derivatisering av bisfuranalkohol til trifluoracetatet med trifluoreddiksyreanhydrid i DCM.



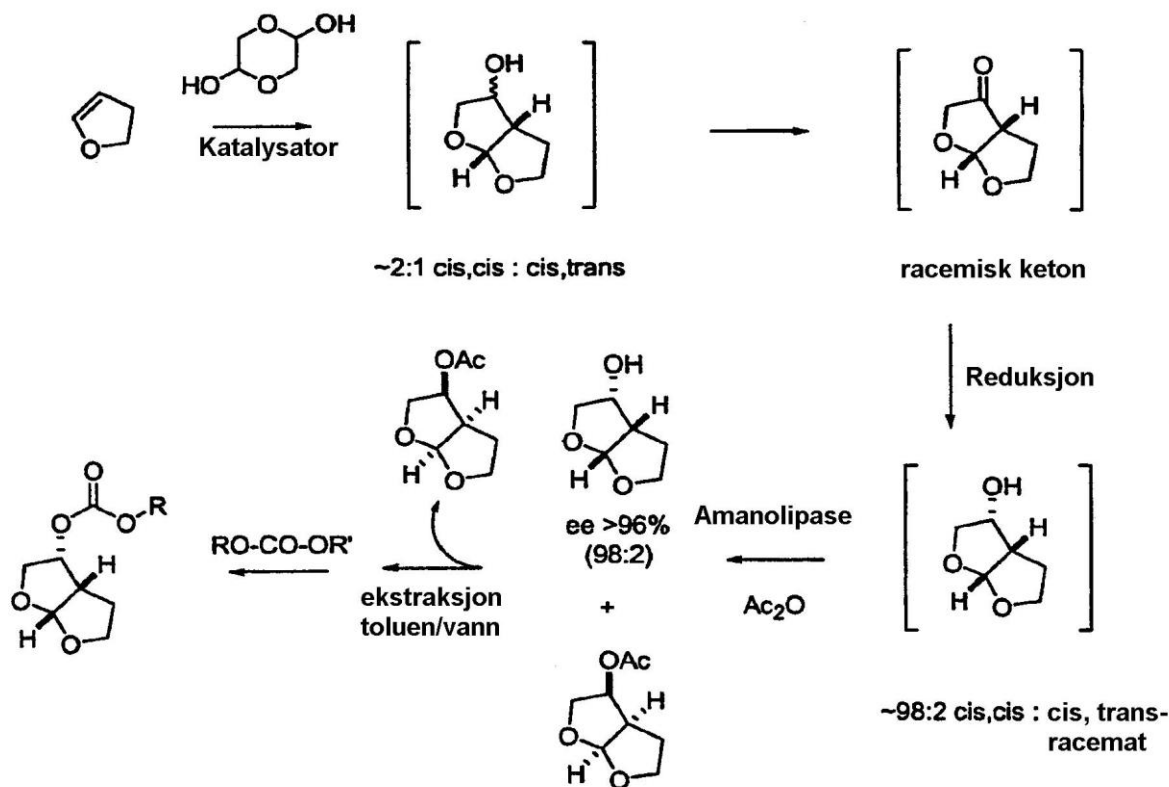
Tabell 4: Anvendelse av kolonnemetode for enantiomerisk løsning av ($\pm$)-bisfuranalkohol.

5

Nr.	Lipase- aktivitet (U/g)	Mengde lipase (g)	Strøm- nings- hastighet (ml/min)	Opp- holds- tid (min)	Total tid (timer)	Omdannelse* (ROAc til ROH) (10 : 1)	Optisk renhet (% ee)	Utbytte (%)
1	1925	18,6	17	1,8	10,5	1,5 : 1,0	97,2	32
2	1925	22,7	164	0,52	19,0	NA	98,2	42
3	1925	275,6	2000	0,8	14,5	1,2 : 1,0	97,2	33

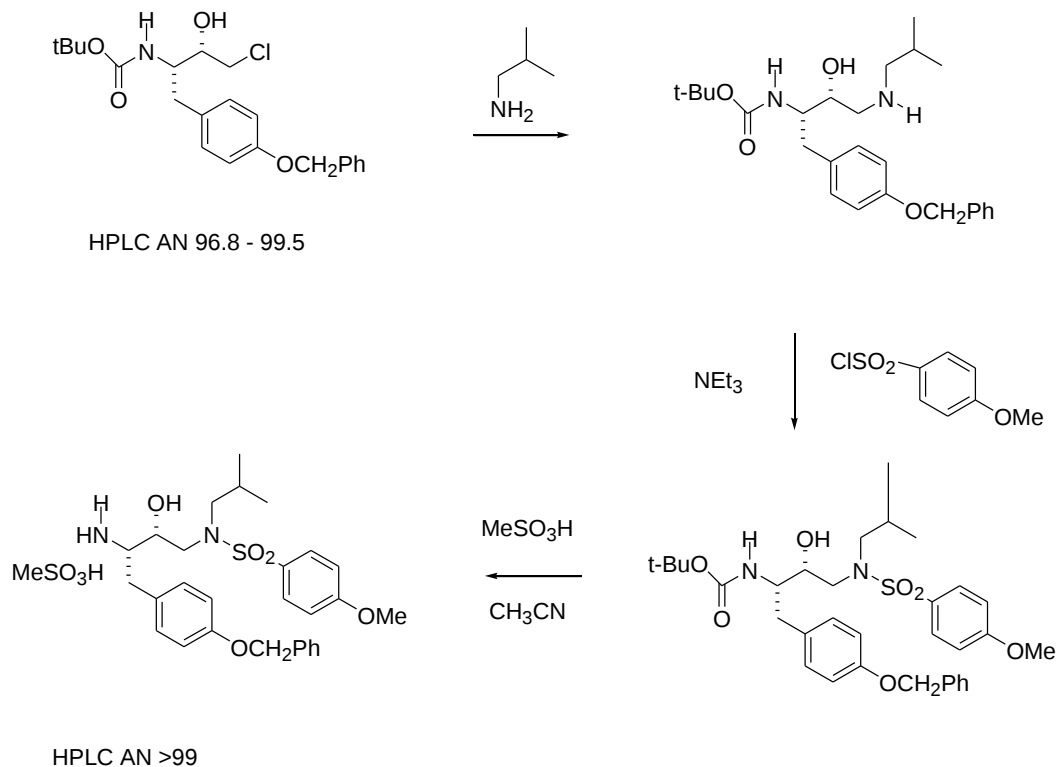


Reaksjonsskjema 1: Fremgangsmåte anvendt til å fremstille bisfuran karbonater fra bisfuran alkoholer, ved å anvende den nye fremgangsmåten for syntese av bisfuran alkoholer.

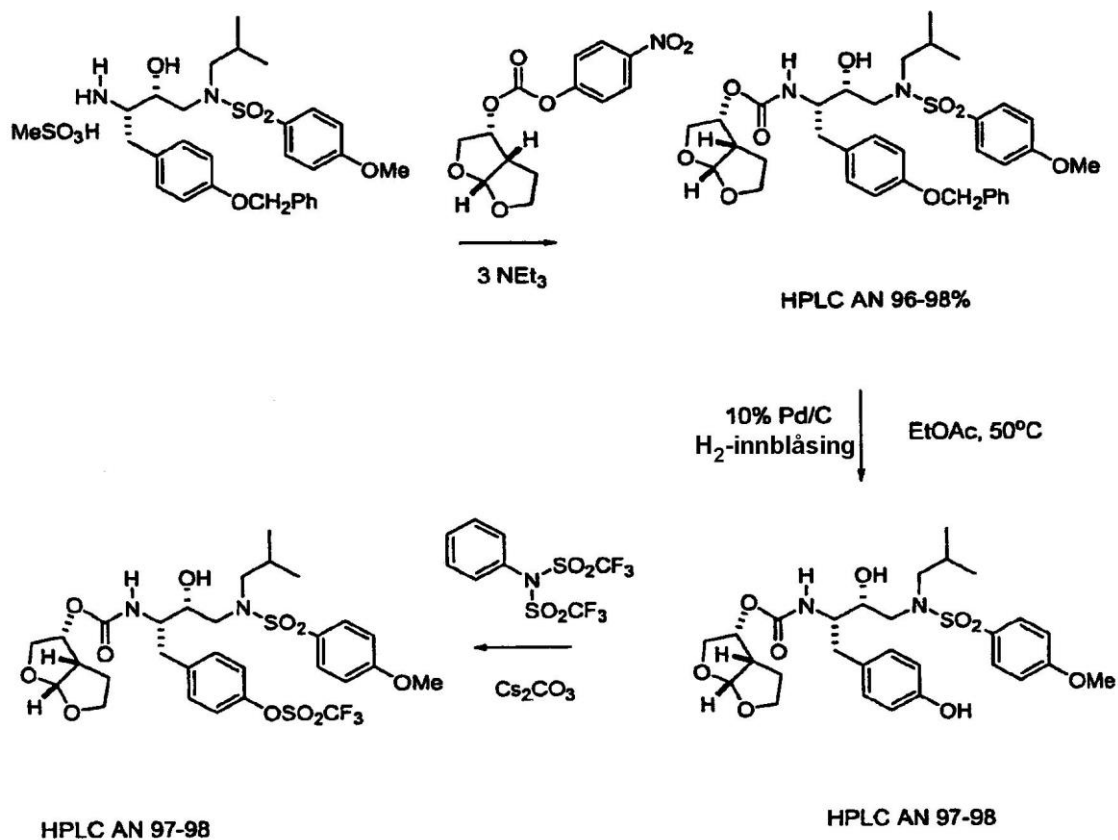


5

Reaksjonsskjema 2: Aminering av klorhydriner til BOC(OBn)tyrosin.

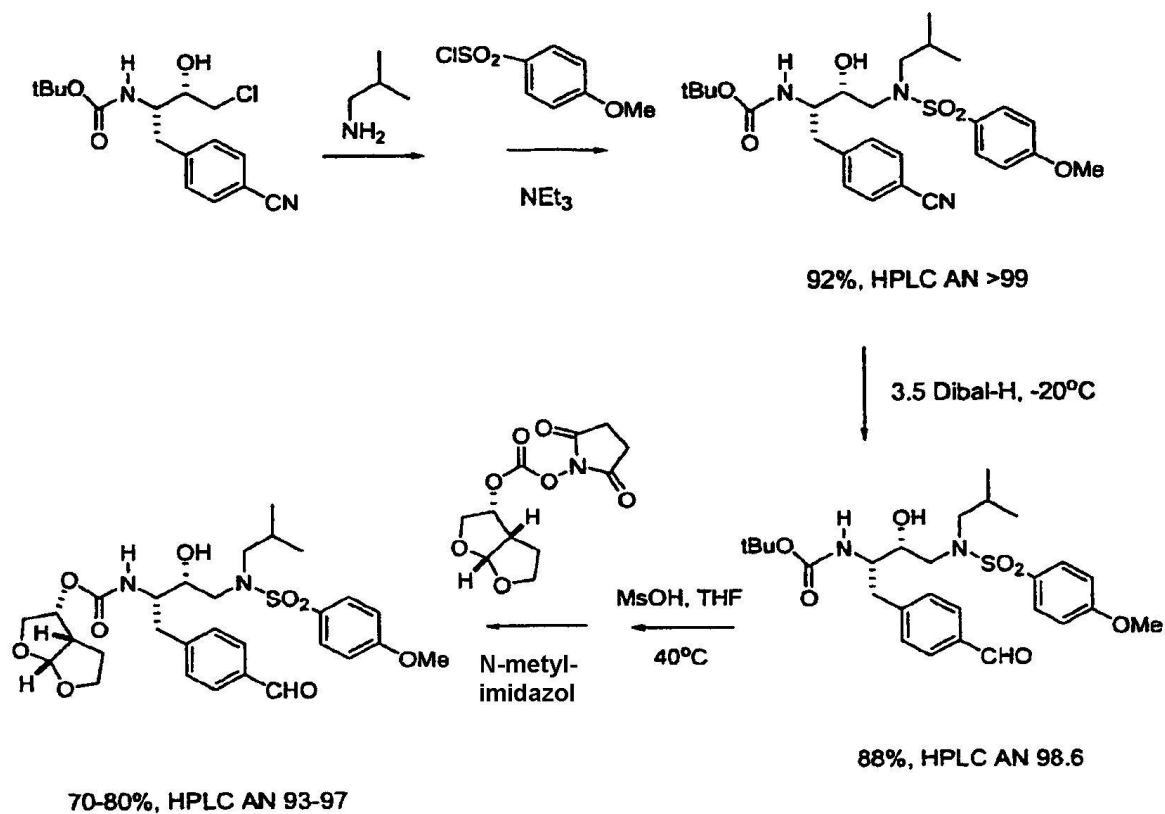


Reaksjonsskjema 3: Omsetning av produktet tilveiebragt i reaksjonsskjema 2 med et bisfurankarbonat tilveiebragt som beskrevet i reaksjonsskjema 1.

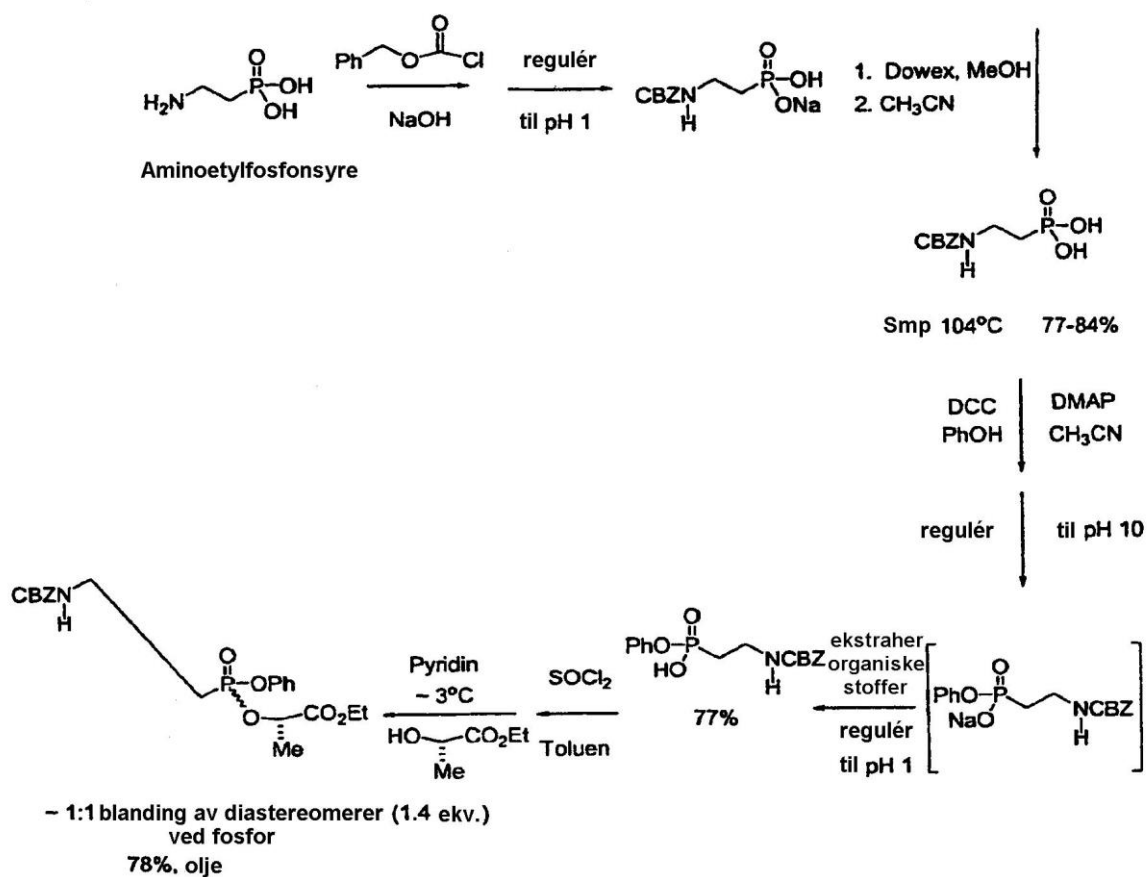


Reaksjonsskjema 4.

5



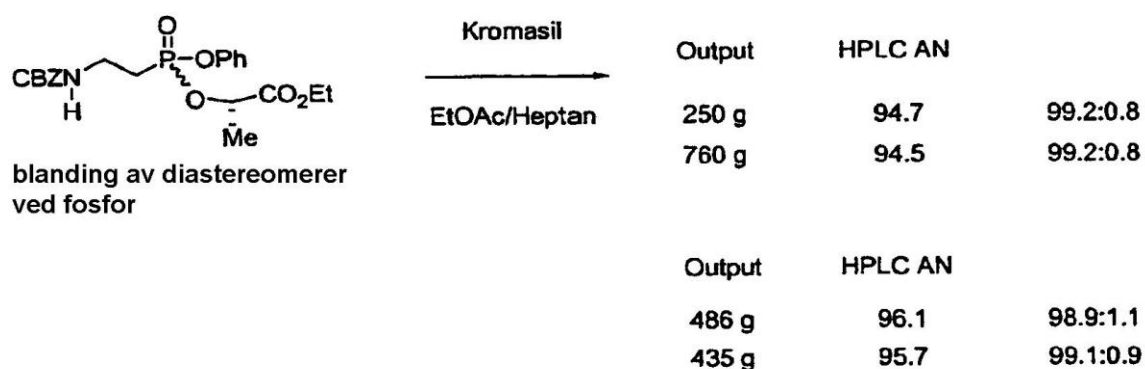
Reaksjonsskjema 5.



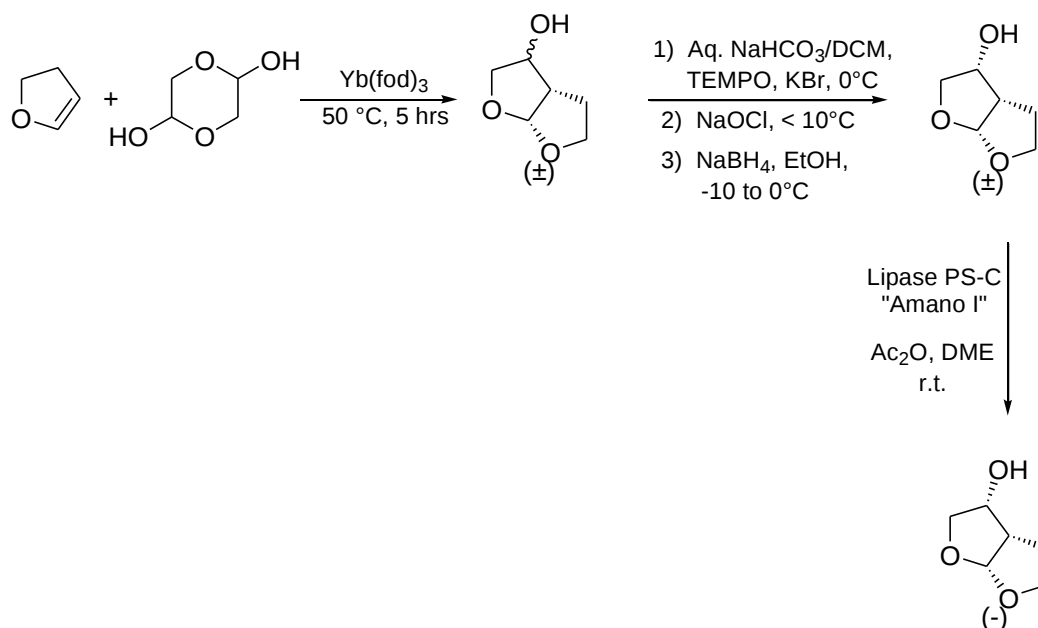
Yamanuchi, K. et al, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1158; Chapman, H. et al; *Nucl. Nucleotid.*

5 *Nucleic Acids*, **2001**, 20, 621

Reaksjonsskjema 6.



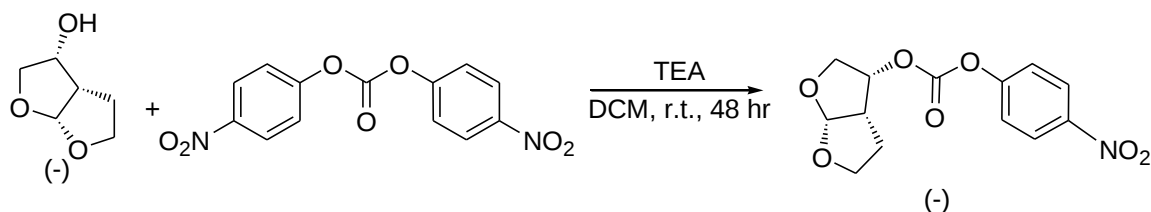
EKSEMPLER

5 **Fremstilling av (3R, 3aS, 6aR)heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol, (1).**

Fyll glylölaldehyddimer (4,45 kg), $\text{Yb}(\text{fod})_3$ -katalysator (0,29 kg) og dihydrofuran (20,5 kg) i en reaksjonsbeholder. Rist innholdet for å blande det, og varm opp til 50 °C i ca. 5 timer. Konsentrer reaksjonsinnholdet til en urensset olje, oppløs i mettet vandig NaHCO_3 -løsning (60 kg), og vask med diklormetan (6 kg). Tilsett diklormetan (58 kg), KBr (0,89 kg), TEMPO (0,116 kg) til det vandige laget og avkjøl blandingen til 0 °C. Tilsett sakte til denne blanding natriumhypokloritt (NaOCl , ca. 11 % Cl, 55 kg). Etter fullførelse av omsetningen, la det organiske og det vandige laget skilles. Vask det vandige laget med diklormetan (29 kg). Slå sammen de organiske lagene og vask med vann, 10 % HCl med KI, og 10 % natriumtiosulfat. Tørk det organiske laget over natriumsulfat, filtrer de faste stoffene og avkjøl filtratet til under 0 °C. Tilsett en løsning av natriumborhydrid (0,36 kg) i etanol (7,1 kg) mens reaksjonsinnholdstemperaturen holdes under 0 °C. Etter fullførelse av omsetningen, tilsett eddiksyre (1,4 kg) og vann (13,4 kg) for å stanse reaksjonen. Konsentrer blandingen ved hjelp av vakuumdestillasjon. Til den resulterende urensede olje/halvfaste blanding, tilsett etylacetat (31 kg). Tørk det organiske laget over natriumsulfat, filtrer de faste stoffene og konsentrer via vakuumdestillasjon for å isolere **(±)-1** som en olje.

Enzymatisk oppløsning. Tilsett etylenglykoldimetyleter (DME, 14,7 kg) og eddiksyreanhydrid (4,6 kg) til den urensede produktolje. Sirkuler denne løsning gjennom en kolonne pakket med en blanding av Lipase PS-C "Amano I" (0,36 kg) og sand (6 kg). Etter fullførelse av enantiomerisk løsning, konsentrer løsningen via vakuumdestillasjon. Tilsett vann (18 kg) for å oppløse produktet og vask løsningen med diklormetan (28 kg). Konsentrer det produktholdige vandige lag via vakuumdestillasjon. Løs den resulterende

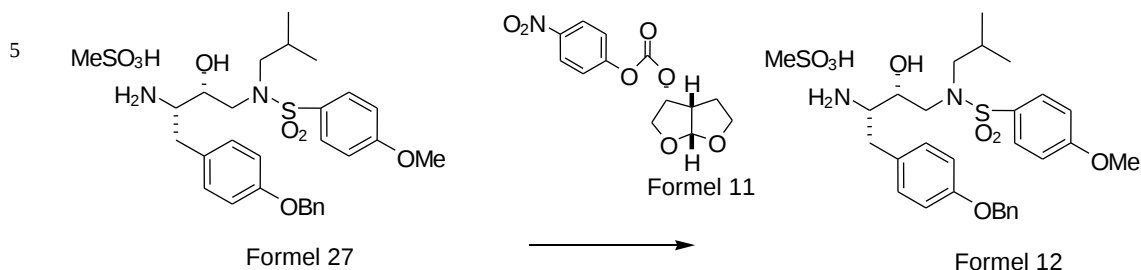
olje i etylacetat (16 kg) og tørk over natriumsulfat. Ytterligere produkt kan isoleres ved hjelp av tilbakeekstrahering av diklormetanlaget med vann flere ganger. Konsentrer de kombinerte vannlag via vakuumdestillasjon. Oppløs den resulterende olje i etylacetat, tørk over natriumsulfat og filtrer faste stoffer. Konsentrer de kombinerte etylacetatlagene via vakuumdestillasjon, hvorved man får produktet (3*R*, 3*αS*, 6*αR*)heksahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, **(-)-1**, som en olje (1,6 kg, 97 % ee, 33 % utbytte) forurenset med ca. 15 vekt% av det tilsvarende acetat. Analysedata: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 5,52 (dd, 1 H), 4,25-4,15 (m, 1 H), 3,85-3,75 (m, 2 H), 3,7-3,6 (m, 1 H), 3,3 (t, 1 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,23-2,13 (m, 1 H), 1,75-1,6 (m, 1 H).



Fremstilling av (3*R*, 3*αS*, 6*αR*)-heksahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl 4-nitrofenyl-karbonat).

Tilsett til en reaksjonsbeholder bis(4-nitrofenyl)karbonat (2,85 kg) og diklormetan (33,4 kg). Tilsett til denne løsning (3*R*, 3*αS*, 6*αR*)-heksahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, **(-)-1** (1,2 kg, 98,5 % ee, forurenset med ca. 36 % acetat) løst i diklormetan (6,7 kg). Tilsett trietylamin (1,6 kg) og rist det resulterende reaksjonsinnhold ved 20-25 °C. Etter fullførelse av omsetningen, vask innholdet med vann (16,8 kg). Separer lagene, og konsentrer diklormetanlaget via vakuumdestillasjon. Løs den produktholdige olje i etylacetat (21,2 kg) og vask sekvensvis med vann, vandig kaliumkarbonatløsning og saltløsning. Tørk etylacetatlaget over natriumsulfat, filtrer de faste stoffene og konsentrer via vakuumdestillasjon. Løs den konsentrerte produktblandingen i etylacetat (9,3 kg) og varm opp til 45 °C. Tilsett heksaner (6,7 kg) sakte og avkjøl sluttblandingen sakte til 0 °C. Filtrer den resulterende oppløsning for å isolere **12**. Vask den faste blokken med en løsning av etylacetat og heksaner (1:1 volum/volum, 5,3 kg). Tørk produktet til konstant vekt, hvorved man får 1,5 kg av **12** (55 %) som et gråhvitt fast stoff. Ytterligere produkt kan oppnås ved å konsentrere modervæsken via vakuumdestillasjon og gjentakelse av krystalliseringsfremgangsmåten. Analysedata: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,3 (d, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 5,8 (d, 1 H) 5,3-5,2 (m, 1 H), 4,2-4,1 (m, 1 H), 4,1-3,9 (m, 3 H), 3,25-3,1 (m, 1 H), 2,3-2,1 (m, 1 H), 2,1-1,9 (m, 1 H); HPLC AN = 98,5 %.

Fremgangsmåte for formel 12, {(2S, 3R)-1-(4-benzylloksy-benzyl)-2-hydroksy-3-[isobutyl-(4-metoksy-benzensulfonyl)-amino]-propyl}-[3R, 3aS, 6aR]-karbamidsyreheksahydro-furo[2,3-b]furan-3-yl-ester



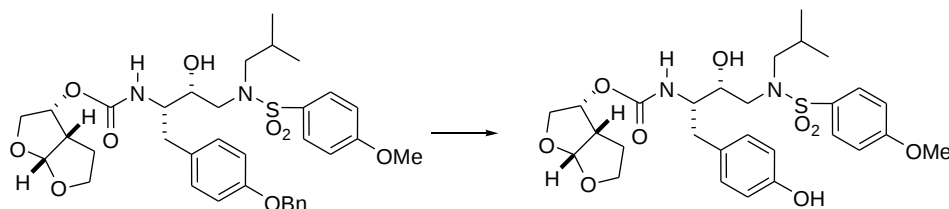
10

En kolbe tilsettes formel 27 (1,3 kg) etterfulgt av formel 12 (0,65 kg) og etyl-
 acetat (7,2 kg), det ristes, og trietylamin (0,65 kg) og dimetylaminopyridin (24 g)
 tilsettes og ristes ved omgivelsestemperatur i flere timer. Reaksjonsblandingen vaskes
 15 sekvensvis med vann (8 kg), vandig mettet NaHCO_3 (8 liter) og fortynnet vandig HCl (8
 liter) og saltløsning (8 liter). Reaksjonsblandingen tilsettes aktivt karbon (0,13 kg), det
 omrøres i flere timer, filtreres gjennom kiselgur og skylles med etylacetat. Heptan (6
 liter) tilsettes, blandingen ristes i flere timer og produktet samles opp ved filtrering, og
 det skylles med 1;1 EtOAc/heptan. Produktet tørkes til konstant vekt, hvorved man får 1
 20 kg med formel 12 (70 %) som et gråhvitt fast stoff, smp 127,5 °C, HPLC renhet 98,4, ^1H
 NMR (CDCl_3) 7,7-7,75 (d, 2 H), 7,26-7,48 (m, 5 H), 7,12-7,20 (d, 2H), 6,96-7,03 (d, 2H),
 6,85-6,94 (d, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 5,3 (bred d, 1H), 5,01 (s, 2 H), 4,96-5,06 (bred, 1 H),
 3,63-3,96 (m, 7 H), 3,84 (s, 3 H), 2,62-3,20 (m, 7 H), 1,8-1,95 (m, 1 H), 1,40-1,69 (m,
 2 H), 0,95 (dd, 6 H).

25

Fremgangsmåte for formel 13, {[1S, 2R]-2-hydroksy-1-(4-hydroksy-benzyl)-3-[N-isobutyl-(N-4-metoksybenzensulfonyl)-amino]-propyl}-karbamidsyre-heksahydro-[3R, 3aS, 6aR]-furo[2,3-b]furan-3-yl-ester

30



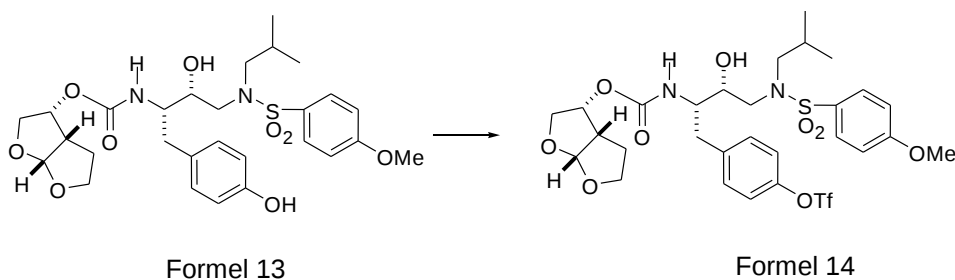
35

Formel 12

Formel 13

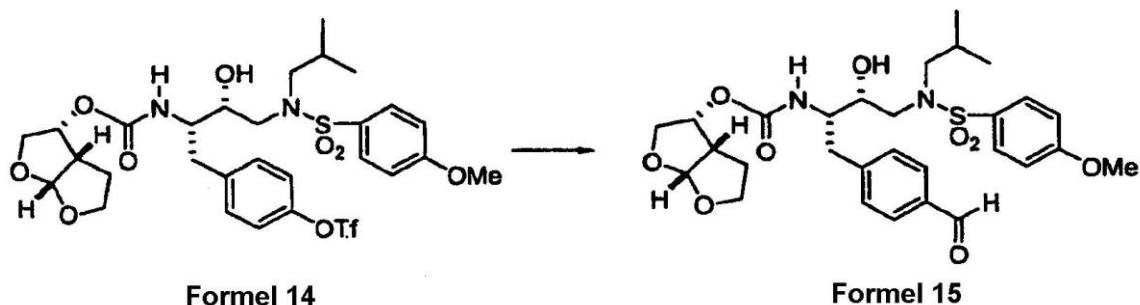
En kolbe tilsettes formel 12 (1 kg) og renses med nitrogen. Palladium-på-aktivt-karbon, 10 vekt%, våt, (0,2 kg) tilsettes, kolben skylles med nitrogen, etylacetat (10 liter) tilsettes og blandingen varmes opp til 50 °C, og hydrogen blåses inn i reaksjonsblandingens i 2,5 timer, inntil reaksjonen er fullstendig. Blandingens renses med nitrogen og filtreres så gjennom kiselgur under nitrogen, og så skylles det med etylacetat. Filtratet konsentreres til 2,5 liter og heptan (7,5 liter) tilsettes til den varme løsningen. Den resulterende oppslemming avkjøles i et isbad, samles opp og vaskes med n-heptan og tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 13 som et fast stoff, 0,82 kg, smp: to endotermer ved 98,2 og 133,8°C, HPLC renhet 97,4 %, ¹H NMR (CDCl₃) 7,61-7,75 (d, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,91-6,99 (d, 2H), 6,63-6,79 (d, 2H), 5,62 (d, 2H), 5,51 (bred s, 1H), 4,96-5,09 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,98 (m, 6H), 2,62-3,18 (m, 7H), 1,42-1,91 (m, 3H), 0,78-0,95 (dd, 6H).

Fremgangsmåte for formel 14, trifluor-metansulfonsyre-4-(2S,3R)-{2-([2R, 3S]-heksahydro-furo[2,3-b]furan-(3R)-3-yloksykarbonylamino)-3-hydroksy-4-[N-isobutyl-(N-4-metoksybenzensulfonyl)-amino]-butyl}-fenylester



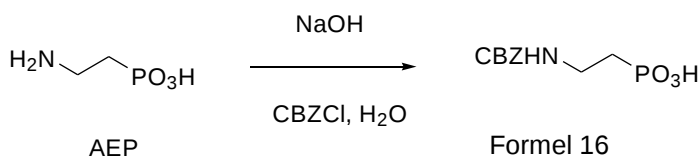
Formel 13 (0,82 kg) og diklormetan (8 kg) ble fylt i en kolbe og forsiktig varmet opp for å oppløse formel 13. En separat kolbe ble påfylt med N-fenyltriflimid (0,61 kg) og diklormetan (2,6 kg), og det ble forsiktig varmet opp for å oppnå en løsning. En løsning av triflaterende middel ble overført til løsningen som inneholder formel 13, og cesium-karbonat (0,55 kg) ble tilsatt og omrøring fortsatt ved omgivelsestemperatur i flere timer inntil reaksjonen var fullført. Vann (4 kg) ble tilsatt, lagene separert, det vandige laget tilbakeekstrahert med diklormetan, og de kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningen ble filtrert og konsentrert til et lite volum og det ble fortynnet sekvensvis med metyltertbutyleter (7 liter) og heptan (16 liter), og omrørt ved omgivelsestemperatur, hvorved man fikk et fast stoff som ble samlet opp og tørket til konstant vekt, hvorved man fikk formel 14 som et fast stoff, 0,68 kg, smp 133,7 °C, ¹⁹F NMR (CDCl₃) -73,5 ppm, HPLC renhet 97,2 %, ¹H NMR (CDCl₃) 7,70-7,78 (d, 2H), 7,29-7,38 (d, 2H), 7,16-7,23 (d, 2H), 6,96-7,06 (d, 2H), 5,67 (d, 1H), 4,95-5,04 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-4,01 (m, 7H), 2,78-3,21 (m, 7H), 1,51-1,90 (m, 3H), 0,87-0,97 (dd, 6H).

Fremgangsmåte for formel 15, {(1*S*, 2*R*)-[1-(4-formyl-benzyl)]-(2*R*)-2-hydroksy-3-[*N*-isobutyl-(*N*-4-metoksy-benzensulfonyl)-amino]-propyl}-karbamsyre[3*R*,3*aS*,6*aR*]-heksahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl-ester



En kolbe påfylles formel 14 (0,15 kg) etterfulgt av Pd(OAc)₂ (0,06 kg), dppp. (0,1 kg), dimetylformamid (1,9 kg), evakueres sekvensvis ved hjelp av vakuum og skylles med nitrogen flere ganger, og så varmes det opp under nitrogen til en indre temperatur på 60 til 65 °C, og litiumklorid (3 g) tilsettes. Blandingen varmes opp ved 65-70 °C og blandingen renses med karbonmonoksid i 30 minutter. Trietylamin (86 g) tilsettes til løsningen, etterfulgt av sakte tilsetning av trietylsilan (0,05 kg). Reaksjonsblandingen holdes ved 65-70 °C under en CO-atmosfære inntil reaksjonen er fullført. Reaksjonsblandingen avkjøles til omgivelsestemperatur, fortynnes med etylacetat (1,8 kg) og det vaskes med vann (4 kg). Etylacetatet tilbakeekstraheres med vann (1 kg) og de kombinerte vannlagene tilbakeekstraheres med etylacetat (0,5 kg). De kombinerte etylacetatekstrakter vaskes flere ganger med vann, og etylacetatet filtreres gjennom kiselgur, fortynnes med acetonitril (0,2 kg). HF (48 % i vann, 0,23 kg) og mettet NaHCO₃ (3 kg) tilsettes, reaksjonsblandingen separeres og det vandige laget kasseres. Det organiske laget tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres, og filtratet varmes opp til en temperatur på 50-55 °C, behandles med trimerkaptotriazin (23 g) i flere minutter, aktivt karbon (10 g) tilsettes, blandingen varmes opp ved 50-55 °C i minst 30 minutter, avkjøles til omgivelsestemperatur og filtreres gjennom en kiselgur-pute. Filtratet vaskes med mettet NaHCO₃ (0,7 kg) separeres, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filteres og resten renses ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi under eluering med en blanding av etylacetat og heptan. Fraksjonene som inneholder ønsket formel 15 samles opp og konsentreres, hvorved man får et hvitt fast stoff som rekrystalliseres ved å oppløse i etylenglykoldimetyleter ved forhøyet temperatur og sakte tilsette heptan, etterfulgt av avkjøling til omgivelsestemperatur. Oppsamling av det faste stoffet ved filtrering, skylling med heptan og tørking til konstant vekt gir formel 15 som et hvitt fast stoff, 72 %, 0,125 kg, smp 140,2 °C, HPLC renhet 98,3 %, ¹H NMR (CDCl₃) 9,98 (s, 1H), 7,80-7,85 (d, 2H), 7,67-7,76 (d, 2H), 7,39-7,45 (d, 2H), 6,95-7,04 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,96-5,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,64-4,02 (m, 7H), 2,75-3,21 (m, 7H), 1,72-1,89 (m, 1H), 1,42-1,70 (m, 2H), 0,84-0,98, dd, 6H).

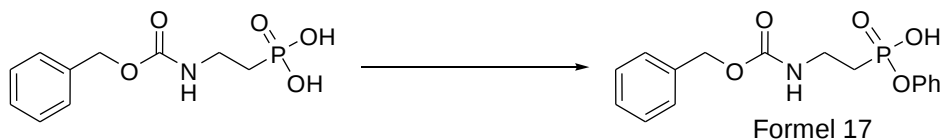
Fremgangsmåte for formel 16, 2-(N-benzyloksykarbamoyl)-aminoetylfosfonsyre



En kolbe tilsettes avionisert vann (9 kg), gjøres inert, ristes og påfylles natriumhydroksid (2,7 kg) i porsjoner for å opprettholde temperaturen under 35 °C. Aminofosfonsyre (AEP, 3 kg) påfylles kolben i porsjoner. Benzyklorformiat (5,6 kg) tilsettes i flere porsjoner mens temperaturen reguleres ved ca. 40 °C. Blandingen får reagere ved omgivelsestemperatur i flere timer inntil omsetningen er fullstendig. Blandingen ekstraheres to ganger med etylacetat (16 kg porsjoner). Det vandige laget surgjøres med konsentrert HCl til pH 1,3, og får stå i flere timer. Det faste stoffet samles opp og vaskes med acetonitril (2,3 kg). Det faste stoffet og metanol (9,6 kg) fylles så på en kolbe og behandles med Doweeks-harpiks (8,7 kg) som er blitt vasket på forhånd med vann og metanol. Blandingen omrøres ved omgivelsestemperatur i 1 time, filtreres og skylles med metanol (3 kg). Filtratet konsentreres til tykk olje, fortynnes med acetonitril og azeotropdestilleres gjentatte ganger med acetonitril inntil gjenværende metanol er fjernet. Løsningen fortynnes så med acetonitril, det varmes opp for å oppnå en løsning, filtreres og får avkjøles gradvis til isbadtemperatur.

Det faste stoffet samles opp og tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 16 (CBZ-AEP) 4,8 kg, 77 %, smp 107 °C, ^{31}P NMR (D_2O) 26,6 ppm, ^1H NMR (D_2O) 7,2-7,36 (bred s, 5H), 4,95 (bred s, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 1,78-1,94 (m, 2H).

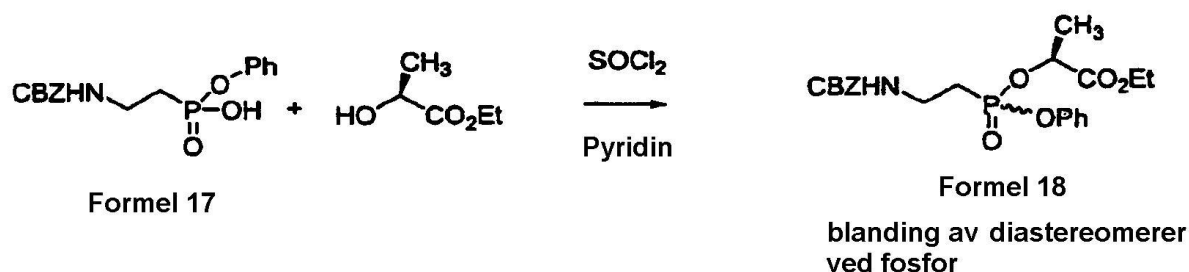
Fremgangsmåte for formel 17, fenyl-2-(N-benzyloksykarbamoyl)-aminoetylfosfonat



CBZ-AEP (2,5 kg) og acetonitril (3,1 kg) omrøres og varmes opp til 60-65°C. I en separat kolbe ble fenol (4,5 kg) og acetonitril (3,5 kg) varmet opp, hvorved man fikk en løsning, og denne løsningen ble tilsatt til CBZ-AEP-blandingen og det ble omrørt inntil en løsning ble oppnådd. Til denne løsningen ble det tilsatt en oppslemming av 4-dimetylaminopyridin (DMAP, 1,4 kg) i acetonitril (3,1 kg). I en separat kolbe ble det påfylt acetonitril (0,8 kg) og disykloheksylkarbodiimid (3 kg). Denne DCC-løsning ble tilsatt til den varme AEP-løsningen. Så snart tilsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen kokt under tilbakekjøling i flere timer inntil reaksjonen var fullstendig.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, filtrert, og filtratet ble konsentrert og fortynnet med vann (20 liter) og vandig NaOH. Løsningen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (13,5 liter). Den vandige fasen ble surgjort til pH 1,0 ved tilsetning av 6 M HCl, det resulterende faste stoff ble samlet opp og på nytt oppslemmet med vann (19 liter), og igjen samlet opp og tørket til konstant vekt, hvorved man fikk formel 17 som et hvitt fast stoff, 2,47 kg, smt 124 °C, HPLC renhet 99,2 %, ^{31}P NMR (CDCl_3) 29,8 ppm (~90 %) og 28,6 ppm (~10 %) på grunn av rotamerer i den funksjonelle karbamatgruppen. ^1H NMR (CDCl_3) 7,05-7,40 (m, 10H), 5,10 (broad s, 2H), 3,41-3,59 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 2H).

Fremgangsmåte for formel 18, fenyl, (etyl-(S)-2-propionyl)-2-(N-benzylloksy-karbamoyl)-aminoetylfosfonat

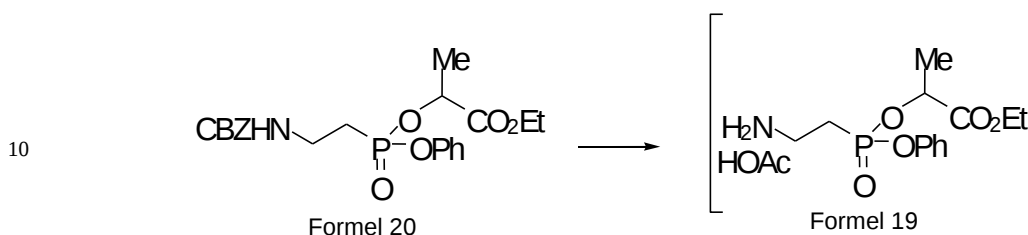


Formel 17 (4,8 kg) ble fylt på reaktoren sammen toluen (24 kg) og DMF (4 g). Blandingen ble varmet opp til 70 °C. SOCl_2 ble tilsatt over tid mens det ble opprettholdt 67-72 °C innholdstemperatur, og reaksjonsblandingen ble ristet ved 75 °C inntil reaksjonen var fullstendig. Løsningen ble avkjølt til 45 °C og konsentrert under vakuum til ca. halve volumet. I en separat reaktor ble en tørr løsning av (S)-etylaktat (1,9 kg), toluen (15 kg) og pyridin (1,5 kg) fremstilt og avkjølt til -1 °C. Kloridatløsningen ble sakte tilsatt mens den indre temperaturen ble holdt på -3 til 3 °C, og så ble den resulterende løsning varmet opp til 20 °C og ristet inntil reaksjonsblandingen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble tilsatt til en løsning av 10 % vandig sitronsyre (10 kg), lagene separert og det organiske laget vasket med 10 % vandig NaH_2PO_4 (10 kg). Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat (5 kg), konsentrert og inndampet fra etylacetat (4 kg) til en viskøs olje som renses ved å sende den gjennom silikagelplugg (9,2 kg) under eluering med en blanding av etylacetat og heptan. Fraksjonene inneholdende formel 17 ble slått sammen og konsentrert, hvorved man fikk en olje. Løsemidlet ble byttet ut ved inndamping to ganger med acetonitril (2 x 3 kg), hvorved man fikk en tykk væske (4,7 kg, 80 %) med HPLC-renhet 98 % som en blanding av to diastereomerer (korrigert for benzyklorid).

Blandingen av isomerer ble separert på Chromasil silikagel, under eluering med en blanding av etylacetat og heptan. Den ønskede isomer formel 20, oppviste de følgende fysiske data: Olje, ^{31}P NMR (CDCl_3) 26,1 (~90 %) og 25,4 (~10 %) på grunn av

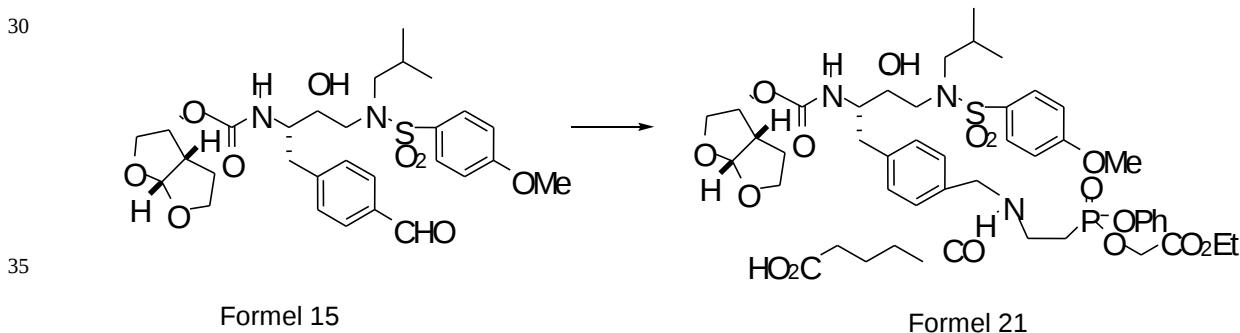
rotamerer i den funksjonelle karbamatgruppen; ^1H NMR (CDCl_3) 7,24-7,4 (m, 8H), 7,14-7,21 (m, 2H), 5,65 (broad s, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,02-5,06 (m, 1H), 4,12-4,17 (q, 2H), 3,52-3,70 (m, 2H), 2,15-2,36 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,22 (t, 3H).

5 **Fremgangsmåte for formel 19, fenyl, (etyl-(S)-2-propionyl)-2-aminoetyl-fosfonat-acetatsalt**



En kolbe påfylles palladium-på-aktivt-karbon, 10 vekt%, våt (0,28 kg), eddiksyre (0,15 liter), formel 20 (0,56 kg) og etanol (5,6 liter), og kolben renses med nitrogen i ca. 30 minutter. Hydrogen blåses inn i reaksjonsblandingen i flere timer inntil utgangsmaterialet er forbrukt. Reaksjonsblandingen renses med nitrogen i 60 minutter og reaksjonsblandingen filtreres gjennom kiselgur og vasket med etylalkohol (2 liter). Filtratet konsentreres ved omgivelsestemperatur til et lite volum, fortynnes med acetonitril (5,6 liter), konsentreres til halve volumet og behandles med aktivt karbon (0,3 kg), filtreres gjennom kiselgur og vasket med acetonitril (2,5 liter). Filtratet inndampes ved omgivelsestemperatur og fortynnes med acetonitril og inndampes. Dette gjentas flere ganger for å fjerne all metanol og vann, og løsningen konsentreres til sist til et lite volum og lagres ved 5 °C. Fordamping av en alikvot ga utbytte. Olje, 90 %, 0,49 kg, ^{31}P NMR (CDCl_3) 25,2. Materialet ble brukt i det neste trinnet uten videre rensing.

25 **Fremgangsmåte for formel 21, 2-[(2S,3R)-4-[(4-metoksybenzen)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-3-(hydroksy)butyl]-[[[(fenoksy)(2-(2R)-propionsyre-etylestere)oksy]fosfinyl]etylaminobenzyl]-[karbamsyre-(3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-ester]heksandioatsalt (1:1)**



En kolbe påfylles formel 15 (0,5 kg), acetonitril (1,6 liter) og en løsning av formel 19 (0,46 kg) i acetonitril (1 liter), etterfulgt av acetonitril (2,4 liter). Blandingen omrøres

ved omgivelsestemperatur i flere timer. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,27 kg) tilsettes i porsjoner over tid ved omgivelsestemperatur for å opprettholde omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen omrøres flere timer inntil reaksjonen er fullstendig. Kiselgur (0,24 kg) tilsettes, og reaksjonsblandingen filtreres og vaskes med acetonitril og isopropylacetat.

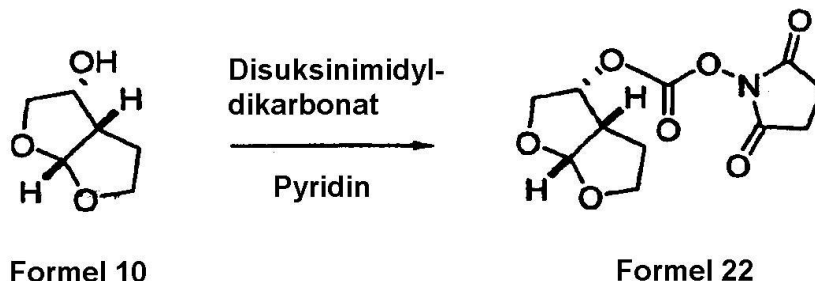
- 5 Filtratet konsentreres til et lite volum og fortynnes med isopropylacetat (12,5 liter) og vaskes sekvensvis med mettet NaHCO_3 tre til fire ganger (7,5 liter portioner), saltløsning (3,8 liter), den organiske løsning tørkes over natriumsulfat, filtreres, konsentreres til et lite volum, fortynnes med isopropylacetat og restvann fjernes azeotropisk. Løsningen fortynnes med acetonitril, varmes opp og adipinsyre (0,13 kg) tilsettes. Løsningen
- 10 avkjøles gradvis og det faste stoffet samles opp og skylles med isopropylacetat, hvorved man får formel 21 som et fast stoff, 0,69 kg, 79 %, smp 119 °C, HPLC-renhet 95,3 %. Spektraldata var i overensstemmelse med referansestandardens: ^{31}P NMR (aceton- d_6) 27,6; ^{13}C NMR (aceton- d_6) ppm 173,4, 170, 162,6, 155,0, 150,4, 137,9, 137,4, 130,7, 129,3, 129,2, 129,1, 127,6, 124,5, 120,4, 113,9, 108,9, 72,7, 72,6, 70,4, 70,4, 68,6,
- 15 60,7, 57,8, 55,6, 54,9, 52,8, 52,3, 45,1, 42,1, 34,9, 32,6, 26,5, 26,5, 25,4, 24,0, 19,2, 18,6, 13,1; ^1H NMR (aceton d_6) ppm 7,80 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,04 (dq, 1H), 4,95 (ddd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,97 (dt, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,89 (d, 3H); IR (KBr) cm^{-1} 3354, 3424, 3300-2400 (br), 2959, 1755, 1703, 1599, 1497, 1308, 1343, 1152, 991, 950.

25 **Fremgangsmåte for formel 21b, 2-[(2S,3R)-4-[(4-metoksybenzen)sulfonyl](2-metylpropyl)amino]-3-(hydroksy)butyl]-[[(fenoksy)(2-(2R)-propionsyre-etyl-ester)oksy]fosfinyl]etylaminobenzyl]-[karbamidsyre-(3R,3aS,6aR)-heksa-hydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-ester]butandioatsalt (1:1)**

- Fremstilt ved å oppløse 7,8 g av den frie baseformel 29 ved risting i varmt
- 30 isopropylacetat (ca. 200 ml) med påfylling av ravsyre (1 ekvivalent), og etter at en løsning er oppnådd avkjøles løsningen gradvis til omgivelsestemperatur og avkjøles så i et isbad i flere minutter, produktet samles opp og skylles med isopropylacetat og tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 21b-suksinatsalt, 7,7g, 86 %, HPLC-renhet 98,6 %, smp 106,5 °C. ^{13}C NMR (CDCl_3) 129,8, 129,4, 129,2, 124,9, 120,3, 114,1, 109,0, 70,9, 72,7,
- 35 71,4, 70,33, 70,28, 69,34, 69,30, 61,3, 56,51, 56,47, 55,3, 54,95, 52,24, 52,22, 51,74, 51,72, 44,93, 42,42, 30,65, 24,84, 24,79, 26,48, 25,42, 19,7, 19,6, 19,24, 13,7, ^1H NMR (CDCl_3) 7,75-7,79 (d, 2H), 7,38-7,43 (d, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,24-7,29 (d, 2H), 7,15-7,20 (t, 1H), 6,98-7,05 (4H), 5,63 (d, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,84-4,92 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 4H), 3,66-3,74 (m,

1H), 3,22-3,56 (m, 4H), 2,96-3,02 (m, 2H), 2,51-2,83 (m, 10H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,6 (d, 3H), 1,46-2,01 (3H), 1,21 (t, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,63 (d, 3H).

Fremgangsmåte for formel 22



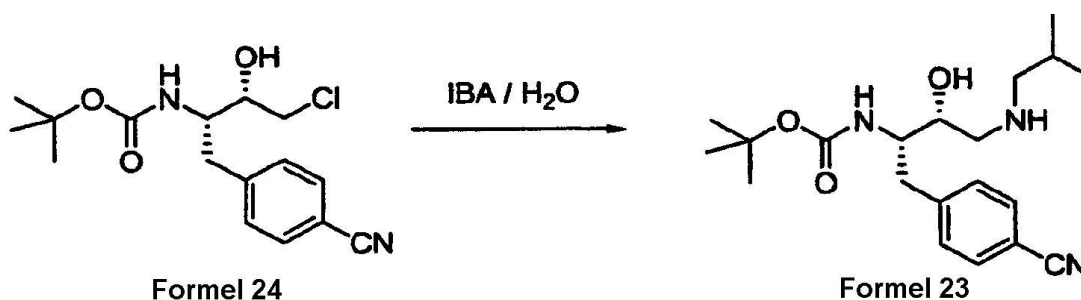
5

En kolbe påfylles 14,8 g disuksinimidylkarbonat, CH_2Cl_2 (25 ml), 5,0 g av formel 10 som en løsning i CH_2Cl_2 (20 ml) og pyridin (7,8 ml). Løsningen varmes opp ved forsiktig refluks i flere timer inntil reaksjonen fullføres. Oppvarming fjernes og vann (35 ml) tilsettes, blandingen ristes i flere minutter og lagene separeres. Den organiske fasen vaskes med vann (35 ml) og saltløsning (30 ml) etter hverandre. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres. Resten oppløses på nytt i diklormetan CH_2Cl_2 (13 ml) med oppvarming, og heptan (10 ml) tilsettes til den varme løsningen. Blanding avkjøles gradvis til ca. 10 °C, det faste stoffet filtreres, skylles med heptan og tørkes til konstant vekt, hvorved man får ca. 8,9 g, 87,5 %.

En kolbe påfylles urensset formel 22 (106 g), aktivt karbon (23 g) og toluen (5,7 kg). Etter risting i to timer filtreres blandingen gjennom kiselgur og filtratet inndampes, hvorved man får 100 g (94,3 % utvinning) av formel 22 som et gråhvitt fast stoff. En kolbe påfylles formel 22 (12 g), aceton (24 g) og varmes opp til 52 °C, hvorved man får en løsning. Heptan (60 g) tilsettes til den varme løsningen under risting. Blanding avkjøles i løpet av 2 timer til ca. 10 °C, det faste stoffet samles opp, vaskes med 3:1 aceton:heptan og tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 22, 11,4 g, 95 % utvinning, som et hvitt fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3) 5,75 (d, 1H), 5,21-5,30 (dd, 1H), 3,90-4,16 (m, 4H), 3,07-3,18 (m, 1H), 2,85 (s, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H).

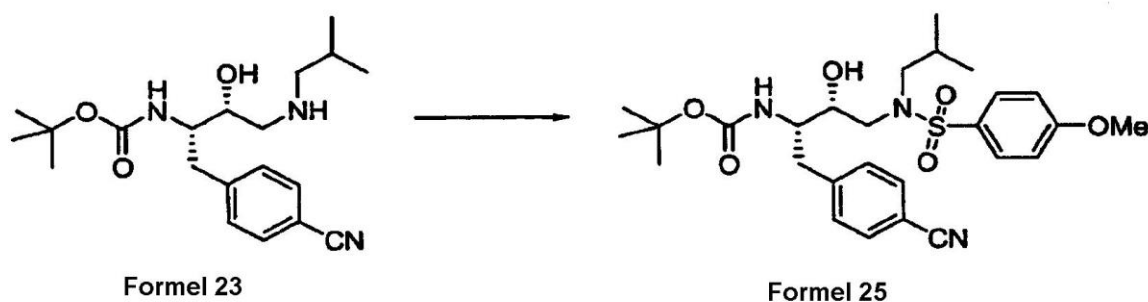
25

Fremstilling av formel 24

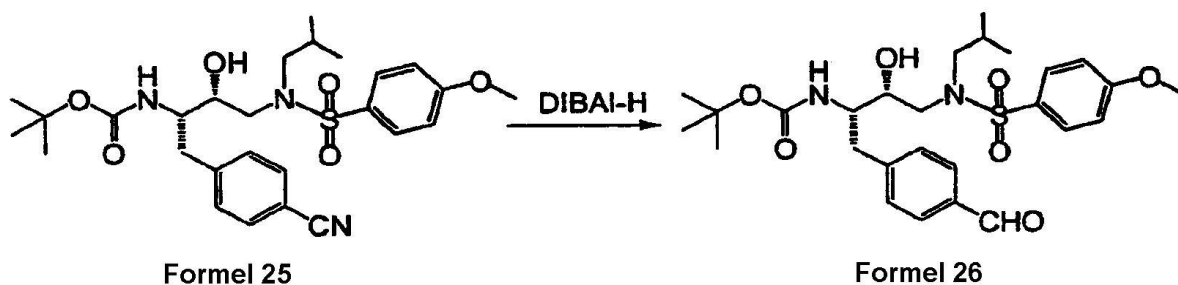


En kolbe påfylles formel 24 (10 g), drikkevann (7,5 g, 13,5 ekv.) og isobutylamine (22,08 g, 9,8 ekv.). Den tykke blandingen varmes opp til ca. 60 °C, og ristes ved denne temperaturen inntil reaksjonen er fullført. Reaksjonsblandingens tilsettes 100 ml drikkevann i ca. 30 minutter mens den indre temperaturen opprettholdes ved >55 °C. Blandingens avkjøles til 5 °C i løpet av 1,5 time, og holdes ved den temperaturen i ytterligere 30 minutter. Oppslemmingen filtreres, det vaskes med 20 ml drikkevann og tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 23, 10,94 g; 98,4 %, HPLC-renhet 97,9 %. ¹H NMR (CDCl₃) 7,55-7,62 (d, 2H), 7,32-7,38 (d, 2H), 4,62-4,72 (bred s, 1H), 3,78-3,90 (bred m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,08-3,16 (dd, 1H), 2,63-2,90 (m, 3H), 2,42 (d, 2H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,93 (d, 6H).

Fremstilling av formel 25

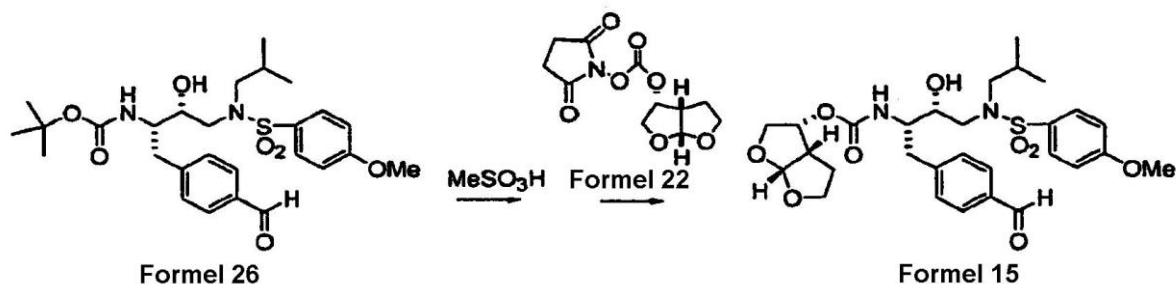


En kolbe påfylles formel 23 (10,5 g), diklormetan (63 ml) og trietylamin (3,1 g, 1,05 ekv.), og en løsning av 4-metoksyfenylsulfonylchlorid (6,1 g, 1,02 ekv.) i diklormetan (18 ml) tilsettes i løpet av ca. 10 minutter mens den indre temperaturen opprettholdes lavere enn 25 °C under tilsetningen. Etter reaksjonsfullføring (ca. 2 timer ved omgivelsestemperatur) tilsettes 1 M vandig HCl (5 ml), det ristes i 5 minutter og lagene separeres. 1 M vandig NaHCO₃ (5 ml) tilsettes til den organiske fasen og blandingen ristes i 5 minutter, lagene separeres og den organiske fasen konsentreres til et skum. Råproduktet løses til 200 ml EtOH ved 65 °C, vann (120 ml) tilsettes i løpet av 45 minutter mens den indre temperaturen holdes høyere enn 57 °C, og blandingen d, 2H), 7,36-7,43 (d, 2H), 6,96-7,04 (d, 2H), 4,63-4,72 (bred s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,90 (m, 2H), 3,04-3,18 (m, 3H), 2,79-3,01 (m, 3H), 1,78-1,92 (m, 1H), 1,62 (bred s, 1H), avkjøles gradvis til 10 °C i løpet av ca. 4,5 timer. Oppslemmingen filtreres og vaskes med 50 ml 30 % vandig EtOH, og produktet tørkes til konstant vekt, hvorved man får 14,5g, 94 %, HPLC-renhet 99,86 %. ¹H NMR (CDCl₃) 7,70-7,76 (d, 2H), 7,55-7,64 (1,35 (s, 9H), 0,85-0,95 (dd, 6H).

Fremgangsmåte for formel 26

- 5 En kolbe påfylles formel 25 (35 g) og toluen (525 ml), gjøres inert og avkjøles til -20 °C. En løsning av 1,5 M DIBAL-H i toluen (154 ml, 1,5 M, 3,5 ekv.) tilsettes gradvis, mens temperaturen holdes under -10 °C. Reaksjonsblandingen ristes i flere timer ved denne temperaturen inntil reaksjonen er fullstendig. Metanol (9,3 ml, 3,5 ekv.) påfylles gradvis, etterfulgt av THF (88 ml), og blandingen varmes opp over 0 °C. Vandig sitron-
- 10 syre (220 ml 40 vekt% sitronsyre, 7 ekv.) fortynnet med 130 ml vann tilsettes i løpet av 5 minutter og blandingen varmes så opp til ca. 60 °C i ca. 1 time. Blanding avkjøles til omgivelsestemperatur, lagene separeres og det organiske laget tilsettes til 175 ml 1 M HCl og 35 ml vann. Skilletrakten fremskylles med 105 ml THF. Den resulterende blanding ristes ved romtemperatur i ca. 1 time, fortynnes med THF (35 ml), det separeres, det
- 15 organiske laget slås sammen med 35 ml 1 M NaHCO₃ og det ristes i 30 minutter. Lagene ble separert, filtrert gjennom et lag av vannfritt magnesiumsulfat (ca. 2 g) og skyllet med toluen (35 ml). Løsningen konsentreres og azeotropdestilleres med toluen tre ganger for å redusere rest-THF. Sluttvolumet reguleres til ca. 275 ml og oppslemmingen varmes opp til ca. 65 °C, hvorved man får en løsning. Heptan (132 ml) tilsettes litt etter litt, og
- 20 blandingen avkjøles så gradvis i løpet av 4 timer til omgivelsestemperatur. Produktet filtreres, vaskes med 2:1 toluen:heptan, og det tørkes til konstant vekt, hvorved man får formel 26, 31g, 88 %, mp 120,5°C, HPLC-renhet 99,6 %. ¹H NMR (CDCl₃) 10,0 s, 1H), 7,80-7,85 (m, 4H), 7,27-7,50 (d, 2H), 7,09-7,10 (d, 2H), 5,99-6,07 (bred d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,93 (m, 3H), 3,41-3,51 (dd, 1H), 3,24-3,34 (dd, 1H), 2,79-3,05 (m, 5H),
- 25 1,29 (s, 9H), 0,87-0,93 (dd, 6H).

Fremgangsmåte for formel 15, {(1*S*, 2*R*)-[1-(4-formyl-benzyl)]-(2*R*)-2-hydroksy-3-[*N*-isobutyl-(*N*-4-metoksy-benzensulfonyl)-amino]-propyl}-karbamidsyre-[3*R*,3*aS*,6*aR*]-heksahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl-ester



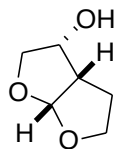
En kolbe ble påfyllet formel 26 (2,0 g) og 20 ml THF. Metansulfonsyre ble dråpevis tilsatt til løsningen. Løsningen ble varmet opp til 40 °C, inntil avbeskyttelse var

- 5 fullstendig. Løsningen ble avkjølt til 20 °C og N-metylimidazol (2,39 g) ble tilsatt til reaktoren. Formel 22 (1,52 g) ble så fylt på og reaksjonsblandingen ble varmet opp til 50 °C, inntil reaksjonen var fullført. Etylacetat (150 ml) ble påfylt og løsningen ble sekvensvis vasket med 0,5 M vandig sitronsyre (20 g), 10 % vandig NaH_2PO_4 (20 g), mettet NaHCO_3 (20 g) og 10 % vandig NaH_2PO_4 (20 g). Det organiske laget ble tørket over
- 10 vannfritt natriumsulfat (2 g), filtert og konsentrert til en viskøl olje som ble rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi under eluering med en blanding av etylacetat og heptan. Fraksjonene inneholdende ønsket formel 15 ble slått sammen og konsentrert, hvorved man fikk et hvitt fast stoff, 95 %, 2,13 g, HPLC-renhet 97 %.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en bisfuranalkohol med formel 0:

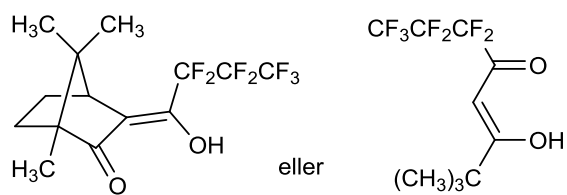
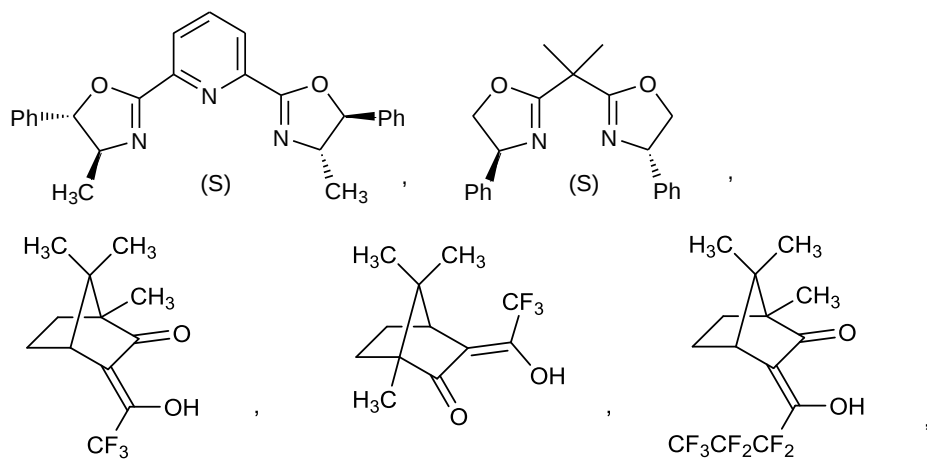
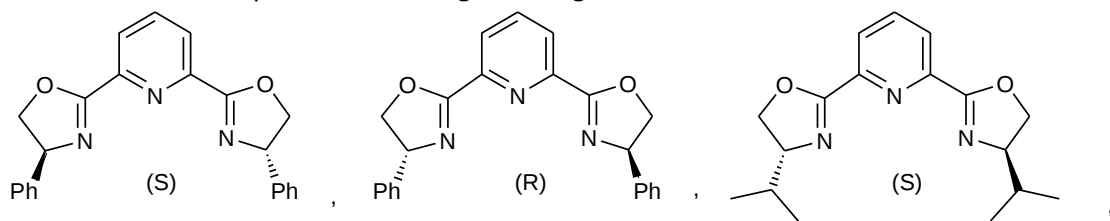
5



Formel 0,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r å o m s e t t e 2,3-dihydrofuran og et glykoaldehyd eller en glykoaldehyddimer i nærvær en Yb, Pr, Cu, Eu eller Sc katalysator.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor katalysatoren omfatter Yb, Pr, Cu, Eu eller Sc som har dannet kompleks med en ligand valgt blant:

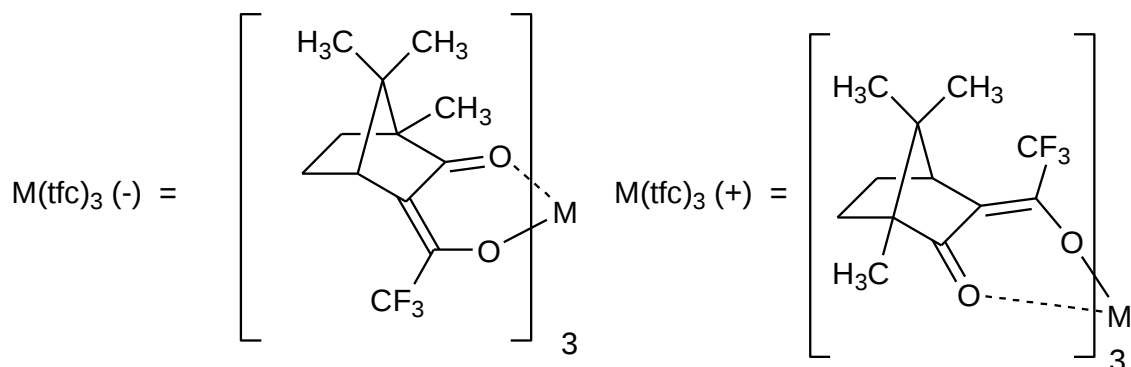
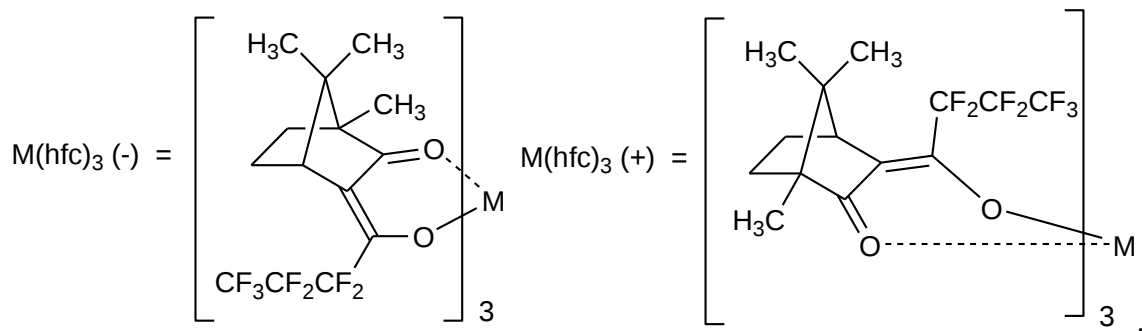


15

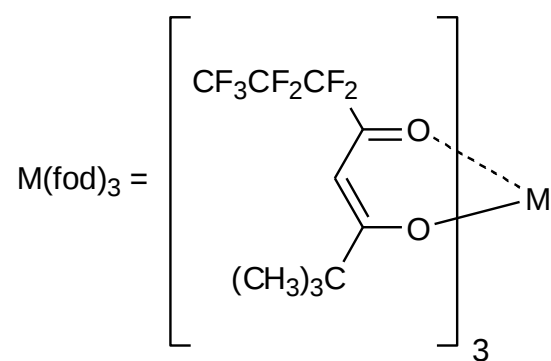
hvor

Ph er fenyl.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor katalysatoren er $\text{Yb}(\text{hfc})_3(+)$, $\text{Yb}(\text{hfc})_3(-)$, $\text{Eu}(\text{hfc})_3(+)$, $\text{Eu}(\text{hfc})_3(-)$, $\text{Yb}(\text{fod})_3(+)$ og S-binaftol, $\text{Yb}(\text{tfc})_3(+)$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ og (S)-pyboks, og $\text{Pr}(\text{tfc})_3(+)$,
hvor



og



hvor M er Yb, Pr, Cu, Eu eller Sc.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen utføres ved en temperatur mellom ca. 0 °C og ca. 100 °C.

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den utføres i nærvær av et løsemiddel.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor løsemidlet er et polart aprotisk løsemiddel.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor løsemidlet er metyl-t-butyl-eter, diklormetan eller en blanding derav.

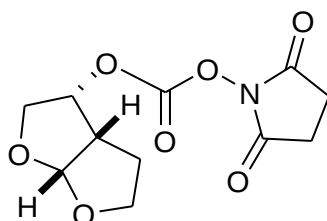
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den utføres i nærvær av overskudd av 2,3-dihydrofuran som løsemiddel.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor katalysatoren omfatter Sc.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor katalysatoren omfatter Yb.

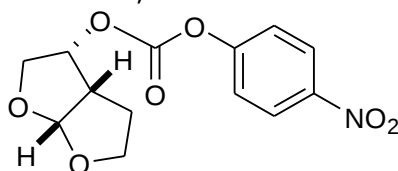
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den videre omfatter

(i) kombinerings av bisfuranalkoholen med formel 0 og disuksinimidyl-dikarbonat, hvorved det dannes en forbindelse med formel L1:



Formel L1;

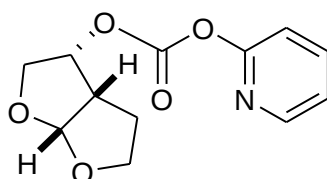
(ii) kombinerings av bisfuranalkoholen med formel 0 og bis(*p*-nitro)fenyl-karbonat eller *p*-nitrofenol-klorformiat, hvorved det dannes en forbindelse med formel L2:



Formel L2;

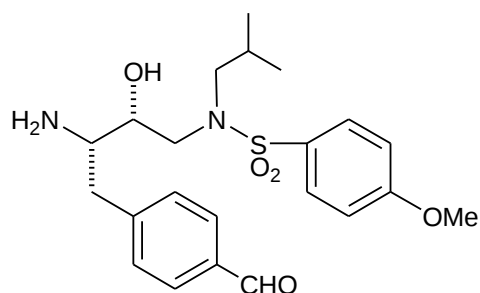
eller

(iii) kombinerings av bisfuranalkoholen med formel 0 og dipyridylkarbonat, hvorved det dannes en forbindelse med formel L3:



Formel L3.

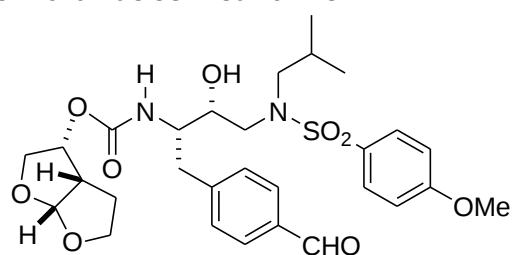
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor den videre omfatter kombinerende af forbindelsen med formel L1, L2 eller L3 og en forbindelse med formel N



5

Formel N,

hvorved det dannes en forbindelse med formel A



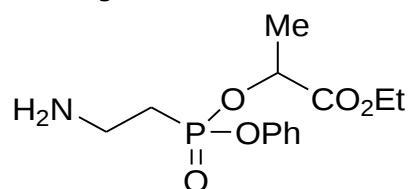
Formel A,

hvor

10

Me er metyl.

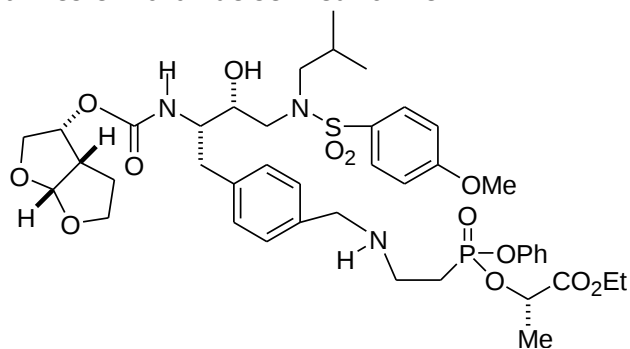
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor den videre omfatter kombinerende af forbindelsen med formel A og en forbindelse med formel J



15

Formel J,

hvorved det dannes en forbindelse med formel I



Formel I,

hvor

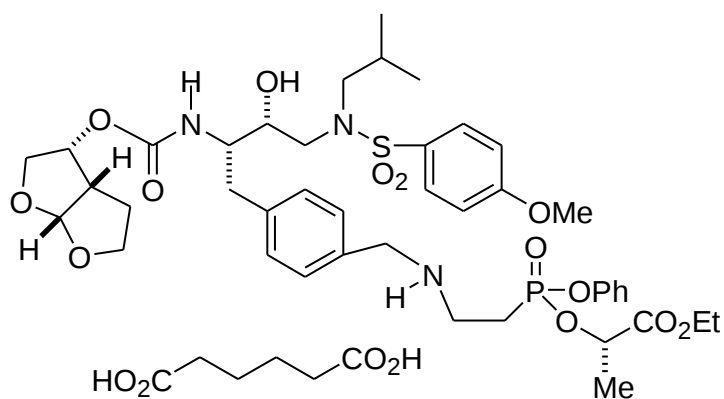
Me er metyl,

Et er etyl og

Ph er fenyl.

5

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor den videre omfatter kombinerings av forbindelsen med formel I og adipinsyre, hvorved det dannes et salt med formel IV



Formel IV

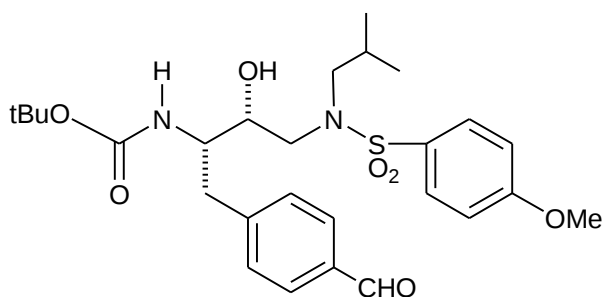
10

hvor

Me, Et og Ph hver er uavhengig definert på samme måte som i krav 13.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor forbindelsen med formel N fremstilles ved avbeskyttelse av en forbindelse med formel M:

15



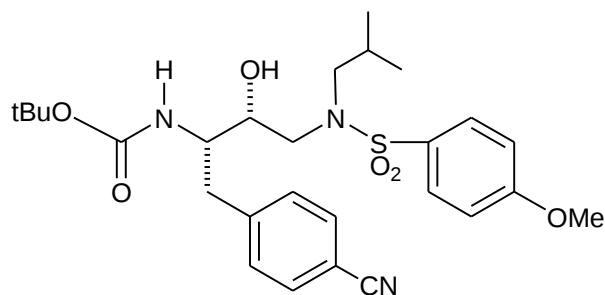
Formel M.

20

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor avbeskyttelsen utføres ved kombinerings av forbindelsen med formel M og et avbeskyttelsesmiddel som er valgt fra trifluor-eddiksyre, saltsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, benzenesulfonsyre eller hydrobromsyre.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor forbindelsen med formel M fremstilles ved å redusere en forbindelse med formel C:

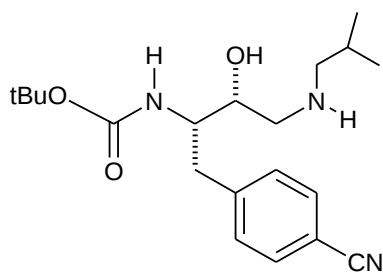
25



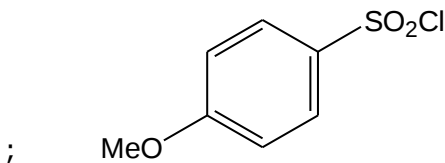
Formel C.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor reduksjonen utføres ved å bringe
 5 forbindelsen med formel C i kontakt med et reduserende middel som er litium-aluminiumhydrid, natriumborhydrid, litiumborhydrid, natriumtrisacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid, kaliumtriisopropoksyborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor forbindelsen med formel C fremstilles ved å
 10 kombinere en forbindelse med formel F og en forbindelse med formel G:

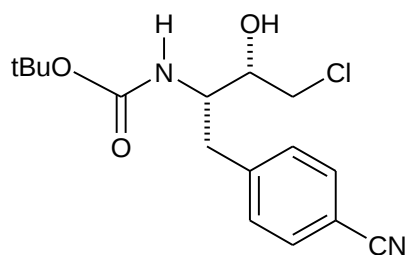


Formel F



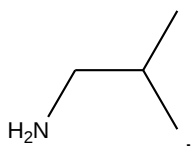
Formel G.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor forbindelsen med formel F fremstilles ved å
 15 kombinere en forbindelse med formel E og et amin:



Formel E.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor aminet er



2008 4547

Tittel:

Fremgangsmåte for fremstilling av bisfuranalkohol-mellomprodukter.