

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002061 - 00020-0000

Fecha: 2010-12-29 18:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 33

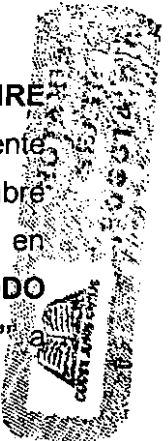
Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 04002061
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO ESTEREOSELECTIVO
PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE
NUCLEÓSIDO**
Solicitante : SHIRE CANADA INC.
Clase : C07D 409/004, C07D 411/004
Fecha de solicitud : 14 de enero de 2004

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **SHIRE CANADA INC.** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO**" a favor de **SHIRE CANADA INC.**



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, fue notificada mediante edicto No. **22963** desfijado el veintidós (22) de diciembre de dos mil diez (2010), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintinueve (29) de diciembre de dos mil diez (2010). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "Por su parte, D1 revela un proceso diastereoselectivo para producir nucleósidos *cis* ópticamente activos y análogos de nucleósido y sus derivados, que presentan la fórmula estructural (I) [...] De esta manera, el proceso divulgado en D1 comprende la etapa de glicosilación de una base de tipo purina como adenina (A) y guanina (G), o pirimidina como citosina (C), uracilo (U) y timina (T) con el intermediario de fórmula (IIa) ó (IIb), en presencia de un ácido de Lewis de fórmula (III). Este proceso permite obtener nucleósidos *cis*, es decir, es de carácter estereoselectivo. [...] Específicamente la reivindicación 20 de D1 revela un proceso diastereoselectivo para generar compuestos ópticamente activos derivados de *cis*-oxatolano y sus análogos de fórmula (Ia).

3.2.2 "De otro lado, D2 divulga un procedimiento de síntesis asimétrico que permite obtener análogos nucleósidos derivados del núcleo de 1,3-oxatolano. En particular, se refiere a la obtención del agente antiviral Lamivudina (3TC), ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección que causa el virus del VIH. En la anterioridad también se indica, qué procedimiento experimental permite acoplar un sulfóxido quiral de fórmula (E)-4⁴ con N⁴acetilcitosina.

3.2.3 "Por su parte, D3 revela un método de síntesis para la obtención de 1,3-dioxolanil-1,3-oxatolanil y 1,3-ditolanilnucleósidos con sustituyentes 2-hidroximetil a través de la reacción de condensación de dinucleósidos (oxígeno y/o azufre) con 1,3-dibenzoxo-2-propanona metil acetal.

3.2.4 "En consecuencia, el estudiar las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte [D2 y D3] o [D1 y D3], un técnico medianamente

versado en el arte estaría en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reivindicado y las ventajas asociadas al mismo, motivo por el cual es posible concluir que la solicitud estudiada no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010,.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO”** a favor de **SHIRE CANADA INC.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se demostrará a continuación.

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Así entonces, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.



Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

5.1.1 Consideraciones del Examinador

La patente ha sido denegada, por cuanto el Examinador considera que el proceso reivindicado carece de nivel inventivo en vista de alguna de las siguientes consideraciones:

- La combinación de las enseñanzas de los documentos Caputo et al. (1998) y Woo et al. (1997) [D2 y D3]; o
- La combinación de las enseñanzas de la publicación WO 92/20669 y Woo et al. (1997) [D1 y D3]

Ahora bien, para demostrar el nivel inventivo de la presente solicitud, se tomará como referencia los mismos puntos estudiados por el Examinador, para su mejor referencia:

5.1.2 El problema técnico y la solución técnica que se describen y reivindican en la presente solicitud

Tal como se puede determinar a partir de la lectura de la descripción y del pliego reivindicatorio, la presente solicitud describe y reivindica un proceso estereoselectivo alternativo que emplea un catalizador específico junto con una amina, con el fin de obtener el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección.

De otro lado, como ya se ha indicado anteriormente, el proceso reivindicado permite la obtención de nucleósidos de fórmula (A), sus análogos y derivados con un menor número de pasos y con mayor eficiencia (un rendimiento mayor de *cis* análogos de nucleósido) con respecto al arte previo, en donde el proceso comprende únicamente dos pasos: uno de acoplamiento y otro de cristalización-desprotección, obteniéndose una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, de manera que la configuración estereoquímica del producto intermedio puede ser controlada simplemente con la selección de las condiciones de reacción apropiadas, como por ejemplo la temperatura a la cual se lleva a cabo el paso de acoplamiento. Igualmente, en el proceso se emplea un catalizador basado en IB o IIB combinado con un paso específico de desprotección, favoreciendo la cristalización del isómero *cis* sobre el isómero *trans* y permitiendo incrementar la eficiencia del proceso.

En adición a lo anterior, el proceso reivindicado permite la preparación de nucleósidos y análogos de nucleósido sin el empleo de materia prima costosa, no requiere pasos de protección y desprotección engorrosos y no requiere pasos de adición y remoción de los sustituyentes 2'- o 3'-.

5.1.3 Enseñanzas técnicas del documento D1

D1 describe un proceso diastereoselectivo para obtener un esteroisómero *cis*. Específicamente, D1 describe en el esquema 1A el inicio del proceso con una mezcla de isómeros *cis* y *trans* del compuesto V, el proceso incluye:

- En el paso 2: acoplar el compuesto V con un grupo saliente para producir una mezcla de isómeros *cis* y *trans* del compuesto II;
- En el paso 3: resolver químicamente el isómero *cis* del compuesto II con un auxiliar quiral R₄, para obtener los compuestos diastereómeros VI. El auxiliar quiral R₄ es sustituido en el derivado carbonil/carbonil R₃.
- En el paso 4: acoplar (glicosilar) el compuesto VI con una purina o pirimidina sililada en la presencia de un ácido de Lewis de fórmula III para dar lugar al compuesto de fórmula VII. El compuesto VII resultante tiene una configuración *cis* que contiene menos del 20% del isómero *trans* (ver página 17, líneas 19 a 23); y



- En el paso 5: remover el auxiliar quiral R_4 por medio de la reducción del *cis* nucleósido de fórmula VII, produciendo así el esteroisómero *cis* de fórmula I

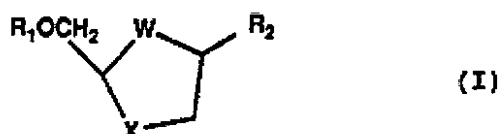
D1 adicionalmente describe que el acoplamiento de la base de purina o pirimidina es **posible debido a la presencia de un grupo saliente** en el compuesto VI, el cual puede ser desplazado en la reacción con la base **con o sin la presencia del ácido de Lewis** (ver página 8, líneas 25 a 28).

Adicionalmente, la definición de "W" permanece igual a lo largo del proceso descrito en D1. Por lo tanto, resulta relevante seleccionar un material de partida apropiado que tenga el mismo átomo en la posición W, tal como sucede con el resultado final y deseado.

De otro lado, la única amina terciaria descrita en D1 es el catalizador de acilación 4-dimetilaminopiridina (ver paso 5 en el esquema 4B, página 31, línea 34). La función de esta amina es **diferente** de la función de la amina terciaria descrita en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Además de lo anterior, se anexa al presente documento el artículo Wang et al. "SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 2',3'-DIDEOXY-3'-OXA-4'-THIO-RIBONUCLEOSIDE ANALOGUES BY TRANSPOSITION OF A LEAVING GROUP ON CHIRAL OXATHIOLANES VIA A REDUCTIVE-OXIDATIVE PROCESS" subrayado, en donde los inventores de D1, revelan la síntesis del compuesto A de conformidad con la invención de D1, obteniéndose una proporción *cis/trans* de 1:1,5.

En resumen, los pasos 4 y 5 del proceso descrito en D1 incluyen: acoplar los compuestos diastereómeros (VI) con una purina o pirimidina sililada en presencia de un ácido de Lewis¹ de fórmula III, produciendo así un compuesto *cis* intermediario (VII) y remover el auxiliar quiral R_4 del intermediario (VII), con el objeto de producir el compuesto de fórmula (I) final y deseado:



¹ Contrario a lo que afirma el Examinador en la página 14 de la Resolución, la reacción de acoplamiento descrita en D1 no contiene una amina terciaria tal como trietilamina

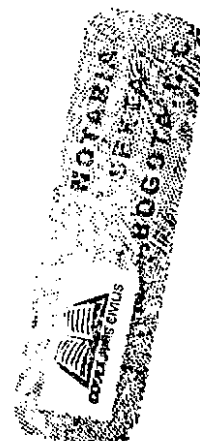
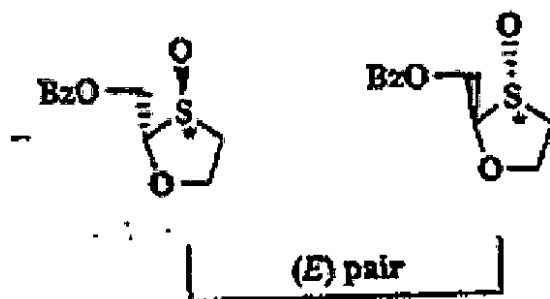
en donde W es S, S=O, SO₂ u O;
X es S, S=O, SO₂ u O;
R₁ es hidrógeno o acilo; y
R₂ es una base purina o pirimidina o un análogo o derivado del mismo

De acuerdo con todo lo anterior, el documento D1 claramente revela un proceso en donde la presencia de un grupo saliente en el compuesto inicial es crítica para el paso de acoplamiento con una base purina o pirimidina y en donde la definición de "W" permanece igual durante todo el proceso.

5.1.4 Enseñanzas técnicas del documento D2

D2 describe un proceso para la conversión de 1,3-oxatolano (3) en 3'-oxa-4'-tionucleósidos (pares alfa y beta) empleando un sulfóxido quiral (4). D2 menciona que el proceso comienza con la preparación del sulfóxido quiral (4), el cual produce una **mezcla diastereomérica** de pares (*E*) y (*Z*)² (ver esquema 2).

Luego, D2 indica que el proceso continúa con el **estereoisómero *E***³. El estereoisómero *E* (*trans*)⁴ es una mezcla racémica que contiene los dos enantiómeros siguientes:

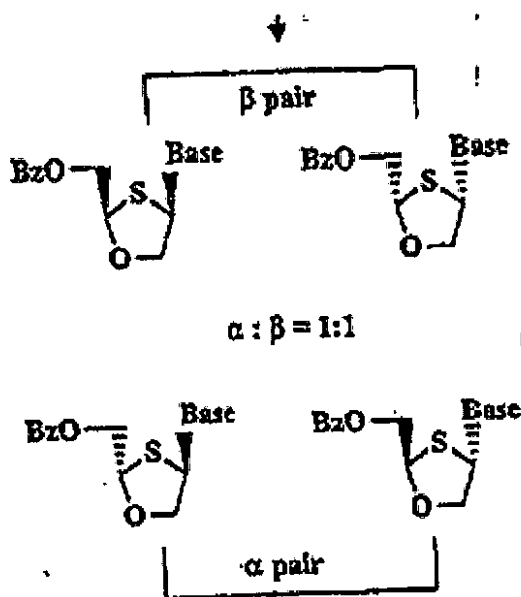


² Si los átomos seleccionados se encuentran en el mismo lado del plano de referencia, la letra itálica mayúscula *Z* se emplea como el estereodescriptor, si los átomos seleccionados se encuentran en lados opuestos, la letra itálica mayúscula *E* se emplea como el estereodescriptor (ver anexo 2: "Stereochemical Specification" 7.1.2)

³ Contrario a lo que afirma el Examinador, los diastereoisómeros no son enantiómeros. Por lo tanto, respetuosamente ponemos de presente que la expresión "enantiómero *E*" que emplea el Examinador es científicamente incorrecta (ver anexo 3: copia de la página 135 de Streiwieser et al. "Introduction to Organic Chemistry", 4th edition, MacMillan publishing company)

⁴ Contrario a lo que el Examinador afirma, los átomos son llamados *cis* o *trans* cuando proyectan respectivamente los mismos lados (*cis*) o los lados opuestos (*trans*) de un plano de referencia. Así las cosas, respetuosamente manifestamos que es incorrecto científicamente referirse a *E(cis)* como hace el Examinador en la Resolución (ver anexo 4: "Stereochemical Specification" 7.1.1)

El esteroisómero *E* (*trans*) se emplea para la reacción de acoplamiento restante bajo condiciones de reordenamiento *Pummerer*. En este sentido, es relevante mencionar que D2 describe, que al empezar con un esteroisómero *trans*, la reacción de *Pummerer* produce los siguientes pares diastereoméricos alfa y beta:

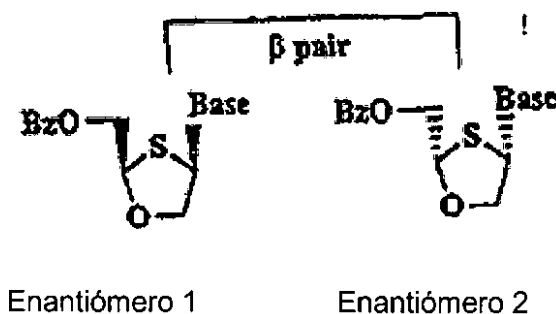


Por lo tanto, el Examinador puede apreciar que:

- El par beta es una mezcla de enantiómeros los cuales son ambos *Z* (*cis*); y
- El par alfa es una mezcla de enantiómeros, los cuales son ambos *E* (*trans*)

Resulta entonces relevante notar que D2 explícitamente señala en el esquema 2 y en la página 299 que el proceso permite obtener **una proporción alfa/beta (*trans/cis*) de 1:1**.

De otro lado, D2 en repetidas ocasiones se refiere a una "síntesis asimétrica". Sin embargo, como puede apreciar el Examinador, D2 **realmente se refiere a la síntesis asimétrica de enantiómeros**. Particularmente, cuando D2 se refiere al enriquecimiento enantiomérico (e.e.) de 60% (ver esquema 2 y página 299) realmente se refiere al e.e. de un enantiómero con respecto al otro enantiómero **dentro del mismo esteroisómero**. Como ejemplo ilustrativo, el e.e. = 60% aplicaría a la proporción entre el enantiómero 1 con respecto al enantiómero 2 dentro del par beta:



Como puede observar el Examinador, la síntesis asimétrica de los enantiómeros **no** corresponde a la síntesis asimétrica de diastereoisómeros *cis/trans*.

Consecuentemente D2 claramente describe un proceso que produce un compuesto que tiene una proporción *trans:cis* 1:1.

5.1.5 Enseñanzas técnicas del documento D3

D3 describe un proceso para sintetizar 1,3-dioxolanil-, 1,3-oxatolanil- y 1,3-ditolanilnucleósidos racémicos. D3 menciona que el proceso incluye:

- un paso de acoplamiento en cualquiera de dos pasos [ver (g) e (i) en el esquema 1; y (e) y (f) en el esquema 2], o en un solo paso [ver (h) en el esquema 2]; y
- un paso de desprotección [ver (j) en el esquema 1; e (i) en el esquema 2]

Resulta entonces relevante poner de presente que D3 solamente se relaciona con la síntesis de 1,3-dioxolanil-, 1,3-oxatolanil- y 1,3-ditolanilnucleósidos **racémicos** (ver página 1476, primera frase). Tal como puede establecer el Examinador, una "mezcla racémica" corresponde a una mezcla que posee cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa de una molécula quiral y consecuentemente, D3 no se relaciona con la síntesis asimétrica de diastereoisómeros *cis/trans*.

D3 claramente describe un proceso que produce una mezcla racémica (que posee cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa) de compuestos.

5.1.6 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D1

En vista de los argumentos incluidos en el numeral 5.1.3 del presente documento, el Examinador puede entonces apreciar que **D1 no provee la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud**, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo, empleando un catalizador específico y una amina y que resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección.

De hecho, el proceso descrito en D1 requiere la presencia de un grupo saliente, el cual resulta crítico para el paso de acoplamiento. En la página 8, líneas 25 a 28 de D1 se menciona que el acoplamiento con la base purina o pirimidina **es posible debido a la presencia de un grupo saliente** en el compuesto VI, el cual puede ser desplazado en la reacción con la base, **con o sin la presencia del ácido de Lewis**.

Adicionalmente, D1 le exige a la persona medianamente versada en la materia la selección cuidadosa de un material de partida basado en el producto final deseado. En efecto, para el proceso descrito en D1, **la definición de los átomos en la posición W del material de partida es la misma que para el producto final deseado**.

Del mismo modo, D1 exige la presencia del catalizador 4-dimetilaminopiridina, pero no revela o sugiere ninguna otra amina terciaria. Resulta también relevante mencionar que **la función de la amina terciaria 4-dimetilaminopiridina es diferente de la amina terciaria descrita en D1**.

En contraste, el proceso de las reivindicaciones 1 y 22 requiere *inter alia*:

- acoplar el compuesto B (**en donde la posición W correspondiente es S=O**) con una base protegida R1 en un solvente orgánico de acoplamiento en presencia de cantidades catalíticas de metales específicos, **una amina terciaria**, un ácido de Lewis de fórmula G para producir un intermediario D (**en donde la posición W correspondiente es S**); y
- desproteger el intermediario D disuelto, favoreciendo la cristalización del compuesto *cis* final deseado A (**en donde la posición W correspondiente es S**) en presencia de un agente de desprotección

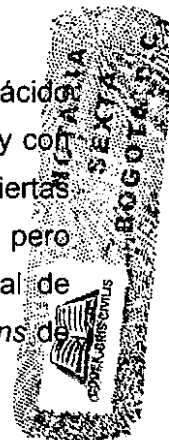
Una persona medianamente versada en la materia que busca obtener un compuesto de fórmula (A) como el que se describe y reivindica no tomaría como referencia el documento D1, toda vez que D1 **requiere un grupo saliente para que ocurra el paso de acoplamiento y además no revela o sugiere la amina reivindicada, requiriendo adicionalmente un material de partida que tenga el mismo átomo en la posición W tal como en el material final deseado.**

En contraste, el proceso reivindicado requiere la presencia de una amina terciaria durante el paso de acoplamiento y no requiere la presencia de un grupo saliente para que ocurra el paso de acoplamiento, así como tampoco requiere un material de partida que tenga el mismo átomo en la posición W, como en el material final deseado.

D1 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D1 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Adicionalmente, se considera que la persona medianamente versada en la materia al leer D1 claramente entendería que **dependiendo de los materiales empleados, el proceso allí descrito realmente proveería bajo ciertas circunstancias un compuesto enriquecido *trans*.** Esto se describe en el artículo del anexo 1, Wang et al., el cual fue publicado en 1994 y por lo tanto se encontraba disponible para la fecha de presentación de la solicitud.

Wang et al. describe en la página 4740 que emplear TMSOTf como promotor de ácido de Lewis conlleva a los productos de acoplamiento **10 y 14** con un rendimiento del 65% y con una proporción 1:1,5 (*cis/trans*). Este documento también reporta que bajo ciertas circunstancias, el proceso descrito en D1 favorece la producción de compuestos *cis*, pero indicando adicionalmente cuán **impredecible** resulta el proceso y el efecto del material de partida (ver el caso del análogo 5F en donde Wang et al. lograron una proporción *cis/trans* de 1,4:1).



Para conveniencia del Examinador, también se presenta como anexo (ver anexo 5) otra publicación (Jin et al.) la cual reporta los resultados de la síntesis de 3TC (lamivudina).

Se considera entonces que el documento D1 no resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.7 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D2

En vista de los argumentos presentados en el numeral 5.1.4 del presente documento, el Examinador puede apreciar que **D2 no se relaciona con el mismo problema técnico de la presente invención: D2 no revela un proceso estereoselectivo para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A).** De hecho, **D2 solamente se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una proporción *cis/trans* de 1:1.**

Por lo tanto, **D2 no provee o enseña la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo, empleando un catalizador específico y una amina y que resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección. Tal como se indica anteriormente, D2 sólo se relaciona con un proceso que produce compuestos con una proporción *cis/trans* de 1:1.**

Al parecer, en la evaluación realizada por el Examinador para el nivel inventivo del proceso descrito en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud, se ha enfocado principalmente en la presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" en D2. Sin embargo, el Examinador no puede ignorar que el proceso de la presente invención no se reduce a la mera presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" sino con el proceso reivindicado en su conjunto, el cual provee la solución técnica y le permite a la persona medianamente versada en la materia obtener compuestos de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayores a 2:1.

Consideramos que una persona medianamente versada en la materia que desea obtener un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 no tomaría D2 como referencia, por cuanto **D2 no revela o sugiere un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1.**

D2 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia

no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D2 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Se considera entonces que el documento D2 tampoco resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.8 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a D3

En vista de los argumentos presentados en el numeral 5.1.5 del presente documento, el Examinador puede apreciar que **D2 no se relaciona con el mismo problema técnico de la presente invención**: D3 no revela un proceso estereoselectivo **para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A)**. De hecho, **D3 solamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla racémica (es decir, cantidades iguales de enantiómeros con actividad óptica inversa⁵)**.

Por lo tanto, **D3 no provee o enseña la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 y 22**, la cual conlleva a un proceso estereoselectivo para producir predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A), con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección, cada uno con parámetros específicos y empleando compuestos y materiales de partida específicos. Tal como se indica anteriormente, **D3 solamente se relaciona con un proceso para producir una mezcla racémica**.

Al parecer, en la evaluación realizada por el Examinador para el nivel inventivo del proceso descrito en las reivindicaciones 1 y 22 de la presente solicitud, se ha enfocado principalmente en la presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" en D2. Sin embargo, el Examinador no puede ignorar que el proceso de la presente invención no se reduce a la mera presencia de pasos de "acoplamiento" y "desacoplamiento" sino con **el proceso reivindicado en su conjunto, el cual provee la solución técnica y le permite a la persona medianamente versada en la materia obtener compuestos de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayores a 2:1**.

Consideramos que una persona medianamente versada en la materia que desea obtener un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1 no tomaría D3

⁵ Se reitera que los enantiómeros no son esteroisómeros (*cis/trans*) (ver nota al pie 3)

como referencia, por cuanto **D3 no revela o sugiere un compuesto de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1.**

D3 además no revela o sugiere modificar el proceso allí descrito con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo de la presente solicitud y esperando alguna ventaja o mejora. Consecuentemente, se considera que la persona medianamente versada en la materia no adaptaría o modificaría el proceso descrito en D3 para obtener un proceso que produce compuestos de fórmula (A), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 22.

Se considera entonces que el documento D3 tampoco resulta una anterioridad relevante capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1.9 Nivel inventivo del proceso reivindicado frente a la combinación de D2 y D3 ó D1 y D3

En la Resolución acá referenciada, el Examinador combina las enseñanzas de D2 y D3 ó de D1 y D3 afirmando que el proceso reivindicado carece de nivel inventivo. A este respecto, también manifestamos nuestro desacuerdo con el Examinador por las siguientes razones:

En primer lugar, no existe una enseñanza inequívoca en D2 y D3 ó en D1 y D3, respectivamente que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas dichos documentos. Como tal, no existe entonces sugerencia o motivación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar estos dos documentos.

En segundo lugar, aunque la persona medianamente versada en la materia combinase los documentos D2 y D3 ó D1 y D3, encontraría las diferencias técnicas entre el proceso reivindicado y los procesos descritos en **cada uno** de dichos documentos, tal como se demuestra en los numerales anteriores y por lo tanto, también encontraría las diferencias técnicas adicionales que surgen de la **combinación** de los procesos de D2 y D3 ó D1 y D3. Estas diferencias combinadas van más allá del conocimiento medio del técnico.

En tercer lugar, una persona medianamente versada en la materia que se enfrenta al problema técnico de la presente solicitud no hubiese combinado los documentos D2 y D3 ó D1 y D3, toda vez que D3 se relaciona con un proceso para producir **mezclas racémicas**, mientras que D2 se relaciona con un proceso para producir compuestos que tienen una **proporción *cis/trans* 1:1** y D1 se relaciona con un proceso **en donde la presencia de un grupo saliente**



en el compuesto inicial es crítica para el paso de acoplamiento con una base purina o pirimidina y en donde la definición de "W" permanece igual durante todo el proceso.

En cuarto lugar, se considera que el campo de artes catalíticas dentro del cual se encuentra el proceso reivindicado en la presente solicitud es conocido por su imprevisibilidad; por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no podría esperar de manera razonable éxito al combinar porciones seleccionadas de los documentos D2 y D3 ó D1 y D3.

En quinto lugar, no existe ninguna enseñanza en la combinación de los documentos D1 o D3 que guíaran a la persona medianamente versada en la materia al proceso de la presente invención. El uso de catalizador tal como se define en el proceso reivindicado, como una solución para el proceso estereoselectivo no se revela en ninguna de estas anterioridades y tampoco los procesos allí revelados permiten obtener un compuesto (A) enantioméricamente enriquecido con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1.

5.2 Reivindicaciones dependientes

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 2 a 21 y 23 a 26 dependen directa o indirectamente de las reivindicaciones 1 y 22, respectivamente, también incluyen las características técnicas definidas en dichas reivindicaciones independientes y las modalidades preferidas, las cuales diferencian aún más el proceso reivindicado frente a las enseñanzas de D1, D2 y D3 ó su combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3].

Por lo tanto, tampoco se considera que para las reivindicaciones dependientes los documentos D1, D2 ó D3 resulten anterioridades válidas capaces de afectar su nivel inventivo.

5.3 Conclusión

En vista de los anteriores argumentos, se considera que el proceso definido en las reivindicaciones 1 a 26 es inventivo frente a cada uno de los documentos D1, D2 y D3 ó combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3]. Para resumir:

- El problema técnico planteado en la presente solicitud provee *inter alia* un proceso estereoselectivo para obtener predominantemente compuestos *cis* de fórmula (A);



- La solución técnica definida en las reivindicaciones 1 a 26, en su conjunto, conlleva a un proceso estereoselectivo que emplea un catalizador específico junto con una amina y resulta en el producto *cis* enriquecido de fórmula (A) con una proporción *cis/trans* mayor a 2:1, utilizando dos pasos específicos de acoplamiento y desprotección;
- La persona medianamente versada en la materia en vista el problema técnico a ser solucionando y habiendo tenido acceso a los documentos D1, D2 y D3 no llegaría a la solución técnica definida en las reivindicaciones 1 a 26

En vista de todo lo anterior, el Examinador apreciará que existen diferencias significativas entre el proceso de la presente invención y cada uno de los documentos D1, D2 y D3, así como en la combinación [D2 y D3] ó [D1 y D3], que no hacen obvio el proceso reivindicado, al ir más allá del conocimiento medio del técnico, constituyendo así el nivel inventivo del proceso reivindicado frente a los documentos citados.

Por lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **66105** del 29 de noviembre de 2010, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"MÉTODO ESTEREOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO"** a favor de **SHIRE CANADA INC.**



VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

SHIRE CANADA INC.

2550 Boul,
Alfred-Nobel Bur 500,
Ville St-Laurent,
Québec H4S 2C9,
Canadá

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

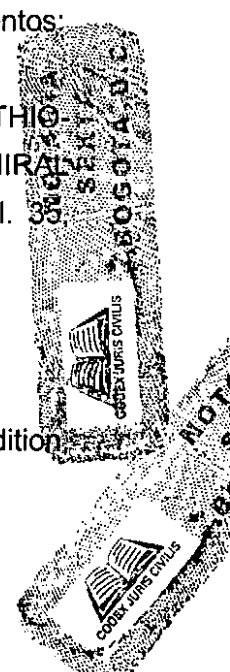
Tal como se indicó anteriormente, se presenta como anexo los siguientes documentos:

9.1 Wang et al. "SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 2',3'-DIDEOXY-3'-OXA-4'-THIO-RIBONUCLEOSIDE ANALOGUES BY TRANSPOSITION OF A LEAVING GROUP ON CHIRAL OXATHIOLANES VIA A REDUCTIVE-OXIDATIVE PROCESS" Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 27, pp. 4739-4742, subrayado

9.2 "Stereochemical Specification" 7.1.2, páginas 1 y 2

9.3 Copia de la página 135 de Streiwieser et al. "Introduction to Organic Chemistry", 4th edition, MacMillan publishing company

9.4 "Stereochemical Specification" 7.1.1, páginas 1 a 3

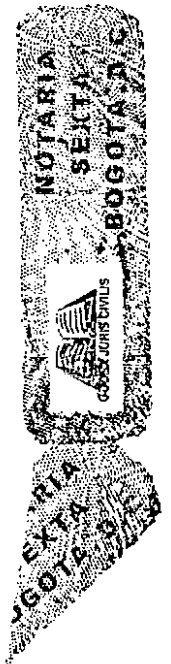


9.5 Kin et al. "DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF THE POTENT ANTIVIRAL AGENT (-)-
2'-DEOXY-3'-THIACYTIDINE AND ITS ENANTIOMER". J. Org. Chem. 1995, 60, 2621-2623

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-14056-847-001-1
COLO-16516-845-001-4
COLO-14056-841-001-7
JMS\JMS\ID-184650\WPC16516
No. M-2010-184650\JMS



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecieron

29 de mayo de 2010

[Firma manuscrita]

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.

30416344
TP

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que es, irradicó(n)
en el presente documento es(son) la(s) cuya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Sobrera
TP #23555-955





Pergamon

Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 27, pp. 4739-4742, 1994

Elsevier Science Ltd

Printed in Great Britain

0040-4039/94 \$7.00+0.00

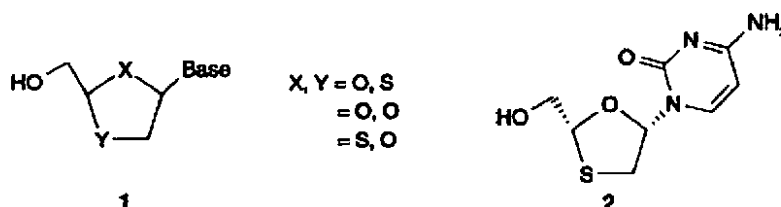
0040-4039(94)00923-6

Synthesis of Optically Active 2',3'-Dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleoside Analogues by Transposition of a Leaving Group on Chiral Oxathiolanes via a Reductive-oxidative Process

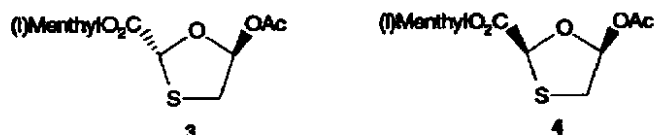
Wei Wang, Haolun Jin* and Tarek S. Mansour
 Biochem Therapeutic Inc., 275 Armand-Frappier Blvd.
 Laval, Quebec, Canada H7V 4A7

Abstract: The synthesis of chiral nucleoside analogues with a unique structural feature is reported. The strategy is based on a reductive-oxidative process to complete the transposition of the leaving group in chiral oxathiolanes with known configuration.

The antiviral nucleoside analogues containing more than one heteroatoms in the sugar ring (1) are a unique class of compounds that were first reported by Belleau et al¹. An outstanding clinical candidate emerged from these compounds is β -L-(-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (2, Lamivudine, 3TCTM)², which is currently undergoing clinical evaluation for anti-HIV^{2a} and HBV activities.^{2b} Interestingly, this compound showed much lower cytotoxicity than its antipode the D-enantiomer although both are almost equipotent against the replication of HIV-1 and -2 *in vitro*. In order to clarify the structure-activity relationships in this class of nucleoside analogues, especially in relation to their absolute configurations, a program was initiated to obtain the compounds represented by 1 in enantiomerically pure form.³ The synthesis of racemates in one particular class of these nucleoside analogues (1, X,Y = S, O; base = natural bases) has been reported from this laboratory and the active analogue BCH-371 (base = adenine) has been resolved into its two enantiomers by chiral HPLC,⁴ but the tentative assignment of absolute configurations was hypothetically based on enantioselectivity of adenosine deaminase towards one enantiomer. Here, we wish to report convergent asymmetric synthesis of cytosine, 5-fluorocytosine and adenine nucleoside analogues in this series of hetero-substituted nucleoside analogues.



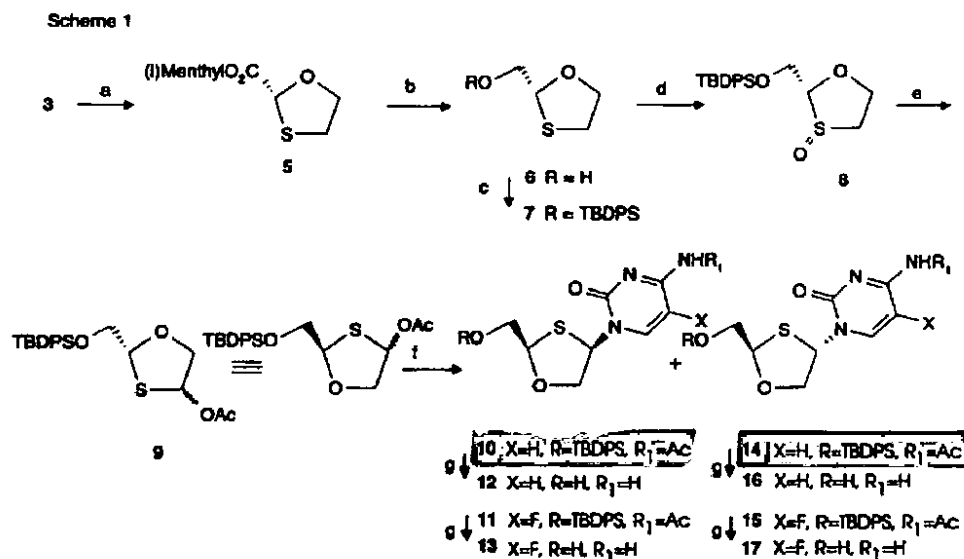
The main challenge in this synthesis was the preparation of the chiral 2,4-disubstituted-1,3-oxathiolane sugar surrogate with a proper leaving group at C-4 for further coupling reactions. During the synthetic studies⁵ of 3TCTM (2), we prepared in good yield the chiral oxathiolanes having an acetoxy group at C-5 (3 and 4). The transposition of the leaving group from C-5 to C-4 on the oxathiolane was clearly an attractive approach in view of the fact that the configurations at C-2 were known and those starting material were accessible in pure form.



There are abundant examples of reductive replacement of an acetoxy group by hydrogen. One such method is the reduction by triethylsilane in the presence of a Lewis acid catalyst.⁶ Indeed, we were delighted

to discover that this transformation could be completed smoothly by treating 3 in neat triethylsilane with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) at room temperature (scheme 1). It is worth mentioning that the use of dichloromethane as solvent for the reduction resulted in appreciable epimerization at C-2. The oxathiolane 5 was further reduced with sodium borohydride in ethanol to alcohol 6.⁷ Protection of hydroxyl group with *t*-butyldiphenylsilyl chloride and imidazole furnished compound 7 in excellent yield.

The oxathiolane 7 was then subjected to oxidation with *m*-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) to yield a diastereomeric mixture of sulfoxides 8 which underwent Pummerer rearrangement readily in acetic anhydride in the presence of tetra-*n*-butylammonium acetate⁴ to afford the desired oxathiolane 9 as a mixture of *cis* and *trans* isomers.

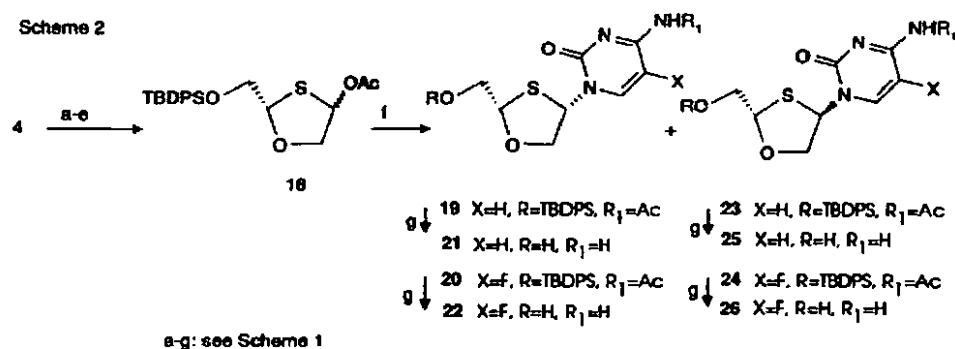


a: Et₃SiH (neat), TMSOTf, 82-86%; b: NaBH₄, EtOH, MeOH, 85-91%; c: TBDPSCl, Im, THF, 90-94%; d: MCPBA, CH₂Cl₂, 89-94%; e: (n-Bu)₄NOAc, Ac₂O, 120°C, 51-61%; f: persilylated N-acetylcytosine or persilylated N-acetyl-5-fluorocytosine, TMSOTf, DCE, reflux, 55-78%; g: TBAF, HOAc, THF, K₂CO₃, MeOH, 81-89%.

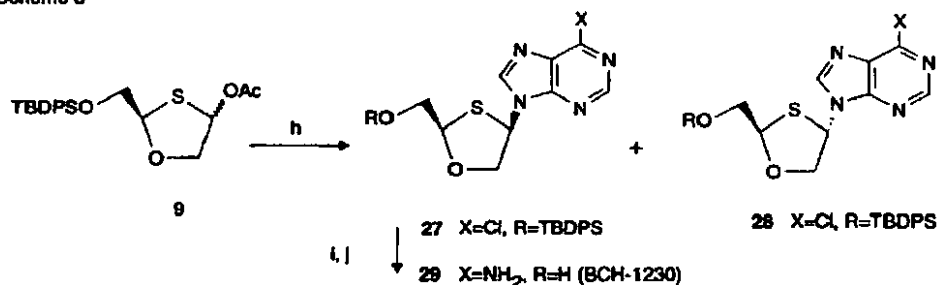
With the acetoxy group properly transposed to C-4, the stage is set for the coupling with nucleobases (scheme 1). Subjection of acetoxy oxathiolane 9 to the brief reaction with silylated N-acetylcytosine in refluxing 1,2-dichloroethane for 30 min. using TMSOTf as a Lewis acid promoter gave the coupling products 10 and 14 in 65% yield and 1:1.5 ratio respectively as indicated by ¹H NMR.⁸ Separation of *cis/trans* mixture by preparative TLC followed by deprotection gave the final products 12 and 16. The preservation of original chirality at C-2 was confirmed by chiral HPLC analysis.⁹ Persilylated N-acetyl-5-fluorocytosine also reacted with acetoxy oxathiolane 9 under the same condition to give a mixture of 11 and 15 (71%, 1:4:1 ratio as indicated by NMR) which was further converted to nucleoside analogues 13 and 17 after separation and deprotection.

The same reaction sequence was performed to transform the chiral oxathiolane 4 to nucleosides 21, 22, 25, 26 (scheme 2).

Scheme 2



Scheme 3



h: silylated 6-chloropurine, TMSOTf, DCE, reflux, 67%; i: TBAF, HOAc, THF, 91%; j: NH₃, MeOH, 81%

This synthetic method has also been applied to determining unequivocally the absolute configuration of chiral 2',3'-dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleoside analogue **29** (BCH-1230), the enantiomer that has been preferably deaminated by adenosine deaminase from the corresponding racemic mixture.⁴ Reaction of acetoxy oxathiolane **9** with silylated 6-chloropurine in the presence of TMSOTf gave a mixture of cis and trans isomer (**27** and **28**) which was subjected to chromatographic separation. The pure cis compound **27** was desilylated followed by heating with saturated ethanolic ammonia in a sealed vessel to give the adenosine analogue **29**. The correlation of the specific optical rotation between the synthetic product **29** and the sample separated by chiral HPLC further confirmed the C2 R configuration of BCH-1230 which contains the "natural" D-sugar prototype and has been preferably deaminated by the the adenosine deaminase during the enzyme catalyzed reaction.

In summary, we report the first synthesis of optically active 2',3'-dideoxy-3'-oxa-4'-thio-ribonucleosides starting from sugar precursors with known absolute configuration by transposition of a leaving group via a reductive-oxidative process without serious epimerization. We believe that this synthetic method provides an accessibility to this class of nucleoside analogues in chiral forms for biological evaluation.¹⁰

Acknowledgement:

We thank Dr. H. L. Allan Tse for the helpful discussion and suggestion, and are indebted to the Glaxo Group Research Ltd., U.K. for providing us with the chiral compounds **3** and **4** and HPLC group of Biochem for chiral HPLC analysis. Drs. John W. Gillard and Gervais Dionne are acknowledged for their encouragement.

Reference and footnotes:

- 1.a) Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; and Kraus, J.-L.; *Abstracts of Papers, Fifth International Conference on AIDS, Montreal, Canada, 1989*, Abstract No. T.C.01. p.515; b) Mansour, T. S.; Belleau, B.; Bednarski, K.; Breining, T.; Brown, W. L.; Cimpoia, A.; DiMarco, M.; Dixit, D. M.; Evans, C. A.; Jin, J.; Kraus, J.L.; Lafleur, D.; Lee, N.; Nguyen-Ba, N.; Siddiqui, M. A.; Tse, H. L. A.; Zacharie, B. Heteroatom substituted 2',3'-dideoxynucleoside analogues as anti-infective agent; Bentley, P. H. and Ponsfond, R. eds. Royal Society of Chemistry, Cambridge, Great Britain, :336-347, 1993.
2. For first report on 3TCTM and anti-HIV activities see a) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Mutton, I. M.; Pearson, B. A.; Storer, R.; Cameron, J. M.; and Penn, C. R. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1992, 36, 733. For anti-HBV activities see b) Doong, S.-L.; Tsai, C.-H.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; and Cheng, Y.-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 88, 8495.
3. For the synthesis and antiviral activities of active dioxolane nucleoside analogues see a) Belleau, B.; Evans, C. A.; Tse, H. L. A.; Jin, H.; Dixit, D. M.; and Mansour, T. S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6949. b) Siddiqui, M. A.; Brown, W. L.; Nguyen-Ba, N.; Dixit, D. M.; Mansour, T. S.; Hooker, E.; Viner, K. C.; Cameron, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 1554; c) Kim, H. O.; Schinazi, R. F.; Nampalli, S.; Shanmuganathan, K.; Cannon, D. L.; Alves, A. J.; Jeong, L. S.; Beach, J.W.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 30
4. Belleau, B.; Brasili, L.; Chan, L.; DiMarco, M. P.; Zacharie, B.; Nguyen-Ba, N.; Jenkinson, H. J.; Coates, J. A. V.; and Cameron, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 1723.
5. Mansour, T. S.; Tse, H. L. A.; Jin, H.; Siddiqui, M. A. Patent application. U.S. 07-703,379
6. Bennek, J. A.; and Gray, G. R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 892 and the references cited therein.
7. The ^1H NMR of Mosher's ester of compound 6 indicated the existance of about 5-6% 2S enantiomer which was consistant with both the extent of epimerization caused in the reduction of 3 and the chiral HPLC analysis of final product (see note 9). This suggests that step (a) of Scheme 1 was the only step responsible for this partial racemization.
8. The coupling reaction was very sluggish at room temperature. For silicon Lewis acid catalysed glycosylation see: Vorbruggen, H.; Krolikewicz, K.; and Bennua, B. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1234; For the racemization caused by Ti (IV) and Sn (IV) Lewis acids promoted glycosylation see Jin, H.; Tse, H. L. A.; Evans, C. A.; Mansour, T. S.; Beels, C. M.; Ravenscroft, P.; Humber, D. C.; Jones, M. F.; Payne, J. J. and Ransay, M. V. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4, 211 and the references cited.
9. All the final products showed the same spectral data as those of racemate (see reference 4). Some selected chiral HPLC analysis (CYCLOBOND 1 RSP column) and specific optical rotation: 16: 89% e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +190.2^\circ$ (c 0.62, MeOH); 25: 93% e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -195.4^\circ$ (c 0.79, MeOH); 21: 81% e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -86.5^\circ$ (c 0.57, MeOH), the sample for specific rotation was obtained by chiral HPLC separation (100% by HPLC); the partial racemization at C2 center was caused during reduction (scheme 2, step a) by using CH_2Cl_2 as a co-solvent. 22: 89% e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +75.7^\circ$ (c 0.56, MeOH); 29: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -49.6^\circ$ (c 0.25, MeOH) [lit.⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -51.3^\circ$ (c 1.0, MeOH)].
10. The preliminary results of anti-HIV tests indicated that analogues 12, 13, 21, 22 showed activities and the detail will be published in due course.

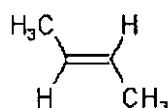
(Received in USA 10 March 1994; revised 3 May 1994; accepted 6 May 1994)

Stereochemical Specification

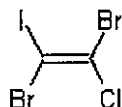
R-7.1.2 The E/Z Convention

In names of compounds, steric relationships around one or more double bonds can be designated by the stereodescriptors *Z* and/or *E*, assigned as follows. The sequence-rule-preferred atom or group (see R-7.2.1) attached to one of a doubly bonded pair of atoms is compared with the sequence-rule-preferred atom or group attached to the other of that doubly bonded pair of atoms; if the selected atoms are on the same side of the reference plane (see R-7.1.1) the italic capital letter *Z* is used as the stereodescriptor; if the selected atoms are on opposite sides, the italic capital letter *E* is used as the stereodescriptor. These stereodescriptors, placed in parentheses followed by a hyphen, normally precede the whole name; if the molecule contains several double bonds, then each stereodescriptor is immediately preceded by the lower or less primed locant of the relevant double bond.

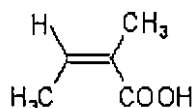
Examples to R-7.1.2



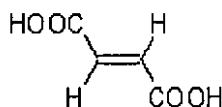
(*E*)-But-2-ene



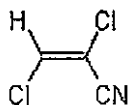
(*Z*)-1,2-Dibromo-1-chloro-2-iodoethene
(By the sequence rule, Br is preferred to Cl, but I to Br).



(*Z*)-2-Methylbut-2-enoic acid



(*E*)-But-2-enedioic acid
Fumaric acid (the stereochemistry is implied in this trivial name)



(*E*)-2,3-Dichloroacrylonitrile

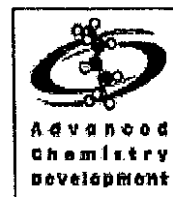
This Systematic Name
Was Generated in
1.2 Seconds—
and It's Correct

methyl (11 β ,12 α ,15 β)-15-
(((2*Z*)-3-(((2,6-dideoxy-3-C-
methyl-3-O-methyl- β -L-
ribo-hexopyranosyl)oxy)methyl)-
-4-methylpent-2-en-1-yl)oxy)-
-3,11,12-trihydroxy-2,16-dioxo-
13,20-epoxypicras-3-en-21-oate

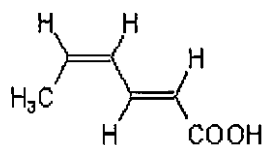
Click to inquire about
your own copy.

ACD/Name

The Standard for
Nomenclature Software
Worldwide



ACD/Labs



(2E,4Z)-Hexa-2,4-dienoic acid

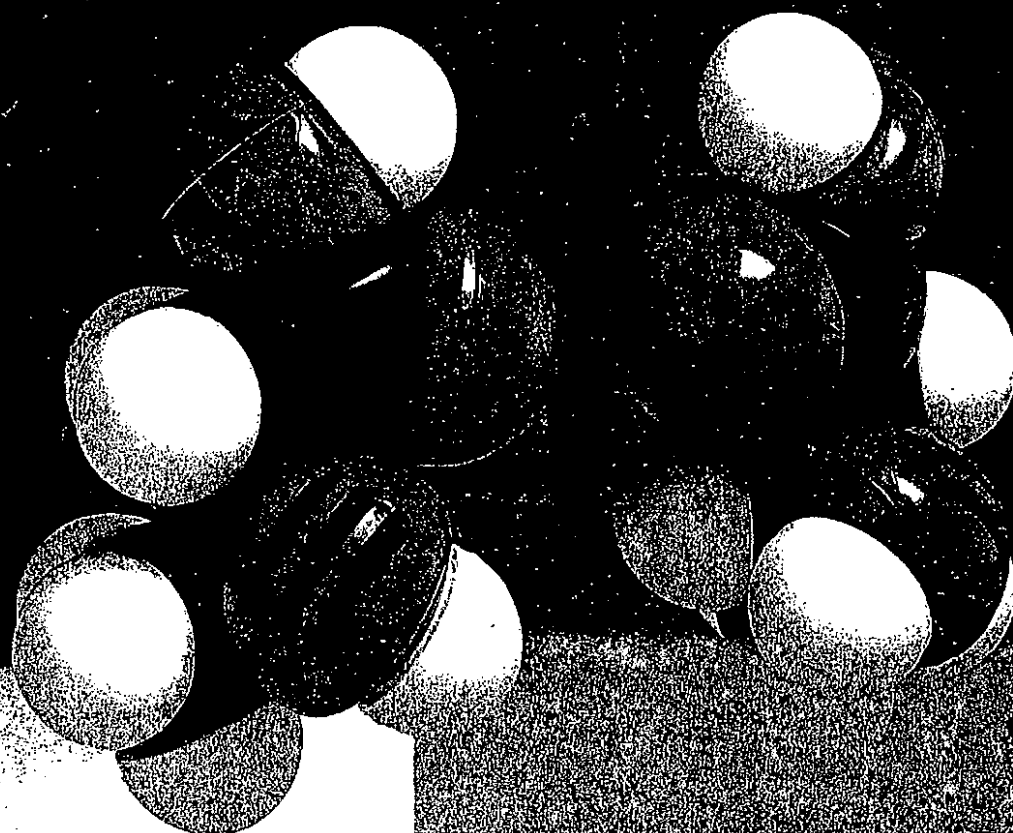


This HTML reproduction is as close as possible to the published version [see IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC]. If you need to cite these rules please quote this reference as their source.

Published with permission of the IUPAC by Advanced Chemistry Development, Inc., www.acdlabs.com, +1(416)368-3435 tel, +1(416)368-5596 fax. For comments or suggestions please contact webmaster@acdlabs.com

INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY

FOURTH EDITION



Andrew Streitwieser
Clayton H. Heathcock
Edward M. Kosower

Editor: Paul F. Corey
Production Supervisor: Elisabeth H. Belfer
Production Manager: Pamela Kennedy Oborski
Text and Cover Designer: Sheree L. Goodman
Cover photograph: © Richard Megna/Fundamental Photographs
Photo Researcher: Chris Migdol

This book was set in Times Roman and Goudy Old Style by York
Graphic Services, Inc., printed and bound by Von Hoffmann Press.
The cover was printed by Von Hoffmann Press.

Copyright © 1992 by Macmillan Publishing Company, a division of Macmillan, Inc.

Printed in the United States of America

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or
by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any in-
formation storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher.

Earlier editions, copyright © 1985, 1976, and 1981 by Macmillan Publishing Company.
Selected illustrations have been reprinted from *Orbital and Electron Density Diagrams: An
Application of Computer Graphics*, by Andrew Streitwieser, Jr., and Peter H. Owens,
copyright © 1973 by Macmillan Publishing Company.

Macmillan Publishing Company
866 Third Avenue, New York, New York, 10022

Macmillan Publishing Company is part of the Maxwell
Communication Group of Companies.

Maxwell Macmillan Canada, Inc.
1200 Eglinton Avenue East
Suite 200
Don Mills, Ontario M3C 3N1

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Streitwieser, Andrew (date)

Introduction to organic chemistry.—4th ed. / Andrew
Streitwieser, Clayton H. Heathcock, Edward M. Kosower.

p. cm.

Includes index.

ISBN 0-02-418170-6

1. Chemistry, Organic. I. Heathcock, Clayton H. II. Kosower,
Edward M. III. Title.

QD251.2.S76 1992

547—dc20

91-33039

CIP

Printing: 1 2 3 4 5 6 7 8 Year: 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1

equal amounts of two pure enantiomers. Racemization may also result from chemical interconversion; we shall see many examples of this in future chapters. We have already encountered one racemization process in Section 7.1, the interconversion of the two enantiomeric gauche forms of butane by rotation about the central carbon-carbon bond.

Highlight 7.3

A racemic mixture is formed by physically mixing equal amounts of two enantiomers or by a physical or chemical process that equilibrates the two.

7.5 Compounds Containing More Than One Stereocenter: Diastereomers

If a molecule has more than one stereocenter, the number of possible stereoisomers is correspondingly larger. Consider 2-chloro-3-iodobutane as an example. There are four isomers, which are depicted in Figure 7.9. Of the four stereoisomeric 2-chloro-3-iodobutanes, two pairs bear an enantiomeric relationship to one another. The $2R,3R$ and $2S,3S$ compounds are one enantiomeric pair, and the $2R,3S$ and $2S,3R$ compounds are another enantiomeric pair. As with the other enantiomeric pairs previously discussed, the $2R,3R$ and $2S,3S$ compounds have identical boiling points, melting points, densities, solubilities, and spectra. They cause the plane of polarized light to rotate to the same degree but in opposite directions; one is dextrorotatory, and the other is levorotatory. A similar correspondence in physical properties is observed for the $2R,3S$ and $2S,3R$ compounds.

Compounds that are stereoisomers of one another, but are not enantiomers, are called **diastereomers** and are said to have a **diastereomeric** relationship. The stereoisomeric relationships for a compound having two unlike stereocenters are summarized in schematic form in Figure 7.10.

In general, the maximum number of possible stereoisomers for a compound having n stereocenters is given by 2^n . Thus, for a compound with one stereocenter, there are $2^1 = 2$ stereoisomers. For a compound with two stereocenters, there can be as many as $2^2 = 4$ stereoisomers. In some cases, there are fewer than the maximum number of possible

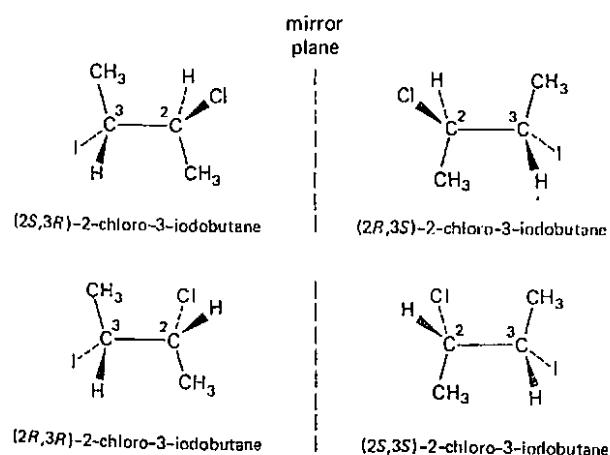


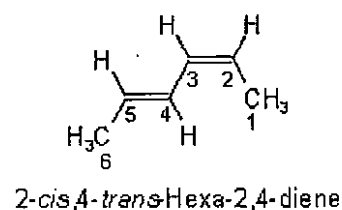
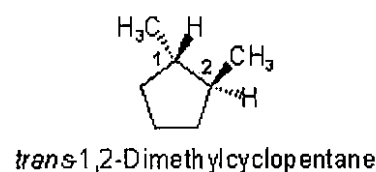
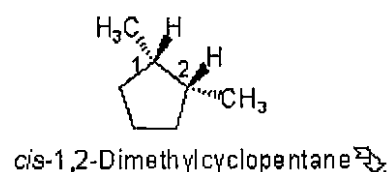
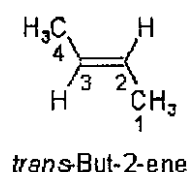
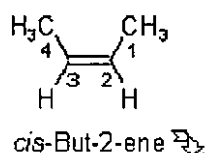
FIGURE 7.9 Stereoisomers of 2-chloro-3-iodobutane.

Stereochemical Specification

R-7.1.1 *cis* and *trans* Isomers

Atoms or groups are called *cis* or *trans* to one another when they project respectively on the same or on opposite sides of a reference plane identifiable as common among stereoisomers. The compounds in which such relations occur are termed *cis/trans*-isomers. For doubly bonded atoms, the reference plane contains these atoms and is perpendicular to the plane containing the doubly bonded atoms and the atoms directly attached to them. For cyclic compounds, the reference plane is that in which the ring skeleton lies or to which it approximates. When alternative numberings of a ring or ring system are possible, that numbering is chosen which gives a *cis* attachment at the first point of difference.

Examples to R-7.1.1



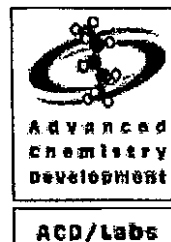
This Systematic Name
Was Generated in
1.2 Seconds—
and It's Correct

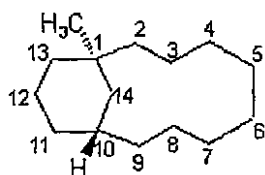
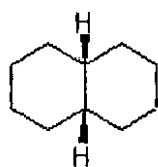
methyl (11β,12α,15β)-15-
{[(2Z)-3-[(2,6-dideoxy-3-C-
methyl-3-O-methyl-β-L-
ribo-hexopyranosyl)oxy]methyl]-
-4-methylpent-2-enyl)oxy}
-3,11,12-trihydroxy-2,16-dioxo-
13,20-epoxypicras-3-en-21-oate

Click to inquire about
your own copy.

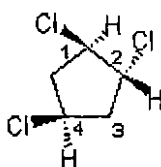
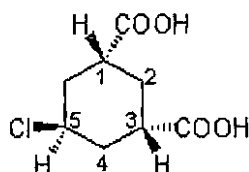
ACD/Name

The Standard for
Nomenclature Software
Worldwide



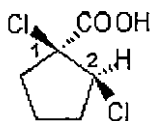
1-methyl-*trans*-bicyclo[8.3.1]tetradecane*cis*-Decahydronaphthalene

When one substituent and one hydrogen atom are attached at each of more than two positions of a monocycle, the steric relations of the substituents are expressed by adding *r* (for reference substituent) followed by a hyphen and the locant of another substituent, thus expressing its relationship to the reference substituent.

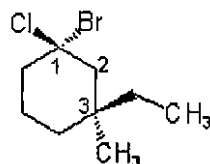
Examples to R-7.1.1*r*-1,*t*-2,*c*-4-Trichlorocyclopentane*t*-5-Chlorocyclohexane-*r*-1,*c*-3-dicarboxylic acid

When two different substituents are attached at the same position of a monocycle, then the lowest-numbered substituent named as a suffix is selected as reference group. If none of the substituents is named as a suffix, then that substituent of the pair of substituents having the lowest number, and which is preferred by the sequence rule (see [R-7.2.1](#)), is chosen as the reference group. The relationship of the sequence-rule-preferred substituent at geminally substituted positions, relative to the reference group, is cited as *c*- or *t*-, as appropriate.

Examples to R-7.1.1



1,2-Dichlorocyclopentane-*r*-1-carboxylic acid



r-1-Bromo-1-chloro-*t*-3-ethyl-3-methylcyclohexane

Next:

Convention



This HTML reproduction is as close as possible to the published version [see IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC]. If you need to cite these rules please quote this reference as their source.

Published with permission of the IUPAC by Advanced Chemistry Development, Inc., www.acdlabs.com, +1(416)368-3435 tel, +1(416)368-5596 fax. For comments or suggestions please contact webmaster@acdlabs.com

Diastereoselective Synthesis of the Potent Antiviral Agent (-)-2'-Deoxy-3'-thiacytidine and Its Enantiomer

Haolun Jin, M. Arshad Siddiqui, Colleen A. Evans,
H. L. Allan Tse,* and Tarek S. Mansour

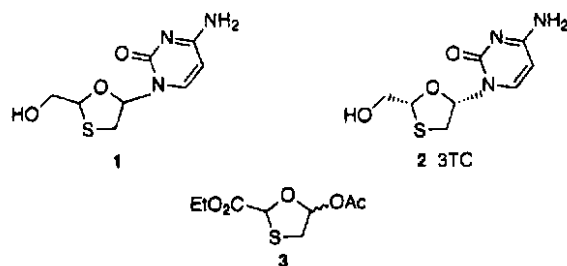
BioChem Therapeutic, Inc., 275 Armand-Frappier Blvd.
Laval, Quebec, H7V 4A7 Canada

Michael D. Goodyear, Paul Ravenscroft, and
Christopher D. Beels

Glaxo Research and Development Ltd.,
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, U.K.

Received August 24, 1994 (Revised Manuscript Received
February 6, 1995)

The discovery of the potent anti-human immunodeficiency virus (HIV) properties of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) has stimulated intensive efforts in the field of nucleosides and eventually led to the development of other anti-HIV nucleoside therapeutic agents such as 2',3'-dideoxycytidine (ddC), 2',3'-dideoxyinosine (ddI), and the recently approved drug 3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T). Sometime ago, Soudeyns *et al.* disclosed a structurally novel potent anti-HIV dideoxy nucleoside analog BCH-189¹ (**1**) in which the methylene group at the 3'-position of the ribose ring is replaced by a sulfur atom. Subsequent extensive studies demonstrated that one enantiomer of BCH-189, namely (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC, lamivudine, **2**), is highly selective in vitro against HIV-1, HIV-2, and hepatitis B virus (HBV).^{2,3} Currently, this compound is in the advanced stages of clinical evaluation for the treatment of both diseases. Recent clinical trials also demonstrated that 3TC in combination with AZT has a significant effect in controlling the progression of AIDS in patients.⁴ Moreover, a concurrent trial of compound **2** on HBV patients showed nearly complete suppression of viral replication.⁵ Critical clinical evaluation of the therapeutic potential of **2** requires that a large amount of material be readily accessible which translates into efficient synthetic protocols for its preparation.



In an earlier report, Choi *et al.*⁶ have described a highly β -selective N-glycosylation procedure which was applied efficiently to the synthesis of BCH-189. This procedure

was based on in situ complexation of an oxathiolane sugar moiety with stannic chloride. Subsequent independent attempts by Beach *et al.*⁷ and Humber *et al.*⁸ to synthesize **2** by exploiting this method led to some unexpected results. Indeed, the key glycosylation step of enantiomerically pure oxathiolane sugar moieties proceeded highly stereoselectively. Nevertheless, the major nucleoside product obtained was found to be optically inactive. Interestingly, replacement of stannic chloride with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf)^{7,9} or iodotrimethylsilane (TMSI)⁸ as the Lewis acid promotor afforded a mixture of the cis and trans nucleosides which were optically active. Recently a number of enzymatic processes have been developed to generate 3TC from BCH-189. For example, cytidine deaminase derived from *E. coli* was found to selectively deaminate the (+) enantiomer of **1** to the corresponding uracil nucleoside which was readily separated from **2**.¹⁰ 5'-Nucleotidase isolated from *Crotalus atrox* venom was utilized for the hydrolysis of the 5'-monophosphate derivative of **1**.^{10,11} Furthermore, enantioselective hydrolysis of the 5'-butyrate ester of **1** using lipases has also been reported.¹² In this paper, we wish to report a practical and efficient synthesis of the clinically important nucleoside 3TC (**2**) based on a novel diastereoselective N-glycosylation reaction.

At the planning stage of our synthesis, we recognized that there were two major obstacles that one has to surmount: (1) efficient preparation of the chiral oxathiolane sugar moiety and (2) a stereoselective N-glycosylation process that is compatible with enantiomerically pure substrate. Initially, we focused our effort on developing diastereoselective routes for the preparation of BCH-189 that do not require the use of metal salts. It was then discovered that coupling of an isomeric mixture (trans: cis ~2:1) of the oxathiolane **3** with persilylated cytosine using TMSI as the promotor proceeded stereoselectively to give the cis nucleoside (>15:1 cis:trans). Fractional recrystallization of the crude product mixture provided the major product which was converted to BCH-189 in excellent overall yield by a simple hydride reduction. To investigate the feasibility of adopting this route to synthesize compound **2**, enantiomerically pure oxathi-

(3) (a) Doong, S.-L.; Tsai, C.-H.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; Cheng, Y.-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991, 88, 8495-8499. (b) Chang, C.-N.; Doong, S.-L.; Zhou, J. H.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Chu, C. K.; Tsai, C.-H.; Cheng, Y.-C. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 13938-13942.

(4) Katlama, C. Presented at the 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland, Nov 1994.

(5) Dienstag, J. L. Presented at the 2nd Annual Antivirals: Genetic Approaches and Clinical Developments, Washington, D.C., Nov 1994.

(6) (a) Choi, W.-B.; Wilson, L. J.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9377-9379. (b) Choi, W.-B.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F.; Painter, G. R.; Davis, M.; St. Clair, M.; Furman, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 693-696.

(7) Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Alves, A. J.; Pohl, D.; Kim, H. O.; Chang, C.-N.; Doong, S.-L.; Schinazi, R. F.; Cheng, Y.-L.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2217-2219.

(8) Humber, D. C.; Jones, M. F.; Payne, J. J.; Ramsay, M. V. J.; Zacharie, B.; Jin, H.; Siddiqui, M. A.; Evans, C. A.; Tse, H. L. A.; Mansour, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, 32, 4625-4628.

(9) Vorbruggen, H.; Krolakiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1234-1242.

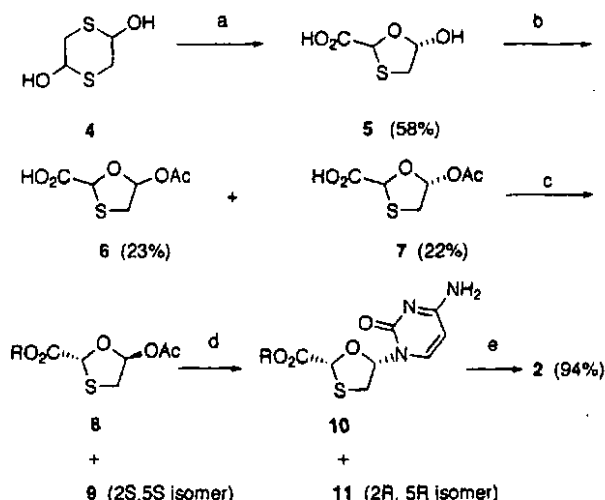
(10) Determination of the absolute configuration of 3TC acquired by enzymatic resolution has been reported previously, see: Storer, R. R.; Clemens, I. R.; Lamont, B.; Noble, S. A.; Williamsom, C.; Belleau, B. *Nucleosides Nucleotides* 1993, 12, 225-236.

(11) The stereochemistries of compounds **2** and **8** were confirmed by a single crystal X-ray crystallography study performed by the structural chemistry group at Glaxo Group Research, U.K. The data on **2** has been reported in ref 10.

(12) Hoong, L. K.; Strange, L. E.; Liotta, D. C.; Koszalka, G. W.; Burns, C. L.; Schinazi, R. F. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5563-5565.

(1) Soudeyns, H.; Yao, X.-J.; Gao, Q.; Belleau, B.; Kraus, J.-L.; Nguyen-Ba, N.; Spira, B.; Wainberg, M. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1388-1390.

(2) For the antiviral properties of the enantiomers of BCH-189 (obtained by chiral HPLC separation) see: (a) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Mutton, I. M.; Pearson, B. A.; Storer, R.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 202-205. (b) Coates, J. A. V.; Cammack, N.; Jenkinson, H. J.; Jowett, A. J.; Jowett, M. I.; Pearson, B. A.; Penn, C. R.; Rouse, P. L.; Viner, K. C.; Cameron, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 733-739.

Scheme 1^a

^a R = (-)-L-menthyl: (a) glyoxylic acid hydrate, *t*-BuOMe, reflux; (b) (i) Ac₂O, MeSO₃H; (ii) recrystallization; (c) (i) (-)-L-menthol, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; (ii) recrystallization; (d) (TBDMS)₂-cytosine, TMSI, CH₂Cl₂; (e) LiAlH₄, THF.

olane sugar was required. It was decided that the most straightforward way of generating the optically pure glycosyl donor would be by chemical resolution. After substantial experimentation, a short synthetic sequence was developed for the preparation of the key intermediate 8 (Scheme 1).

Reaction of glyoxylic acid monohydrate and 4 in refluxing *tert*-butyl methyl ether under azeotropic condition gave the trans hydroxy acid 5 in 58% yield. Treatment of 5 with acetic anhydride in the presence of a catalytic amount of methanesulfonic acid provided a 1:2 mixture (¹H NMR) of the *cis*- (6) and *trans*-acetoxy acid (7) (combined yield 83%). The *trans* isomer 7 was isolated as white crystals from this mixture by fractional recrystallization from benzene (22% based on a single isomer). After extensive effort, we found that resolution of compound 7 could be achieved readily *via* its menthyl ester derivatives. Reaction of compound 7 with *L*-menthol afforded a 1:1 diastereomeric mixture of the corresponding esters 8 and 9 in quantitative yield. Spectroscopic and chiral HPLC analyses¹³ confirmed the absence of any *cis* isomer. Low temperature (-78 °C) recrystallization of this mixture from petroleum ether (40–60 °C) containing a minimum amount of diethyl ether provided compound 8 (46% based on one enantiomer). The absolute configuration of 8 [(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*R*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate] was unequivocally established by single crystal X-ray crystallography.¹¹ With this compound available, the initial objective of preparing a chiral oxathiolane sugar suitable for the synthesis was accomplished and the stage was set for the crucial glycosylation step. Subjection of the acetoxy ester 8 to reaction with persilylated cytosine in dichloromethane in the presence of TMSI (1.1 equiv) afforded the expected *cis* and *trans* nucleosides in 75% yield. Analysis of the coupling products revealed that it was a 23:1 mixture of the *cis* (10) and *trans* (11) isomers. More importantly, it was evident from the ¹H NMR

spectrum that the nucleosides formed were enantiomerically pure. The desired product 10 was readily obtained in pure form by recrystallization of this mixture from EtOAc/hexanes containing a small amount of MeOH. Finally, reduction of compound 10 with LiAlH₄ in THF provided 3TC (>98% ee based on chiral HPLC).^{2a,10} The physical data derived from this material were in total agreement with those reported previously.^{8,10} Additionally, we have also synthesized the (+) enantiomer of BCH-189 in an identical manner from (1*S*,2*R*,5*S*)-menthyl 5(*S*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*S*)-carboxylate which was obtained by resolving acetoxy acid 7 with *D*-menthol.

There are a few interesting features of this synthesis that we would like to point out. The high stereoselectivity of the N-glycosylation reaction involving 3 or 8 was observed only when TMSI was used as the promoter. Utilization of traditional metal containing Lewis acids such as SnCl₄ or TiCl₄ did not give any nucleoside products. Interestingly, TMSI-mediated coupling of a chiral oxathiolane sugar possessing a protected hydroxymethyl substituent at the 2-position with persilylated cytosine was nonstereoselective.^{7,8} Thus, it appears that the carbonyl moiety at the C-2 position is playing an important role in effecting the observed stereoselectivity. Since we have synthesized BCH-189 by employing the same reaction sequence depicted in Scheme 1 using an isomeric mixtures (*trans*:*cis* ~ 2:1) of the oxathiolane 3 with high stereoselectivity (*cis*:*trans* > 15:1), it would seem that the geometric configuration at the anomeric center of 3 is unimportant in determining the stereochemical outcome of the glycosylation. At this point, we do not have sufficient data to determine whether the glycosylation occurred *via* the intermediacy of an oxonium ion or an anomeric iodide species.

In conclusion, we have presented the first diastereoselective synthesis of the clinically important compound 3TC and its (+) enantiomer based on a novel stereoselective N-glycosylation reaction using inexpensive starting materials and without recourse to tedious chromatographic separation of isomers. Although 3TC has been produced by enzymatic resolution of BCH-189^{9,10,12} which was prepared stereoselectively, the overall efficiency is low as compared to our synthetic sequence. Moreover, our approach to the potent antiviral agent (+) BCH-189² is much more efficient as compared to those previously reported which utilized naturally occurring sugars as starting materials.^{14,15} Currently, studies on this mechanistically intriguing glycosylation process regarding its scope and limitations, as well as its mechanistic aspects, are being conducted. We are particularly interested in the possibility of applying this synthetic approach to the preparation of furanose-derived 2',3'-dideoxy nucleosides. The results of these investigations will be reported in due course.

Experimental Section

General Methods. All reagents were of commercial quality (Aldrich). Compound 4 was purchased from Wacker-Chemie GMBH FRG. Both *L*- and *D*-menthol were bought from Lancaster. Solvents used in reactions were dried and distilled before use according to standard procedures. Solvents used in extractions and recrystallizations were of reagent grade and used as received. The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded using a

(13) An HPLC method for the determination of the isomeric purity of this compound has been established: Siddiqui, M. A.; Jin, H.; Evans, C. A.; DiMarco, M. P.; Tse, H. L. A.; Mansour, T. S. *Chirality* 1994, 6, 156.

(14) Chu, C. K.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Choi, B. G.; Comer, F. I.; Alves, A. J.; Schinazi, R. F.; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6503–6505.

(15) Jeong, L. S.; Alves, A. J.; Carrigan, S. W.; Kim, H. O.; Beach, J. W.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 395.

Varian Gemini 300 spectrometer. The melting points were determined on a Buchi SMP-20 apparatus and were uncorrected. The optical rotation readings were obtained on a Autopol III automatic polarimeter made by Rudolph Research. Chiral HPLC analyses were performed on Pirkle β -Gem I (4.6×250 mm) and Cyclobond I Ac (4.6×250 mm) columns.

trans-5-Hydroxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (5). A suspension of dithiane-1,4-diol (4, 82.70 g, 0.54 mol) and glyoxylic acid monohydrate (100.0 g, 1.09 mol) in *tert*-butyl methyl ether (1.1 L) was stirred under a blanket of nitrogen and heated to reflux under Dean-Stark conditions. The reflux was continued for 8 h during which time 15.3 mL (0.85 mol) of water was collected. The slightly turbid mixture was filtered, and the solvent was distilled at atmospheric pressure until a volume of 600 mL remained. Cyclohexane (340 mL) was added, and the solution was cooled to 5 °C, seeded, and allowed to stir and crystallize. The suspension was stirred at 0–5 °C for 2 h. The product was isolated by filtration, washed with 100 mL of *tert*-butyl methyl ether–cyclohexane (2:1), and dried overnight *in vacuo* at room temperature (94.44 g): mp 94–95 °C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.85 (d of d, 1H, $J = 2.4, 10.5$ Hz), 3.13 (d of d, 1H, $J = 4.3, 10.5$ Hz), 5.47 (s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz). Anal. Calcd for $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 32.00; H, 4.02; S, 21.36. Found: C, 32.15; H, 4.06; S, 21.50.

cis-5-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (6) and trans-5-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic Acid (7). One drop of concentrated H_2SO_4 was added to a stirred solution of *trans*-5-hydroxy-oxathiolane-2-carboxylic acid (5, 7.0 g, 46.7 mmol) in glacial acetic acid (40 mL) and acetic anhydride (15 mL, 15.9 mmol) at ambient temperature. The resultant clear solution was stirred for 1 h and then poured onto crushed ice and brine (20 mL). This mixture was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL), and the combined extract was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give 8.5 g (95%) of a light yellow syrup which consisted of compound 6 and 7 in a 1:2 ratio. This mixture was dissolved in benzene (20 mL) and was left standing overnight during which time white crystals were formed that were collected by filtration and dried *in vacuo* to give 2 g (22%) of *trans*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (7): mp 111–112 °C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.32 (d of d, 1H, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 5.65 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ 20.91, 36.51, 78.86, 99.15, 169.36, 170.04. Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6\text{SH}_2\text{O}$: C, 33.97; H, 5.70. Found: C, 33.91; H, 5.69.

The mother liquor was concentrated under reduced pressure and then was redissolved in ether (20 mL). This solution was left standing at room temperature overnight, and the *cis*-acid 6 slowly crystallized out and was collected by filtration and dried *in vacuo* to afford *cis*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (6) (2.1 g, 23%): mp 111–112 °C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.96 (s, 3H), 3.25–3.33 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ 21.00, 37.16, 79.57, 98.58, 169.36, 170.69. Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 33.97; H, 5.70. Found: C, 33.93; H, 5.64.

(1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl 5(*R*)-Acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate (8). A solution of dicyclohexylcarbodiimide (1.362 g, 6.6 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added to a 50 mL round bottom flask containing a solution of *trans*-5-acetoxy-1,3-oxathiolane-2-carboxylic acid (7, 1.16 g, 6.04 mmol), (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthol (1.038 g, 6.60 mmol), and 4-(dimethylamino)-pyridine (75 mg, 0.62 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C. The resulting white slurry was stirred at room temperature for 3 h at which time methanol (0.2 mL) and glacial acetic acid (0.2 mL) were added. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was diluted with hexanes (25 mL), filtered through Celite, and concentrated. The crude product thus obtained was redissolved in hexanes (25 mL), filtered through Celite, and concentrated to provide 1.98 g (100%) of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*R*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate and (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*S*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*S*)-carboxylate. This mixture of diastereoisomers was dissolved in petroleum ether (40–60 °C) containing a minimum amount of diethyl ether and was cooled in a dry ice–acetone bath. A white solid precipitate was

formed which was collected (620 mg) immediately by suction filtration. This material was recrystallized again under the same conditions to yield 450 mg of compound 8 as a crystalline white solid: mp 105–106 °C; $[\alpha]_D^{25} -60^\circ$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 0.91 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.92 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.86–2.06 (m, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.16 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.44 (d of d, 1H, $J = 4.0, 12.0$ Hz), 4.74 (d of t, 1H, $J = 5.0, 12.0$ Hz), 5.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 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. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$: C, 58.16; H, 7.93; S, 9.70. Found: C, 57.85; H, 8.08; S, 9.49.

(1*R*,2*S*,5*R*)-Menthyl 5(*S*)-Cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate (10). *tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.1 mL, 4.79 mmol) was added to a suspension of cytosine (0.27 g, 2.6 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) containing 2,4,6-collidine (0.65 mL, 4.92 mmol) at room temperature. The resultant mixture was stirred for 15 min, and a clear solution was produced. A solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*R*)-acetoxy-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate (8, 0.66 g, 1.99 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) was added to the mixture, and stirring was continued for 5 min. Iodotrimethylsilane (0.31 mL, 2.18 mmol) was introduced dropwise, and a white precipitate was produced when the addition was completed. The reaction mixture was allowed to stir for 18 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL). The organic layer was separated and washed with brine (2×10 mL). The solvent was removed *in vacuo* to give a viscous oil which was suspended in diethyl ether (30 mL). To this suspension was added a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL) with vigorous stirring. A white precipitate appeared, and the resultant suspension was diluted with hexanes (10 mL). The precipitate was collected by filtration to give 0.57 g (75%) of a white solid. The ^1H NMR spectrum of this material indicated that it was a mixture of the *cis*- and *trans*-diastereoisomers of the expected nucleoside in a 23:1 ratio. To obtain compound 10, this mixture was recrystallized from EtOAc–hexanes and a small amount of MeOH: $[\alpha]_D^{25} -144^\circ$ (c 1.02, CHCl_3); mp 219 °C dec; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.76 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.85–0.94 (m, 6H), 1.02–1.10 (m, 2H), 1.42–2.06 (m, 7H), 3.14 (d of d, 1H, $J = 6.6, 12.1$ Hz), 3.54 (d of d, 1H, $J = 4.7, 12.1$ Hz), 4.72–4.78 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.99 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.43 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C (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. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 56.67; H, 7.13; N, 11.01; S, 8.41. Found: C, 56.84; H, 7.24; N, 11.22; S, 8.70.

2(*R*)-(Hydroxymethyl)-5(*S*)-cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane (2, 3TC). A solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl 5(*S*)-cytosin-1'-yl-1,3-oxathiolane-2(*R*)-carboxylate (10, 67 mg, 0.18 mmol) in THF (1 mL) was slowly added to a stirred suspension of lithium aluminum hydride (19 mg, 0.5 mmol) in THF (2 mL) at ambient temperature under an argon atmosphere. Stirring was continued for 30 min. The reaction was quenched with methanol (3 mL), followed by the addition of silica gel (5 g). The resultant slurry was stirred for 30 min and then was transferred to a short column packed with Celite and silica gel and was eluted with a 1:1:1 mixture of EtOAc–hexane–methanol (50 mL). The eluate was concentrated and subjected to silica gel column chromatography (EtOAc–hexane–methanol, 1:1:1) to give a gummy solid. This solid was dried azeotropically with toluene to give 38 mg (94%) of the desired product. This material was further purified by recrystallization from EtOAc–MeOH to give a crystalline white solid: $[\alpha]_D^{25} -135^\circ$ (c 1.01, MeOH); mp 158–160 °C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.05 (d of d, 1H, $J = 4.3, 11.9$ Hz), 3.42 (d of d, 1H, $J = 5.3, 11.9$ Hz), 3.76–3.89 (m, 2H), 5.19–5.21 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.20–6.23 (m, 1H), 7.01–7.16 (br m, 2H, exchangeable), 7.98 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C (CD_3OD) δ 38.5, 64.1, 88.0, 88.9, 95.7, 142.8, 157.9, 167.7. Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 41.91; H, 4.84; N, 18.33; S, 13.99. Found: C, 41.72; H, 4.90; N, 18.35; S, 13.91.

JO941469D