



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009117396/04, 05.10.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
05.10.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.10.2006 US 60/850,962

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2010 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 20.06.2011 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 20060131725 A2, 23.03.2006. WO  
2006012440 A2, 02.02.2006. US 20050009737  
A1, 13.01.2005. Helmut Vorbuggen. Adventures in  
Silicon-Organic Chemistry. Acc. Chem. Res.,  
1995, 28, p.509-520. EP 0136693 A2, 10.05.1984.  
RU 97111801 A, 10.06.1999. RU 92016591 A,  
27.11.1995.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.05.2009(86) Заявка РСТ:  
US 2007/021548 (05.10.2007)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2008/045419 (17.04.2008)

Адрес для переписки:

119034, Москва, Пречистенский пер., д.14,  
стр. 1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл ИНК.",  
В.Н.Дементьеву

(72) Автор(ы):

ЭКСТ Стивен Д. (US),  
САРМА Кешаб (US),  
ВАЙТЭЙЛ Джастин (US),  
ЧЖУ Цзян (US),  
РОСС Брюс (US),  
РАЧАКОНДА Сугуна (US),  
ЦЗИНЬ Цинву (US),  
ЧУН Бьён-квон (US)

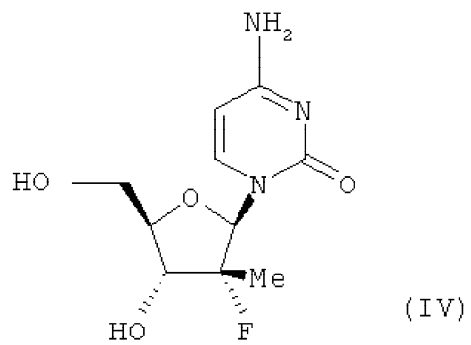
(73) Патентообладатель(и):

ФАРМАССЕТ, ИНК. (US),  
Ф. ХОФФМАНН ЛЯ-РОШ АГ (CH)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РИБОФУРАНОЗИЛ-ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

(57) Реферат:

Настоящий способ обеспечивает  
получение 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-  
гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-  
фуран-2-ил)-1Н-пиримидин-2-она  
формулы (IV), который является сильным  
ингибитором NS5B полимеразы вируса  
гепатита С (HCV). 1 з.п. ф-лы.



RU 2 4 2 1 4 6 1 C 2

RU 2 4 2 1 4 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07H 19/06* (2006.01)*C07H 5/02* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009117396/04, 05.10.2007**(24) Effective date for property rights:  
**05.10.2007**

Priority:

(30) Priority:  
**10.10.2006 US 60/850,962**(43) Application published: **20.11.2010 Bull. 32**(45) Date of publication: **20.06.2011 Bull. 17**(85) Commencement of national phase: **12.05.2009**(86) PCT application:  
**US 2007/021548 (05.10.2007)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/045419 (17.04.2008)**

Mail address:

**119034, Moskva, Prechistsenskij per., d.14, str.  
1, 4 ehtazh, "Goulingz Internehshnl INK.",  
V.N.Dement'evu**

(72) Inventor(s):

**EhKST Stiven D. (US),  
SARMA Keshab (US),  
VAJTEhJL Dzhashtin (US),  
ChZhU Tszjan (US),  
ROSS Brjus (US),  
RACHAKONDA Suguna (US),  
TsZIN' Tsinvu (US),  
ChUN B'en-kvon (US)**

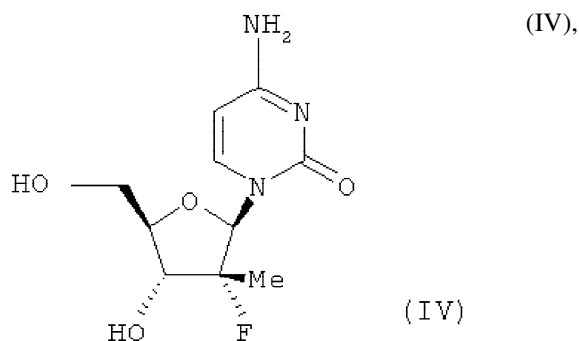
(73) Proprietor(s):

**FARMASSET, INK. (US),  
F. KhOFFMANN LJа-ROSh AG (CH)****(54) METHOD OF PRODUCING RIBOFURANOSYL-PYRIMIDINE NUCLEOSIDES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method enables to obtain 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-1H-pyrimidin-2-one of formula

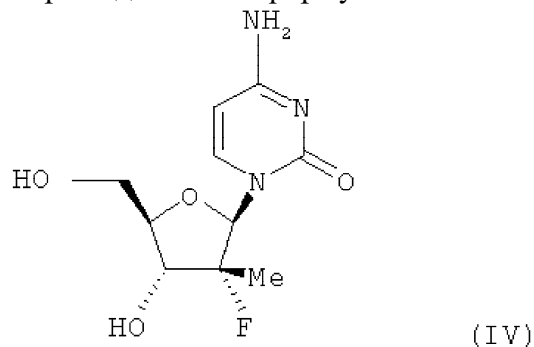


which is a strong inhibitor of NS5B polymerase of hepatitis C virus (HCV).

EFFECT: high yield.

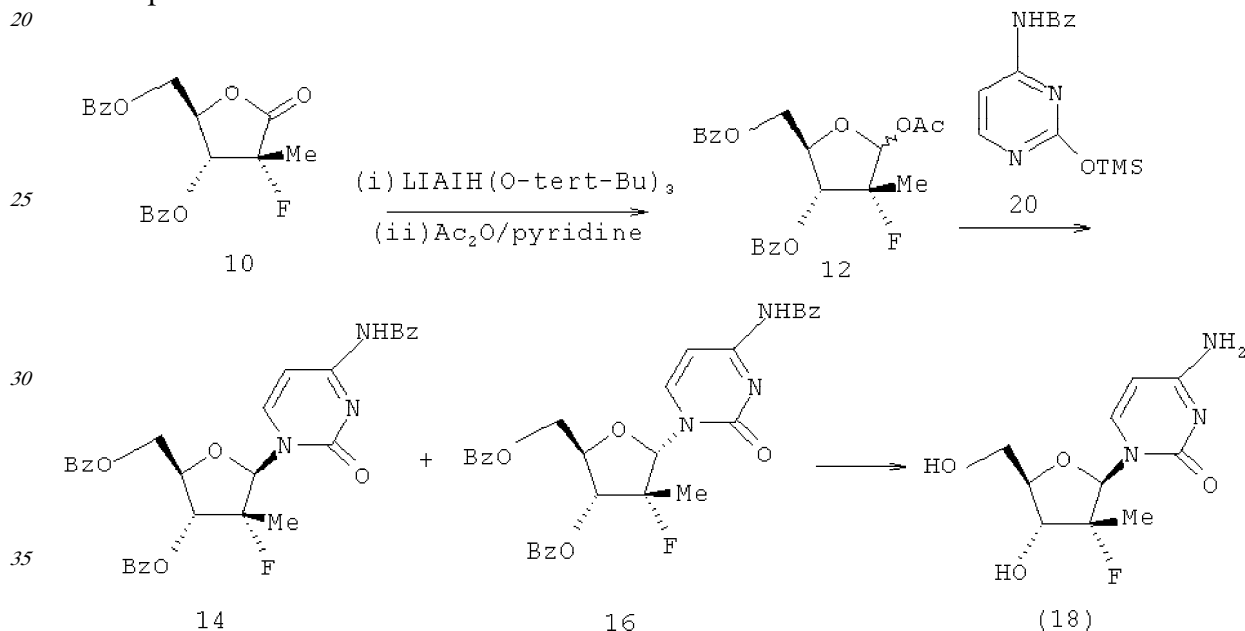
2 cl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к способу приготовления 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пиридин-2-она формулы

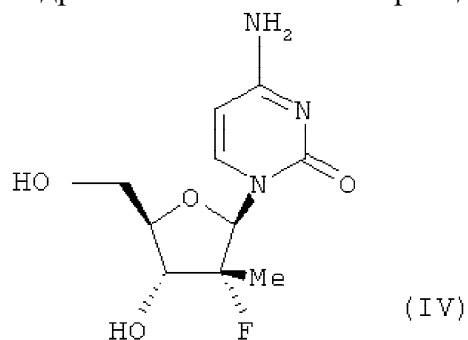


15 который является сильным ингибитором NS5B полимеразы вируса гепатита С (HCV).

Международная публикация PCT WO 2006/012440 раскрывает сущность способа в соответствии с нижеприведенной схемой. Способ требует трудоемкого разделения аномеров 14 и 16.



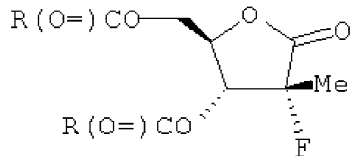
40 Целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованного и варьируемого способа приготовления 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1H-пиридин-2-она формулы



в котором отсутствуют недостатки, присущие известным в области техники способам.

Способ по настоящему изобретению включает

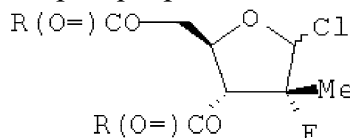
а) превращение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



(II)

в которой R является арилом или алкилом;

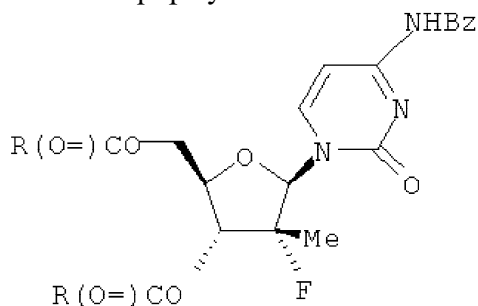
в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III



(III)

в которой R является арилом или алкилом;

б) переход сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I



(I)

в которой R является арилом или алкилом, и Bz является бензоилом; и

с) гидролизацию сложного эфира (акрил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I с получением 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1Н-пиримидин-2-она формулы IV.

Используемый здесь термин (арил)алкановая кислота относится к группе RCO<sub>2</sub>H, в которой R является либо алкилом, либо арилом согласно терминам, определенным здесь. Соответственно термин сложный эфир (арил)алкановой кислоты относится к группе RCO<sub>2</sub>R', в которой R является либо алкилом, либо арилом. Особенно характерно, что R' представляет 3' и/или 5' положение(я) кольца рибозы. Термины «(арил)алканоил» и «(арил)алканоилокси» относится к группам RCO- и RCOO- соответственно, в которых R является таким, как описано ранее. Термин «(арил)алканоилоксиметил» группы относится к группе RCOOCH<sub>2</sub> - в которой R

является таким, как описано ранее.

Используемый здесь термин «алкил» обозначает линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный остаток, содержащий от 1 до 10 атомов углерода.

Используемый здесь термин «арил» относится к фенольной группе.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения R означает фенил.

В целом, используемая в данной заявке номенклатура основана на AUTONOM™ v.4.0, компьютерной системе Beilstein Institute для генерации систематической номенклатуры IUPAC. В случае наличия расхождения между изображенной структурой и наименованием этой структуры, изображенная структура должна быть рассмотрена как преобладающая. К тому же, если стереохимия структуры или части структуры не обозначены, например, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должна истолковываться как включающая все его стереоизомеры.

Превращение на стадии а) включает восстановление в присутствии восстанавливающего агента и последующее хлорирование в присутствии хлорирующего агента.

Подходящим восстанавливающим агентом является натрия бис-(2-метоксиэтокси)(2,2,2-трифторэтокси) алюмогидрид, который имеется в наличии под торговой маркой RedAl® в виде раствора в толуоле.

Восстановление обычно происходит в органическом растворителе, например в галоидзамещенном углеводороде, таком как дихлорметан, при температуре реакции ниже 0°C, предпочтительно ниже -5°C.

После завершения реакции восстановления реакционная смесь подвергается реакции хлорирования.

Хлорирующий реагент, как правило, выбирается из сульфурилхлорида, тионилхлорида или хлорангидрида фосфорной кислоты.

Предпочтительно использование сульфурилхлорида в присутствии добавок катализатора бромид тетрабутил аммония.

Хлорирование соответственно выполняется при температуре реакции между 0°C и 40°C.

Сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III может быть выделен из реакционной смеси с помощью технологий, известных опытным специалистам в данной области.

Переход на стадии b) включает реакцию сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III с О-триметилсилил-N4-бензоилцитозин в присутствии кислоты Льюиса.

О-триметилсилил-N4-бензоилцитозин может быть приготовлен непосредственно в зоне реакции N-бензоилцитозина с гексаметилдисилазаном в присутствии сульфата аммония в хлорбензоле при нагревании с обратным холодильником.

Обычно используемые кислоты Льюиса, известные в данной области техники, являются пригодными для перехода на стадии b). Хорошие результаты были достигнуты с хлористым оловом.

Реакция обычно выполняется при повышенной температуре, например при 70°C, до тех пор, пока не закончится взаимодействие.

Полученный таким способом сложный эфир (арил)алкановой

кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I может быть выделен из реакционной смеси с помощью технологий, известных опытным специалистам в данной области.

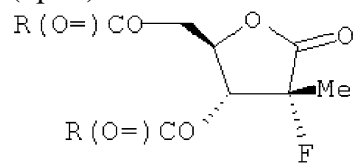
Гидролиз на стадии с) выполняется в присутствии основания.

Пригодными основаниями являются органические основания, такие как алкоголяты щелочных металлов. Предпочтительно, чтобы в качестве растворителя использовался метоксид натрия в метаноле.

Реакция выполняется при повышенной температуре, например при 50°C, до тех пор, пока не будет завершен гидролиз.

4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метилтетра гидро-фуран-2-ил)-1Н-пиримидин-2-она формулы IV может быть выделен способами, известными специалистам в данной области техники.

В другом варианте настоящего изобретения был разработан способ приготовления исходного продукта, сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II

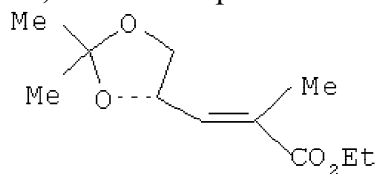


(II)

в которой R является фенилом.

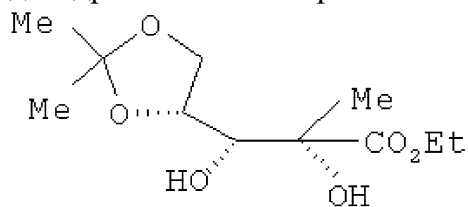
Способ включает следующие стадии:

а) превращение сложного этилового эфира (E)-3-((S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2-метил-акриловой кислоты формулы V



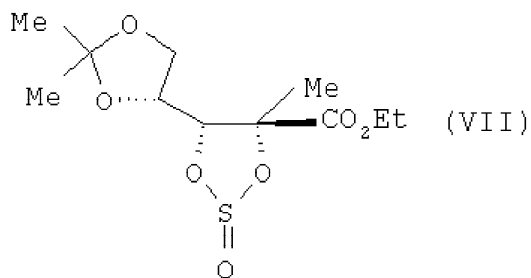
(V)

в сложный этиловый эфир (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метил пропионовой кислоты формулы VI

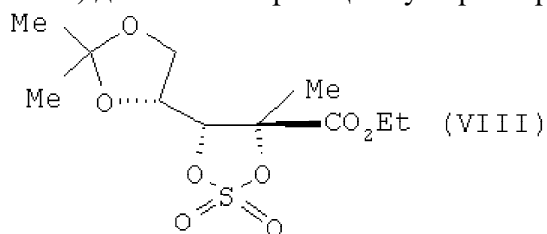


(VI)

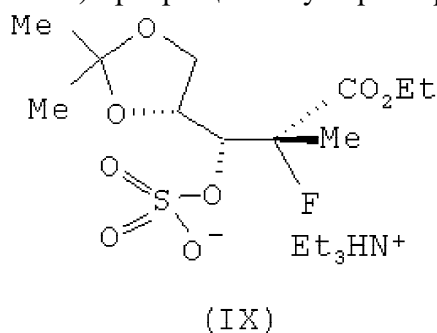
б1) переход сложного этилового эфира (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолана-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метил-пропионовой кислоты формулы VI в сульфит формулы VII



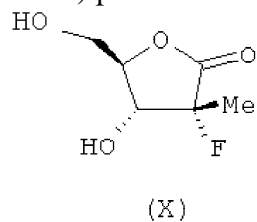
10 c1) дальнейшая реакция сульфита формулы VII с сульфатом формулы VIII



20 d1) превращение сульфата формулы VIII в сульфат фторгидрина формулы IX



30 e1) разложение сульфата фторгидрина формулы IX на лактон формулы X

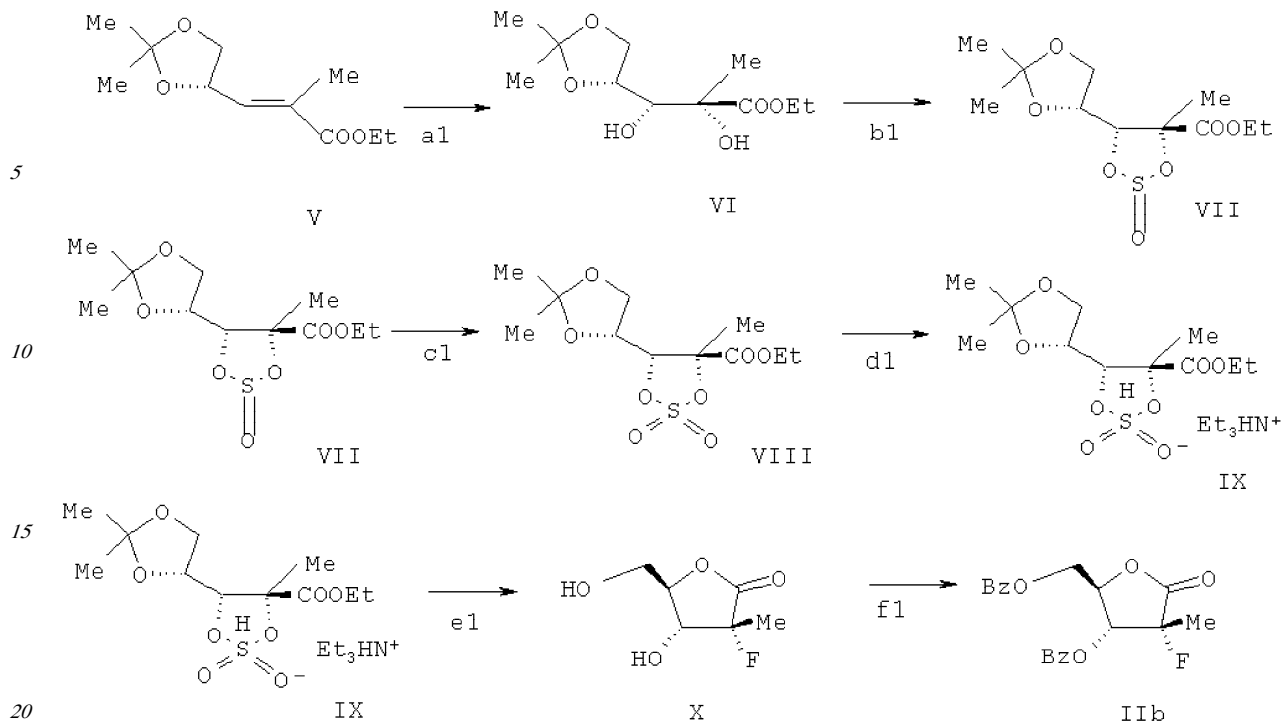


и в заключение

f1) ацилирование лактона формулы X для получения конечного продукта формулы II, в которой R является фенилом.

40 Настоящий способ может быть описан приведенной ниже СХЕМОЙ А:





(a1) ацетон- $\text{NaMnO}_4$  (водн.), этиленгликоль,  $\text{NaHCO}_3$ , от  $-10$  до  $0^\circ\text{C}$ ; водн.  $\text{NaHSO}_3$  (резко охлажденный); (b1)  $i\text{-PrOAc}$ ,  $\text{MeCN}$ , TEA,  $\text{SOCl}_2$ ; (c1)  $i\text{-PrOAc}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{NaOCl}$ ; (d1) TEA-3HF, TEA; (e1)  $\text{HCl}$  (водн.)- $\text{BaCl}_2$ -водн.; (f1)  $(\text{PhCO})_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{MeCN}$ .

Было обнаружено, что асимметричное гидроксирование на стадии a1) протекает лучше с перманганатом натрия в присутствии этиленгликоля, бикарбоната натрия в ацетоне при температуре от  $-20$  до  $0^\circ\text{C}$ , что обеспечивает выход 60-64% диола на опытной установке. Исходный компонент (V) может быть получен из (1S,2S)-1,2-бис-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-этан-1,2-диол (C.R.Schmid and J.D.Bryant, Jerry D., Org. Syn., 1995, 72:6-13) путем окислительного расщепления диола и обработки полученного альдегида сложным этиловым эфиром 2-(трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилидин)-пропионовой кислоты.

Циклический сульфат (VIII) может быть приготовлен путем циклизации вицинального диола, например тионилхлоридом на стадии b1) и окисления полученного циклического сульфита (VII) на стадии c1) в соответствующий сульфат (VIII) с помощью  $\text{NaOCl}$  в присутствии  $\text{MeCN}$ . Было обнаружено, что циклические сульфаты могут быть стабилизированы во время процесса путем добавления триалкиламина, например TEA или DIPEA в количестве 2-10 мол.% по отношению к циклическому сульфату. Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC) показал отклонение в начале разложения примерно от  $110$  до  $180^\circ\text{C}$  при добавлении к компоненту (VIII) 3.5 мол.% DIPEA. Взаимодействие компонента (VIII) с триэтиламин-тригидрофторидом/TEA на стадии d1) обеспечивает сульфатный фторгидрин (IX), который в присутствии воды обеспечивает образование фторгидрина (X). Улучшенный выход компонента (X) может быть достигнут на стадии d1) при введении  $\text{BaCl}_2$  в реакционную смесь для удаления выделившегося сульфата. В кислой среде сопутствующий гидролиз ацетонида высвобождает триол, который спонтанно циклизуется до  $\gamma$ -лактона (X). Взаимодействие компонента (X) с бензойным ангидридом и DMAP на стадии f1) обеспечивает образование дибензоат лактона (IIb), который используется на стадии гликозилирования.

В то время как бензоильная защитная группа ( $\text{R}=\text{фенил}$ ) является

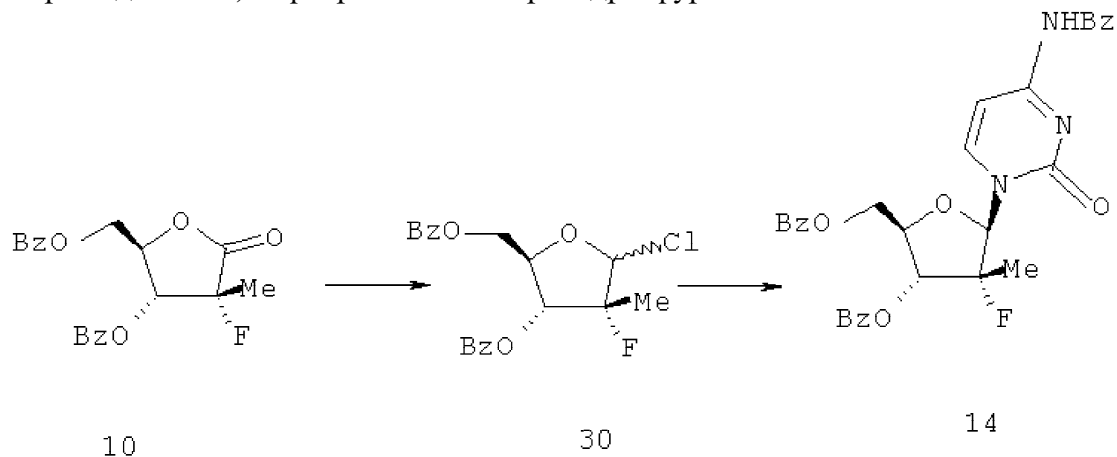
предпочтительной, могут использоваться другие сильные защитные группы, выбранные из метоксиметила, метоксиэтила, бензилоксиметила, этоксиметила, тритила, триэтилсилила, t-бутилдиметилсилила, t-бутилдифенилсилила, ацила, включая ацетил, пивалоил, бензоил, толуил, 4-фенилбензоил, 2-, 3- или 4-нитробензоил, 2-, 3- или 4-хлорбензоил, другие замещенные бензоилы. Основание, которое используется для стадии f1), включает, но не ограничивается следующим перечнем: имидазол, пиридин, DMAP, TEA, DIPEA, 1,4-дiazобиккло[2,2,2]октан. Растворитель, который используется для стадии f1), включает, но не ограничивается ацетонитрилом, пиридином, DCM, хлороформом, DCE, THF.

#### Примеры

Используемые сокращения включают: 1,2-дихлорэтан (DCE), дихлорметан (DCM), ди-изо-пропилэтиламин (DIPEA), N,N-диметилацетамид (DMA), 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP), этанол (EtOH), этилацетат (EtOAc), метанол (MeOH), метил (Me), этил (Et), изопропанол (IPA), ацетонитрил (MeCN), фенил (Ph), комнатная температура (rt или RT), триэтиламин (TEA или Et<sub>3</sub>N), тетрагидрофуран (THF).

#### Пример 1

Сложный эфир (14) бензойной кислоты 3-бензоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил



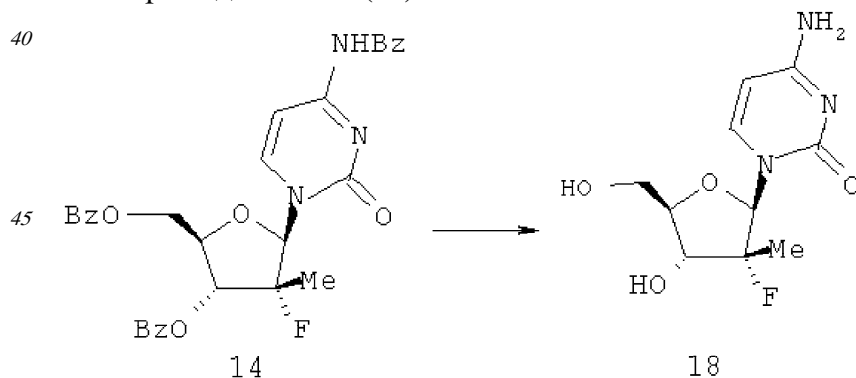
Трифлуороэтанол (4.08 кг) медленно добавляется к охлажденному раствору (-15°C) RED-AL® раствора (12.53 кг) и толуола (21.3 кг) при поддержании температуры реакции при -10°C или ниже. После нагревания до комнатной температуры (около 20°C) измененная RED-AL реакционная смесь (30.1 кг из приготовленных 37.6 кг) медленно добавляется к предварительно охлажденному раствору (-15°C) флуоролактона дибензоата 10 (10 кг) в DCM (94.7 кг) при поддержании температуры реакции при -10°C или ниже. После восстановления лактона (контролируется в ходе процесса HPLC), в реакционную смесь вводятся добавки катализатора тетрабутиламмония бромид (90 г). Затем добавляется сульфурилхлорид (11.86 кг) при поддержании температуры реакции при 0°C или ниже. Реакционная смесь затем нагревается до 40°C до тех пор, пока не будет завершено образование хлорида (около 4 ч), или нагревается до комнатной температуры (20-25°C) и перемешивается в течение ночи (около 16 ч). Реакционная смесь охлаждается примерно до 0°C, и осторожно добавляется вода (100 л) при поддержании температуры реакции при 15°C или ниже. Реакционная смесь затем перемешивается при комнатной температуре в течение около 1 часа для обеспечения гидролитического расщепления остатков сульфурилхлорида и разделения фаз. Органический слой отмывается слабым

раствором лимонной кислоты (приготовленной путем растворения 15.5 кг лимонной кислоты в 85 литрах воды) и затем слабым раствором КОН (приготовленным путем растворения 15 кг 50% КОН в 100 литрах воды). Органическая фаза затем концентрируется, и растворители замещаются хлорбензолом (2×150 кг) путем выпаривания в атмосферных условиях. Полученный раствор, содержащий компонент 30, обезвоживается азеотропной перегонкой.

Суспензия, состоящая из N-бензоилцитозина (8.85 кг), сульфата аммония (0.07 кг) и гексаметилдисилазана (6.6 кг) в хлорбензоле (52.4 кг), нагревается с обратным холодильником (около 135°C) и перемешивается (около 1 ч) до тех пор, пока смесь не станет прозрачным раствором. Реакционная смесь затем концентрируется под вакуумом для получения О-триметилсилил-N4-бензоилцитозина, имеющего консистенцию, подобную сиропу. В этот концентрат добавляют безводный раствор компонента 30 в хлорбензоле (как приготовлено) и хлористое олово (28.2 кг). Реакционная смесь поддерживается примерно при 70°C до тех пор, пока не завершится требуемая реакция взаимодействия (около 10 ч), что определяется при анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). По завершении реакция смесь охлаждается до комнатной температуры и разбавляется DCM (121 кг). Этот раствор добавляется к суспензии твердого NaHCO<sub>3</sub> (47 кг) и CELITE® (9.4 кг) в DCM (100.6 кг). Полученный шлам охлаждается до 10-15°C, и медленно добавляется вода (8.4 кг) для резкого охлаждения реакционной смеси. Полученная суспензия очень медленно (осторожно: выделение газа) нагревается с обратным холодильником (около 45°C) и выдерживается в течение примерно 30 минут. Шлам затем охлаждается до около 15°C и фильтруется. Фльтрационный кек повторно ресуспендируется в DCM (4×100 л) и фильтруется. Смешанный фильтрат концентрируется при атмосферном давлении (собранный в этом процессе дистиллят используется для ресуспендирования фильтрационного кек) до тех пор, пока температура содержимого не поднимется примерно до 90°C и затем медленно охлаждается примерно до -5°C. Полученный шлам выдерживается, по меньшей мере, 2 ч при -5°C. Осажденный продукт фильтруется и отмывается IPA (30 кг+20 кг), и высушивается под вакуумом примерно при 70°C для обеспечения 8.8 кг (57.3%) 1-(2-деокси-2-фтор-2-метил-3-5-Одибензоил-β-D-рибофураносил)-N-4-бензоилцитозина (14, CAS Reg. No. 817204-32-3) с чистотой 99.3%.

#### Пример 2

4-Амино-1-(3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1Н-пиримидин-2-она (18)

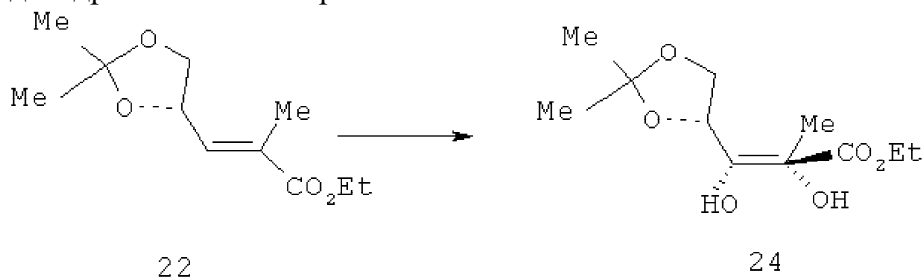


Шлам 14 (14.7 кг) в MeOH (92.6 кг) обрабатывается катализатором метаноловым метоксидом натрия (0.275 кг). Реакционная смесь нагревается примерно до 50°C и выдерживается (около 1 ч) до тех пор, пока не завершится гидролиз. Реакционная

смесь резко охлаждается добавлением изомасляной кислоты (0.115 кг). Полученный раствор концентрируется при умеренном вакууме, и затем остатки растворителя замещаются IPA (80 кг). Содержимое перегоняется до объема около 50 л. Полученный шлам нагревается примерно до 80°C и затем медленно охлаждается до около 5°C, и выдерживается (около 2 ч). Осадок отделяется фильтрованием, отмывается IPA (16.8 кг) и высушивается в печи при 70°C под вакуумом для обеспечения 6.26 кг (88.9%) компонента 18, который имеет чистоту 99.43%.

### Пример 3

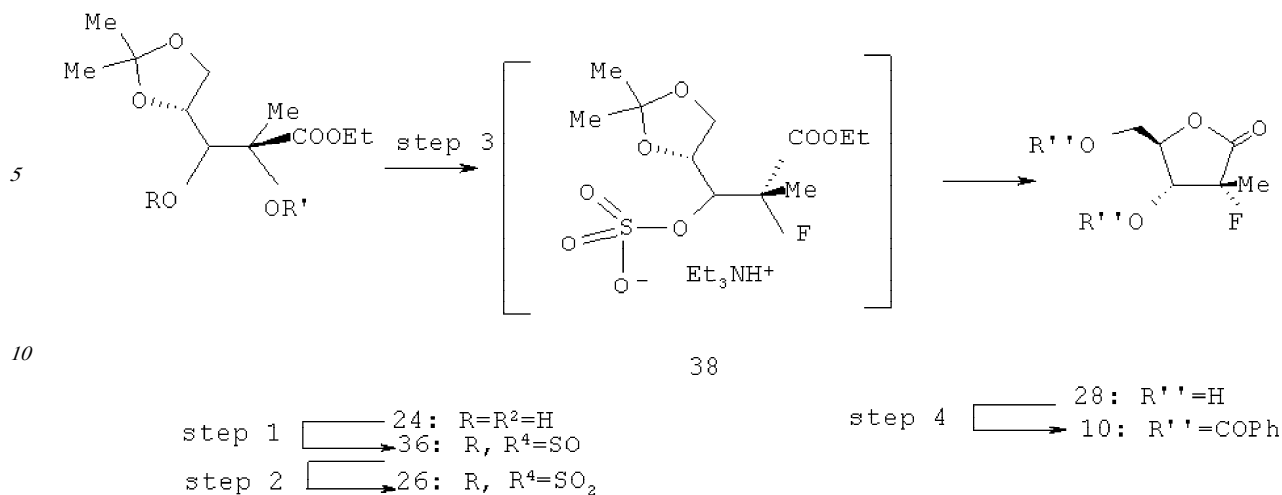
Сложный этиловый эфир (24) (2S,3R)-3-[(4R)-2,2-диметил-[1,3] диоксолан-4-ил]-2,3-дигидрокси-2-метил-пропионовой кислоты



Суспензия, состоящая из 22 (10 кг, CAS Reg. No 81997-76-4), этиленгликоля (11,6 кг), твердого NaHCO<sub>3</sub> (11.8 кг) и ацетона (150 л) охлаждается примерно до -15°C. Раствор, состоящий из 36% водного NaMnO<sub>4</sub> (19.5 кг) медленно загружается (более 4 ч) в суспензию, при этом температура реакции поддерживается при -10°C или ниже. После перемешивания в течение 0.5 ч при -10°C, аликвота реакционной смеси (около 5 мл) резко охлаждается 25% водным гидросульфитом натрия (около 15 мл). Часть полученного шлама фильтруется и подвергается GC анализу для контрольной проверки реакции. После завершения реакции реакционная смесь резко охлаждается медленным (более 40 мин) добавлением охлажденного (около 0°C) 25% водного NaHSO<sub>3</sub> (60 л). Во время резкого охлаждения температура реакционной смеси достигает 4°C. CELITE® (около 2.5 кг) затем перемешивается в ацетоне (8 кг) и добавляется в темно-коричневую реакционную смесь. Полученный шлам выдерживается при комнатной температуре для получения прозрачной коричневой взвеси. Смесь фильтруется, и фильтрационный кек отмывается ацетоном (3×39 кг). Смешанный фильтрат концентрируется перегонкой под вакуумом (вакуум примерно 24 дюймов рт.ст. (примерно 810 миллибар); максимальная температура реактора составляет 32°C) для удаления ацетона. Водный концентрат экстрагируется EtOAc (3×27 кг), и смешанные органические экстракты отмываются водой (25 л). Органическая фаза затем концентрируется атмосферной перегонкой и EtOAc замещается толуолом. Объем содержимого установлен около 20 л. Добавляется гептан (62 кг) и содержимое охлаждается примерно до 27°C для инициирования кристаллизации. Содержимое аппарата далее охлаждается до -10°C. После выдержки в течение ночи при -10°C продукт фильтруется, отмывается 10% толуолом в гептане и высушивается при 50°C в вакууме для обеспечения 6.91 кг (59.5%) компонента 24 (CA RN 81997-76-4) в виде белой кристаллической фазы.

### Пример 4

(3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-дигидро-фуран-2-она (10)



15 Стадия 1 & 2 - В сухой, чистый сосуд загружается 24 (6.0 кг), изопропиловый эфир уксусной кислоты (28.0 кг), MeCN (3.8 кг) и TEA (5.4 кг). Смесь охлаждается до 5-10°C, во время охлаждения медленно добавляется раствор тионилхлорида 10 (3.2 кг), при этом температура поддерживается ниже 20°C. Смесь перемешивается до полного

20 расходования исходного материала (GC анализ). Обычно реакция завершается в течение 30 мин после завершения добавления этого реагента. К смеси добавляется вода (9 кг) и после перемешивания происходит осаждение смеси. Водосодержащая фаза удаляется, и органическая фаза отмывается смесью воды (8 кг) и насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (4 кг). К оставшейся органической фазе, содержащей компонент 36,

25 добавляется MeCN (2.5 кг) и твердый NaHCO<sub>3</sub> (3.1 кг). Полученный шлам охлаждается примерно до 10°C.

Медленно добавляется отбеливатель (раствор NaOCl, 6.89 мас.% водного раствора, 52.4 кг, 2 экв.), при этом температура поддерживается ниже 25°C. Смесь

30 выдерживается при перемешивании более 90-120 мин при 20-25°C до тех пор, пока не завершится реакция (GC анализ). После завершения реакции смесь охлаждается до около 10°C и затем резко охлаждается водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15.1% весовое соотношение, 21 кг), при этом температура поддерживается ниже 20°C. Охлажденная

35 реакционная смесь фильтруется через фильтр со сменным фильтрующим элементом для удаления неорганической твердой фазы. Фильтрат отстаивается, происходит разделение фаз, и водная фаза удаляется. Органический слой отмывается сначала смесью воды (11 кг) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (4.7 кг), затем насыщенным

40 раствором NaHCO<sub>3</sub> (5.1 кг). В органическую фазу добавляется DIPEA (220 мл), и полученный раствор фильтруется через CELITE® (рукавный фильтр) в чистый барабан. Реактор промывается изопропиловым эфиром уксусной кислоты (7 кг) и промывной раствор переносится в барабан. Органическая фаза затем

45 концентрируется в вакууме примерно при 850-950 миллибар, при этом температура рубашки реактора поддерживается при 45-50°C для получения компонента 26 в виде масла (~10 л). Дополнительно добавляется DIPEA (280 мл) и перегонка в вакууме продолжается (температура рубашки 50-55°C) до окончания сбора дистиллята (объем содержащегося примерно 7 л).

Стадия 3 - К концентрированному маслу стадии 2, содержащему компонент 26,

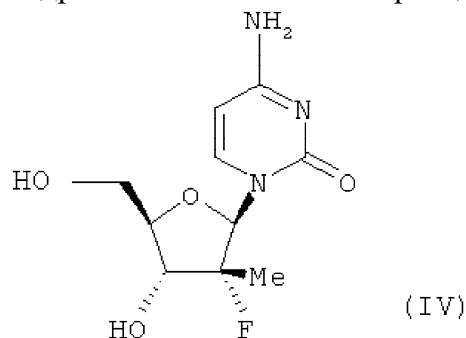
50 добавляется 5 TEA (2.34 кг) и TEA-тригидрофторид (1.63 кг). Смесь нагревается до 85°C в течение 2 ч. Производился отбор проб из содержащегося для контроля процесса реакции с помощью GC. После завершения реакции в смесь добавляется конц. HCl (2.35 кг), и полученная смесь нагревается до около 90°C (небольшое количество

собранного дистиллята). Реакционная смесь перемешивается примерно при 90°C в течение 30 мин, и затем добавляется насыщенный водный раствор BaCl<sub>2</sub> (18.8 кг). Полученная суспензия перемешивается примерно при 90°C в течение 4 ч. Полученная смесь затем обезвоживается азеотропной перегонкой под вакуумом (9-10 дюймов рт.ст.) путем медленного добавления n-пропанола (119 кг) во время отгонки азеотропной смеси (внутренняя температура содержимого около 85-90°C). К остаточной суспензии добавляется толуол (33 кг), и вакуумная перегонка продолжается для отгонки остаточного n-пропанола (и следов воды) до минимального объема для получения компонента 28.

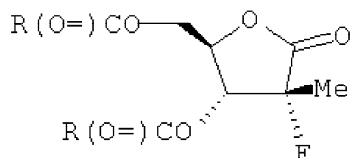
Стадия 4 - К остатку, образованному на стадии 3, содержащему компонент 28, добавляется MeCN (35 кг) и около 15 л перегоняется при атмосферном давлении. Реакционная смесь охлаждается примерно до 10°C, и затем добавляется бензоилхлорид (8.27 кг) и DMAP (0.14 кг). TEA (5.84 кг) медленно добавляется в реакционную смесь, при этом для охлаждения поддерживается температура ниже 40°C. Содержимое выдерживается примерно при 20°C и протекание процесса бензоилирования контролируется HPLC. После завершения реакции в смесь добавляется EtOAc (30 кг), и полученная суспензия перемешивается в течение примерно 30 мин. Реакционная смесь фильтруется через CELITE® слой (с помощью нучфилтра) для удаления неорганических солей. Фильтрационный кек отмывается EtOAc (38 кг). Смешанный фильтрат и отмывочная жидкость отмываются последовательно водой (38 кг), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 кг) и насыщенным рассолом (44 кг). Органическая фаза осветляется фильтрованием (через фильтр со сменным фильтрующим элементом) и концентрируется при умеренном вакууме до минимального объема. В концентрат добавляется IPA (77 кг) и при умеренном вакууме собирается около 25 л дистиллята, при этом внутренняя температура содержимого достигает около 75°C в конце дистилляции. Оставшийся раствор затем охлаждается примерно до 5°C в течение более 5 ч, и дополнительно выдерживается в течение ночи. Осадок фильтруется и отмывается холодным (около 5°C) IPA (24 кг). Продукт высушивается в вакууме при 60-70°C для обеспечения 6.63 кг (70.7% от теоретического выхода продукта 10), чистота которого составляет 98.2% по HPLC.

#### Формула изобретения

1. Способ получения 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1H-пиримидин-2-она формулы

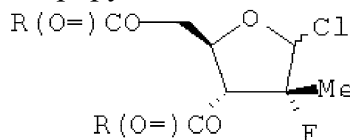


включающий  
а) превращение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



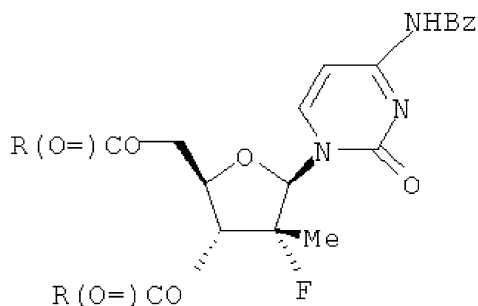
(II)

в которой R является арилом или алкилом,  
в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III посредством восстановления в присутствии восстановителя и последующее хлорирование в присутствии хлорирующего агента



(III)

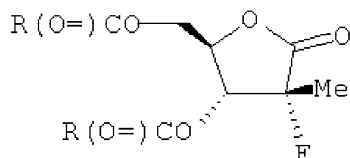
в которой R является арилом или алкилом;  
b) переход сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I с O-триметилсилил-N4-бензоилцитозином в присутствии кислоты Льюиса



(I)

в которой R является арилом или алкилом, и Vz является бензоилом, и  
с) гидролизация сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I с получением 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пиримидин-2-она формулы IV в присутствии основания.

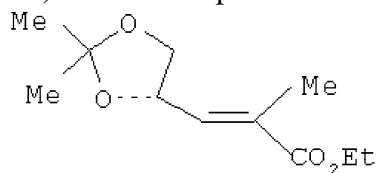
2. Способ по п.1, включающий получение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



(II)

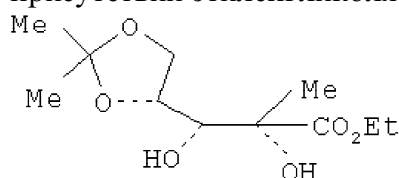
в которой R является фенилом,  
включающий следующие стадии:

a1) превращение сложного этилового эфира (E)-3-((S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2-метил-акриловой кислоты формулы V



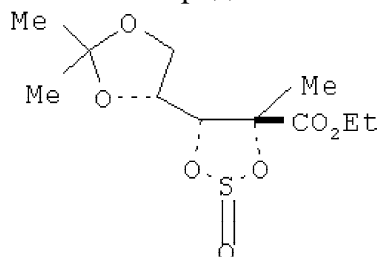
(V)

в сложный этиловый эфир (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропионовой кислоты формулы VI с перманганатом натрия в присутствии этиленгликоля и бикарбоната натрия



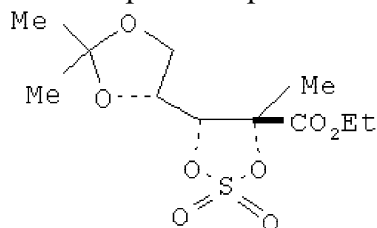
(VI)

b1) переход сложного этилового эфира (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропионовой кислоты формулы VI в сульфит формулы VII с тионилхлоридом



(VII)

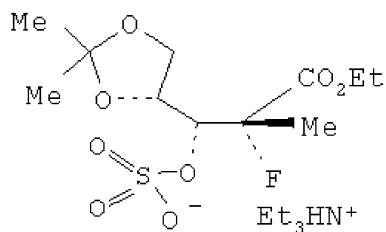
c1) дальнейший перевод сульфита формулы VII в сульфат формулы VIII с помощью гипохлорита натрия



(VIII)

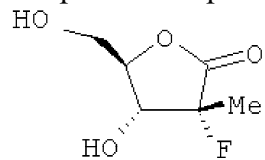
d1) трансформация сульфата формулы VIII в сульфат фторгидрина формулы IX с триалкиламином и триэтиламин-трифторгидратом





(IX)

е1) разложение сульфата фторгидрина формулы IX на лактон формулы X с хлористым барием в воде



(X)

и  
f1) ацилирование лактона формулы X для получения конечного продукта формулы II с бензангидридом, в которой R является фенилом.