

R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2 421 461 (13) C2

(51) МПК
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 5/02 (2006.01)

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 Бъён-квон (US)

(73) Патентообладатель(и):

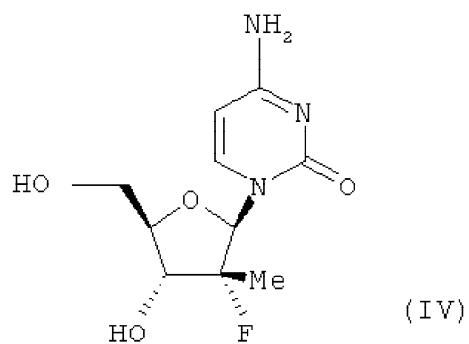
ФАРМАССЕТ, ИНК. (US),
Ф. ХОФФМАНН ЛЯ-РОШ АГ (CH)

(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-пиrimидин-2-она
формулы (IV), который является сильным
ингибитором NS5B полимеразы вируса
гепатита С (HCV). 1 з.п. ф-лы.

R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2



R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2

R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2

R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2

R U 2 4 2 1 4 6 1 C 2

RUSSIAN FEDERATION

(19) RU⁽¹¹⁾ 2 421 461⁽¹³⁾ C2(51) Int. Cl.
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 5/02 (2006.01)FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(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, Prechistenskij 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 Dzhastin (US),
ChZhU Tszjan (US),
ROSS Brjus (US),
RAChAKONDA Suguna (US),
TsZIN' Tsinvu (US),
ChUN B'en-kvon (US)

(73) Proprietor(s):

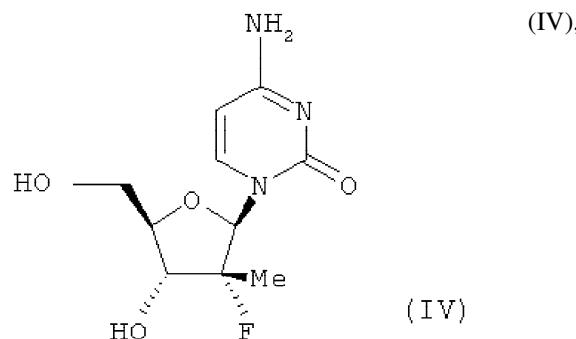
FARMASSET, INK. (US),
F. KhOFFMANN LJa-ROSh AG (CH)

(54) METHOD OF PRODUCING RIBOFURANOSYL-PYRIMIDINE NUCLEOSIDES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

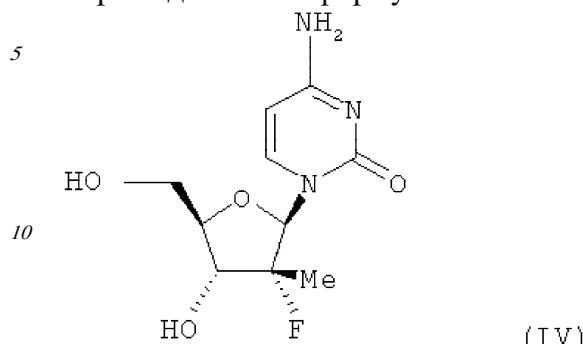
SUBSTANCE: method enables to obtain 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-1H-pyrimidin-2-one of formula



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

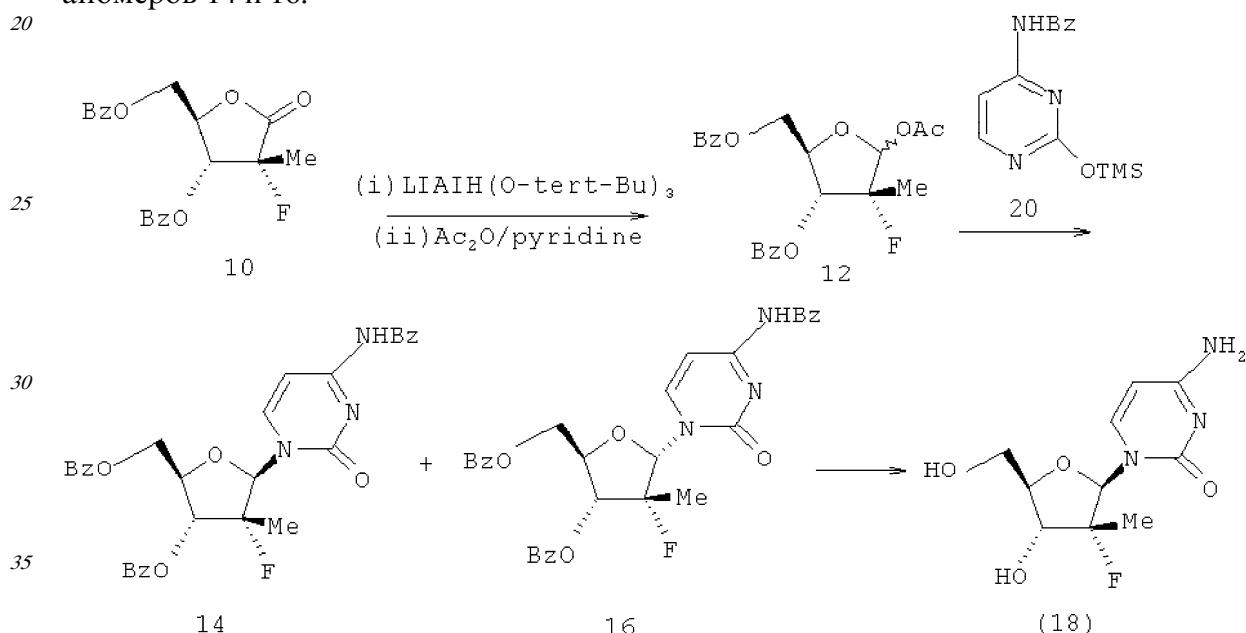
EFFECT: high yield.
2 cl, 4 ex

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

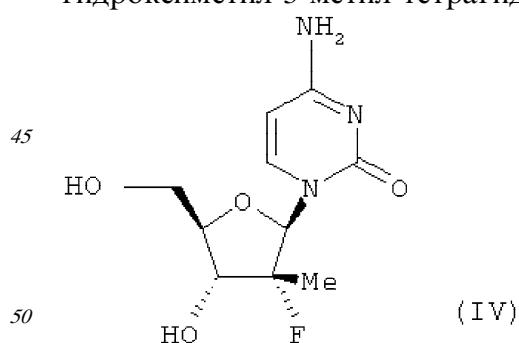


15 который является сильным ингибитором NS5B полимеразы вируса гепатита С (HCV).

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



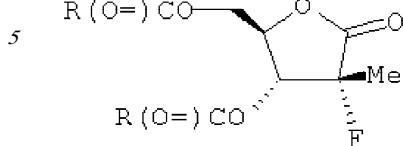
Целью настоящего изобретения является обеспечение усовершенствованного и 40 варьируемого способа приготовления 4-амино-1-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1Н-пиридин-2-она формулы



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

Способ по настоящему изобретению включает

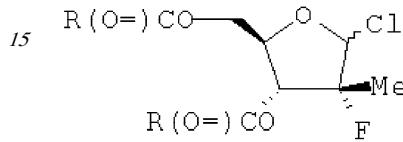
а) превращение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алконоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



10 (II)

в которой R является арилом или алкилом;

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

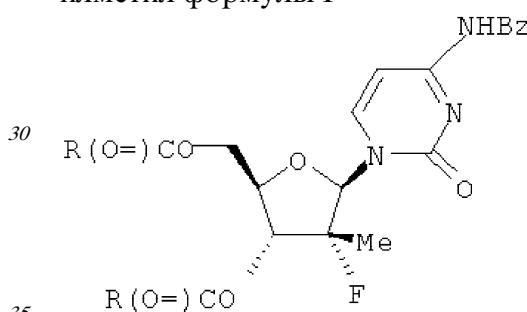


(III)

20 в которой R является арилом или алкилом;

б) переход сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алконоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III

25 в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алконоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пирамидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I



35 (I)

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

40 с) гидролизацию сложного эфира (акрил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алконоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пирамидин-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-пирамидин-2-она формулы IV.

45 Использующийся здесь термин (арил)алкановая кислота относится к группе RCO_2H , в которой R является либо алкилом, либо арилом согласно терминам, определенным здесь. Соответственно термин сложный эфир (арил)алкановой кислоты относится к группе $\text{RCO}_2\text{R}'$, в которой R является либо алкилом, либо арилом. Особенно характерно, что R' представляет 3' и/или 5' положение(я) кольца рибозы. Термины «(арил)алконоил» и «(арил)алконоилокси» относится к группам $\text{RCO}-$ и $\text{RCOO}-$ соответственно, в которых R является таким, как описано ранее. Термин «(арил)алконоилоксиметил» группы относится к группе RCOOCH_2 - в которой R

является таким, как описано ранее.

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

⁵ Использующийся здесь термин «арил» относится к фенольной группе.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения R означает фенил.

В целом, использующаяся в данной заявке номенклатура основана на AUTONOM™ v.4.0, компьютерной системе Beilstein Institute для генерации ¹⁰ 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 ¹⁵ все его стереоизомеры.

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

²⁰ 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.

²⁵ 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 ³⁰ реакции хлорирования.

Хлорирующий реагент, как правило, выбирается из сульфурилхlorida, ³⁵ тионилхlorida или хлорангидрида фосфорной кислоты.

Предпочтительно использование сульфурилхlorida в присутствии добавок катализатора бромида тетрабутил аммония.

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

³⁵ 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 ⁴⁰ 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 O-триметилсилил-N4-бензоилцитозином в присутствии ⁴⁵ кислоты Льюиса.

O-триметилсилил-N4-бензоилцитозин может быть приготовлен непосредственно в зоне реакции N-бензоилцитозина с гексаметилдисилизаном 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-пиридин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фuran-2-илметил формулы I может быть выделен из реакционной смеси с помощью технологий, известных опытным специалистам в данной области.

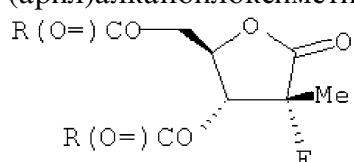
⁵ Гидролиз на стадии с) выполняется в присутствии основания.

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

¹⁰ 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 фуран-2-ил)-1Н-пиридин-2-она формулы IV может быть выделен способами, известными специалистам в данной области техники.

¹⁵ 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

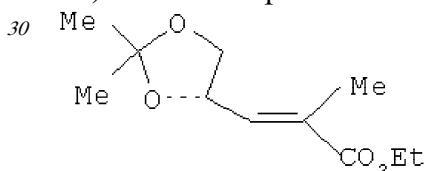


(II)

²⁵ в которой R является фенилом.

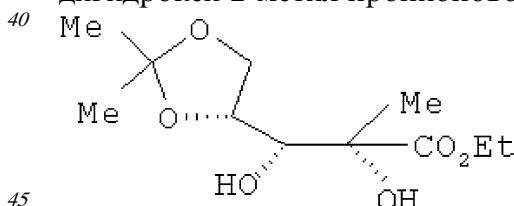
Способ включает следующие стадии:

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



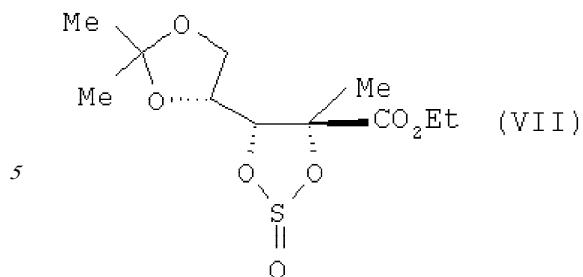
(V)

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

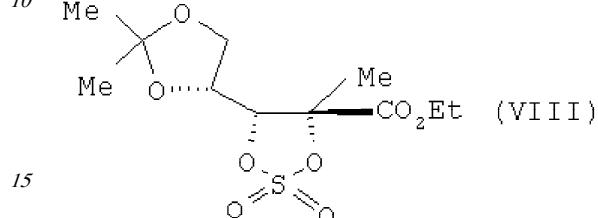


(VI)

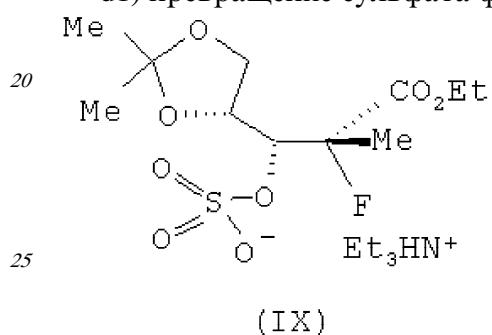
⁵⁰ б1) переход сложного этилового эфира (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолана-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метил-пропионовой кислоты формулы VI в сульфит формулы VII



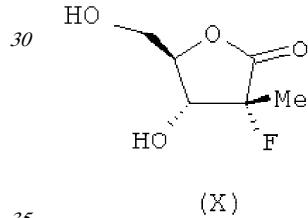
10 c1) дальнейшая реакция сульфита формулы VII с сульфатом формулы VIII



d1) превращение сульфата формулы VIII в сульфат фторгидрина формулы IX



e1) разложение сульфата фторгидрина формулы IX на лактон формулы X



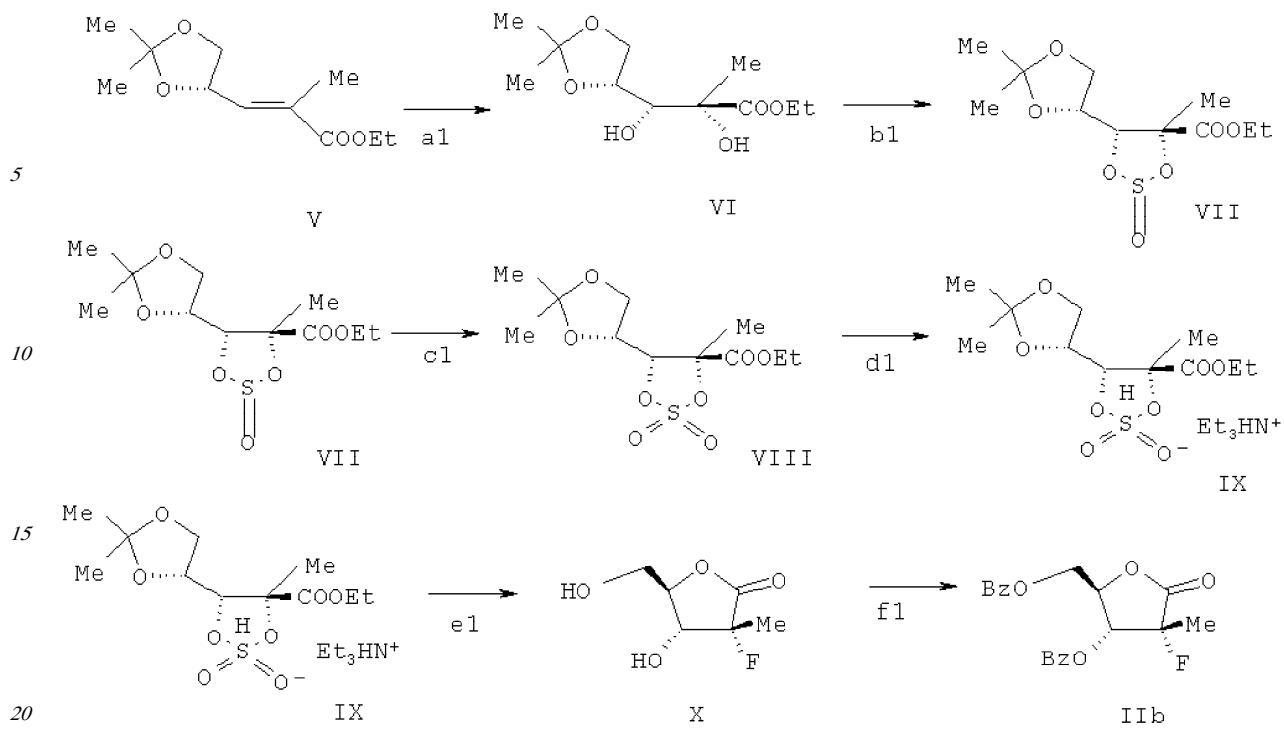
и в заключение

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:

45

50



(a1) ацетон-NaMnO₄ (водн.), этиленгликоль, NaHCO₃, от -10 до 0°C; водн. NaHSO₃ (резко охлажденный); (b1) i-PrOAc, MeCN, TEA, SOCl₂; (c1) i-PrOAc, MeCN, NaOCl; (d1) TEA-3HF, TEA; (e1) HCl (водн.)-BaCl₂-водн.; (f1) (PhCO)₂O, DMAP, MeCN.

Было обнаружено, что асимметричное гидроксилирование на стадии a1) протекает лучше с перманганатом натрия в присутствии этиленгликоля, бикарбоната натрия в ацетоне при температуре от -20 до 0°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- λ^5 -fosфанилидин)-пропионовой кислоты.

35 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 NaOCl в присутствии MeCN. Было обнаружено, что
циклические сульфаты могут быть стабилизированы во время процесса путем
40 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°C
при добавлении к компоненту (VIII) 3.5 мол.% DIPEA. Взаимодействие
45 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 BaCl₂ в реакционную смесь для удаления выделившегося
сульфата. В кислой среде сопутствующий гидролиз ацетонида высвобождает триол,
50 который спонтанно циклизируется до γ-лактона (X). Взаимодействие компонента (X) с
бензойным ангидридом и DMAP на стадии f1) обеспечивает образование дibenзоат
лактона (Pb), который используется на стадии гликозилирования.

В то время как бензоильная защитная группа ($R=$ фенил) является

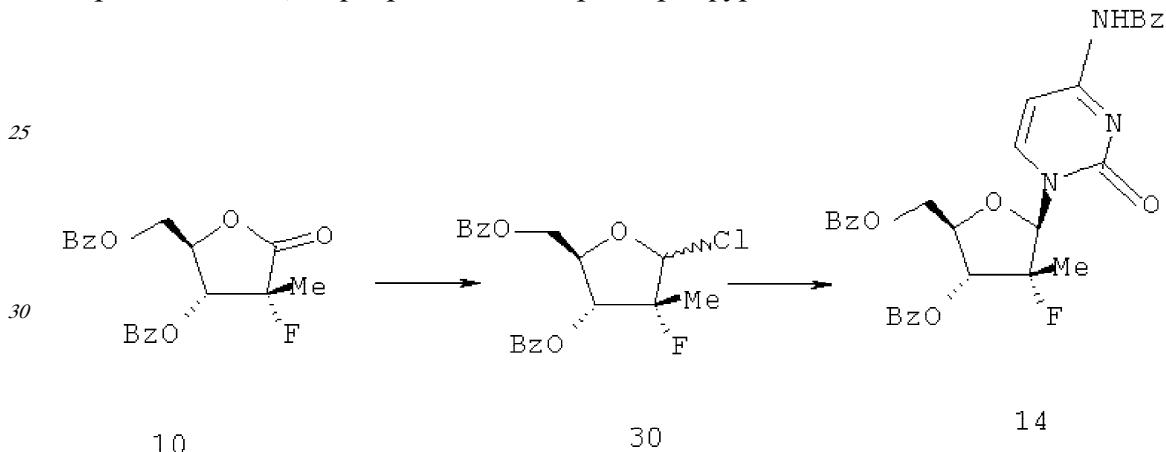
предпочтительной, могут использоваться другие сильные защитные группы, выбранные из метоксиметила, метоксиэтила, бензилоксиметила, этоксиметила, тритила, триэтилсилила, t-бутилдиметилсилила, t-бутилдифенилсилила, ацила, включая ацетил, пивалоил, бензоил, толуил, 4-фенилбензоил, 2-, 3- или 4-нитробензоил, 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-диазобицикло[2,2,2]октан. Растворитель, который используется для стадии f1), включает, но не ограничивается ацетонитрилом, пиридином, DCM, хлороформом, DCE, THF.

Примеры

Использующиеся сокращения включают: 1,2-дихлорэтан (DCE),
дихлорметан (DCM), ди-изо-пропилэтамин (DIPEA), N,N-диметилацетамид (DMA), 4-
N,N-диметиламинопиридин (DMAP), этанол (EtOH), этилацетат (EtOAc),
метанол (MeOH), метил (Me), этил (Et), изопропанол (IPA), ацетонитрил 5 (MeCN),
фенил (Ph), комнатная температура (rt или RT), триэтиламин (TEA или Et₃N),
тетрагидрофуран (THF).

Пример 1

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



35 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)
40 медленно добавляется к предварительно охлажденному раствору (-15°C)
флуоролактона дibenзоата 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
45 тетрабутиламмония бромида (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
50 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 KOH (приготовленным путем растворения 15 кг 50% KOH 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.

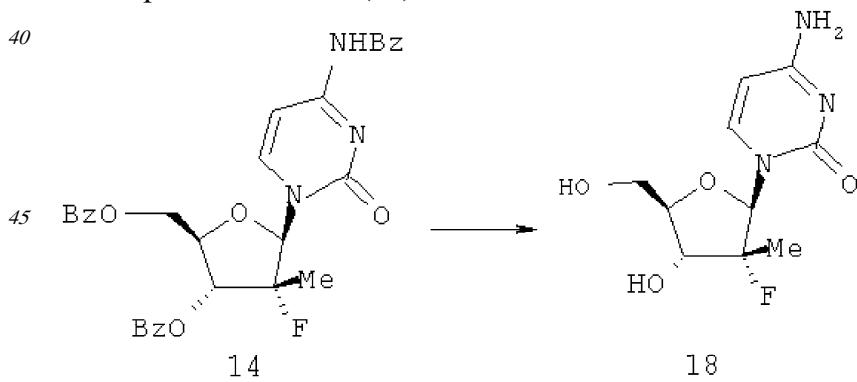
Суспензия, состоящая из N-бензоилцитозина (8.85 кг), сульфата аммония (0.07 кг) и гексаметилдисилазана (6.6 кг) в хлорбензоле (52.4 кг), нагревается с обратным 5 холодильником (около 135°C) и перемешивается (около 1 ч) до тех пор, пока смесь не станет прозрачным раствором. Реакционная смесь затем концентрируется под вакуумом для получения O-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).

10 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 15 реакционная смесь охлаждается до комнатной температуры и разбавляется DCM (121 кг). Этот раствор добавляется к суспензии твердого NaHCO₃ (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 20 до около 15°C и фильтруется. Фильтрационный кек повторно ресуспенсируется в DCM (4×100 л) и фильтруется. Смешанный фильтрат концентрируется при атмосферном давлении (собранный в этом процессе дистиллят используется для ресуспенсирования фильтрационного кека) до тех пор, пока температура содержимого не поднимется 25 до примерно 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-Одibenзоил-β-D-рибофураносил)-N-4-бензоилцитозина (14, CAS Reg. No. 817204-32-3) с 30 чистотой 99.3%.

35

Пример 2

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

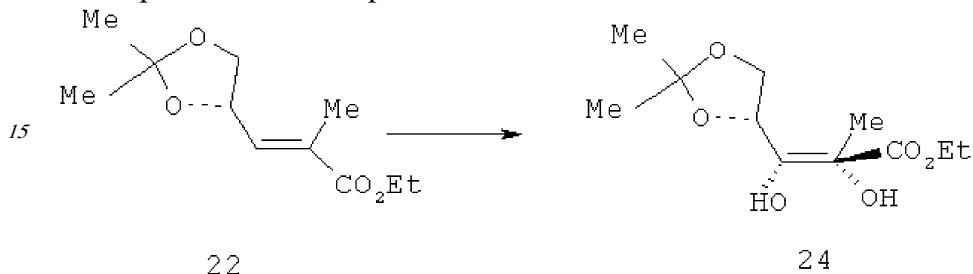


Шлам 14 (14.7 кг) в MeOH (92.6 кг) обрабатывается катализатором метаноловым метоксидом натрия (0.275 кг). Реакционная смесь нагревается примерно до 50°C и выдерживается (около 1 ч) до тех пор, пока не завершится гидролиз. Реакционная

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

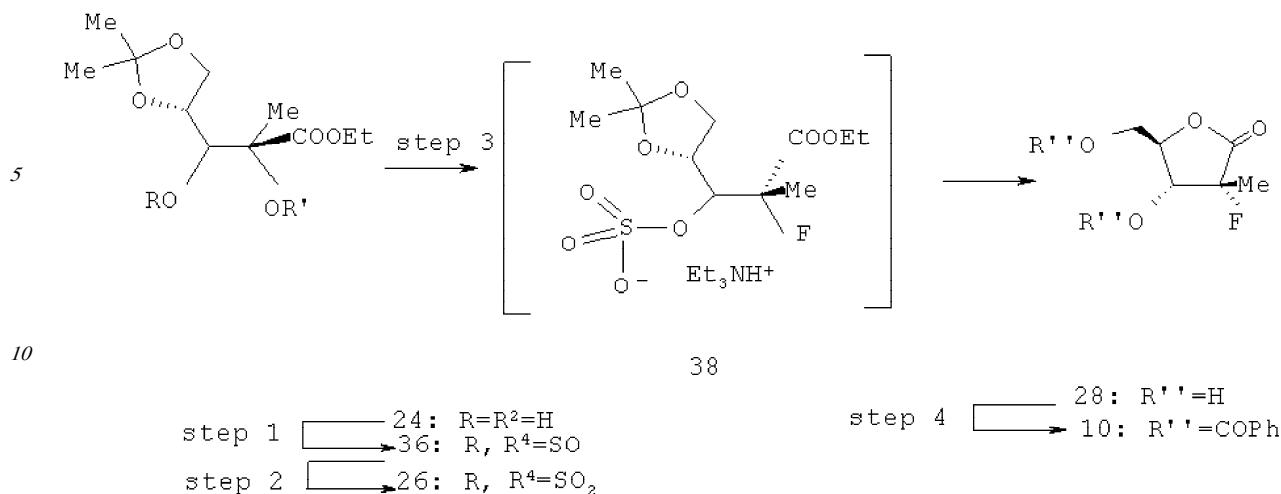
10 Сложный этиловый эфир (24) (2S,3R)-3-[(4R)-2,2-диметил-[1,3] диоксолан-4-ил]-2,3-дигидрокси-2-метил-пропионовой кислоты



Суспензия, состоящая из 22 (10 кг, CAS Reg. No 81997-76-4), этиленгликоля (11,6 кг), твердого NaHCO_3 (11.8 кг) и ацетона (150 л) охлаждается примерно до -15°C . Раствор, состоящий из 36% водного NaMnO_4 (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 , аликовта 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_3 (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-фuran-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
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 NaHCO₃ (4 кг). К оставшейся органической фазе, содержащей компонент 36,
добавляется MeCN (2.5 кг) и твердый NaHCO₃ (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 Na₂SO₃ (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 NaHCO₃ (4.7 кг), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (5.1 кг). В органическую фазу добавляется DIPEA (220 мл), и 40 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 концентрируется в вакууме примерно при 850-950 миллибар, при этом температура 45 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 содержимого примерно 7 л).

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

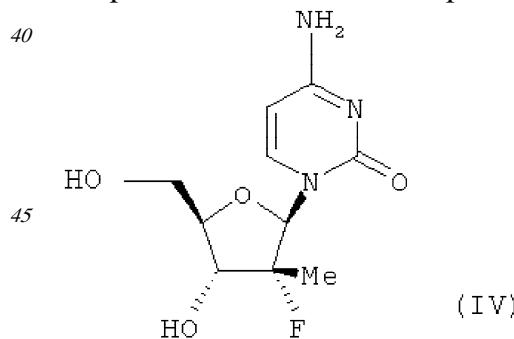
собранного дистиллята). Реакционная смесь перемешивается примерно при 90°C в течение 30 мин, и затем добавляется насыщенный водный раствор BaCl₂ (18.8 кг). Полученная суспензия перемешивается примерно при 90°C в течение 4 ч. Полученная смесь затем обезвоживается азеотропной перегонкой под вакуумом (9-10 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 нучфильтра) для удаления неорганических солей. Фильтрационный кек отмывается EtOAc (38 кг). Смешанный фильтрат и отмывочная жидкость отмываются последовательно водой (38 кг), насыщенным раствором NaHCO₃ (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.

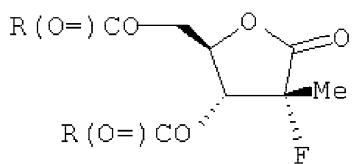
35

Формула изобретения

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



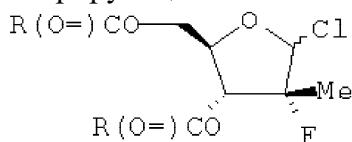
включающий
а) превращение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алкоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



(III)

в которой R является арилом или алкилом,

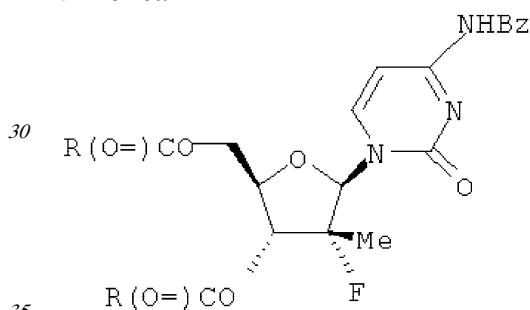
10 в сложный эфир (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-5-хлор-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-3-ил формулы III посредством восстановления в присутствии восстановителя и последующее хлорирование в присутствии хлорирующего агента



(III)

20 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-2Н-пирамидин-1-ил)-4-фтор-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметил формулы I с O- trimетилсилил-N4-бензоилцитозином в присутствии кислоты Льюиса

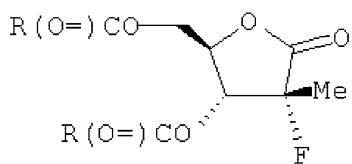


(I)

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

40 c) гидролизация сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R,5R)-3-(арил)алканоилокси-5-(4-бензоиламино-2-оксо-2Н-пирамидин-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)-1Н-пирамидин-2-она формулы IV в присутствии основания.

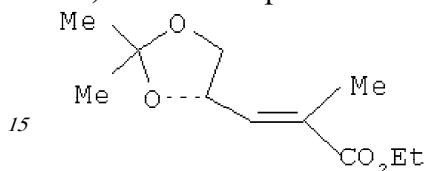
45 2. Способ по п.1, включающий получение сложного эфира (арил)алкановой кислоты (2R,3R,4R)-2-(арил)алканоилоксиметил-4-фтор-4-метил-5-оксо-тетрагидро-фуран-3-ил формулы II



(III)

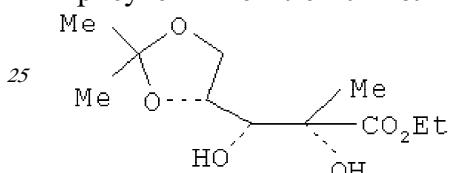
в которой R является фенилом,
включающий следующие стадии:

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



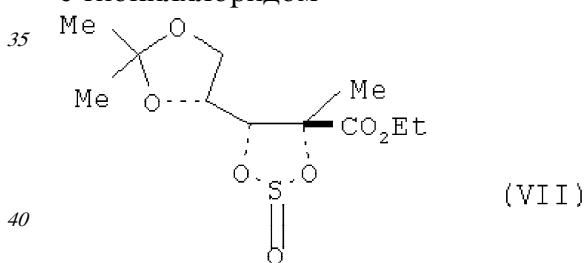
(V)

- 20 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

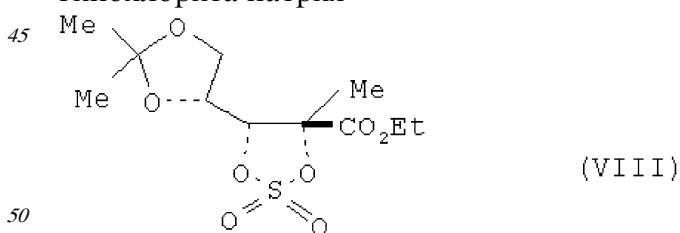


30 (VI)

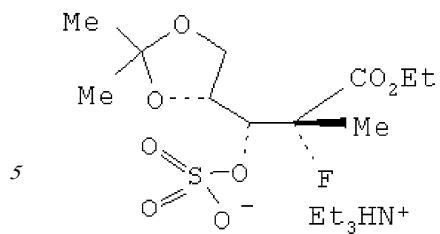
- b1) переход сложного этилового эфира (2S,3R)-3-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропионовой кислоты формулы VI в сульфит формулы VII с тионилхлоридом



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

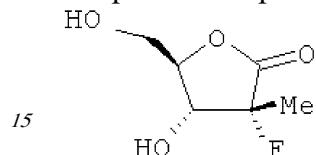


- d1) трансформация сульфата формулы VIII в сульфат фторгидрина формулы IX с триалкиламином и триэтиламин-трифтогидратом



(IX)

e1) 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 бензандегидридом, в которой R является фенилом.

25

30

35

40

45

50