

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2013.05.27</b>	(73) Titular(es): <b>GILEAD PHARMASSET LLC</b> <b>GILEAD SCIENCES, INC., 333 LAKESIDE DRIVE,</b> <b>FOSTER CITY, CA</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2012.05.29 EP 12169760</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2015.04.08</b>	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: <b>2016.04.20</b> <b>145/2016</b>	<b>ROBERT CARR</b> <b>US</b> <b>STEFAN HILDBRAND</b> <b>CH</b> <b>MARK L. HODGES</b> <b>US</b> <b>MICHAEL KAMMERER</b> <b>CH</b> <b>JOHN F. LANG</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>VASCO STILLWELL DE ANDRADE</b> <b>RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE NUCLEÓSIDOS DE 2-DESOXI-2-FLUORO-2-METIL-D-RIBOFURANOSILO**

(57) Resumo:

É DESCRITO UM PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE (2'R)-2'-DESOXI-2'-FLUORO-2'-METILCITIDINA DE FÓRMULA I EM QUE R1 É SELECIONADO A PARTIR DE C1-4-ALQUILO. OS DERIVADOS DE (2'R)-2'-DESOXI-2'-FLUORO-2'-METILCITIDINA DE FÓRMULA I TÊM O POTENCIAL DE SER ÚTEIS COMO PROFÁRMACOS PARA INIBIDORES POTENTES DA NS5B POLIMERASE DO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV).

**RESUMO**

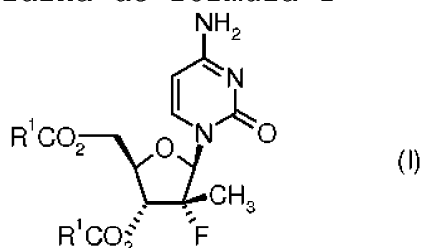
**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE NUCLEÓSIDOS DE  
2-DESOXI-2-FLUORO-2-METIL-D-RIBOFURANOSILO**

É descrito um processo melhorado para a preparação de derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I em que R1 é selecionado a partir de C<sub>1-4</sub>-alquilo. Os derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I têm o potencial de ser úteis como profármacos para inibidores potentes da NS5B polimerase do Vírus da Hepatite C (HCV).

## DESCRIÇÃO

**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE NUCLEÓSIDOS DE  
2-DESOXI-2-FLUORO-2-METIL-D-RIBOFURANOSILO**

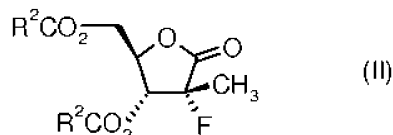
A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a preparação de derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I



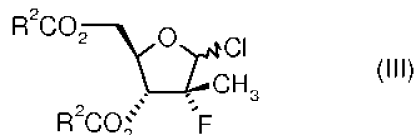
em que R<sup>1</sup> é selecionado a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, que têm o potencial para ser úteis como profármacos para inibidores potentes da NS5B polimerase do Vírus da Hepatite C (HCV) (Publ. Int. PCT WO 2007/065829).

A preparação dos derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I pode seguir as seguintes etapas conhecidas:

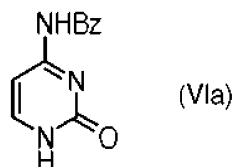
- a) transformar o derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



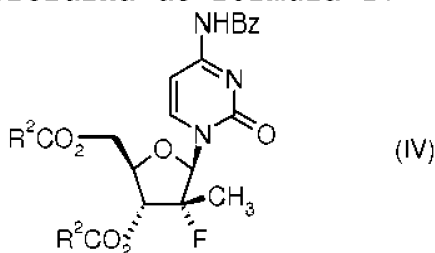
em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo no cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo  
b) acoplar o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III com N-benzoil citosina de fórmula VIa

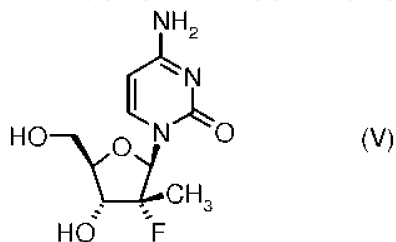


para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que R<sup>2</sup> é conforme acima e Bz é benzoílo

c) alcoólise do derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV para render a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V



e finalmente

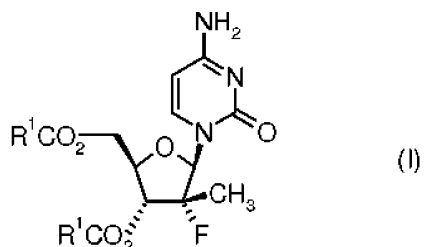
d) acilação da (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V para formar a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I.

Foi constatado que a etapa crucial para uma síntese à escala técnica dos derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I é a etapa de acoplamento b). De acordo com o Pedido Int. PCT WO 2008/045419 esta etapa requer a utilização de quantidades substanciais de clorobenzeno como solvente. Devido à natureza corrosiva deste solvente existem reservas relativamente à aplicação do solvente em processos a grande escala. Foi adicionalmente constatado que a extinção foi difícil de controlar relativamente a exotermia e libertação de HCl. Adicionalmente a subsequente filtração do excesso

precipitado de N-benzoil citosina provou ser muito lenta e por conseguinte resultou num fator limitante relativamente à capacidade de escalonamento. Outros exemplos de síntese de nucleósidos de pirimidina são divulgados nos documentos EP2048151A e WO2006/031725.

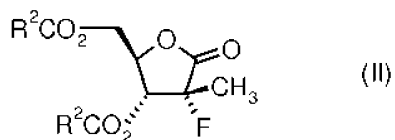
O objeto da presente invenção foi consequentemente melhorar a etapa de síntese b) de tal forma que o processo possa ser aplicado à escala técnica.

O objeto da invenção pode ser alcançado com o processo da presente invenção que compreende a preparação do derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I

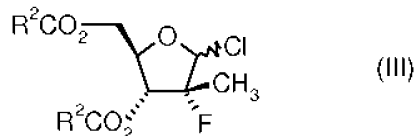


em que R<sup>1</sup> é selecionado a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo compreendendo as etapas

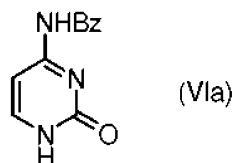
a) transformar o derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



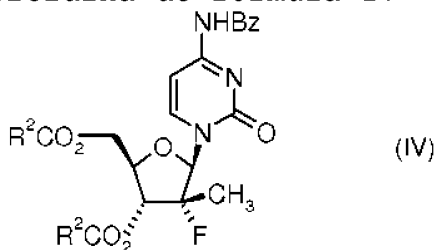
em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo no cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo b) acoplar o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III com N-benzoil citosina de fórmula VIa

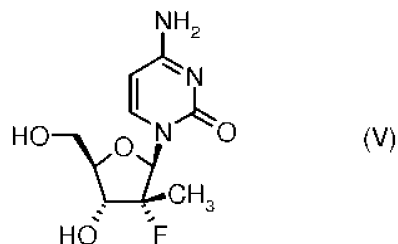


para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que R<sup>2</sup> é conforme acima e Bz é benzoílo

c) alcoólise do derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV para render a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V

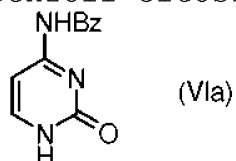


e

d) acilar a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V para formar a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I,

caracterizado por a etapa de acoplamento b) compreender

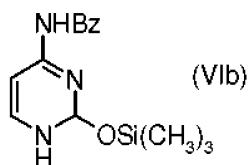
b<sub>1</sub>) a sililação de N-benzoil citosina de fórmula VIa



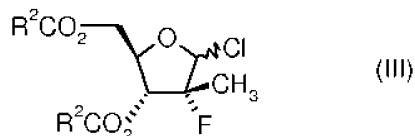
para formar a N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb

na presença de um acetato de C<sub>3-4</sub>-alquilo como solvente

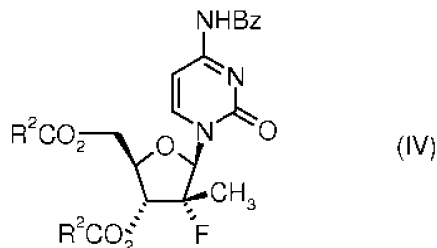
e



b<sub>2</sub>) o acoplamento da N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb com o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo,  
para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que R<sup>2</sup> é conforme acima e Bz é benzoílo,  
na presença de diclorometano como solvente e um ácido de Lewis.

As seguintes definições são estabelecidas para ilustrar e definir o significado e âmbito dos vários termos utilizados para descrever a invenção no presente documento.

O termo "C<sub>1-4</sub>-alquilo" conforme utilizado no presente documento denota um resíduo de hidrocarboneto de cadeia não ramificada ou ramificada, saturado, contendo 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo ou *t*-butilo.

O termo "C<sub>3-4</sub>-alquilo" conforme utilizado no presente documento denota um resíduo de hidrocarboneto de cadeia não ramificada ou ramificada, saturado, contendo 1 a 3 átomos de carbono, particularmente *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo ou *t*-butilo, mais particularmente *i*-propilo ou *n*-butilo.

Etapa a)

A transformação na etapa a) compreende uma redução na presença de um agente redutor e uma subsequente cloração na presença de um agente de cloração.

O agente redutor hidreto de bis-(2-metoxietoxi) (2,2,2,-trifluoroetoxi) alumínio é por norma preformado a partir de hidreto de bis-(2-metoxietoxi) alumínio de sódio, que se encontra comercialmente disponível sob o nome comercial Red-Al (Vitride®, solução em tolueno) e trifluoroetanol.

A redução tem lugar habitualmente num solvente orgânico tal como em tolueno a uma temperatura de reação de 0 °C a -30 °C.

Após a conclusão da reação a mistura de reação é submetida à reação de cloração.

O agente de cloração é por norma selecionado a partir de cloreto de sulfurilo, cloreto de tionilo ou oxicloreto de fósforo.

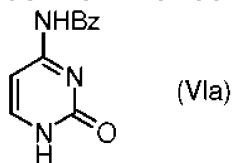
É preferentemente utilizado cloreto de sulfurilo na presença de quantidades catalíticas de brometo de tetrabutylamónio.

A adição do agente de cloração tem lugar por norma a uma temperatura de -20 °C a 0 °C, posteriormente a reação pode continuar oportunamente a uma temperatura de reação entre 20 °C e 30 °C.

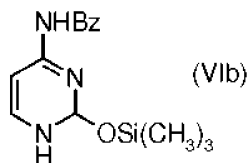
O cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III pode ser separado a partir da mistura de reação ao aplicar técnicas conhecidas para o perito na especialidade.

Etapa b)

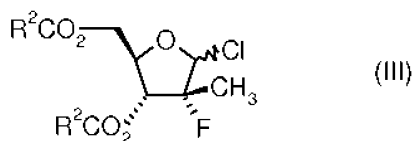
A etapa de acoplamento b) é caracterizada pelas etapas b<sub>1</sub>) a sililação de N-benzoil citosina de fórmula VIa



para formar a N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb

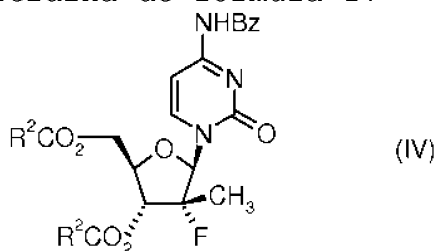


na presença de um acetato de C<sub>3-4</sub>-alquilo como solvente e b<sub>2</sub>) o acoplamento da N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb com o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo,

para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que R<sup>2</sup> é conforme acima e Bz é benzoílo,

na presença de diclorometano como solvente e um ácido de Lewis.

#### Etapa b<sub>1</sub>

A sililação pode ser realizada com um agente de sililação adequado tal como com hexametildisilazano habitualmente na presença de sulfato de amónio.

Solventes de acetato de C<sub>3-4</sub>-alquilo adequados são *i*-propilo ou acetato de *n*-butilo.

A reação tem lugar por norma a temperaturas superiores a 85 °C, isto é, particularmente à temperatura de refluxo do solvente, durante cerca de 3h a 8h.

A solução resultante da N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb pode, adequadamente após a concentração, ser utilizada diretamente para a etapa de reação b<sub>2</sub>)

subsequente.

Etapa b<sub>2</sub>

Para a etapa b<sub>2</sub>) o solvente anterior é totalmente permutado com diclorometano.

Ácidos de Lewis comuns conhecidos na técnica são adequados para a conversão na etapa b<sub>2</sub>). Foram alcançados resultados particularmente bons com tetracloreto de estanho.

A reação é habitualmente realizada a uma temperatura de reação de 70 °C a 90 °C e uma pressão de 2 bar a 3 bar, mais particularmente a uma temperatura de reação de 75°C a 85°C e a uma pressão de 2,5 bar.

Numa forma de realização particular adicional a mistura de reação, após a conclusão da reação de acoplamento da etapa b<sub>2</sub>), é extinta através da adição da mesma a uma mistura de ácido acético e água de 97: 3 (p/p) a 80 : 20 (p/p); mais particularmente 95: 5 (p/p) a 90 : 10 (p/p), a uma temperatura de 10 °C a 30 °C, mais particularmente a uma temperatura de 15 °C a 20 °C.

Numa forma de realização particular o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV, como tal obtido na etapa b<sub>2</sub>) pode ser purificado adicionalmente através de múltiplas extrações do estanho com uma mistura de água e ácido acético e subsequente cristalização ao substituir parte do diclorometano com metanol.

A razão de água e ácido acético na mistura é oportunamente é 1 a 3: 1 v/v).

As extrações são repetidas até o teor de estanho do produto isolado ser de forma reproduzível <20 ppm. Por norma este alvo pode ser alcançado com 3 a 4 ciclos de extração.

A razão de metanol e diclorometano na mistura para a cristalização é habitualmente 2 a 5: 1 (p/p).

#### Etapa c)

A alcoólise da etapa c) é realizada na presença de uma base e um álcool como solvente.

Bases adequadas são bases orgânicas como alcóxidos metálicos alcalinos, particularmente metóxido de sódio.

Numa forma de realização particular são utilizados 0,03 eq. a 0,10 eq. de metóxido de sódio em metanol como solvente.

A reação de alcoólise é habitualmente realizada a uma temperatura de reação de 50 °C a 65 °C.

Após a conclusão da alcoólise a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V pode por normal ser separada a partir da mistura de reação através da aplicação de técnicas conhecidas para o perito na especialidade, por exemplo através de cristalização a partir de isopropanol/metanol.

#### Etapa d)

A acilação da etapa d) é por norma realizada com um cloreto de C<sub>1-4</sub>-alcanoílo na presença de uma mistura de solvente orgânico/água a temperaturas de -5°C e 5°C.

Numa forma de realização particular cloreto de isobutirilo é o cloreto de C<sub>1-4</sub>-alcanoílo e tetraidrofurano é o solvente orgânico selecionado.

O isolamento do derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I a partir da mistura de reação pode seguir métodos conhecidos para o perito na especialidade, por exemplo através de uma extração da mistura de reação neutralizada com acetato de etilo e subsequente cristalização numa mistura de um álcool C<sub>1-4</sub> e *n*-heptano. Álcoois C<sub>1-4</sub> adequados são metanol, etanol e *i*-propanol. Numa forma de realização particular a cristalização é realizada com uma mistura de *i*-propanol e *n*-heptano de 3:7 (v/v).

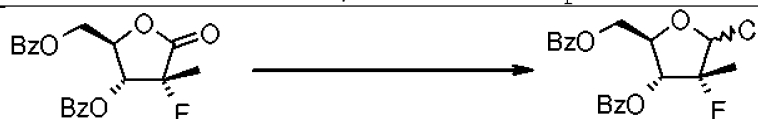
#### **Exemplos**

As abreviaturas utilizadas incluem: diclorometano

(DCM), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), hexametildisilazano (HMDS), etanol (EtOH), acetato de etilo (AcOEt), metanol (MeOH), metilo (Me), etilo (Et), isopropanol, fenilo (Ph), benzoílo (Bz), temperatura ambiente (ta ou TA), trietilamina (TEA ou Et<sub>3</sub>N), tetraidrofurano (THF).

**Exemplo 1:**

Etapa a: Preparação de -3,5-dibenzoato de cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil- $\alpha/\beta$ -D-eritro-pentofuranosilo

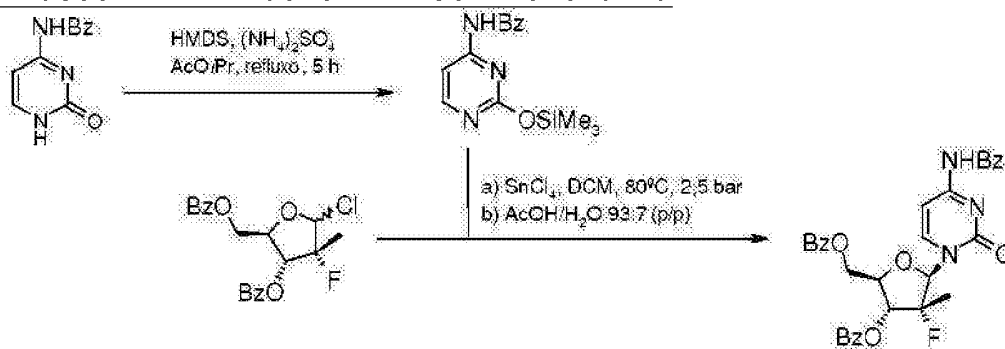


Uma solução de 132 g de trifluoroetanol em 110 g de tolueno foi adicionada lentamente a -30 a -10 °C a uma solução de 381 g de Red-Al (Vitride®, solução a 66.5% em tolueno) em 90 g de tolueno e a mistura resultante agitada durante 30 minutos. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente onde pode ser armazenada durante várias semanas.

114,7 g deste reativo Red-Al modificado foram adicionados no prazo de 2 a 3 horas a -15 a -20 °C a uma suspensão de 60 g de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona-3,5-dibenzoato em 108 g de tolueno e 78 g de acetato de butilo e a mistura resultante foi agitada durante 1 a 2 horas. Após a conclusão da reação foram adicionados 0,6 g de tetrabutílamónio. A solução foi então tratada a -20 a 0 °C no prazo de 1 hora com 75,0 g de cloreto de sulfurilo. Após a conclusão da adição, a mistura foi aquecida até 17 a 20°C e é mantida a esta temperatura durante 4 a 5 horas. A mistura de reação foi então extinta através da adição da mesma a 15 a 40 °C a uma solução preformada de 180 g de diidrato de citrato de sódio em 420 g de água. O primeiro reator e as linhas de transferência foram enxaguadas com 60 g de acetato de butilo. Foram então adicionados 38 g de hidróxido de sódio (42% em água) e a

mistura bifásica foi agitada durante 1 hora a 30-35 °C. As camadas foram deixadas fixar durante pelo menos 30 minutos e a fase aquosa inferior foi removida. A camada orgânica foi lavada a 28-35 °C primeiro com uma solução aquosa de 60 g de diidrato de citrato de sódio em 140 g de água, seguido por 200 g de água. A partir da água da camada orgânica, foram destilados tolueno e acetato de butilo a uma temperatura máxima de 50 °C e substituídos por acetato de isopropilo para render 301,5 g de uma solução de acetato de isopropilo contendo o composto do título a 18,0% (p/p) como uma mistura  $\alpha/\beta$ -anomérica (rendimento 86%) que foi utilizada sem purificação adicional na etapa b) subsequente.

Etapa b: Preparação de 3',5'-dibenzoato de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina

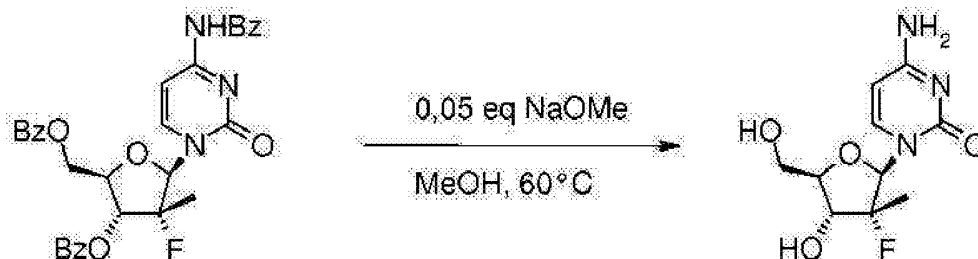


A uma suspensão de N-benzoil citosina (30,2 g, 140,3 mmol) e sulfato de amónio (400 mg, 2,8 mmol) em acetato de isopropilo (320 ml) foi adicionado à temperatura de refluxo no prazo de 30 a 60 minutos hexametildisilazano (22,5 g, 139,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura de refluxo (88-90 °C) até ser obtida uma solução transparente (aproximadamente 5 horas). A solução foi então concentrada sob pressão reduzida a aproximadamente 40 °C a um volume residual de aproximadamente 90 ml. Foram então adicionados 200 g de 3,5-dibenzoato de cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil- $\alpha/\beta$ -D-eritro-pentofuranosilo (solução a 18 % (p/p) em

acetato de isopropilo; 91,3 mmol) e a mistura resultante concentrada sob pressão reduzida a aproximadamente 40 °C a um volume residual de aproximadamente 90 ml. O resíduo foi tratado com 200 ml de n-heptano e os solventes foram completamente removidos a aproximadamente 40 °C para render óleo viscoso. O óleo foi diluído com 340 ml de diclorometano e a solução turva resultante foi tratada a >30 °C com tetracloro de estanho (46,4 g, 178,1 mmol). O reator foi encerrado e a mistura resultante aquecida até 75-80 °C (~2,5 bar). A mistura foi agitada a esta temperatura durante 20 horas e subseqüentemente arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então adicionada no prazo de 1 a 2 horas a 18 a 25 °C a uma mistura preformada de 72 g de ácido acético e 5,4 g de água e a suspensão cinzenta obtida foi subseqüentemente agitada a 22 °C durante uma hora adicional. A suspensão foi filtrada e as linhas de transferência e o bolo do filtro foram lavados em porções com 160 ml de diclorometano. Ao filtrado foram adicionados água (170 ml) e ácido acético (170 ml) e a mistura bifásica foi agitada durante 20 minutos a 30 °C. As camadas foram então deixadas separar durante 30 minutos. A fase orgânica inferior foi separada e subseqüentemente lavada três vezes com uma mistura de água (150 ml) e ácido acético (50 ml). A camada orgânica foi então filtrada por polimento (utilizando um cartucho de filtro ZetaCarbon™). O filtrado foi diluído com 300 ml de metanol e a partir da mistura resultante foi destilado diclorometano/metanol a pressão atmosférica e o solvente removido foi continuamente substituído por metanol mantendo o volume do reator constante a 850-900 ml. A destilação foi terminada quando a temperatura do lote foi 52 °C. A suspensão resultante foi arrefecida até 20 °C no prazo de 3 horas e agitada a esta temperatura durante 2 horas. Os cristais foram separados por filtração, lavados com metanol (200 ml) e secos a 55 °C/<10 mbar para render 34,9 g

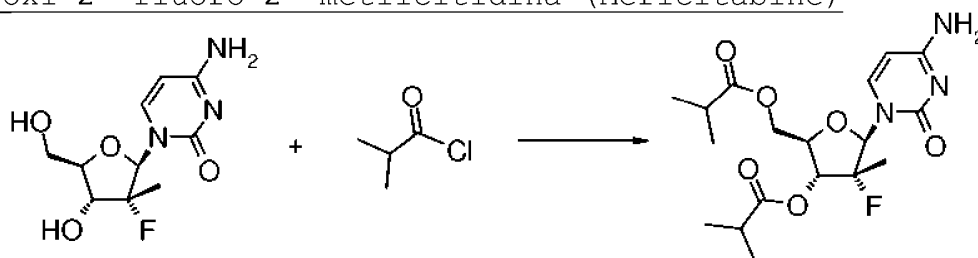
(rendimento de 67%) do composto do título com um ensaio (HPLC) de 99,8% (p/p) e um teor de estanho de 9 ppm.

Etapa c: Preparação de 3',5'-dibenzoato de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina



A uma suspensão de 3',5'-dibenzoato de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina (62,1 g, 108,6 mmol) em metanol (420 ml) foi adicionado a 60°C metóxido de sódio (25 % (p/p) em metanol, 1,17 g, 5,4 mmol, 0,05 eq.) e a suspensão resultante foi subsequentemente agitada a 60°C durante 4 horas. Foi então adicionado ácido isobutírico (0,58 g, 6,5 mmol, 0,06 eq.) e a mistura resultante foi filtrada por polimento. A partir do filtrado foi destilado metanol a pressão atmosférica e o solvente removido foi continuamente substituído por isopropanol mantendo o volume do reator constante a 300 ml. No total, foram utilizados 400 ml de isopropanol para a permuta de solvente. A suspensão resultante foi arrefecida desde 80 até -2 °C no prazo de 5 horas e subsequentemente agitada a esta temperatura durante 4 horas. Os cristais foram separados por filtração, lavados com isopropanol e secos a 70 °C/<10 mbar para render 25,6 g (rendimento de 91%) do composto do título com um ensaio (HPLC) de 99,6 % (p/p).

Etapa d: Preparação de 3',5'-diisobutirato de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina (Mericitabine)



Exemplo 1:

Num recipiente encamisado foram suspensos 20,0 g de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina, 1,08 g de DMAP, e 54,4 g de TEA em 82,4 g de água e 184 g de THF e a mistura foi arrefecida até  $0 \pm 5$  °C. Foram adicionados 40 g de cloreto de isobutirilo no prazo de 1 a 2 horas a  $0 \pm 5$  °C. Após adição completa, a solução foi aquecida até à temperatura ambiente e o pH foi ajustado a pH 6,0 a 7,0 com ácido clorídrico conc. Foram então adicionados 120 g de acetato de etilo e a mistura bifásica agitada durante 20 minutos. As camadas foram deixadas separar durante 20 minutos. A camada aquosa foi separada (e descartada) e a camada orgânica foi lavada primeiro com uma mistura de 56 g de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 28 g de água seguido por 72 g de água. A camada orgânica foi concentrada a um volume de <50 ml sob vácuo com uma temperatura da camisa de 50 a 70 °C. Foram carregados 325 g de isopropanol em porções enquanto a solução foi concentrada sob vácuo. Foi destilado um total de 250 g de isopropanol a partir do recipiente. A mistura foi aquecida até 70-75 °C e foram adicionados 275 g de n-heptano a esta temperatura no prazo de 3 a 4 horas. A suspensão formada foi então arrefecida até -5 a 0 °C no prazo de 6 horas. Após 2 horas de agitação a esta temperatura, os cristais foram filtrados, lavados com uma mistura de 10 g de isopropanol e 30 g de n-heptano e secos a  $50 \pm 5$  °C /<10 mbar para render 26,7 (rendimento de 86%) do composto do título com um ensaio (HPLC) de 99,3 % (p/p).

Exemplo 2:

Num reator encamisado duplo de 1000 ml foram adicionados 40,0 g de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina, 0,12 g de DMAP, e 98 g de TEA a 40 °C a uma mistura de 160 g de água e 350 g de THF. A solução resultante foi arrefecida até  $0 \pm 5$  °C e foram adicionados 68 g de cloreto de isobutirilo no prazo de 4 a 5 horas a  $0 \pm 5$  °C. Após adição completa, a solução foi agitada durante uma hora adicional a 0 °C. O pH foi então ajustado a 0 °C com ácido sulfúrico aquoso a 20% até pH 6,0 a 7,0. Foram adicionados 150 g de acetato de etilo e a mistura bifásica agitada durante 20 minutos a 0 °C. As camadas foram deixadas separar durante 20 minutos. A camada aquosa foi separada (e descartada) e a camada orgânica foi tratada com 100 g de água e o pH da mistura foi ajustado a 0 °C com hidróxido de sódio aquoso a 28% até pH 10,5 a 11,0. Foi adicionado acetato de etilo e a mistura bifásica foi deixada aquecer até à ta e agitada a esta temperatura durante 2 horas. As camadas foram deixadas separar durante 20 minutos. A camada aquosa foi separada (e descartada). A camada orgânica foi lavada uma vez com ácido sulfúrico aquoso diluído (110 g) e posteriormente com água (50 g). A partir da camada orgânica, foram completamente removidos acetato de etilo, THF, e água através de destilação e substituídos por isopropanol. A mistura resultante (contendo aproximadamente 17% (p/p) do composto do título) foi aquecida até 65-70 °C e foram adicionados 130 g de n-heptano a esta temperatura no prazo de 30 minutos. Após sementeação, a mistura foi arrefecida até 55 °C no prazo de 3 a 5 horas e foram adicionados 170 g de n-heptano a esta temperatura no prazo de uma hora. A suspensão resultante foi então arrefecida até 0 °C no prazo de 3 a 5 horas. A esta temperatura foram adicionados 600 g adicionais de n-heptano no prazo de uma hora e a suspensão agitada durante 2 horas. Os cristais foram separados por filtração, lavados

EP2855497B1

com 150 g de n-isopropanol e secos a  $50 \pm 5$  °C/<10 mbar para render 55,2 g (rendimento de 90%) do composto do título com um ensaio (HPLC) de 99,4 % (p/p).

**DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

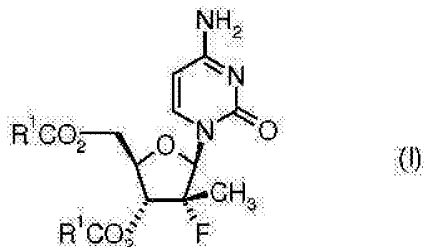
Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

**Documentos de patente referidos na descrição**

- WO 2007065829 A [0001]
- WO 2008045419 A [0003]
- EP 2048151 A [0003]
- WO 2006031725 A [0003]

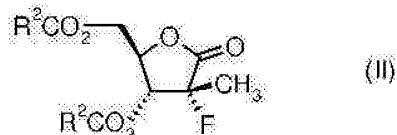
## REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para a preparação do derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I



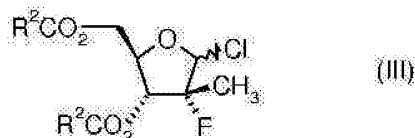
em que R<sup>1</sup> é selecionado a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, compreendendo as etapas

a) transformar o derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



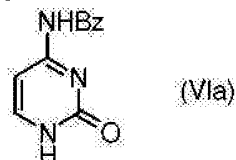
em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo

no cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III

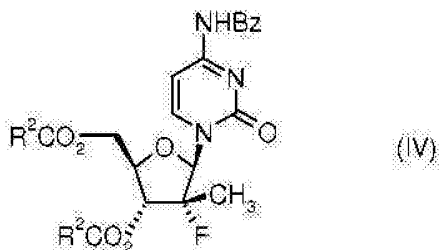


em que R<sup>2</sup> é fenilo ou C<sub>1-4</sub> alquilo

b) acoplar o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III com N-benzoil citosina de fórmula VIa

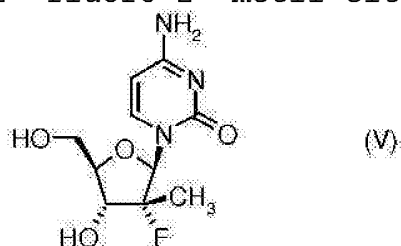


para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que R<sup>2</sup> é conforme acima e Bz é benzoílo

c) alcoólise do derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV para render a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V

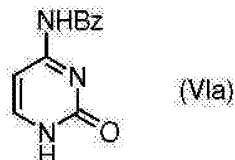


e

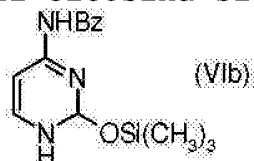
d) acilar a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula V para formar a (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I,

**caracterizado por** a etapa de acoplamento b) compreender

b<sub>1</sub>) a sililação de N-benzoil citosina de fórmula VIa

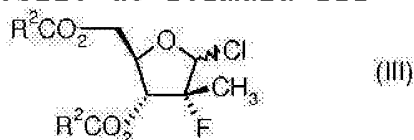


para formar a N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb

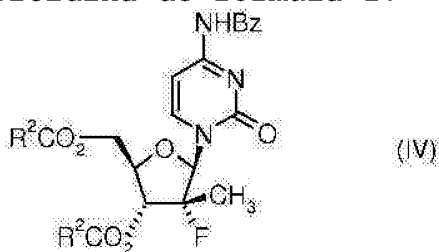


na presença de um acetato de C<sub>3-4</sub>-alquilo como solvente e

b<sub>2</sub>) o acoplamento da N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb com o cloreto de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



em que  $R^2$  é fenilo ou  $C_{1-4}$  alquilo,  
para formar o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-  
fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV



em que  $R^2$  é conforme acima e Bz é benzoílo,  
na presença de diclorometano como solvente e um ácido de  
Lewis.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por**  $R^2$  ser fenilo.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por**  $R^1$  ser *i*-propilo.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por** ser utilizado acetato de *i*-propilo ou *n*-  
butilo como solvente para a etapa b<sub>1</sub>).

5. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 4,  
**caracterizado por** a sililação da etapa b<sub>1</sub>) ser realizada  
com hexametildisilazano na presença de sulfato de amónio.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por** o ácido de Lewis utilizado na etapa b<sub>2</sub>)  
ser tetracloreto de estanho.

7. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 6,  
**caracterizado por** a reação de acoplamento da etapa b<sub>2</sub>) ser  
habitualmente realizada a uma temperatura de reação de 70  
°C a 90 °C e uma pressão de 2 bar a 3 bar.

8. Processo de acordo com as reivindicações 1, 6 e 7, **caracterizado por** a mistura de reação, após a conclusão da reação de acoplamento da etapa b<sub>2</sub>) ser extinta com uma mistura de ácido acético e água de 97: 3 (p/p) a 80 : 20 (p/p) a uma temperatura de 10 °C até 30 °C.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, 6, 7 e 8, **caracterizado por** o derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-citidina de fórmula IV, obtido na etapa b<sub>2</sub>) ser purificado adicionalmente através de múltiplas extrações do estanho com uma mistura de água e ácido acético e subsequente cristalização ao substituir parte do diclorometano com metanol.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** a razão de água e ácido acético para a extração ser 1 a 3: 1 (v/v) e a razão de metanol e diclorometano para a cristalização ser 2 a 5: 1 (p/p).

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a transformação na etapa a) compreender uma redução na presença de um agente redutor e uma subsequente cloração na presença de um agente de cloração.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** o agente redutor ser preformado a partir de bis-(2-metoxietoxi)hidreto de alumínio de sódio e trifluoroetanol.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** o agente de cloração ser selecionado a partir de cloreto de sulfúrio, cloreto de tionilo ou oxiclreto de fósforo.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13,

**caracterizado por** o agente de cloração ser cloreto de sulfúrio na presença de quantidades catalíticas de brometo de tetrabutíamónio.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a alcoólise da etapa c) ser realizada na presença de uma base e um álcool como solvente.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** a base ser metóxido de sódio e o solvente orgânico ser metanol.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado por** serem utilizados 0,03-0,10 eq. de metóxido de sódio a uma temperatura de reação de 50 °C a 65 °C.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a acilação da etapa d) ser realizada com um cloreto de C<sub>1-4</sub>-alcanoílo na presença de uma mistura de solvente orgânico/água a temperaturas de -5°C e 5°C.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado por** o cloreto de C<sub>1-4</sub>-alcanoílo ser cloreto de isobutirilo e o solvente orgânico ser tetraidrofurano.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado por** o derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I obtido a partir da etapa d) ser cristalizado numa mistura de um C<sub>1-4</sub>-álcool e n-heptano.