



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007106574/04, 21.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
21.07.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
21.07.2004 US 60/589,866  
09.09.2004 US 60/608,320

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2008

(45) Опубликовано: 27.12.2010 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: Novak J.J.K. et al. // Collection of  
Czechoslovak Chemical Communications (1971),  
36(11), 3670-7. Novak, Jiri J.K. // Collection of  
Czechoslovak Chemical Communications (1974),  
39(3), 869-82. Fidel J. Lopez Aparicio et al. //  
Carbohydrate Research, 129 (1984) 99-109. US  
5,118,820, 02.06.1992. Americo C.Pinto et al.  
// Tetrahedron: Asymmetry 13 (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 21.02.2007

(86) Заявка РСТ:  
US 2005/025916 (21.07.2005)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2006/012440 (02.02.2006)

Адрес для переписки:  
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.  
1, 4-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",  
пат.пов. Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560

(72) Автор(ы):

ВАНГ Пейюан (US),  
СТЕЦ Войцех (PL),  
ЧАН Биунг-Квон (US),  
ШИ Джанксинг (US),  
ДА Джинфа (US)

(73) Патентообладатель(и):

ФАРМАССЕТ, ИНК. (US)

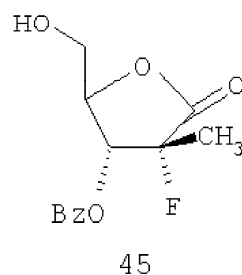
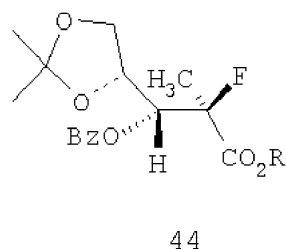
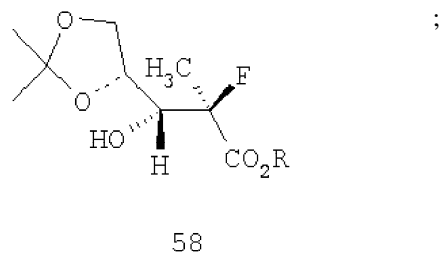
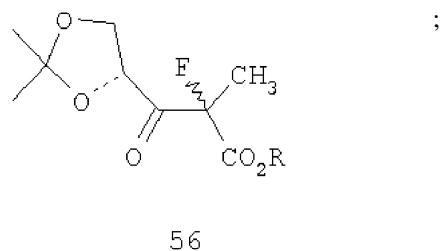
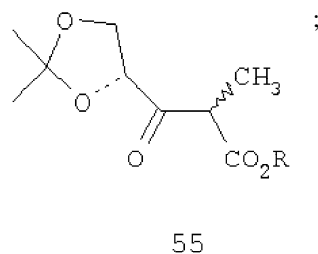
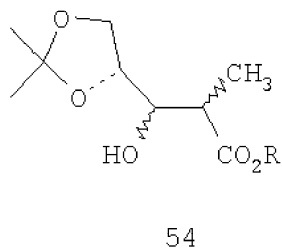
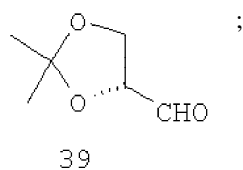
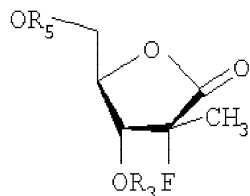
## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 2-ДЕЗОКСИ-2-ФТОР-D-РИБОФУРАНОЗИЛ-ПИРИМИДИНОВ И ПУРИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы, приведенной ниже, где R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> могут независимо обозначать H, бензоил, пивалоил или метоксиметил. Кроме того, изобретение относится к способу получения одного из указанных соединений (формулы 45),

включающему стадии: (a) взаимодействие соединения 39 с алкил-2-бромпропионатом в присутствии активированного цинка в подходящем растворителе с получением соединения формулы 54; (b) добавление окисляющего агента с получением кетона формулы 55; (c) фторирование продукта со

стадии (b) с получением фторированного кетона формулы 56; (d) восстановление фторированного кетона со стадии (c) с получением соединения формулы 58; (e) бензилирование продукта со стадии (d) с получением соединения формулы 44, где Bz обозначает бензоил; (f) циклизация продукта со стадии (e) с получением целевого лактона формулы 45. Указанные лактоны могут быть использованы в синтезе нуклеозидов с сильной анти-ВИЧ-активностью. 2 н. и 6 з.п. ф-лы.



(56) (продолжение):

(2002) 1025-1031. Joon H. Hong et al. // Carbohydrate Research 328 (2000) 37-48. RU 2200738 C2, 20.03.2003.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07H* 5/02 (2006.01)*C07H* 1/00 (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007106574/04**, **21.07.2005**(24) Effective date for property rights:  
**21.07.2005**(30) Priority:  
**21.07.2004 US 60/589,866**  
**09.09.2004 US 60/608,320**(43) Application published: **27.08.2008**(45) Date of publication: **27.12.2010 Bull. 36**(85) Commencement of national phase: **21.02.2007**(86) PCT application:  
**US 2005/025916 (21.07.2005)**(87) PCT publication:  
**WO 2006/012440 (02.02.2006)**Mail address:  
**119034, Moskva, Prechistsenskij per., 14, str. 1,**  
**4-j ehtazh, "Goulingz Internehshnl Ink.",**  
**pat.pov. Ju.V.Dement'evoj, reg.№ 560**

(72) Inventor(s):

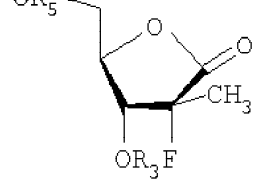
**VANG Pejjuan (US),**  
**STETs Vojtsekh (PL),**  
**ChAN Biung-Kvon (US),**  
**ShI Dzhanksing (US),**  
**DA Dzhinfa (US)**

(73) Proprietor(s):

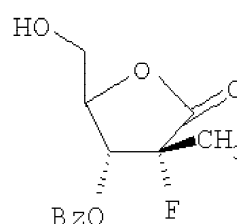
**FARMASSET, INK. (US)****(54) METHOD OF PRODUCING ALKYL-SUBSTITUTED 2-DESOXY-2-FLUORO-D-RIBOFURANOSYL-PYRIMIDINES AND PURINES AND DERIVATIVES THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

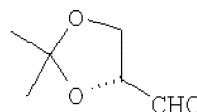
SUBSTANCE: invention relates to compounds of  
formula , where R<sub>3</sub> andR<sub>5</sub> independently denote H, benzoyl, pivaloyl or methoxymethyl. The invention also

relates to a method of producing one of the said compounds



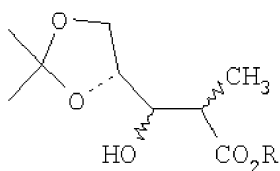
(formula 45), involving the

45

following steps: (a) reaction of compound  
with alkyl-2-bromopropionate

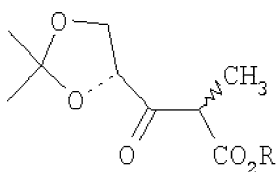
39

in the presence of activated zinc in a suitable solvent to obtain a compound of formula



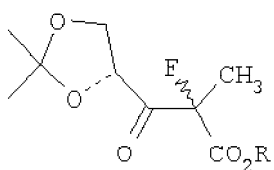
54

oxidising agent to obtain a ketone of formula



55

the product from step (b) to obtain a fluorinated ketone of formula



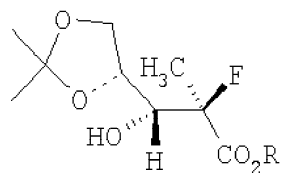
56

; (b) adding an

; (c) fluorination of

; (d) reduction of the

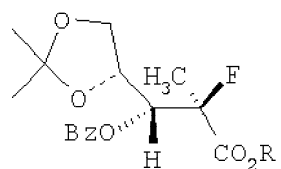
fluorinated ketone from step (c) to obtain a compound of formula



58

; (e) benzylation of

the product from step (d) to obtain a compound of formula



44

, where Bz denotes

benzoyl; (f) cyclisation of the product from step (e) to obtain lactone of formula 45 as the end product.

EFFECT: lactones can be used in synthesis of nucleosides with high anti-HIV activity.

8 cl, 17 ex

Область, к которой относится изобретение

Изобретение предусматривает (i) способ получения производного 2-дезоксиде-2-фтор-2-метил-D-рибонуклеотида, (ii) превращение нуклеотида в нуклеозиды с сильной анти-ВИЧ-активностью и их аналоги и (iii) способ получения анти-ВИЧ-нуклеозидов, содержащих 2'-дезоксиде-2'-фтор-2'-С-метил-β-D-рибофуранозилнуклеозиды, из предварительно полученного нуклеотида, предпочтительно, природного происхождения.

Предпосылки создания изобретения

ВИЧ-инфекция достигла эпидемического уровня во всем мире и имеет трагические последствия для инфицированных пациентов. В настоящее время не существует универсального эффективного способа лечения этой инфекции, и единственными лекарствами, доступными для лечения хронического гепатита С, являются различные формы альфа-интерферона (IFN-α), или одного, или в сочетании с рибавирином. Однако терапевтическое значение этих способов лечения было скомпрометировано в значительной степени из-за вредных последствий, что делает необходимым создание дополнительных способов лечения.

ВИЧ представляет собой оболочечный вирус малого размера из семейства флавивирусов с положительным геномом однонитевой РНК протяженностью ~9,6 тыс.н.о. в нуклеокапсиде. Геном содержит одну открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид из более чем 3000 аминокислот, который расщепляется с образованием зрелого структурного и неструктурного вирусных белков. ORF фланкируется 5'- и 3'-нетранслируемыми участками (NTR's) из нескольких сотен нуклеотидов, которые имеют важное значение для трансляции и репликации РНК. Транслируемый полипептид содержит структурное ядро (С) и оболочечные белки (Е1, Е2, р7) на N-конце и затем неструктурные белки (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Зрелые структурные белки образуются при расщеплении хозяйской сигнальной пептидазы. Место соединения между NS2 и NS3 аутокаталитически расщепляется NS2/NS3 протеазой, в то время как остальные четыре соединения расщепляются доменом NS3 N-концевой серин-протеазы, образовавшей комплекс с NS4A. Белок NS3 также обладает NTP-зависимой активностью геликазы, которая раскручивает двунитевую РНК во время репликации. Белок NS5B обладает активностью РНК-зависимой РНК-полимеразы (RDRP), которая существенна для репликации вирусов. Следует подчеркнуть, что в отличие от HBV или ВИЧ, в репликации HCV ДНК не участвует.

В заявке США №10/828753 указано, что 1-(2-дезоксиде-2-фтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)цитозин (14) является активным и селективным анти-ВИЧ-агентом. Методы синтеза (Схемы 1-3) совсем не эффективны, выход продукта составляет 4% или менее, и эти методы не применимы в промышленном масштабе.

Схема 1

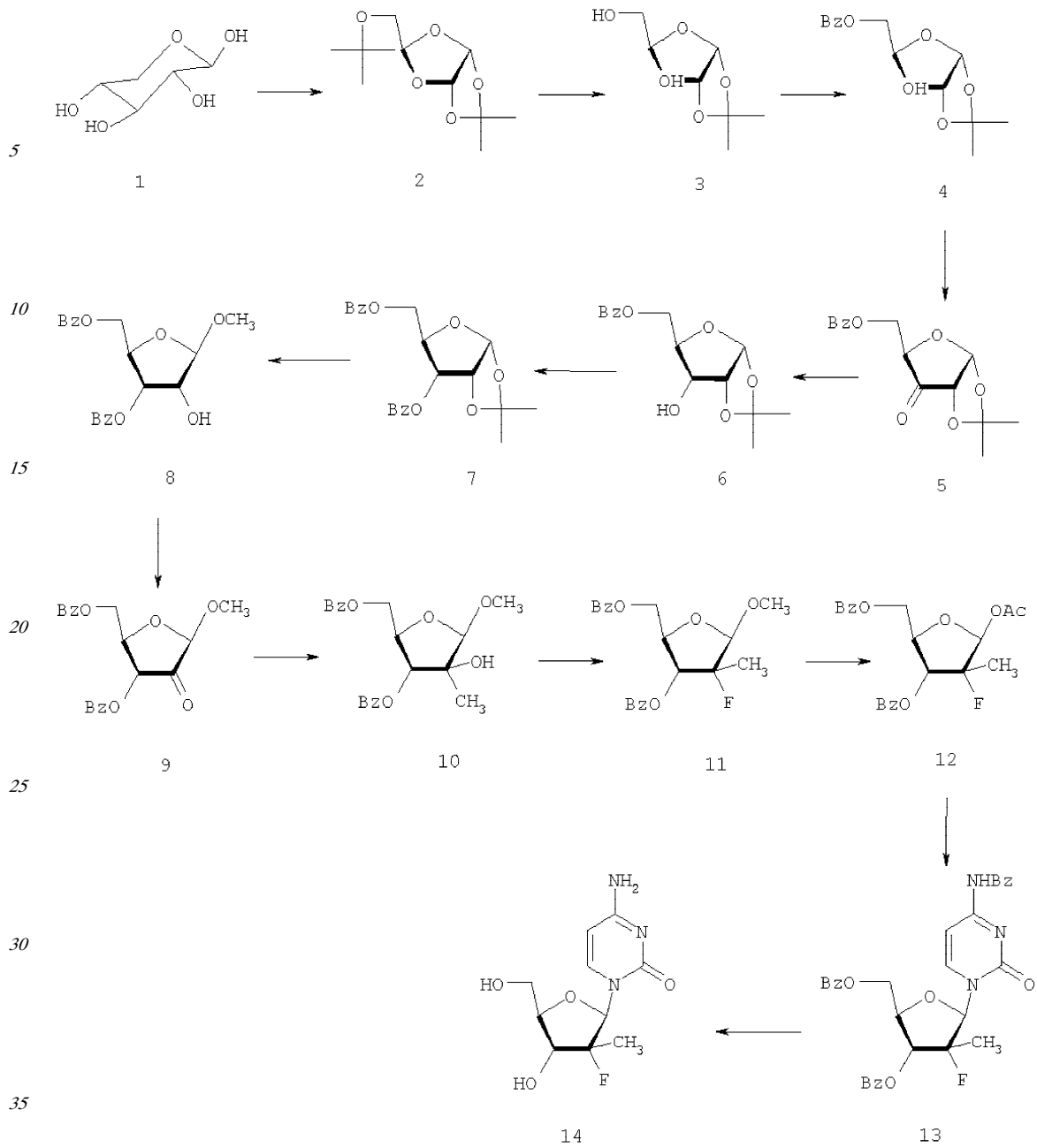
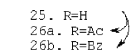
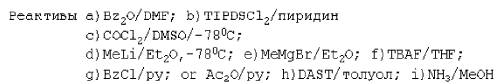


Схема 2



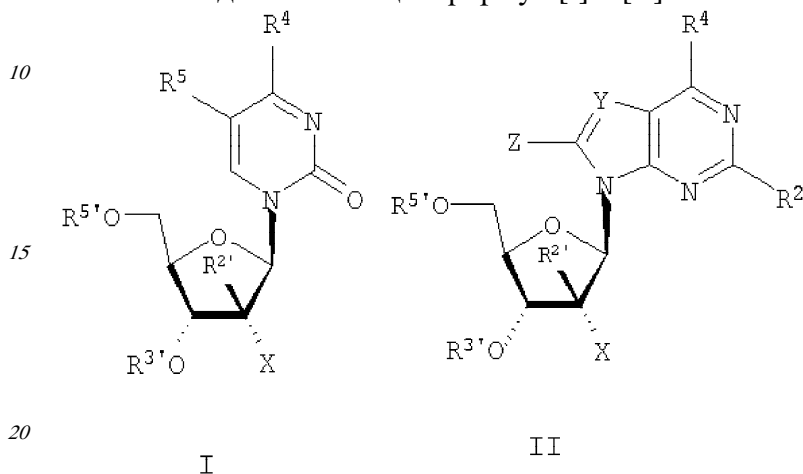
Реагенты: а)  $\text{SOCl}_2/\text{CH}_3\text{Cl}$ , обр. холод.; б)  $\text{NaOEt}/\text{EtOH}$ /обратн, холод.;  
 в)  $\text{TIPSDSCl}_2$  /пиридин /комнатная температура; д)  $\text{CrO}_3$  / $\text{Ac}_2\text{O}$ /пиридин/комнатная температура; е)  $\text{MeLi}/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; ф)  $\text{MeMgBr}/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-50^\circ\text{C}$ ; г)  $\text{TBAF}/\text{THF}$ ; х)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{пир}$ ; и)

DAST/толуол; j)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ; k) 1N NaOH/THF/60°C.

Необходимо создать новый и экономичный способ синтеза 2-С-алкил-2-замещенных D-рибопиранозилнуклеозидов, которые обладают активностью в отношении HCV (вируса гепатита С).

## Сущность изобретения

Изобретение, описанное в данной заявке, относится к композиции и способам синтеза соединений общих формул [I] и [II]:



где

X обозначает галоген (F, Cl, Br);

Y обозначает N или CH;

Z обозначает галоген, OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR' или R';

$R^2$ , обозначает  $C_1$ - $C_3$  алкил, винил или этинил;

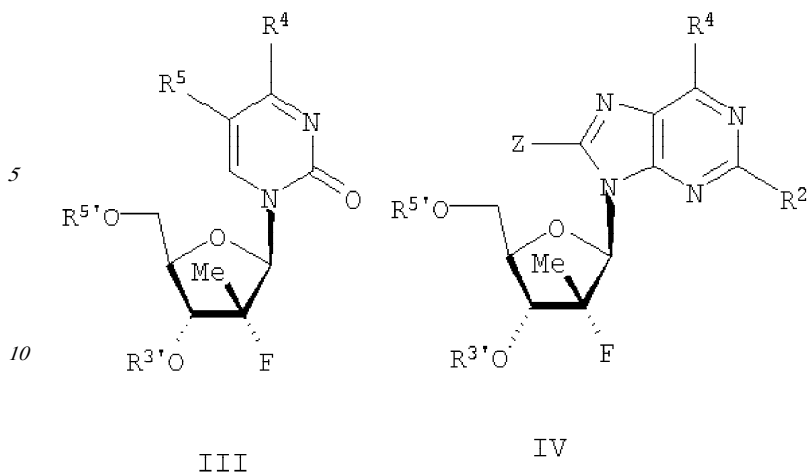
R<sup>3'</sup> и R<sup>5'</sup> могут быть одинаковыми или разными и обозначать H, алкил, аралкил, ацил, циклический ацеталь, такой как 2',3'-О-изопропилиден или 2',3'-О-бензилиден или 2',3'-циклический карбонат;

$R^2, R^4, R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают H, галоген, включая F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR',  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'_2$ ,  $NHC(O)OHR'$ , низший  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоидированный (F, Cl, Br, I) низший  $C_1$ - $C_6$ алкил, такой как  $CF_3$  и  $CH_2CH_2F$ , низший  $C_1$ - $C_6$ алкенил, такой как  $CH=CH_2$ , галоидированный (F, Cl, Br, I) низший  $C_2$ - $C_6$ алкенил, такой как  $CH=CHCl$ ,  $CH=CHBr$  и  $CH=CHI$ , низший  $C_7$ - $C_6$ алкинил, такой как  $CH \equiv CH$ ,

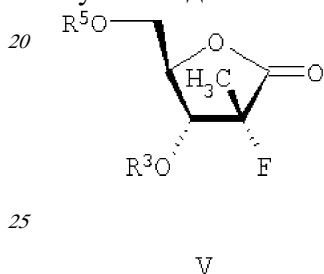
галоидированный (F, Cl, Br, I) низший C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, гидрокси-низший C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, такой как CH<sub>2</sub>OH и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, галоидированный (F, Cl, Br, I) низший C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, низший C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такой как метокси и этокси, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR', CH=CHCO<sub>2</sub>H, CH=CHCO<sub>2</sub>R'; и

R' обозначает возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил (особенно когда алкил является остатком аминокислоты), циклоалкил, возможно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, возможно замещенный низший C<sub>7</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или возможно замещенный ацил.

Согласно другим аспектам данное изобретение предусматривает способы получения нуклеозидов, содержащих фрагмент 2-дезоксигуанозил-2-фтор-2-С-метил-Д-рибофуранозила, общей формулы III или IV:



путем (i) синтеза 3,5-защищенного промежуточного 2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-D-рибоно-γ-лактона, общей формулы V, (ii) превращения V в пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды общих формул III и IV и (iii) получения нуклеозидов общих формул III и IV из предварительно полученных, предпочтительно, природных нуклеозидов:



Что касается формул III, IV и V выше, то  $R^4$  и  $R^5$  указаны выше и  $R^3$  и  $R^5$  могут независимо обозначать H, Me, ацил (такой как Ac, Bz, замещенный Bz), бензил, замещенный бензил, тритил, триалкилсилил, трет.бутилдидилсилил, трет.бутилдифенилсилил, TIPDS, THP, MOM, MEM, или  $R^3$  и  $R^5$  связаны через  $-\text{SiR}_2-\text{O}-\text{SiR}_2-$  или  $-\text{SiR}_2-$ , где R обозначает низший алкил, такой как Me, Et, n-Pr или изо-Pr.

Согласно другому аспекту данного изобретения предложены новые промежуточные лактоны формулы V и способы получения промежуточных лактонов, как подробно описано ниже, включая промежуточные предшественники сложных эфиров, как также подробно описано ниже.

Подробное описание изобретения

В настоящее время средства для борьбы с флавивирусами, включая вирус гепатита C (HCV), вирус Денге (DENV), западно-нильский вирус (WNV) или вирус желтой лихорадки (YFV), недоступны. Единственным одобренным способом лечения является лечение HCV инфекции альфа-интерфероном или сочетанием альфа-интерферона с нуклеозидом рибавирином, но терапевтическое значение этих методов невелико из-за вредных последствий. Недавно было установлено, что группа нуклеозидов, включая 2'-дезоксид-2'-фтор-2'-С-метилцитидин (14), обладает сильной и селективной активностью в отношении репликации HCV в системе репликалов. Однако трудности химического синтеза этого и аналогичных нуклеозидов препятствуют дальнейшим биофизическому, биохимическому, фармакологическому изучению, необходимому для создания лекарств, используемых в клинических условиях для лечения инфекции, вызванной флавивирусами.

Данное изобретение обеспечивает эффективное получение нуклеозидов, содержащих 2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-D-рибофуранозильный фрагмент III и IV,

путем (i) синтеза промежуточного 3,5-замещенного 2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-Д-рибон-γ-лактона общей формулы V, (ii) превращения соединения V в пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды общих формул III и IV и (iii) получения нуклеозидов формул III и IV из полученных предварительно, предпочтительно природных, нуклеозидов.

#### Определения

Термин «независимо», используемый в данной заявке, указывает, что переменная, применяемая независимо, меняется независимо от применения до применения. Так, в соединении, таком как  $R^aXYR^a$ , где  $R^a$  «независимо обозначает углерод или азот», оба  $R^a$  могут быть атомами углерода, оба  $R^a$  могут быть атомами азота, или один  $R^a$  может быть атомом углерода, а другой - атомом азота.

Используемые термины «энантиомерно чистый» или «энантиомерно обогащенный» относятся к нуклеозидной композиции, которая содержит, по меньшей мере, примерно 95% и, предпочтительно, примерно 97%, 98%, 99% или 100% одного энантиомера этого нуклеозида.

Термины «практически не содержащий» или «практически в отсутствие» относятся к нуклеозидной композиции, которая включает, по меньшей мере, 85 или 90% вес., предпочтительно, 95-98% вес., и еще более предпочтительно, 99-100% вес. указанного энантиомера этого нуклеозида. Согласно предпочтительному варианту при осуществлении способов и в соединениях по изобретению эти соединения практически не содержат энантиомеров.

Термин «алкил», если не указано иное, относится к насыщенной линейной или разветвленной углеводородной цепи, обычно содержащей 1-10 атомов углерода, и, конкретно, включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет.бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, цикло-гексилметил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил и 2,3-диметилбутил и т.п. Этот термин включает как замещенные, так и незамещенные алкильные группы. Алкильные группы могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной, амина, алкиламина, ариламина, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфокислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната. Один или более атомов водорода, присоединенных к атому углерода алкильной группы, могут быть замещены одним или более атомами галогена, например фтора или хлора, или обоими, например, это могут быть трифторметил, дифторметил, фторхлорметил и т.п. Углеводородная цепь может также прерываться гетероатомом, таким как N, O или S.

Термин «низший алкил», если иное не оговорено, относится к  $C_1$ - $C_4$  насыщенной линейной или разветвленной алкильной группе, включая как замещенные, так и незамещенные группы, указанные выше. Если иное не оговорено, в случае наличия алкила, предпочтительным является низший алкил. Точно так же, когда содержится алкил или низший алкил, предпочтительными являются незамещенные алкил или низший алкил.

Термин «циклоалкил», если иное не оговорено, относится к насыщенному углеводородному кольцу, содержащему 3-8 атомов углерода, предпочтительно, 3-6 атомов углерода, такому как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильная группа также может быть замещена в кольце и в алкильной группе, например, это могут быть циклопропилметил и т.п.

Термины «алкиламино» или «ариламино» относятся к аминогруппе, которая содержит один или два алкильных или арильных заместителя, соответственно.

Используемый здесь термин «защищенная», если иное не оговорено, относится к

группе, которая добавляется к атомам кислорода, азота или фосфора для предотвращения их реакций или для других целей. Многочисленные защитные группы для атомов кислорода и азота известны специалистам в области органического синтеза. Не ограничивающие примеры включают C(O)-алкил, C(O)Ph, C(O)-арил, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-алкил, CH<sub>2</sub>-алкенил, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-арил, CH<sub>2</sub>O-алкил, CH<sub>2</sub>O-арил, SO<sub>2</sub>-алкил, SO<sub>2</sub>-арил, трет.бутилдиметилсилил, трет.бутилдифенил-силил, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропил-дисилоксанилиден).

Используемый термин «арил», если иное не оговорено, относится к фенилу, дифенилу или нафтилу, предпочтительно, к фенилу. Этот термин включает как замещенные, так и незамещенные группы. Арильная группа может быть замещена одним или более заместителями, включая, но без ограничения, заместители, выбранные из группы, состоящей из гидроксила, амина, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфокислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната, или незащищенными, или, если это необходимо, защищенными, как это известно специалистам, например, как описано в T. W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley and Sons, 1999.

Термины «алкарил» или «алкиларил» относятся к алкильной группе с арильным заместителем. Термины «аралкил» или «арилалкил» относятся к арильной группе с алкильным заместителем, например к бензильной группе.

Термин «гало» включает хлор, бром, йод и фтор.

Термин «ацилэфир» или «О-связанный эфир» относится к эфиру карбоновой кислоты формулы C(O)R', в которой некарбонильная группа эфирной группы, R', обозначает линейный или разветвленный алкил или циклоалкил, или низший алкил, алкоксиалкил, включая метоксиметил, аралкил, включая бензил, арилокси-алкил, такой как феноксиметил, арил, включая фенил, возможно замещенный галогеном (F, Cl, Br, I), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, сульфогруппы, такие как алкил- или аралкилсульфонил, включая метансульфонил, моно-, ди- или трифосфатный эфир, тритил или монометокси-третил, замещенный бензил, триалкилсилил (например, диметилтрет.бутилсилил) или дифенилметилсилил. Арильные группы в сложных эфирах предпочтительно включают фенильную группу.

Термин «ацил» относится к группе формулы R''C(O), где R'' обозначает линейный или разветвленный алкил или циклоалкил, остаток аминокислоты, арил, включая фенил, алкиларил, аралкил, включая бензил, алкоксиалкил, включая метоксиметил, арилоксиалкил, такой как феноксиметил; или замещенный алкил (включая низший алкил), арил, включая фенил, замещенный хлором, бромом, фтором, йодом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, сульфонатную группу, такую как алкил- или аралкилсульфонил, включая метансульфонил, моно-, ди- или трифосфатную эфирную группу, тритил или монометокситритил, замещенный бензил, алкарил, аралкил, включая бензил, алкоксиалкил, включая метоксиметил, арилоксиалкил, такой как феноксиметил. Арильные группы в сложных эфирах оптимально представляют собой фенильную группу. В частности, ацильные группы включают ацетил, трифторацетил, метилацетил, циклопропилацетил, циклопропилкарбокси, пропионил, бутирил, гексаноил, гептаноил, октаноил, нео-гептаноил, фенилацетил, 2-ацетокси-2-фенилацетил, дифенилацетил, α-метокси-α-трифторметилфенилацетил, бромацетил, 2-нитробензолацетил, 4-хлорбензол-ацетил, 2-хлор-2,2-дифенилацетил, 2-хлор-2-фенилацетил, триметилацетил, хлордифторацетил, перфторацетил, фторацетил, бромдифторацетил, метокси-ацетил, 2-тиофенацетил, хлорсульфонилацетил, 3-метоксифенилацетил, фенокси-ацетил, трет.бутилацетил, трихлорацетил,

монохлорацетил, дихлорацетил, 7Н-додекафторгептаноил, перфторгептаноил, 7Н-додекафторгептаноил, 7-хлор-додекафторгептаноил, нона-фтор-3,6-диокса-гептаноил, нонафтор-3,6-диокса-гептаноил, перфторгептаноил, метоксибензоил, метил-3-амино-5-фенилтиофен-2-карбоксил, 3,6-дихлор-2-метоксибензоил, 4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензоил, 2-бромпропионил, омега-аминокаприл, деканоил, н-пентадеканоил, стеарил, 3-циклопентилпропионил, 1-бензолкарбоксил, О-ацетилманделил, пивалоилацетил, 1-адамантанкарбоксил, циклогексанкарбоксил, 2,6-пиридинкарбоксил, цикло-пропанкарбоксил, циклобутан-карбоксил, перфторциклогексилкарбоксил, 4-метилбензоил, хлорметилизоксазолил-карбонил, перфторциклогексилкарбоксил, кротонил, 1-метил-1Н-индазол-3-карбонил, 2-пропенил, изовалерил, 1-пирролидинкарбонил, 4-фенилбензоил. Когда применяется термин «ацил», это означает конкретное и независимое указание ацетила, трифторацетила, метилацетила, циклопропилацетила, пропионила, бутирила, гексаноила, гептаноила, октаноила, нео-гептаноила, фенилацетила, дифенилацетила, трифторметилфенилацетила, бромацетила, 4-хлорбензолацетила, 2-хлор-2-фенилацетила, 2-хлор-2,2-ди-фенилацетила, триметилацетила, хлордифторацетила, перфторацетила, фторацетила, бромдифторацетила, 2-тиофенацетила, трет.бутилацетила, трихлорацетила, монохлорацетила, дихлорацетила, метоксибензоила, 2-бромпропионила, деканоила, н-пентандеканоила, стеарила, 3-циклопентилпропионила, 1-бензол-карбоксила, пивалоилацетила, 1-адамантанкарбоксила, циклогексанкарбоксила, 2,6-пиридиндикарбоксила, циклопропанкарбоксила, пиклобутанкарбоксила, 4-метилбензоила, кротонила, метил-1Н-индазол-3-карбонила, 2-пропенила, изовалерила, 4-фенилбензоила.

Термин «низший ацил» относится к ацильной группе, в которой R'', определенный выше, обозначает низший алкил.

Термин «пуриновое» или «пиримидиновое» основание включает, но без ограничения, аденин, N<sup>6</sup>-алкилпурины, N<sup>6</sup>-ацилпурины (где «ацил» обозначает C(O) (алкил, арил, алкиларил, ариалкил)), N<sup>6</sup>-бензилпурин, N<sup>6</sup>-галопурин, N<sup>6</sup>-винилпурин, N<sup>6</sup>-ацетиленпурин, N<sup>6</sup>-ацилпурин, N<sup>6</sup>-гидроксиалкилпурин, N<sup>6</sup>-аллиламинопурин, N<sup>6</sup>-тиоаллилпурин, N<sup>2</sup>-алкилпурины, N<sup>2</sup>-алкил-6-тиопурины, тимин, цитозин, 5-фторцитозин, 5-метилцитозин, 6-азапиримидин, включая 6-аза-цитозин, 2- и/или 4-меркаптопиримидин, 5-галоурацил, включая 5-фторурацил, C<sup>5</sup>-алкилпиримидины, C<sup>5</sup>-бензилпиримидины, C<sup>5</sup>-галопиримидины, C<sup>5</sup>-винилпиримидин, C<sup>5</sup>-ацетиленпиримидин, C<sup>5</sup>-ацилпиримидин, C<sup>5</sup>-гидроксиалкил-пурин, C<sup>5</sup>-амидопиримидин, C<sup>5</sup>-цианопиримидин, C<sup>5</sup>-йодпиримидин, C<sup>5</sup>-йодпиримидин, C<sup>6</sup>-Br-винилпиримидин, C<sup>6</sup>-Br-винилпиримидин, C<sup>5</sup>-нитропиримидин, C<sup>5</sup>-аминопиримидин, N<sup>2</sup>-алкилпурины, N<sup>2</sup>-алкил-6-тиопурины, 5-аза-цитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирроло-пиримидинил, а также пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают, но без ограничения, гуанин, аденин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин и 6-хлор-пурин. Функциональные кислород- и азотсодержащие группы в основании могут быть защищены, если это необходимо или желательно. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам и включают триметилсилил, диметилгексилсилил, трет.бутилдиметилсилил и трет.бутилдифенилсилил, тритил, алкильные группы и ацильные группы, такие как ацетил и пропионил, метансульфонил и п-толуолсульфонил.

Термин «аминокислота» включает природные и синтетические α, β, γ или δ-аминокислоты и охватывает, без ограничения, аминокислоты, содержащиеся в белках,

а именно, глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспартат, глутамат, лизин, аргинин и гистидин. Согласно предпочтительному варианту

5 аминокислота имеет L-конфигурацию. Или же аминокислота может быть производным аланила, валинила, лейцинила, изолейцинила, пролинила, фенилаланинила, триптофанила, метионинила, глицинила, серинила, треонинила, цистеинила, тирозинила, аспарагинила, глутаминила, аспартоила, глутароила, лизинила, аргининила, гистидинила,  $\beta$ -аланила,  $\beta$ -валинила,  $\beta$ -лейцинила,  $\beta$ -

10 изолейцинила,  $\beta$ -пролинила,  $\beta$ -фенил-аланинила,  $\beta$ -триптофанила,  $\beta$ -метионинила,  $\beta$ -глицинила,  $\beta$ -серинила,  $\beta$ -треонинила,  $\beta$ -цистеинила,  $\beta$ -тирозинила,  $\beta$ -аспарагинила,  $\beta$ -глутаминила,  $\beta$ -аспартоила,  $\beta$ -глутароила,  $\beta$ -лизинила,  $\beta$ -аргининила или  $\beta$ -гистидинила.

15 Когда используется термин «аминокислота», считается, что указаны конкретно и независимо каждый из эфиров  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\delta$ -глицина, аланина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, пролина, серина, треонина, цистеина, тирозина, аспарагина, глутамина, аспартата, глутамата, лизина, аргинина и гистидина в D- и L-конфигурациях.

20 Термин «фармацевтически приемлемые соль или пролекарство», используемый в данной заявке, применяется для указания любой фармацевтически приемлемой формы (такой как эфир, фосфатный эфир, соль эфира или родственная группа) соединения, которая после введения пациенту обеспечивает образование активного соединения. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из

25 фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. Подходящие соли включают соли на основе щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, наряду с многочисленными солями других кислот, известных в фармацевтике.

30 Фармацевтически приемлемые соли могут также быть кислыми солями присоединения, образованными при наличии атома азота. Такие соли получают на основе фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, винная кислота и т.п. Фармацевтически приемлемые пролекарства обозначают соединение, которое

35 преобразуется в ходе обмена веществ, например, гидролизуется или окисляется, в молекуле-хозяине с образованием соединения согласно данному изобретению. Типичные примеры пролекарств включают соединения, которые содержат биологически неустойчивые защитные группы в функциональной группе активного

40 соединения. Пролекарства включают соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильированы, дегидроксильированы, гидролизованы, дегидролизованы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы, дефосфорилированы с образованием активного соединения.

45 Получение соединений

(i) Синтез 3,5-ди-О-защищенного D-рибоно- $\gamma$ -лактона

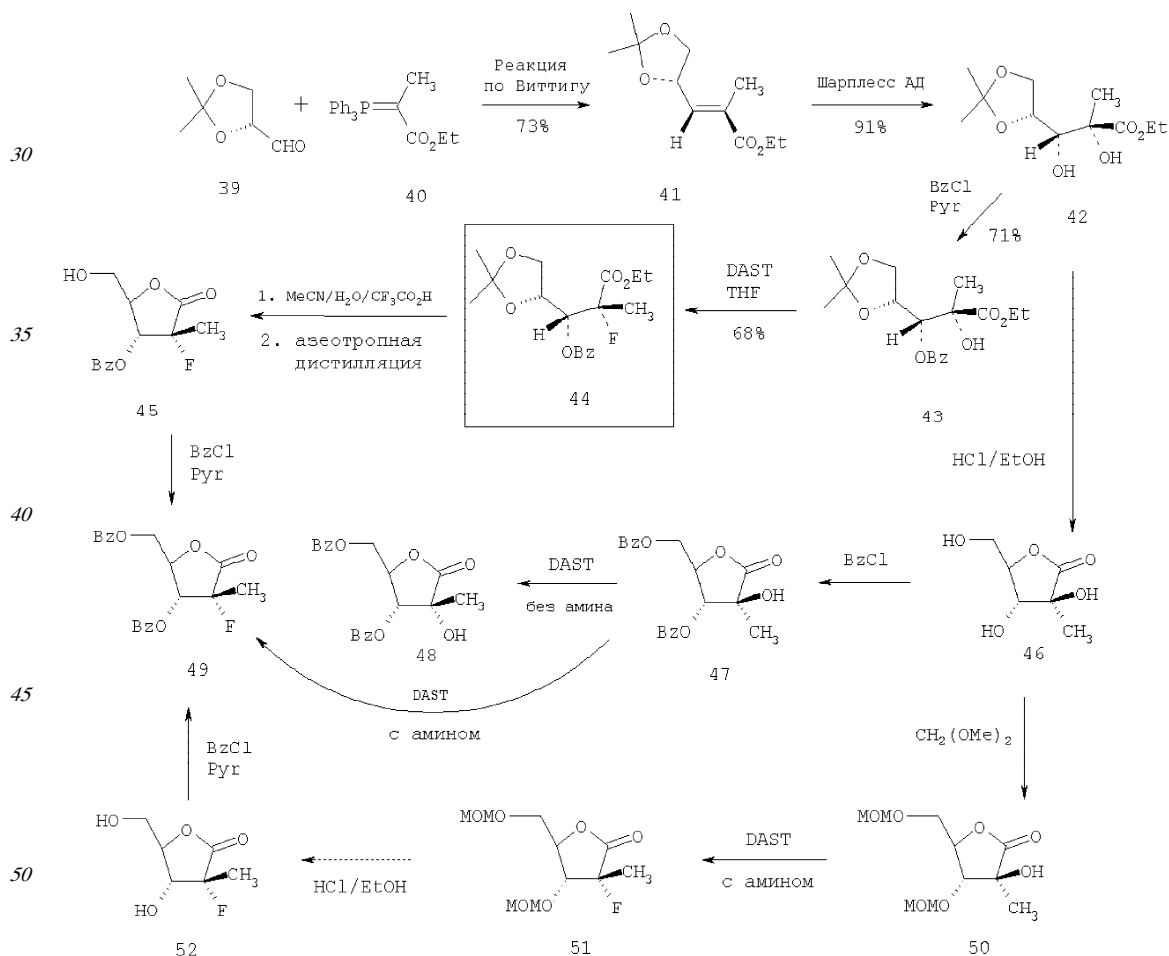
Реакция Виттига 2,3-О-изопропилиден-D-глицеральдегида 39 (Схема 4) с коммерчески доступным соединением 40 позволяет получить (Е)-продукт 41 в

50 качестве основного соединения. Дигидроксильирование (J. Org. Chem., 1992, 57, 2768-2771) с применением AD-mix- $\beta$  в качестве реагента дигидроксильирования приводит к образованию только желательного соединения 42 с высоким выходом. Лактонизация 42 с получением 2-С-метил-D-арабино- $\gamma$ -лактона (46) с высоким

выходом достигается обработкой HCl/MeOH. Селективное О-бензоилирование первичных и вторичных ОН-групп приводит к образованию производного 3,5-ди-О-бензола 47 с высоким выходом. Обработка соединения 47 DAST или Deoxofluor, [бис-(2-метоксиэтил)амино]серы трифторид, при различных условиях обеспечивает получение следов желательного 2'-фтор-рибоно-γ-лактона 49, но в основном образуется смесь, из которой выделяют не фторированный рибонлактон (48). Однако обработка соединения 47 избытком, предпочтительно, тремя (3) эквивалентами, третичного амина, предпочтительно диизопропил- этиламина, и избытком, предпочтительно пятью (5) эквивалентами DAST или Deoxofluor, обеспечивает получение соединения 49 с выходом около 50%. Было также установлено, что при применении 3,5-О-МOM вместо бензоильной защиты выход соединения 48 приближается к 90%. Так, обработка соединения 46 диметоксиметаном в присутствии сильной кислоты, такой как трифторметил-сульфо кислота, обеспечивает получение соединения 50, которое после реакции с DAST или Deoxofluor в присутствии основания приводит к образованию соединения 49 с выходом выделенного продукта, равным 87%.

Было также установлено, что равномерное фторирование можно осуществить обработкой открытоцепного монобензоата 43, который легко получить селективным бензоилированием соединения 42 при помощи DAST или Deoxofluor, при этом образуется желательный этил-2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-3-О-бензоил-4,5-О-изопропилиден-Д-рибонат 44. Лактонизация соединения 44 приводит к получению только γ-лактона 45. Последующее бензоилирование соединения 45 обеспечивает образование дибензоата 49.

#### Схема 4



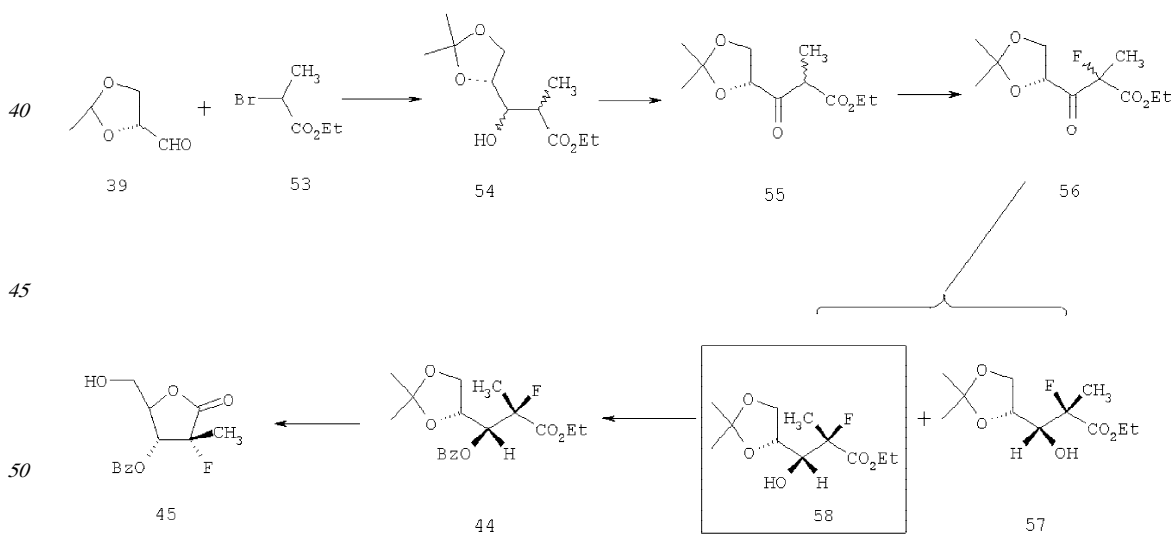
Согласно одному варианту настоящего изобретения предусмотрен способ синтеза

промежуточного соединения 49 путем конденса- ии (по Реформатскому)  
соединения 39 с алкил-2-бромпропионатом, таким как соединение 53, (Схема 5) в  
присутствии активированного цинка в эфирном растворителе, таком как диэтиловый  
эфир или тетрагидрофуран (или смесь этих двух растворителей), с получением  
соединения 54, которое превращают путем окисления в соединение 55. Возможными  
окисляющими агентами являются активированный диметил-сульфоксид, такой как  
смесь диметилсульфоксида, трифторуксусного ангидрида или уксусного ангидрида  
(окисление Сверна-Моффата); трехокись хрома или другой хромат; периодиан Десс-  
Мартина или перрутена-тетрапропиламмония (ТРАР) с молекулярными ситами или  
без них. Это окисление с получением С-3 клеток, предпочтительно, проходит, не  
затрагивая стереохимии у С-4.

Фторирование соединения 55 проводится в положении 2 с применением  
электрофильного фторирования («F<sup>+</sup>») в подходящем растворителе, таком как  
диметил-формамид, тетрагидрофуран, этанол, трет.бутанол или диэтиловый эфир или  
любая комбинация этих растворителей, известная специалистам (Rozen, et al., J. Org.  
Chem., 2001, 66, 7646-7468; Jun-An Ma and Dominique Cahard, Journal of Fluorine Chemistry,  
2004, и ссылки, указанные в этих источниках) с получением соединения 56. Некоторые  
не ограничивающие примеры электрофильных фторирующих агентов  
включают Selectfluor®, N-фтор-сульфонимид (NFST) и AcOF. Стереоселективное  
фторирование можно провести при применении катализатора, такого как  
асимметричный комплекс переходного металла, как описано Sodeoka et al. (JP  
2004010555), или других катализаторов. Исходный β-кетоефир 55 может быть вначале  
превращен в кетенсиллацеталь перед фторированием (Rozen, et al., J. Org. Chem.,  
2001, 66, 7646-7468).

Селективное восстановление С-3-кетона 56 с применением трифенилсилана в  
присутствии кислоты Льюиса, например AlCl<sub>3</sub>, или в присутствии органической  
кислоты, такой как трифторуксусная кислота (Kitazume et al., J. Org. Chem., 1987, 52,  
3218-3223) приводит к получению 2,3-антипродуктов 57 и 58. Однако, применяя  
стереоселективное фторирование в сочетании с селективным восстановлением, можно  
получить соединение 58 с хорошим выходом (с большим диастереомерным избытком).  
Бензилирование соединения 58 обеспечивает образование продукта 44, который  
превращают в лактон 45, как описано выше.

Схема 5



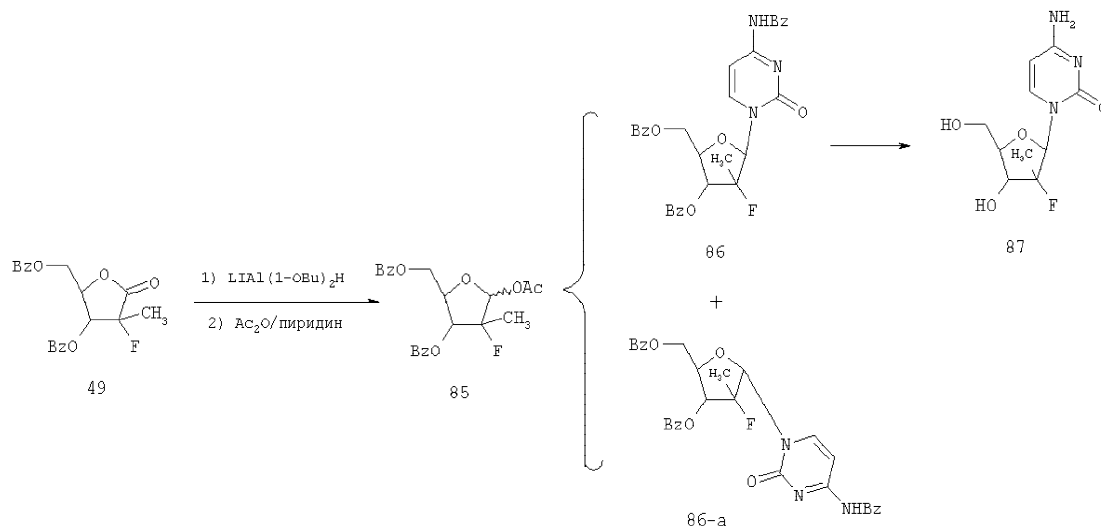
(ii) Получение нуклеозидов, содержащих 2-дезоксид-2-фтор-3-метил-D-

рибофуранозильный фрагмент путем конденсации.

Лактон, например, соединение 49, может быть восстановлен с получением соответствующего сахара при помощи DIBALH. После ацетилирования аномерной гидроксильной группы получается соединение 59 (Схема 12) с большим выходом.

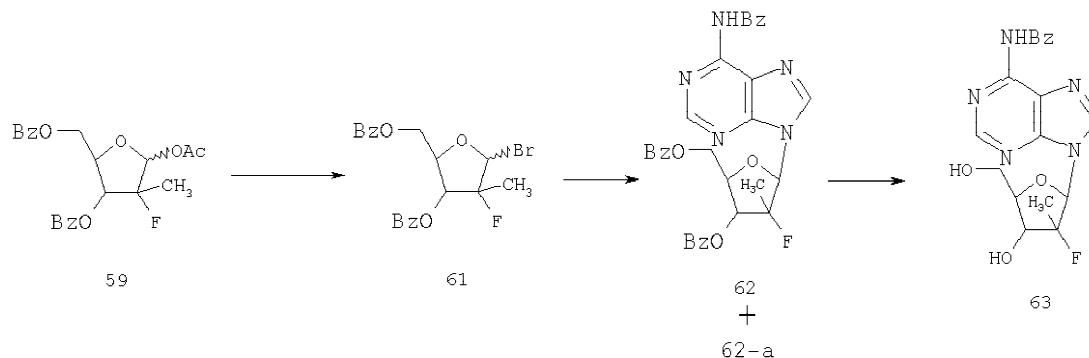
Конденсацией 59 с силилированным основанием (например, силилированным N<sup>4</sup>-бензоилцитозином в условиях реакции Vorbruggen'a) получают смесь защищенных аномерных нуклеозидов 60 и 60-а. После отделения аномеров получают желательный β-нуклеозид 14 путем снятия защиты алкоголятом металла в спиртовой среде, предпочтительно NaOMe/MeOH, или метанольном аммиаке.

Схема 6



Соединение 59 можно превратить в бромированный сахар 61 (Схема 7), который конденсируют с натриевой солью пурина, например с натриевой солью N-6-бензоиладенила, с получением соответствующего защищенного пуринового нуклеозида 62. Желательный свободный нуклеозид 63 легко получить путем омыления.

Схема 7



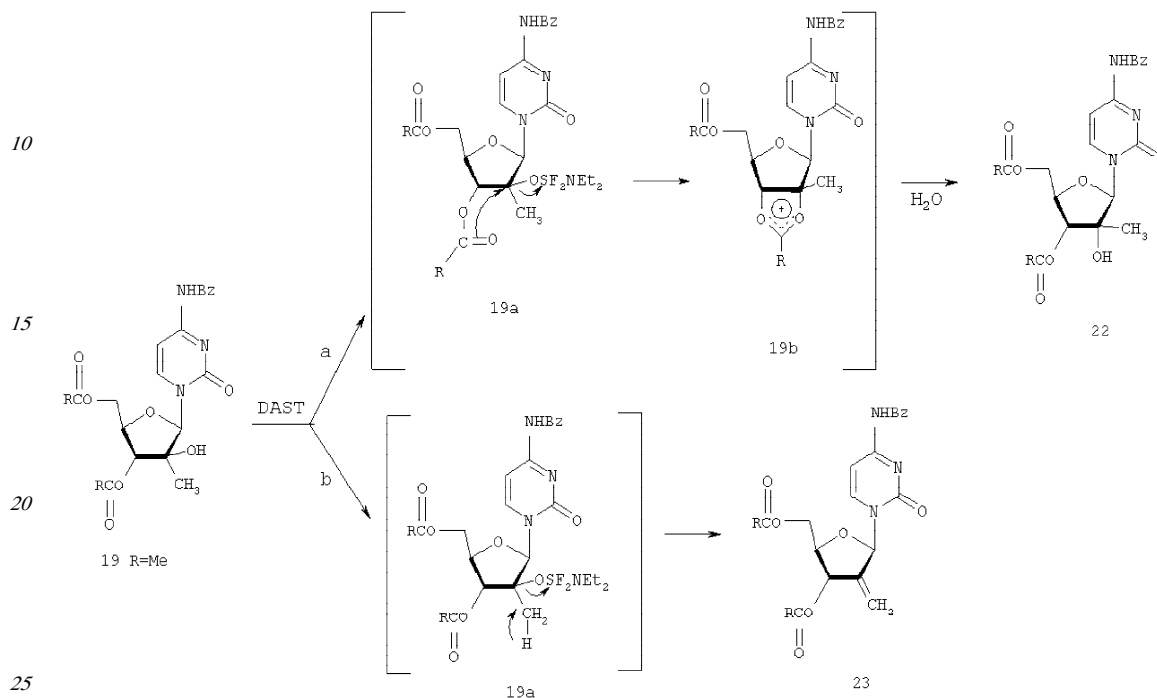
### (iii) Синтез из предварительно полученных нуклеозидов

Использование предварительно полученных нуклеозидов в качестве исходных материалов для получения желательных 2'-С-алкил-2'-дезоксi-2'-фтор-β-D-рибонуклеозидов имеет определенные преимущества, так как образования аномеров и их последующего отделения можно избежать, что приводит к высоким выходам целевых нуклеозидов.

Были описаны две методики получения желательного нуклеозида 14 из нуклеозидного исходного продукта (Схемы 2 и 3). Как указано выше, эти методы, однако, также приводят к получению двух нежелательных продуктов 22 и 23, причем последний образуется с участием соседней группы, как показано на Схеме 8. Выделение желательного нуклеозида 14 из смеси является довольно затруднительным.

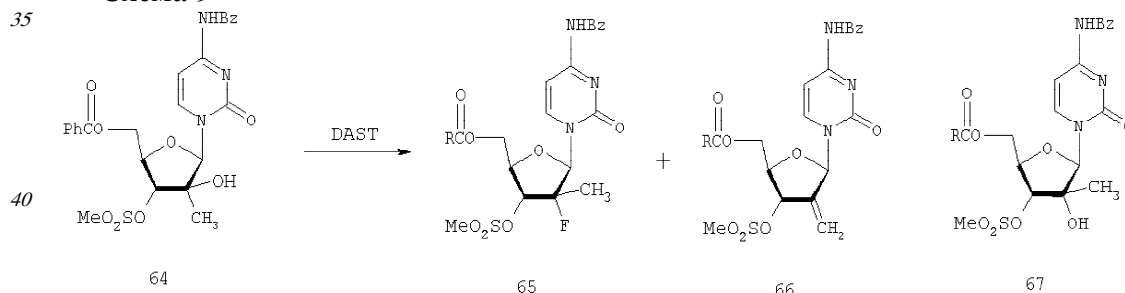
Таким образом, данное изобретение предотвращает образование соединения 23 с применением не участвующей в реакции защитной группы, такой как ТНР, метил, этил, бензил, п-метоксибензил, бензилоксиметил, феноксиметил, метоксиметил, этоксиметил, мезил, тозил, трифторацетил, три-хлорацетил, для 3'-ОН-группы.

Схема 8



Пример приведен на Схеме 17. Когда N<sup>4</sup>, 5'-дibenзоил-3'-O-мезил-2'-дезоксигуанозин (64) обрабатывают DAST или Deoxofluor, получают желательный фторированный продукт 65 с выходом 54% вместе с олефином 66 с выходом 39%. Как ожидалось, нефторированное цитидиновое производное 67 не образуется в заметных количествах. Существует несколько способов снятия защиты у соединения 65 с получением продукта 14. Пример приведен на Схеме 9, где требуется двойная инверсия 3'-конфигурации.

Схема 9



Когда 3'-O-заместитель не участвует в реакции и не является удаляемым, такой как метоксиметил (MOM), метил, бензил, метоксибензил или тетрагидропиранил, промежуточный продукт фторируется более эффективно, чем соединение 64.

Следующие примеры приводятся с целью иллюстрации настоящего изобретения, но не ограничивают его.

Экспериментальная часть:

2,3-O-изопропилиден-D-глицеральдегид (соединение 39) получали по опубликованной методике (Organic Synthesis, Annual Volume 72, page 6; J. Org. Chem. 1991, 56, 4056-4058), исходя из промышленно доступного защищенного D-маннита. Другие реагенты, включая соединение 40 и AD-mix-β, также коммерчески доступны.

## Примеры

## Пример 1

Этил-транс-2,3-дидезокси-4,5-О-изопропилиден-2-С-метил-D-глицеропент-2-енонат (соединение 41).

К раствору (карбэтоксизлиден)трифенилфосфорана (соединение 40, 25 г, 69 ммол) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор 2,3-О-изопропилиден-D-глицеральдегида (соединение 39, 9,41 г, 72,3 ммол) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Смесь в течение суток перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали досуха, разбавляли петролейным эфиром (300 мл) и выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре. Выпавшую в осадок окись трифенилфосфина отфильтровывали и аликвоту концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи силикагелевой хроматографической колонки при 0-1,5% EtOAc в гексанах с получением соединения 41 (10,4 г, 71%) в виде масла (Carbohydrate Res., 115, 250-253 (1983)).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,89 (d,  $J=1,2$  Гц, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,63 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H, H-5), 4,14-4,23 (m, 3H, H-5' и  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,86 (dd,  $J=7,6$  и 13,6 Гц, 1H, H-4), 6,69 (dd,  $J=1,6$  и 8,0 Гц, 1H, H-3).

## Пример 2

(2S,3R)-3-[(4R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил]-2,3-дигидрокси-2-метилпропионовой кислоты этиловый эфир (соединение 42).

В колбу с круглым дном, снабженную магнитной мешалкой, загружали 25 мл трет-БуОН, 25 мл воды и 7 г AD-mix- $\beta$ . Перемешивая при комнатной температуре, получали две прозрачные фазы. Нижняя водная фаза получалась ярко-желтой. В этот момент добавляли метансульфонамид (475 мг). Смесь охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$ , после чего часть растворенных солей осаждалась, сразу добавляли соединение 41 (1,07 г, 5, ммол) и гетерогенную суспензию интенсивно перемешивали в течение 24 ч при температуре  $0^\circ\text{C}$ . По истечении этого времени при перемешивании смеси при температуре  $0^\circ\text{C}$ , добавляли твердый сульфит натрия (7,5 г) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30-60 мин. К реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мг) и после разделения слоев водную фазу экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Осадок очищали при помощи силикагелевой хроматографической колонки при 20% EtOAc в гексанах с целью получения соединения 42 (1,13 г, 91%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,18 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,67 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,85, 4,06 и 4,12 (m, 4H), 4,96 (s, 1H, 2-ОН,  $\text{D}_2\text{O}$  обмен.), 5,14 (d,  $J=7,6$  Гц, 2-ОН,  $\text{D}_2\text{O}$  обмен.). Аналитич. расчет для  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : C, 53.22; H, 8.12; Найдено: C, 53.32; H, 8.18.

## Пример 3

(2S,3R)-3-[(4R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил]-3-бензоилокси-2-гидрокси-2-метилпропионовой кислоты этиловый эфир (соединение 43).

К раствору соединения 42 (245 мг, 0,99 ммол) в сухом пиридине (3 мл) по каплям добавляли раствор  $\text{VzCl}$  (300 мг, 2,1 ммол) в пиридине (1 мл). Затем при комнатной температуре смесь перемешивали в течение 2 ч и реакционную массу резко охлаждали водой (1 мл). Смесь концентрировали досуха, а осадок разделяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу высушивали (безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи

силикагелевой хроматографической колонки при 5% EtOAc в гексанах с целью получения соединения 43 (247 мг, 71%) в виде твердого вещества. Аналитически вычислено для  $C_{18}H_{24}O_7$ : С, 61.35; Н, 6.86; Найдено: С, 60.95; Н, 6.73.

#### Пример 4

(2S,3R)-3-[(4R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил]-3-бензоилокси-2-фтор-2-метилпропионовой кислоты этиловый эфир (соединение 44).

К раствору соединения 43 (36 мг, 0,102 ммол) в безводном THF (1,5 мл) добавляли DAST или Deoxofluor (0,08 мл, 0,68 ммол) при температуре 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь в течение 3 ч перемешивали при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали холодным насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (2 мл). Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Осадок очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 1-3% EtOAc в гексанах с целью получения соединения 44 (24,6 мг, 68%) в виде сиропа HR-FAB MS. Наблюд. m/z 361, 1621. Вычислено для  $C_{18}H_{23}O_6FLi$ : m/z 361, 1639 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 5

3-О-бензоил-2-метил-2-дезоксид-2-фтор-D-рибоно-γ-лактон (соединение 45).

Смесь соединения 44 (308, мг, 0,86 ммол), MeCN (20 мл), воды (1 мл) и  $CF_3CO_2H$  (0,17 мл) нагревали в течение 3 ч в сосуде с обратным холодильником при температуре 80-85°C. Промежуточный продукт с открытой цепью не выделяли, а непосредственно превращали в соединение 45 при помощи азеотропной отгонки с использованием водяной ловушки Dean-Stark (Дина-Старка). Удаленный MeCN заменяли сухим толуолом, а азеотропная отгонка продолжалась до момента, когда температура масляной бани достигала 130°C. Перемешивание при температуре 130°C продолжалось в течение суток. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли под вакуумом с целью получения сиропа, который очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 10-15% EtOAc в гексанах с целью получения после испарения растворителей соединения 45 (136 мг, 58,3%) в виде твердого вещества.

#### Пример 6

3,5-ди-О-бензоил-2-метил-2-дезоксид-2-фтор-D-рибоно-γ-лактон (соединение 49).

К раствору соединения 45 (60 мг, 0,224 ммол) в EtOAc (1 мл) добавляли пиридин (100 мг, 1,26 ммол) и 4-диметиламинопиридин (2,7 мг). Смесь нагревали до 60°C и по каплям добавляли раствор  $BzCl$  (110 мг, 0,79 ммол) в EtOAc (0,4 мл). После перемешивания в течение 3 ч смесь охлаждали до 0°C и отфильтровывали солянокислую соль пиридина. Фильтрат разбавляли EtOH и смесь выпаривали досуха. Осадок очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 3-6% EtOAc в гексанах с целью получения после испарения растворителей соединения 49 (75 мг, 91%) в виде твердого вещества.

#### Пример 7

2-метил-D-арабино-γ-лактон (соединение 46).

Раствор соединения 42 (248 мг, 1 ммол) в 1,5 мл EtOH обрабатывали концентрированной соляной кислотой (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом (температура бани менее 45°C). Осадок выпаривали совместно с толуолом (3×10 мл) с целью получения осадка, который очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 70% EtOAc в гексанах. Выпаривание растворителей приводит к получению маслянистого соединения 46 (170 мг, 105%). Аналитич. вычислено для

$C_6H_{10}O_5$ : С, 41.24; Н, 6.22; Найдено: С, 41.00; Н, 6.74.

#### Пример 8

3,5-ди-О-бензоил-D-арабино-γ-лактон (соединение 47).

К перемешиваемому раствору соединения 46 (880 мг, 5,4 ммол) в сухом пиридине (80 мл) добавляли по каплям более 75 мин раствор  $BzCl$  (1,73 г, 12,29 ммол) в сухом пиридине (45 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение еще 90 мин, затем обрабатывали  $MeOH$  (5 мл) и концентрировали досуха. Осадок очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 12-20%  $EtOAc$  в гексанах до получения соединения 47 (1,1 мг, 55%) в виде масла.

#### Пример 9

3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-D-рибонлактон (соединение 49).

К раствору соединения 47 (430 мг, 1,16 ммол) в безводном THF (20 мл) и диизопропилэтиламине (1 мл, 5,74 ммол) добавляли DAST или DEOXOFLUOR (0,48 мл, 3,66 ммол) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали холодным насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (5 мл).

Реакционную смесь разделяли между  $EtOAc$  (100 мл) и водой (20 мл). Органический слой осушали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Осадок очищали на силикагелевой хроматографической колонке при 3-6%  $EtOAc$  в гексанах с целью получения соединения 49 (220 мг, 51%) в виде твердого вещества.

#### Пример 10

3,5-ди-О-бензоил-2-метил-D-рибонлактон (соединение 48).

К раствору соединения 47 (160 мг, 0,432 ммол) в безводном  $CH_2Cl_2$  (5 мл) добавляли DAST или DEOXOFLUOR (0,15 мл, 1,14 ммол) при температуре от 0 до 5°C в среде аргона. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре. По истечении 24 ч реакция протекает еще недостаточно хорошо, так как не образовалось достаточного количества менее полярного продукта по данным ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно обрабатывали холодным насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Органический слой осушали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Осадок определяли методом протонного ЯМР. Он показал, что основным продуктом является 3,5-дibenzoил-2-метил-D-рибон-γ-лактон (соединение 48), которое идентично подлинному образцу. Следы соединения 49 были обнаружены на спектре.

#### Пример 11

3,5-ди-О-метоксиметил-2-С-метил-D-арабино-γ-лактон (соединение 50).

К раствору 2-метиларабинолактона (соединение 46) (324 мг, 2 ммол) в  $CH_2(OMe)_2$  (30 мл) и  $CH_2Cl_2$  (30 мл) добавляли  $CF_3SO_3H$  (50 мкл), раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре в среде аргона. Реакционную массу охлаждали добавлением 28%  $NH_4OH$  (0,1 мл) и смесь осушали добавлением  $Na_2SO_4$ . После удаления растворителя испарением осадок очищали при помощи испарительной хроматографии на силикагеле, элюируя  $CH_2Cl_2/MeOH$  (от 95:5 до 9:1) с целью получения 450 мг (90%) соединения в виде светло-желтого масла.  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ ): 6,10 (s, OH,  $D_2O$  обмен.), 4,70 (q, 2H,  $CH_2$ ), 4,62 (d, 2H,  $CH_2$ ), 4,30 (m, 1H, H-4), 4,20 (d, 1H, H-3), 3,80-3,65 (m, 2H, H-5), 3,30, 3,28 (2s, 6H, 2  $CH_3$ ), 1,26 (s, 3H,  $CH_3$ ).

#### Пример 12

3,5-ди-О-метоксиметил-2-дезоксид-2-фтор-2-С-метил-D-рибон-γ-лактон (соединение 51).

К раствору соединения 50 (100 мг, 0,4 ммол) в  $\text{CH}_3\text{Cl}_2$  (3 мл) и пиридине (0,5 мл) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли DAST или DEOXOFLUOR (0,21 мл, 1,6 ммол), раствор перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Раствору позволяли нагреться до комнатной температуры и при комнатной температуре перемешивали в течение 2 ч. Реакционную массу резко охлаждали добавлением насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  и ледяной воды (0,5 мл), а затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водный слой экстрагировали дважды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенные органические слои промывали  $\text{NaHCO}_3$  и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Испарение растворителя приводило к получению соединения 51 (88 мг, 87%) в виде коричневатого-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 4,74 (q,  $J=6,9$  и  $18,1$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,63 (d,  $J=0,77$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,54 (m, 1H, H-4), 4,18 (dd,  $J=7,8$  и  $20,0$  Гц, 1H, H-3), 3,86-3,71 (m, 2H, H-5), 3,34, 3,28 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1,59 (d,  $J=24,26$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### Пример 13

Этил-4,5-О-изопропилиден-3,4,5-тригидрокси-2-метилвалерат (соединение 54)

К активированному цинку (6,5 г, 0,10 ммол) добавляли около 20 мл раствора, содержащего соединение 39 (13,0 г, 0,1 ммол), соединение 53 (13,0 мл, 0,10 ммол), THF (50 мл) и диэтиловый эфир (50 мл). После завершения добавления вводили один кристалл  $\text{I}_2$ , при этом выделялось тепло, что вызывало кипение раствора с обратным холодильником. Остающийся раствор добавляли в течение около 0,75 ч для поддержания слабой флегмы. Смесь слабо нагревали с обратным холодильником в течение дополнительного 1 ч после последнего добавления. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливая на лед (200 мл) и 1N HCl (200 мл), а затем перемешивали до тех пор, пока основное количество льда не растает (около 0,5 ч).

Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром ( $2 \times 75$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 150$  мл), рассолом ( $1 \times 150$  мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Последующая сушка под вакуумом приводила к получению соединения 54 в виде смеси диастереомеров (15,1 г, 65,1%). Это соединение использовали без дополнительной очистки.

#### Пример 14

Этил-4,5-О-изопропилиден-3-оксо-2-метилвалерат (соединение 55)

Соединение 54 (9,85 г, 0,42 мол) растворяли в сухом THF (50 мл). Добавляли безводный DMSO (16,0 мл, 0,22 мол) и полученный раствор охлаждали до температуры между  $-20^\circ\text{C}$  и  $-15^\circ\text{C}$ . Трифторуксусный ангидрид (9,8 мл, 0,69 мол) по каплям добавляли более 15 мин и раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре между  $-20^\circ\text{C}$  и  $-15^\circ\text{C}$ , после чего добавляли безводный  $\text{NEt}_3$  (24,0 мл, 0,17 мол) более 20 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), промывали водой ( $3 \times 100$  мл), осушали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали под вакуумом до получения соединения 55 в виде желтого масла (8,1 г, 82,0%), которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  1,24-1,38 (m, 26H), 3,81 (q, 1,3 H,  $J=7,3$  Гц), 3,89 (q, 1,0 H,  $J=7,3$  Гц), 3,99-4,04 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 7H), 4,21-4,29 (m, 3H), 4,51 (dd, 1,0 H,  $J=8,1$ , 6,2 Гц), 4,58 (dd, 1,3 H,  $J=7,7$ , 5,0 Гц).

#### Пример 15

Этил-4,5-О-изопропилиден-2-фтор-3-кето-2-метилвалерат (соединение 56)

Соединение 55 (7,36 г, 0,042 мол) растворяли в безводном DMF (5,0 мл) и обрабатывали суспензией Selectfluor (55,0 г, 0,155 мол) в DMF (45,0 мл). Смесь

помещали на масляную баню с температурой 45-50°C и суспензию поддерживали перемешиванием в течение суток в среде аргона. Раствор концентрировали почти досуха под вакуумом, обрабатывали диэтиловым эфиром (около 25 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом до получения соединения 56 в виде желтого масла (5,65 г, 71,2%), что составляло приблизительно смесь 1:1 2R:2S фторированного соединения, как было определено <sup>19</sup>F ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 1,20-1,46 (m, 16H), 1,70 (2d, 3H, J=22,8 Гц), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 4,90-4,97 (m, 1H), <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 376 МГц, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> внешний стандарт): δ 4,30 (q), 4,01 (q).

#### Пример 16

3,5-О-дипивалоил-2-метил-D-арабино-γ-лактон (соединение 47 В)

К раствору соединения 42 (4 ммол, 897 мг) в EtOH (20 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (2,0 мл) и раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали досуха и осадок выпаривали совместно с THF (10 мл) и растворяли в пиридине (6 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане. К раствору добавляли пивалоилхлорид (8 ммол, 0,98 мл) и раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. К раствору добавляли дополнительный пивалоилхлорид (4 ммол, 0,49 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К раствору добавляли 4-диметиламинопиридин (100 мг) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали водой, рассолом, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли и осадок подвергали перекристаллизации из смеси EtOAc-гексаны с целью получения мелких кристаллов (625 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,18 (d, J=6,80 Гц, 1H, H-3), 4,45, 4,22 (m, 2H, H-5), 4,41 (m, 1H, H-4), 3,32 (br s, 1H, OH, D2O обмен), 1,43 (s, 1H, Me), 1,25, 1,22 [ss, 18H, C(Me)<sub>3</sub>].

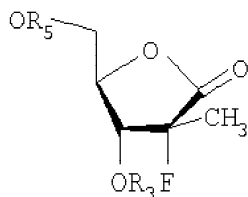
#### Пример 17

2-дезоксид-3,5-О-дипивалоил-2-фтор-2-С-метил-D-рибоно-γ-лактон (соединение 49В).

К раствору соединения 47В (100 мг, 0,3 ммол) в THF (5 мл) добавляли EtNPr<sub>2</sub> (2 ммол, 0,35 мл) и DEOXOFLUOR (0,18 мл, 0,9 ммол) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К раствору добавляли дополнительное количество DEOXOFLUOR (0,18 мл, 0,9 ммол) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли EtOAc. Раствор промывали водным NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель удаляли и осадок очищали на колонке (10% EtOAc в гексанах) с целью получения продукта в виде твердого вещества (65 мг, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,12 (m, 1H, H-3), 4,68 (m, 1H, H-4), 4,41, 4,18 (mm, 2H, H-5), 1,63 (d, J=23,2 Гц, 1H, Me), 1,25, 1,20 [ss, 18H, C(Me)<sub>3</sub>].

### Формула изобретения

#### 1. Соединение формулы

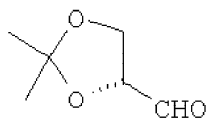


где R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub> могут независимо обозначать H, бензоил, пивалоил или метоксиметил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R_3$  и  $R_5$  обозначают Н.
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R_3$  и  $R_5$  обозначают бензоил.
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R_3$  и  $R_5$  обозначают метоксиметил.
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R_3$  и  $R_5$  обозначают пивалоил.
6. Способ получения соединения по п.1, где  $R_5$  обозначает Н и  $R_3$  обозначает

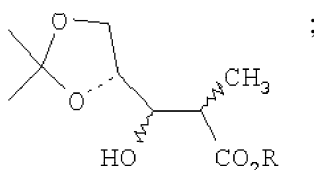
бензоил, включающий стадии:

(а) взаимодействие соединения формулы 39



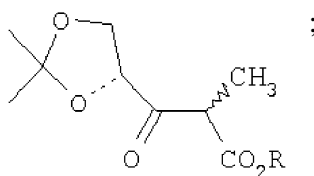
39

с алкил-2-бромпропионатом в присутствии активированного цинка в подходящем растворителе с получением соединения формулы 54



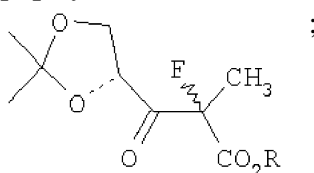
54

(b) добавление окисляющего агента с получением кетона формулы 55



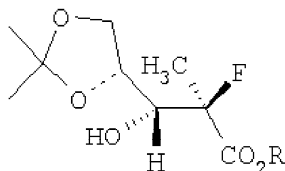
55

(с) фторирование продукта со стадии (b) с получением фторированного кетона формулы 56



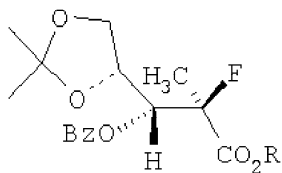
56

(d) восстановление фторированного кетона со стадии (с) с получением соединения формулы 58



58

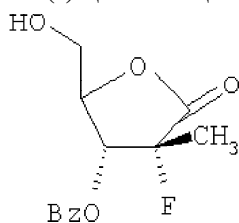
(е) бензилирование продукта со стадии (d) с получением соединения формулы 44



44

где Bz обозначает бензоил;

(f) циклизация продукта со стадии (e) с получением целевого лактона формулы 45



45

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что растворитель на стадии (a) выбран из группы, состоящей из диэтилового эфира и тетрагидрофурана.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что окисляющий агент на стадии (b) выбран из группы, состоящей из активированного диметилсульфоксида, хромата, периодиона Десса-Мартина и перруттената тетрапропиламмония.