

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 027086

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.06.30

(51) Int. Cl. C07F 9/6561 (2006.01)

(21) Номер заявки
201490753

(22) Дата подачи заявки
2012.10.03

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИДОВ

(31) 61/544,950

(56) US-B2-7390791
US-B2-7803788

(32) 2011.10.07

(33) US

(43) 2014.09.30

(86) PCT/US2012/000441

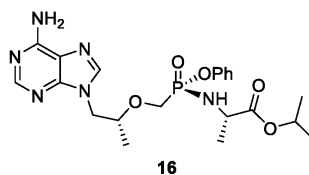
(87) WO 2013/052094 2013.04.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

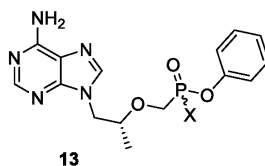
(72) Изобретатель:
Колби Дениз А. (US), Мартинс Эндрю
Энтони (CA), Робертс Бенджамин
Джеймс, Скотт Роберт Уильям, Уайт
Николь С. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены способы выделения 9-{(R)-2-[[[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил} аденина (соединения 16), обладающего противовирусными свойствами



Также предложен способ получения промежуточного соединения 13 с высокой диастереомерной чистотой



B1

027086

027086

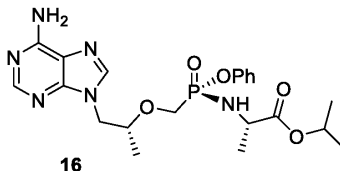
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/544950, поданной 7 октября 2011 г., содержание которой включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

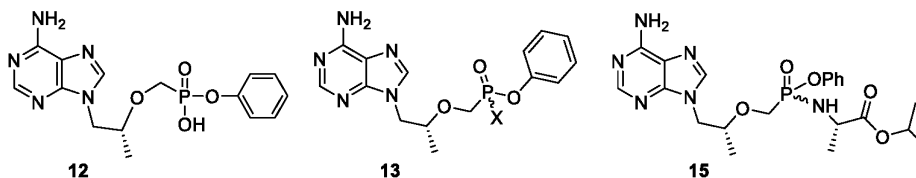
Уровень техники

В патентах США №№ 7390791 и 7803788 (содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылок) описаны некоторые пролекарства фосфонатных аналогов нуклеотидов, применяемых в терапии. Одним из таких пролекарств является 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденин (соединение 16)

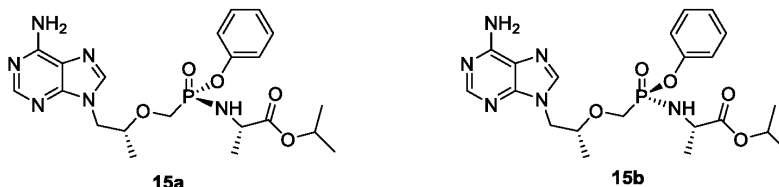


Данное соединение также известно под названием в Химической реферативной службе (Chemical Abstract): L-аланин, N-[(S)-[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил]феноксифосфинил]-1-метилэтиловый эфир. В патентах США №№ 7390791 и 7803788 также предложена монофумаратная форма данного соединения и способ ее получения (см., например, пример 4).

Соединение 12, соединение 13 (где X представляет собой галоген) и соединение 15



являются синтетическими промежуточными соединениями, которые можно использовать для получения соединения 16. Соединение 15 изображено в виде смеси диастереомеров, где хиральным центром является атом фосфора. Данные два диастереомера, составляющие смесь соединения 15, изображены здесь как соединения 15a и 15b. Изомер 15a по структуре идентичен соединению 16



В настоящее время существует потребность в усовершенствованных способах получения соединений 13 и 16. В частности, существует потребность в усовершенствованных способах получения соединений 13, 16 с высокой диастереомерной чистотой. Такие усовершенствованные способы получения могут обеспечивать более высокий выход продукта, быть более легкими в реализации или требовать использования менее затратных или менее токсичных реагентов по сравнению с доступными на данный момент способами.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны усовершенствованные способы выделения 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденина (соединения 16) с применением индуцируемого кристаллизацией динамического разделения; усовершенствованные способы получения соединения 13 с высокой диастереомерной чистотой.

Соответственно, в одном из вариантов реализации предложен способ селективной кристаллизации 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденина, содержащий:

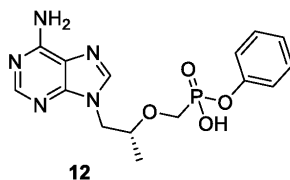
а) растворитель, выбранный из группы, состоящей из этилацетата, метилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, тетрагидрофурана, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метил-трет-бутилового эфира, толуола, ацетонитрила и их смесей;

б) основание, выбранное из группы, состоящей из 1,5-диазабикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ена, 7-метил-1,5,7-триазабикло[4.4.0]дец-5-ена, тетраметилгуанидина; основания Веркаде; карбоната металла; феноксиды металла; триметил(феноксид)силана (PhOTMS) в комбинации с источником ионов фтора, и их смесей;

с) 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденин; подвергают динамическому разделению, индуцированному кристаллизацией, с примени-

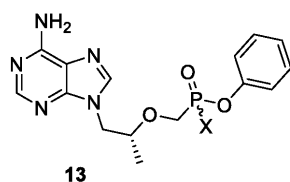
ем кристалла 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина до тех пор, пока не произойдет эпимеризация центра при атоме фосфора и осаждение кристаллического 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина.

В другом варианте реализации предложен способ получения соединения 13 с диастереомерной чистотой по меньшей мере 90%. Данный способ основан на обработке толуольного раствора соединения 12

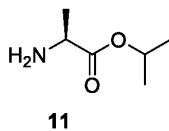


тионилхлоридом с получением соединения 13, где X = Cl.

В другом варианте реализации предложен способ получения 9-{(R)-2-[(R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 16), с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%. Данный способ основан на обработке соединения 13



(где X представляет собой галоген) с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90% амином 11



в растворителе, выбранном из группы, состоящей из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, трихлорэтилена, 1,4-диоксана, ацетонитрила, толуола, хлорбензола, сульфолана, изопропилацетата и их смесей, при температуре от -78 до 25°C.

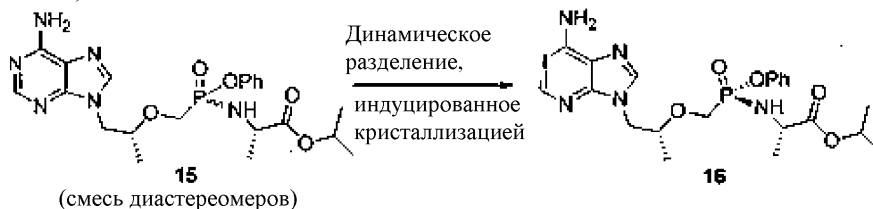
В изобретении также предложены новые промежуточные соединения и способы получения.

Подробное описание изобретения

Конкретные значения радикалов, заместителей и диапазонов приведены ниже только в качестве иллюстрации, они не исключают других определенных значений или других значений в заданных диапазонах для радикалов или заместителей.

Получение соединения 16 динамическим разделением, индуцированным кристаллизацией.

В одном варианте реализации предложен способ селективной кристаллизации 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина из смеси диастереомеров 9-{(R)-2-[(R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15)



с получением 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 16). Согласно данному способу раствор, состоящий из:

а) растворителя, выбранного из группы, состоящей из этилацетата, метилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, тетрагидрофурана, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метил-трет-бутилового эфира, толуола, ацетонитрила и их смесей;

б) основания, выбранного из группы, состоящей из 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена, тетраметилгуанидина; основания Веркаде; карбоната металла; феноксиды металла; триметил(фенокси)силана (PhOTMS) в комбинации с источником ионов фтора, и их смесей;

с) 9-{(R)-2-[(R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]про-

пил}аденина; подвергают динамическому разделению, индуцированному кристаллизацией, с применением кристалла 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил}амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденина до тех пор, пока не произойдет эпимеризация центра при атоме фосфора и осаждение дополнительного кристаллического 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил}амино}феноксифосфинил)метокси}пропил}аденина.

Кристаллизация может проводиться в любом подходящем растворителе. Например, она может проводиться в апротонном органическом растворителе или в смеси растворителей такого типа. Например, в качестве апротонного органического растворителя может использоваться этилацетат, метилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, дихлорметан, ацетон, метилэтилкетон, метил-трет-бутиловый эфир, толуол или ацетонитрил, или их смесь. В одном варианте реализации растворителем является ацетонитрил.

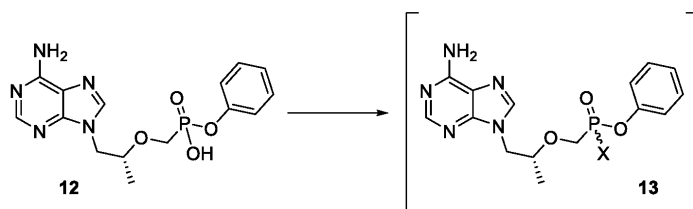
Разделение может проводиться в присутствии любого подходящего основания. Например, разделение может проводиться в присутствии одного из следующих оснований: 1,5-диазобикарбонил-4.3.0]нон-5-ена (ДБН), 1,8-дизабикарбонил-5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ), 7-метил-1,5,7-триазабикарбонил-4.4.0]дец-5-ена (МТБД), тетраметилгуанидина, основания Веркаде (например, 2,8,9-триизопропил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабикарбонил-3.3.3]ундекана и 2,8,9-триизобутил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабикарбонил-3.3.3]ундекана), карбоната металла (например, M_xCO_3), феноксида металла ($M^+ OPh$), триметил(феноксисилана) ($PhOTMS$) в комбинации с источником фторид-ионов (например, $R_4N^+ F^-$, TASF (дифторотриметилсиликат трис(диметиламино)сульфония) или ТВАТ (трифенилдифторосиликат тетрабутиламмония) и их смеси, где каждый М представляет собой подходящий металл, такой как щелочной металл или щелочно-земельный металл, а каждый R представляет собой, например, (C_1-C_6) алкил. В одном из предложенных вариантов реализации, основанием является ДБУ.

Разделение также может проводиться при любой подходящей температуре, например при температуре от примерно 0 до примерно 50°C. В одном из предложенных вариантов реализации разделения проводится при температуре примерно 20°C.

В одном из предложенных вариантов реализации разделение проводится в присутствии фенола.

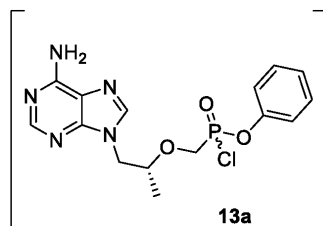
Процентное содержание соединения 16 в исходной смеси диастереомеров может иметь любое значение в диапазоне от примерно 0 до примерно 99%. В одном варианте реализации данного изобретения процентное содержание соединения 16 в исходной смеси диастереомеров находится в диапазоне от примерно 0 до примерно 20%. В другом варианте реализации процентное содержание соединения 16 в исходной смеси диастереомеров находится в диапазоне от примерно 20 до примерно 99%. В еще одном варианте реализации процентное содержание соединения 16 в исходной смеси диастереомеров находится в диапазоне от примерно 50 до примерно 99%. В одном варианте реализации диастереомерная чистота конечного соединения 16 составляет по меньшей мере примерно 90, примерно 95, примерно 97 или примерно 99%. В другом варианте реализации конечное соединение 16 содержит менее 1% каких-либо примесей диастереомеров. В еще одном варианте реализации конечное соединение 16 не содержит никаких обнаруживаемых примесей диастереомеров.

Получение соединения 13 с высокой диастереомерной чистотой



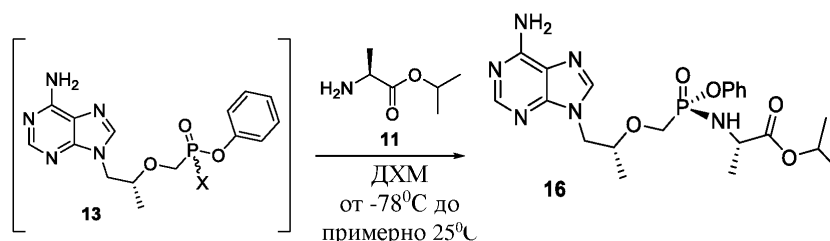
Соединение 13 (где X представляет собой галоген) с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90% может быть получено обработкой соединения 12 подходящим галогенирующим реагентом. Например, соединение 13 может быть получено обработкой соединения 12 галогенирующим реагентом, таким как, например, тионилхлорид ($SOCl_2$), оксалилхлорид ($C_2O_2Cl_2$), трихлорид фосфора (PCl_3), соль хлортрифенилфосфорана, тионилбромид ($SOBr_2$), оксалилбромид ($C_2O_2Br_2$), трёхбромистый фосфор (PBr_3) или соль бромтрифенилфосфорана. Реакция может проводиться в подходящем органическом растворителе при подходящей температуре (например, при температуре в диапазоне от примерно -20 до примерно 100°C). К подходящим растворителям относятся: тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, дихлорметан, ацетонитрил, толуол, хлорбензол, 1,2-дихлорэтан, 1,4-диоксан, сульфолан, трихлорэтилен и их смеси.

В одном варианте реализации соединение 12 обрабатывают тионилхлоридом в толуоле при температуре от примерно 22 до примерно 110°C, чтобы получить соединение 13а



с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%. В одном варианте реализации диастереомерная чистота конечного соединения 13а составляет по меньшей мере примерно 90%, примерно 95, примерно 97 или примерно 99%. В другом варианте реализации конечное соединение 13а содержит менее 1% каких-либо примесей диастереомеров. В еще одном варианте реализации конечное соединение 13а не содержит никаких обнаружимых примесей диастереомеров.

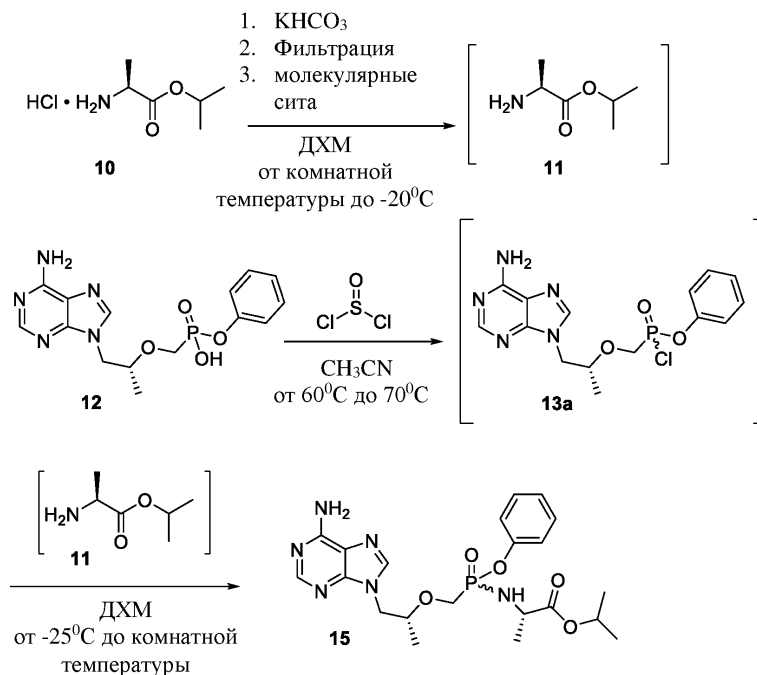
Получение соединения 16 с высокой диастереомерной чистотой, равной по меньшей мере 90%



Соединение 16 может быть получено обработкой соединения 13 (где X представляет собой галоген) с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90% амином 11 в условиях, обеспечивающих получение соединения 16 с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%. Например, соединение 16 может быть получено обработкой соединения 13 амином 11 в подходящем органическом растворителе при подходящей температуре (например, при температуре в диапазоне от примерно -78 до примерно 25°C). К подходящим растворителям относятся: органические растворители, такие как тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен, 1,4-диоксан, ацетонитрил, толуол, хлорбензол, сульфолан, изопропилацетат и их смеси. Реакция может стандартно проводиться в присутствии подходящего основания такого, как, например, триэтиламина ((C₂H₅)₃N), N,N-диизопропилэтиламина ([[(CH₃)₂CH]₂NC₂H₅]) или 1,8-бис(диметиламино)нафталина ("протонной губки", C₁₄H₁₈N₂). По завершении реакции продукты можно промыть водным раствором подходящего промывающего реагента, такого как, например, дигидрофосфата натрия (NaH₂PO₄), гидрокарбоната калия (KHCO₃), лимонной кислоты (C₆H₈O₇) или гидрокарбоната натрия (NaHCO₃). Полученный органический раствор можно высушить над подходящим осушителем, например сульфатом натрия, сульфатом магния или хлоридом кальция, чтобы получить соединение 16 с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%.

В одном варианте реализации соединение 13 с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90% (где X представляет собой хлор) обрабатывают амином 11 в дихлорметане при температуре от -25 до 25°C в присутствии триэтиламина. Полученную реакционную смесь затем промывают водным раствором дигидрофосфата натрия (NaH₂PO₄) и гидрокарбоната калия (KHCO₃) и высушивают над сульфатом натрия с получением соединения 16 с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%. В одном варианте реализации диастереомерная чистота исходного соединения 13 и полученного соединения 16 составляет по меньшей мере примерно 95 или 97%. В другом варианте реализации конечное соединение представляет собой соединение 16 с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90, примерно 95, примерно 97 или примерно 99%. В еще одном варианте реализации конечное соединение 16 содержит менее 1% каких-либо примесей диастереомеров. Ниже приведены неограничивающие иллюстративные примеры.

Пример 1. Получение смеси диастереомеров 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15)

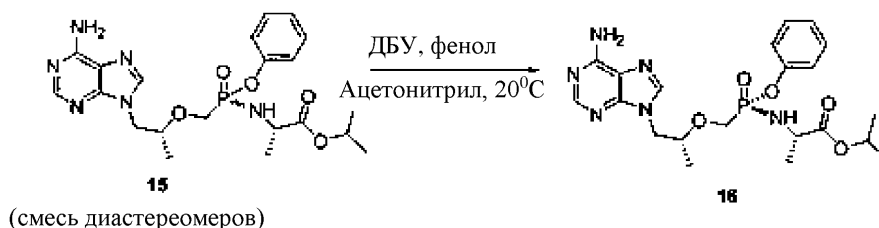


а. Получение соединения 11. L-аланин изопропиловый эфир гидрохлорид (соединение 10) (1 кг, 5,97 моль, 1,0 экв.) и гидрокарбонат калия (1,45 кг, 14,5 моль, 2,43 экв.) перемешивали в ДХМ (4 кг) в течение 10-14 ч при максимальной скорости перемешивания, температуру в сосуде поддерживали между 19 и 25°C . Затем смесь отфильтровывали и промывали ДХМ (2 кг). Фильтрат сушили над молекулярным ситом с размером ячейки 4 Å до тех пор, пока содержание воды в растворе не становилось $\leq 0,05\%$. Полученный маточный раствор, содержащий соединение 11, затем охлаждали пока температура в сосуде не достигла -20°C , раствор оставляли для дальнейшего использования.

б. Получение соединения 13а. К раствору тионилхлорида (0,72 кг, 6,02 моль, 2,19 экв.) в ацетонитриле (5,5 кг) при 60°C добавляли соединение 12 (1 кг, 2,75 моль, 1,00 экв.) 10 равными порциями в течение 2 ч. Затем температуру в сосуде доводили до 70°C , смесь перемешивали в течение 1-3 ч до завершения реакции. Затем температуру в сосуде доводили до 40°C и создали вакуум. Смесь перегоняли до сухого остатка, при этом температуру рубашки поддерживали максимальной 40°C . Сухой остаток затем собирали в дихлорметане (30 кг), а температуру в сосуде доводили до $19-25^\circ\text{C}$. Полученную суспензию, содержащую соединение 13а, оставляли для дальнейшего использования.

с. Получение соединения 15. К полученному маточному раствору L-аланин изопропилового эфира 11 (4,82 экв.) при -25°C добавляли суспензию, содержащую соединение 13а (1,0 экв.) по меньшей мере 2 ч, при этом температуру в сосуде поддерживали $\leq -10^\circ\text{C}$. Затем смесь выдерживали при температуре $\leq -10^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 30 мин, после этого с помощью индикаторной бумаги определяли pH. Если pH составляла < 4 , ее доводили с помощью триэтиламина до 4-7. Затем температуру в сосуде доводили до комнатной температуры ($19-25^\circ\text{C}$). В отдельном сосуде приготавливали раствор дигидрофосфата натрия (2,2 кг, 18 моль, 6,90 экв.) в воде (16 кг). Половину раствора дигидрофосфата натрия помещали в химический реактор с фосфонамидом и энергично перемешивали. Полученные слои разделяли. Органический слой снова промывали оставшейся половиной раствора дигидрофосфата натрия. В отдельном сосуде приготавливали раствор гидрокарбоната калия (1,1 кг, 11 моль, 4,22 экв.) в воде (5,5 кг). Половину раствора гидрокарбоната калия добавляли к органической фазе и энергично перемешивали. Полученные слои разделяли. Органический слой сначала промывали оставшейся половиной раствора гидрокарбоната калия, затем промывали водой (3,3 кг). Органическую фазу затем отделяли и перегоняли до объема примерно 6 л. В полученном растворе определяли содержание воды. Если содержание воды составляло $> 1,0\%$, можно было добавить ДХМ и провести повторную перегонку до объема примерно 6 л. Если содержание воды в растворе было меньше или примерно равно $1,0\%$, температуру в сосуде доводили до $19-25^\circ\text{C}$, после этого маточный раствор отделяли в ДХМ с получением смеси диастереомеров 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил}амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,20 - 1,33 (м, 12H), 3,62 - 3,74 (м, 1H), 3,86 - 4,22 (м, 5H), 4,30 - 4,44 (м, 1H), 4,83 - 5,10 (м, 1H), 6,02 (уш. с, 3H), 7,18 - 7,34 (м, 5H), 7,98 - 8,02 (м, 1H), 8,32 - 8,36 (м, 1H); ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 21,5, 22,9.

Пример 2. Индуцированное кристаллизацией динамическое разделение фаз смеси диастереомеров 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил}амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15) с получением 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил}амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 16)



Раствор с массовой долей 9-{{(R)-2-[[((R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединение 15) 22% в ацетонитриле (2,3 кг раствор, 0,51 кг соединения 15, 1,1 моль, 1 экв.) помещали в сосуд с верхнеприводной мешалкой, перегонным аппаратом и входным отверстием для азота. Смесь концентрировали до конечной концентрации 30-35 мас.% перегонкой под давлением от 100 до 300 мбар при температуре от 45 до 55°C. Затем перегонный аппарат убирали, раствор охлаждали до 20°C. В раствор вносили затравку 2,0% соединения 16 и перемешивали смесь в течение часа при 20°C, затем добавляли фенол (9,9 г, 0,11 моль, 0,1 экв.) и ДБУ (16 г, 0,11 моль, 0,1 экв.), смесь перемешивали в течение еще 24 ч, или до тех пор, пока массовая доля оставшегося в растворе соединения 16 не становилась меньше 12%. Затем суспензию охлаждали до 0°C и перемешивали в течение еще 18 ч при 0°C. Суспензию отфильтровывали и промывали 1,5 л 1:1 раствором изопропилацетат:ацетонитрила при 0°C. Твердые вещества высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 0,40 кг соединения 16 (выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,21 (м, 9H), 1,28 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 3,65 (дд, J = 13,1; 10,7, 1H), 4,00 (м, 4H), 4,33 (дд, J = 14,4; 3,1 Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 6,00 (уш. с, 2H), 6,99 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 8,33 (с, 1H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃): δ. 20,8.

Пример 3. Получение соединения 13а с высокой диастереомерной чистотой.

К суспензии соединения 12 (10,0 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (60 мл) при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (3,0 мл, 41 ммоль, 1,5 экв.). Суспензию нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48-96 ч до тех пор, пока ВЭЖК не подтверждало окончание реакции и обогащение диастереомером (цель: превращение >97,0% соединения 12 в соединение 13а и соотношение диастереомеров соединения 13а > 90:10). Смесь концентрировали до сухого состояния вакуумной перегонкой, сухой остаток помещали в толуол (50 мл). Полученную суспензию, содержащую соединение 13а, оставляли при комнатной температуре для дальнейшего применения.

Пример 4. Получение 9-{{(R)-2-[[((R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15) с высокой диастереомерной чистотой.

К раствору L-аланин изопропилового эфира 11 (4,50 экв.) в ДХМ (80 мл) при -25°C, добавляли суспензию, содержащую соединение 13а (1,00 экв.) с диастереомерной чистотой по меньшей мере 90% в толуоле (50 мл) в течение по меньшей мере 45 мин, при этом внутри сосуда поддерживали температуру ≤ -20°C. Затем смесь выдерживали при температуре ≤ -20°C в течение по меньшей мере 30 мин и с помощью индикаторной бумаги определяли pH. Если pH составляла <4, ее доводили с помощью триэтиламина до 4-7. Затем температуру в сосуде доводили до комнатной температуры (19-25°C). Смесь помещали в делительную воронку и последовательно промывали водным раствором дигидрофосфата натрия (2 × 50 мл) с концентрацией растворенного вещества 10% (мас./об.) водным раствором гидрокарбоната калия (2 × 20 мл) с концентрацией растворенного вещества 15% (мас./об.) и водой (50 мл). Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме до состояния вязкого масла янтарного цвета. Масло растворяли в толуоле/ацетонитриле (4:1) (50 мл), в раствор вносили затравку 9-{{(R)-2-[[((R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (примерно 1 мг, соотношение диастереомеров 99:1) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную суспензию отфильтровывали, осадок на фильтре промывали толуолом/ацетонитрилом (4:1) (15 мл) и высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 16 ч с получением продукта 9-{{(R)-2-[[((R,S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино} феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина (соединения 15) в виде белого твердого вещества (10,0 г, 76,4%, соотношение диастереомеров 97,5:2,5 с преобладанием соединения 16). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,20 - 1,33 (м, 12H), 3,62 - 3,74 (м, 1H), 3,86 - 4,22 (м, 5H), 4,30 - 4,44 (м, 1H), 4,83 - 5,10 (м, 1H), 6,02 (уш. с, 3H), 7,18 - 7,34 (м, 5H), 7,98 - 8,02 (м, 1H), 8,32 - 8,36 (м, 1H); ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃): δ. 21,5, 22,9.

Все публикации, патенты, патентные документы включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы они были по отдельности включены в настоящее описание посредством ссылки. Изобретение описано с указанием различных конкретных и предпочтительных вариантов реализации и методов. Однако следует понимать, что возможно проведение множества вариаций и модификаций без выхода за рамки сущности и объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ селективной кристаллизации 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина, согласно которому раствор, содержащий:

а) растворитель, выбранный из группы, состоящей из этилацетата, метилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, тетрагидрофурана, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метил-трет-бутилового эфира, толуола, ацетонитрила и их смесей;

б) основание, выбранное из группы, состоящей из 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена, тетраметилгуанидина; основания Веркаде; карбоната металла; феноксиды металла; триметил(фенокси)силана (PhOTMS) в комбинации с источником ионов фтора, и их смесей; и

с) 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденин,

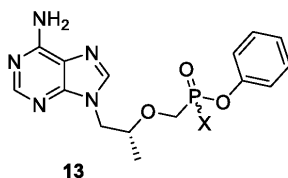
подвергают динамическому разделению, индуцированному кристаллизацией, с применением кристалла 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина до тех пор, пока не произойдет эпимеризация центра при атоме фосфора и осаждение кристаллического 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил)метокси]пропил}аденина.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный растворитель включает ацетонитрил.

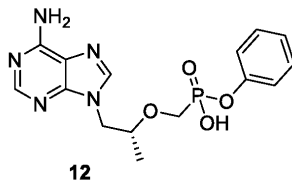
3. Способ по любому из пп.1, 2, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором указанный раствор дополнительно содержит фенол.

5. Способ получения соединения 13



где X представляет собой галоген, с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%, включающий обработку соединения 12



подходящим галогенирующим агентом до завершения диастереомерного обогащения соединения 13 с достижением диастереомерной чистоты по меньшей мере примерно 90%.

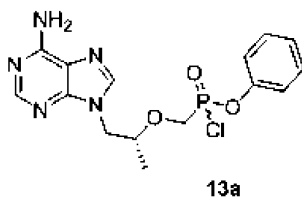
6. Способ по п.5, отличающийся тем, что указанный галогенирующий агент представляет собой тионилхлорид (SOCl₂), оксалилхлорид (C₂O₂Cl₂), трихлорид фосфора (PCl₃), соль хлортрифенилфосфорана, тионилбромид (SOBr₂), оксалилбромид (C₂O₂Br₂), трёхбромистый фосфор (PBr₃) или соль бромтрифенилфосфорана.

7. Способ по п.5 или 6, отличающийся тем, что соединение 12 обрабатывают галогенирующим агентом в растворителе, содержащем тетрагидрофур, 2-метилтетрагидрофур, дихлорметан, ацетонитрил, толуол, хлорбензол, 1,2-дихлорэтан, 1,4-диоксан, сульфолан или трихлорэтилен или их смесь.

8. Способ по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что соединение 12 обрабатывают галогенирующим агентом при температуре в диапазоне от примерно -20 до примерно 110°C.

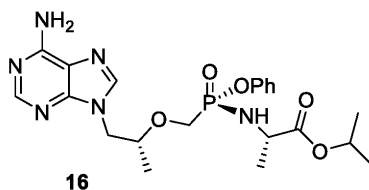
9. Способ по любому из пп.5-8, отличающийся тем, что соединение 12 обрабатывают галогенирующим агентом в течение от приблизительно 48 до приблизительно 96 ч.

10. Способ по п.5, отличающийся тем, что соединение 12 обрабатывают тионилхлоридом в толуоле при температуре от примерно 22 до примерно 110°C с получением соединения 13а

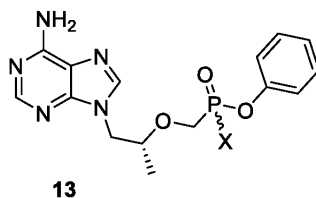


с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%.

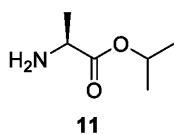
11. Способ получения соединения 16



с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%, согласно которому соединение 13



где X представляет собой галоген, с диастереомерной чистотой по меньшей мере примерно 90%, обрабатывают амином 11

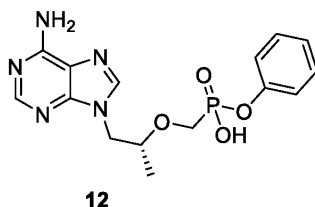


в растворителе, выбранном из группы, состоящей из тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, трихлорэтилена, 1,4-диоксана, ацетонитрила, толуола, хлорбензола, сульфолана, изопропилацетата и их смесей, при температуре от -78 до 25°C.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что X представляет собой хлор.

13. Способ по п.11 или 12, отличающийся тем, что соединение 13 обрабатывают амином 11 в присутствии триэтиламина.

14. Способ по п.11, дополнительно включающий получение соединения 13 путем обработки соединения 12



подходящим галогенирующим агентом.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2