



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77291 (13) C2

(51) МПК

C07D 405/04 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ  $\beta$ -L-5-ФТОР-2',3'-ДИДЕЗОКСИ-2',3'-ДИДЕГІДРОЦИТИДИНУ ( $\beta$ -L-FD4C)

1

(21) 20041109254

(22) 11.04.2003

(24) 15.11.2006

(86) PCT/US03/11445, 11.04.2003

(31) 60/372,006

(32) 12.04.2002

(33) US

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Ковальчик Бо, US, Чжао Лей, US, Шуре  
Ральф М., US, Данкл Ліза, US

(73) АКІЛЛІОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) US 6 005 097

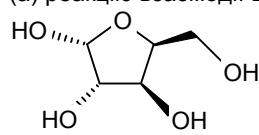
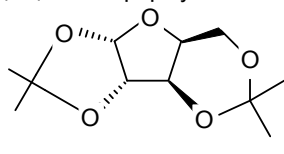
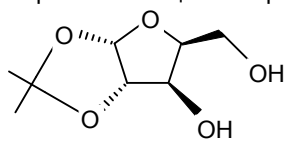
Jeong et al., J. Med. Chem. 36:181-195 (1993)

Lin. et al., Biochem. Pharmacol. 47:171-174 (1994)

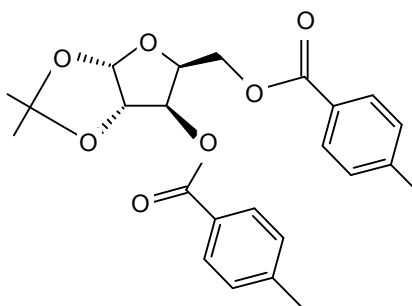
Lin. et al., J. Med. Chem. 36:1757-1759 (1996)

(57) 1. Спосіб синтезу  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-  
дидезокси-2',3'-дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C),  
при якому здійснюють:

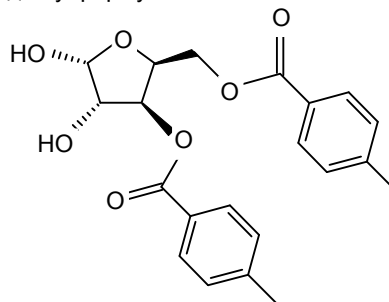
(а) реакцію взаємодії L-ксилози формули I:

з ацетоном в присутності першого кислотного ка-  
талізатора і дегідратуючого агента з отриманням  
діацеталю формули II(b) гідроліз 2,3-ацетальних груп діацеталю форму-  
ли II в присутності другого кислотного каталізатора  
з отриманням ацеталю формули III(c) ацилювання спиртових груп ацеталю формули  
III в присутності основного каталізатора з отри-  
манням складного діефіру формули IV

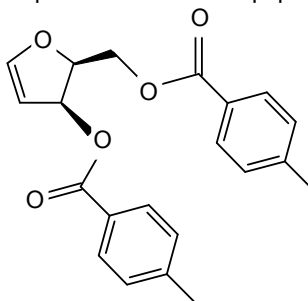
2



IV,

(d) гідроліз ацеталевої групи складного діефіру  
формули IV в присутності кислоти з отриманням  
діолу формули V

V,

(e) видалення гідроксильних груп діолу формули V  
з отриманням глікалю формули VI

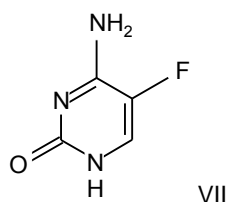
VI,

(f) захист в двох положеннях 5-фторцитозину фо-  
рмули VII

(13) C2

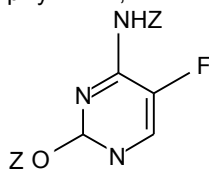
(11) 77291

(19) UA



VII

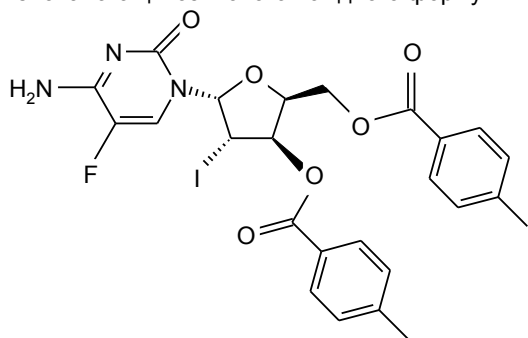
з отриманням біс-захисного 5-фторцитозину формули VIII,



VIII,

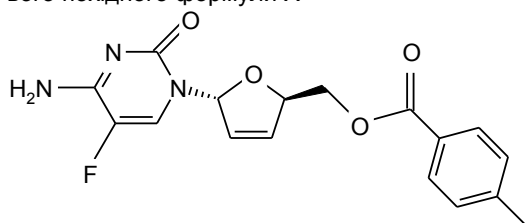
де Z означає захисну групу,

(g) реакцію поєднання глікалю формули VI з біс-захисним 5-фторцитозином формули VIII в присутності галогенуючого агента з отриманням галогенованого цитозинового похідного формули IX



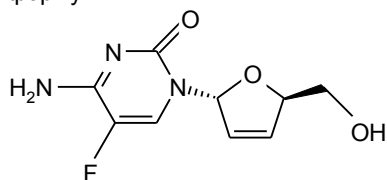
IX,

(h) обробку галогенованого цитозинового похідного формули IX металевим цинком і оцтовою кислотою з отриманням дидезокси, дидегідроцитидинового похідного формули X



X,

(i) гідроліз складноефірної групи дидезокси, дидегідроцитидинового похідного формули X в присутності основи з отриманням  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C) формули XI



XI.

2. Спосіб за п. 1, що додатково включає виділення продукту  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C).

3. Спосіб за п. 2, де вказане виділення передбачає обробку розчинником, який викликає осадження

$\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-

дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C).

4. Спосіб за п. 3, де вказаним розчинником є етилацетат або ізопропанол.

5. Спосіб за п. 1, де видалення гідроксильних груп на стадії (e) передбачає обробку йодом, трифенілфосфіном і імідазолом.

6. Спосіб за п. 1, де реакція захисту вказаної сполуки в двох положеннях на стадії (f) передбачає обробку 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилізаном в присутності каталізатора.

7. Спосіб за п. 6, де вказаним каталізатором є сульфат амонію.

8. Спосіб за п. 1, де вказаною захисною групою Z в кожному положенні сполуки формули VIII є триметилсиліл.

9. Спосіб за п. 1, де вказані перший і другий кислотні каталізатори на стадіях (a) і (b) незалежно вибрані з групи, що складається з сірчаної кислоти, соляної кислоти і катіонообмінних смол.

10. Спосіб за п. 1, де вказаний дегідратуючий агент на стадії (a) вибраний з групи, що складається з сульфату міді, сульфату магнію і сульфату натрію.

11. Спосіб за п. 1, де основний каталізатор на стадії (c) вибраний з групи, що складається з піридину, триетиламіну, диметиламінопіридину і їх комбінацій.

12. Спосіб за п. 1, де вказаною кислотою на стадії (d) є мурашина кислота або трифтороцтова кислота.

13. Спосіб за п. 1, де вказана основа на стадії (i) вибрана з групи, що складається з аміаку, метоксиду натрію, карбонату калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецену (DBU) і ізопропіламіну.

14. Спосіб за п. 1, де вказаним галогенуючим агентом на стадії (g) є N-йодосукцинімід (NIS).

15. Спосіб за п. 1, де стадію (b) здійснюють в такому розчиннику, як нижчий алкіловий спирт.

16. Спосіб за п. 1, де стадію (c) здійснюють в розчиннику, вибраному з групи, що складається з дихлорметану, толуолу, трет-бутилметилового ефіру і їх комбінацій.

17. Спосіб за п. 1, де стадію (d) здійснюють в розчиннику, вибраному з групи, що складається з ацетонітрилу, толуолу і їх комбінацій.

18. Спосіб за п. 1, де стадію (e) здійснюють в дихлорметані.

19. Спосіб за п. 1, де стадію (f) здійснюють в розчиннику, вибраному з групи, що складається з толуолу, хлорбензолу, хлороформу, дихлоретану, дихлорметану, ізопропілового ефіру і їх комбінацій.

20. Спосіб за п. 1, де стадію (g) здійснюють в розчиннику, вибраному з групи, що складається з дихлоретану, дихлорметану, хлорбензолу і їх комбінацій.

21. Спосіб за п. 1, де стадію (h) здійснюють в присутності нижчого алкілового спирту і нижчого алкілацетату.

22. Спосіб за п. 1, де стадію (i) здійснюють в метанолі.

23. Спосіб за п. 1, де  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидин ( $\beta$ -L-FD4C) синтезують з L-ксилози без проведення стадії ви-

паровування досуха будь-якої з проміжних сполук формул II-X.

Даний винахід відноситься до отримання нуклеозидних аналогів для їх використання як проти-вірусних агентів. Зокрема, даний винахід відно-ситься до синтезу  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C).

Синдром набутого імунodefіциту (СНІД), який називається вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), являє собою серйозну загрозу здоров'ю населення всього світу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі до кінця 2001 року було зареєстровано 40 мільйонів чоловік, ВІЛ-інфікованих або хворих на СНІД. З них, приблизно 5 мільйонів чоловік стали ВІЛ-інфікованими тільки в 2001 році. ВІЛ/СНІД займають четверте місце по причинах смертності у всьому світі, і тільки в 2001 році від цього захворювання померло 3 мільйони чоловік [Weekly Epidemiological Record 76:381-388 (2001)].

Іншим вірусом, що являє собою серйозну за-грозу здоров'ю людини є вірус гепатиту В (HBV). Крім гострого гепатиту, HBV може викликати хро-нічні інфекції, що часто приводять до цирозу печі-нки і раку печінки з летальним кінцем. За даними, що є на 2000 рік, вірусом HBV було інфіковано 2 мільярди чоловік [Fact Sheet WHO/204, World Health Organization (October 2000)].

Різні синтетичні нуклеозиди були ідентифіко-вані як потенційні противірусні засоби для лікуван-ня ВІЛ і HBV. Після розробки 3'-азидо-3'-дезокситимідину (A3T), що використовується в анти-ВІЛ-терапії [Mitsuya et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:7096-7100(1985)] як потенційні засоби проти ВІЛ- і HBV-інфекції були ідентифіковані деякі 2',3'-дидезокси(dd)- і 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокси(D4)-нуклеозиди. Так, наприклад, нукле-озидними аналогами, дозволеними для клінічного застосування як противірусні засоби, є 2',3'-дидезоксиинозин (ddl), 2',3'-дидезоксицитидин (ddC) [Mitsuya et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:1911-1915 (1986)] і 2',3'-дидегідро-3'-дезокситимідин (D4T) [Mansuri et al., J. Med. Chem. 32:461-466 (1989)]. Хоча ці нуклеозидні аналоги використовуються в формі природного "D"-енантіомеру, однак, недавні дослідження, що про-водяться в цій галузі, були спрямовані також на оцінку деяких нуклеозидних аналогів, що мають неприродну "L"-конфігурацію. Так, наприклад, як потенційні засоби для ВІЛ- і HBV-терапії були іде-нтифіковані, наприклад,  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-3'-тіацитидин (FTC) [Jeong et al., J. Med. Chem. 36:181-195 (1993)],  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезоксицитидин ( $\beta$ -L-FddC) [Lin et al., Biochem. Pharmacol. 47:171-174 (1994)] і  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидин ( $\beta$ -L-FD4C) [Lin et al., J. Med. Chem. 39:1757-1759 (1996)].

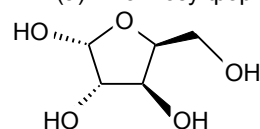
Було підтверджено, що  $\beta$ -L-FD4C є особливо цінним противірусним засобом для лікування ВІЛ- і HBV-інфекцій [Lin et al., J. Med. Chem. 39:1757-1759 (1996)]. Методи синтезу  $\beta$ -L-FD4C, що засто-

совуються в цей час [Lin et al., J. Med. Chem. 39:1757-1759 (1996)], дають низький вихід продук-ту, а тому, вони є невідповідними для великомас-штабного виробництва. Таким чином, були запро-поновані альтернативні методи синтезу  $\beta$ -L-FD4C [патент США №6005097]. Однак, потреба в розро-бці нових способів синтезу, що дозволяють здійс-нювати ефективне, економічно вигідне і екологічно чисте промислове виробництво сполуки  $\beta$ -L-FD4C, яка може бути використана для запобігання епіде-міям ВІЛ- і HBV-інфекцій у всьому світі, досі зали-шається актуальною.

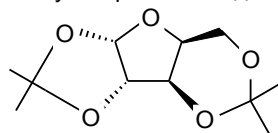
Даний винахід був направлений на розв'язан-ня вищезгаданої проблеми, пов'язаної з необхідні-стю розробки нових синтетичних способів, прийня-тих для великомасштабного виробництва  $\beta$ -L-FD4C. Такі способи дають більш високий вихід і більш високу ефективність, і при цьому, є більш економічно вигідними і не надають несприятливого впливу на навколишнє середовище.

В одному з своїх аспектів, даний винахід від-носиться до способів синтезу  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідроцитидину ( $\beta$ -L-FD4C). Відповідно до цих способів:

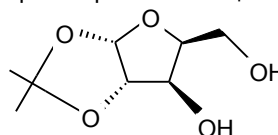
(a) L-ксилозу формули I:



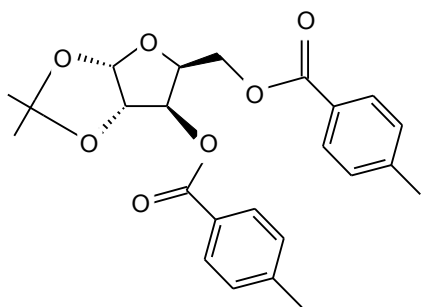
піддають взаємодії з ацетоном в присутності пер-шого кислотного каталізатора і дегідратуючого агенту з отриманням діацеталу формули II



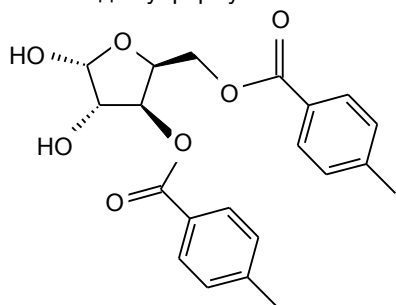
(b) 2,3-ацеталь діацеталу формули II гідролі-зують в присутності другого кислотного каталіза-тора з отриманням ацеталу формули III



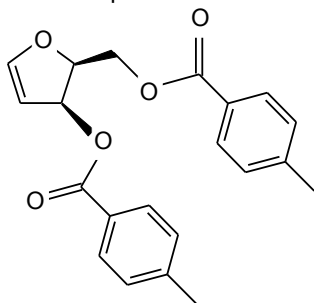
(c) Спиртові групи ацеталу формули III аци-люють в присутності основного каталізатора з отриманням складного діефіру формули IV



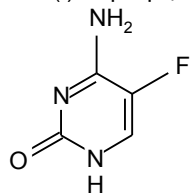
(d) Ацеталеву групу складного діефіру формули IV гідролізують в присутності кислоти з отриманням діолу формули V



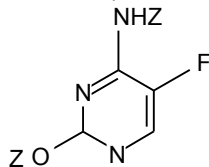
(e) Гідроксильні групи діолу формули V видаляють з отриманням глікалю формули VI



(f) 5-фторцитозин формули VII

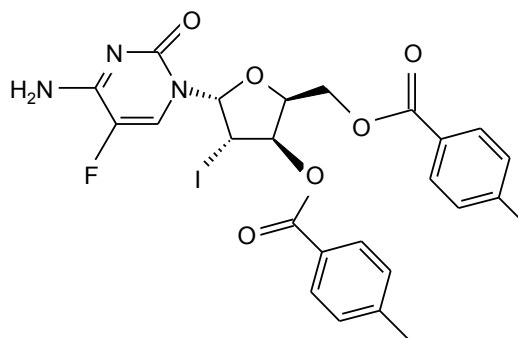


піддають захисту в двох положеннях з отриманням біс-захищеного 5-фторцитозину формули VIII,

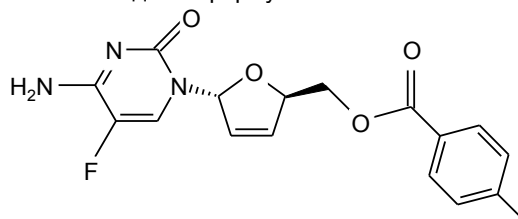


де Z означає захисну групу.

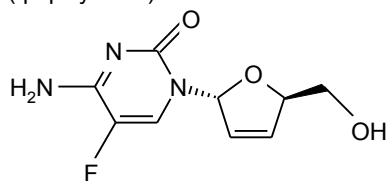
(g) Глікаль формули VI піддають реакції поєднання з біс-захисним 5-фторцитозином формули VIII в присутності галогенуючого агента з отриманням галогенованого цитозинового похідного формули IX



(h) Галогеноване цитозинове похідне формули IX обробляють металевим цинком і оцтовою кислотою з отриманням дидезокси, дидегідрцитидинового похідного формули X



(i) Складноефірну групу дидезокси, дидегідрцитидинового похідного формули X гідролізують в присутності основи з отриманням  $\beta$ -L-5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідрцитидину ( $\beta$ -L-FD4C) (формули XI)



Деякі варіанти здійснення винаходу описані з посиланнями на нижченаведену Фіг.1, яка представлена лише в ілюстративних цілях і не повинна розглядатися як обмеження винаходу.

На Фіг.1 проілюстрований спосіб синтезу  $\beta$ -L-FD4C відповідно до деяких варіантів здійснення даного винаходу.

Даний винахід відноситься до нових способів синтезу  $\beta$ -L-FD4C і до проміжних сполук, які можуть бути використані для синтезу  $\beta$ -L-FD4C. Такі способи дозволяють здійснювати ефективно, економічно вигідне і екологічно чисте промислове виробництво  $\beta$ -L-FD4C з високим виходом і чистотою. Видані патенти, опубліковані патентні заявки і література, що цитується тут, вводяться в даний опис за допомогою посилання в тій мірі, як якими кожне з них було конкретно і окремо введене в опис винаходу за допомогою посилання. Яка-небудь невідповідність між цими публікаціями і даним винаходом повинна бути вирішена на користь опису даного винаходу.

Термін "нижчий алкіл", що використовується тут, означає пряму або розгалужену  $C_1$ - $C_4$ алкільную групу, наприклад, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил і т.ін. Термін "кислотний каталізатор", що використовується тут, означає будь-який кислотний реагент, каталізуючий потрібну хімічну реакцію. Необмежувальними прикладами кислотних

каталізаторів, що використовуються в описаних тут способах синтезу, є неорганічні кислоти, такі як сірчана кислота або соляна кислота, і катіонообмінні смоли. Катіонообмінними смолами є нерозчинні кислотні смоли, включаючи, але не обмежуючись ними, сульфовані полістиролові смоли, сульфовані поліфторвуглецеві смоли і інші катіонообмінні смоли на основі полістиролу, декстрану, агарози і т.п. Термін "основний каталізатор" означає будь-який основний реагент, що каталізує потрібну хімічну реакцію. Необмежувальними прикладами основних каталізаторів, що використовуються в описаних тут способах синтезу, є піридин, триетиламін і диметиламінопіридин (OMAP). Термін "галогенуючий агент" означає будь-який агент, здатний здійснювати галогенування, тобто, введення атома галогену в сполуку. Термін "дегідратуючий агент" означає будь-який агент, що сприяє видаленню води. Термін "захисна група" означає будь-яку групу, яка зв'язується в одному або декількох реакціяхоспроможних положеннях сполуки, запобігаючи тим самим, проходженню реакцій в цих положеннях, і яка може бути видалена з вказаних положень стандартними хімічними методами. Термін "похідне" або "аналог" першої сполуки означає другу сполуку, що має хімічну структуру, аналогічну хімічній структурі першої сполуки, але, при цьому, або не містить однієї або декількох функціональних груп або одного або декількох замісників, присутніх в першій сполуці, або містить одну або декілька додаткових функціональних груп, або один або декілька додаткових замісників, відсутніх в першій сполуці. Термін "дидезокси", що використовується тут, означає нуклеозидну частину, яка має цукрову групу, в якій у кожного атома вуглецю в двох положеннях замість гідроксильної групи присутній водень. Термін "дидегідро", що використовується тут, означає нуклеозидну частину, що має цукрову групу, яка містить подвійний зв'язок. Так, наприклад, Р- $\beta$ -5-фтор-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідрцитидин ( $\beta$ -L-FD4C) в 2'- і 3'-положеннях атомів вуглецю цукрової частини замість гідроксильних груп містить атоми водню, а між атомами вуглецю - подвійний зв'язок.

На Фіг.1 проілюстрований синтез Р-L-FD4C відповідно до деяких варіантів здійснення винаходу.  $\beta$ -L-FD4C 11 синтезують шляхом проведення 7-стадійної процедури з використанням L-ксилози 1 як вихідного матеріалу. Принаймні, в деяких варіантах здійснення винаходу,  $\beta$ -L-FD4C синтезують з L-ксилози 1 без проведення процедури випаровування досуха будь-якої з проміжних сполук 2-10.

Як показано на Фіг.1, процедуру синтезу починають з перетворення L-ксилози 1 в 1,2-захищений ацеталь 3. Таке перетворення здійснюють шляхом отримання діацеталу 2 з подальшим гідролізом, в м'яких умовах, 3,4-ацеталевої частини в сполуці 2 з утворенням ацеталу 3. Для отримання діацеталу 2, L-ксилозу 1 об'єднують з ацетоном, з дегідратуючим агентом і з кислотним каталізатором. Дегідратуючим агентом, що використовується в процедурі синтезу, проілюстрованій на Фіг.1, є сульфат міді, який, як було виявлено, дає чудові виходи. Необмежувальними

прикладми альтернативних дегідратуючих агентів є  $\text{MgSO}_4$  і  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Кислотним каталізатором, що використовується в процедурі, проілюстрованій на Фіг.1, є смола Amberlyst® 15 (макросітчатая катіонообмінна смола на основі сильної кислоти з функціональною групою сульфонової кислоти, Rohm & Haas, Philadelphia, PA). Така смола, що використовується як каталізатор, є найбільш відповідною, оскільки вона дає ефективну реакцію з отриманням продукту достатньої чистоти, зручна в поводженні, не вимагає значних економічних витрат і може бути легко видалена шляхом фільтрації. Необмежувальними прикладами альтернативних смол, що використовуються як каталізатори, є інші катіонообмінні смоли, такі як сульфовані полістиролові смоли, сульфовані поліфторвуглецеві смоли і інші катіонообмінні смоли на основі полістиролу, декстрану, агарози і т.п. Альтернативними кислотними каталізаторами, що не відносяться до смол і використовуються в такій реакції, є, але не обмежуються ними, сірчана кислота і соляна кислота.

Гідроліз дизахищеної сполуки 2 з утворенням ацеталу 3 здійснюють шляхом додання води в органічному розчиннику, такому як, наприклад, нижчий алкіловий спирт, з подальшим доданням кислотного каталізатора. Принаймні, в деяких варіантах здійснення винаходу, перед проведенням такої процедури, розчин сполуки 2, отриманий з L-ксилози 1, нейтралізують для гарантії того, що подальша заміна розчинника, тобто, ацетону на нижчий алкіловий спирт або інший органічний розчинник, не буде приводити до розкладання сполуки 2 внаслідок попереднього гідролізу з утворенням сполуки 3 або навіть із зворотним перетворенням в ксилозу. Нейтралізацію здійснюють шляхом заміни розчинника в присутності основи, такої як, наприклад, твердий карбонат калію. Заміна розчинника дозволяє безпосередньо використати діацеталь 2 в подальшій реакції гідролізу з утворенням ацеталу 3, що приводить до збільшення ефективності, оскільки, в цьому випадку, немає необхідності в проведенні стадії випаровування досуха між реакційними стадіями. У деяких варіантах здійснення винаходу, розчинником для стадії гідролізу є нижчий спирт, такий як, наприклад, метанол, як показано на Фіг.1; етанол, який є менш токсичним; технічний метильований спирт (IMS), який являє собою економічно вигідну альтернативу абсолютному етанолу при промисловому виробництві; або їх комбінацію. Необмежувальним прикладом альтернативного розчинника є толуол. Кислотним каталізатором, що використовується на стадії гідролізу, як показано на Фіг.1, є смола Amberlyst® 15. Альтернативними кислотними каталізаторами є, але не обмежуються ними, інші катіонообмінні смоли і неорганічні кислоти, такі як сірчана кислота і соляна кислота. Використання інших каталізаторів, що не є смолами, "приводить до зменшення їх впливу на навколишнє середовище завдяки тому, що ця процедура дозволяє знизити кількість отримуваних твердих відходів. Небажану ксилозу, присутню в отриманому розчині ацеталу 3, видаляють шляхом розтирання. Необмежувальними прикладами розчинників, прий-

ятних для розтирання, є трет-бутилметилловий ефір (ТВМЕ), толуол/ТВМЕ, толуол/етилацетат і дихлорметан (ДХМ)/етилацетат. Подальшу заміну на розчинник для розтирання здійснюють без розкладання ацеталу 3 з утворенням ксилози шляхом заміни розчинника в присутності стабілізуючої основи, такої як, наприклад, бікарбонат натрію. Використання розчинника для розтирання, такого як толуол/ТВМЕ, який також є відповідним для використання в наступній стадії реакції, приводить до збільшення ефективності реакції, оскільки, в цьому випадку, розчин ацеталу 3 може бути використаний безпосередньо в наступній стадії реакції після розтирання.

Спиртові групи в сполуці 3 ацилюють з утворенням відповідних складноєфірних груп в сполуці 4 шляхом обробки хлорангідридом, таким як, наприклад, п-толуолхлорид, і основним каталізатором. У синтезі, проілюстрованому на Фіг.1, як основний каталізатор використовують піридин, а як розчинник для реакції використовують ДХМ. Необмежувальними прикладами відповідних основних каталізаторів є піридин, триетиламін, диметиламінопіридин (DMAP) і їх комбінації. Розчинниками, придатними для використання в реакції ацилювання, є ДХМ, толуол, ТВМЕ і їх комбінації. Використання розчинника приводить до підвищення ефективності реакції; так, наприклад, використання толуолу, який є відповідним для проведення подальшої стадії реакції, дозволяє уникнути необхідності в проведенні стадії випаровування досуха між реакційними стадіями. У деяких варіантах здійснення винаходу, а зокрема, для крупномасштабного синтезу, використання більш токсичних сполук, таких як піридин і дихлорметан, обмежене через їх негативний вплив на навколишнє середовище.

1,2-ацеталеву групу сполук 4 гідролізують з отриманням відповідних спиртових груп в сполуці 5. Гідроліз здійснюють шляхом введення кислоти, такої як, наприклад, мурашина кислота або трифтороцтова кислота у воді. На Фіг.1 проілюстрований гідроліз з використанням мурашиної кислоти у воді. Розчинниками, прийнятими для проведення стадії гідролізу, є, але не обмежуються ними, ацетонітріл, толуол і їх комбінації. У конкретних варіантах здійснення винаходу, мурашину кислоту у воді використовують разом з сумішшю толуол/ацетонітріл для досягнення регульованої гомогенної реакції і отримання ділового продукту 5 хорошої міри чистоти. У деяких варіантах здійснення винаходу, продукт 5 очищають шляхом розтирання, наприклад, в гексані/ТВМЕ або в толуолі/ТВМЕ/гептані. У деяких альтернативних варіантах здійснення винаходу, заміну розчинника і осадження з розчинника, такого як, наприклад, ізопропіловий ефір, проводять для виділення ділового продукту 5, що має більш високу міру чистоти.

Діол 5 перетворюють в галогеноване 5-фторцитозинове похідне 9 шляхом проведення двостадійної реакції поєднання. Спочатку діол 5 перетворюють в глікаль 6 шляхом реакції взаємодії з йодом, імідазолом і трифенілфосфіном, як показано на Фіг.1. Необмежувальним прикладом

відповідного розчинника для цієї реакції є дихлорметан. Отриманий глікаль 6 зберігають в умовах, що запобігають розкладанню. Необмежувальними прикладами таких умов є: зберігання при температурі приблизно нижче 0°C у вигляді концентрованої олії і зберігання при температурі приблизно від 5°C до 6°C в ДХМ або ТВМЕ протягом періоду часу приблизно до 3 днів. У деяких варіантах здійснення винаходу, отриманий розчин сполуки 6 використовують безпосередньо на стадії реакції поєднання, описаній нижче, що приводить до підвищення ефективності процесу.

Для проведення стадії реакції поєднання, де глікаль 6 перетворюють в галогеноване 5-фторцитозинове похідне 9, також необхідно використати біс-захисний 5-фторцитозин 8. На Фіг.1 проілюстрована реакція захисту 5-фторцитозину 7 двома триметилсилільними (TMC) групами з отриманням біс-захисної сполуки 8. Захист здійснюють шляхом контактування сполуки 7 з 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилізаном і каталізатором. У деяких варіантах здійснення винаходу, вказаним каталізатором є сульфат амонію. Альтернативні захисні групи добре відомі фахівцям, і такими групами є, але не обмежуються ними, диметилгексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трифенілметил. Необмежувальними прикладами розчинників, придатних для використання у вказаній реакції захисту, є толуол, хлорбензол, хлороформ, дихлоретан, дихлорметан, ізопропіловий ефір і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення винаходу використовують розчинник, який є прийнятним для проведення подальшої реакції поєднання, описаної нижче, і розчин біс-захисного 5-фторцитозину 8 вводять безпосередньо в реакцію поєднання. Проведення стадії захисту в розчиннику, прийнятному для використання в подальшій стадії поєднання, наприклад, в хлорбензолі, дихлоретані (ДХЕ) або в дихлорметані (ДХМ), підвищує ефективність процесу, а також вихід і якість продукту, оскільки таке використання дозволяє уникнути виділення або випаровування досуха нестабільного продукту 8. В деяких варіантах здійснення винаходу, а зокрема при крупномасштабному виробництві, використання більш токсичних сполук, таких як ДХЕ і ДХМ, обмежене через їх негативний вплив на навколишнє середовище.

Глікаль 6 і біс-захисний 5-фторцитозин 8 піддають реакції поєднання в присутності галогенуючого агента з отриманням галогенованого 5-фторцитозинового похідного 9. В деяких варіантах здійснення винаходу, вказаним галогенуючим агентом є N-йодсукцинімід (NIC), як проілюстровано на Фіг.1. Принаймні, в деяких варіантах, реакцію поєднання проводять в хлорованому розчиннику, такому як, наприклад, ДХМ, ДХЕ, хлорбензол і їх комбінації. У деяких варіантах, використання ДХЕ дозволяє зменшити негативний вплив цієї процедури на навколишнє середовище. Продукт 9 виділяють з хлорованого розчинника доданням нижчого алкілового спирту, такого як етанол, що приводить до осадження сполуки 9. Виділення продукту 9 без проведення стадії випаровування досуха, дозволяє знизити час на його отримання і дозволяє уникнути проведення тривалої стадії

нагрівання сполуки 9, яке приводить до певної міри розкладання. Альтернативно, продукт 9 виділяють шляхом розтирання з етанолом. У деяких варіантах здійснення винаходу, продукт 9 розчиняють, наприклад, в нижчому алкілацетаті, такому як, наприклад, метилацетат або етилацетат, і використовують в подальшій стадії реакції. Додання розчину сполуки 9 до реагентів, що залишилися, які використовуються в подальшій стадії синтезу, дозволяє уникнути необхідності в доданні твердої речовини в реакційну посудину.

Як показано на Фіг.1, галогеноване 5-фторцитозинове похідне 9 обробляють металевим цинком і оцтовою кислотою з отриманням дидезокси, дидегідро-5-фторцитидинового похідного 10 за допомогою дегалогенування і видалення толуолової кислоти. Таку реакцію проводять в спирті і в алкілацетаті. Так, наприклад, використовують комбінацію нижчого алкілового спирту і нижчого алкілацетату, таку як метанол і етилацетат, як показано на Фіг.1. У деяких варіантах здійснення винаходу, проведення складної реакції переетерифікації між спиртом і алкілацетатом можна уникнути завдяки використанню спирту і алкілацетату, що має ту ж саму алкільну групу, наприклад, метанолу і метилацетату, або етанолу і етилацетату. У деяких варіантах здійснення винаходу, продукт 10 виділяють шляхом розтирання з розчином гексану/етанолу. Альтернативно, до розчину продукту 10 додають ацетон. Використання ацетону дозволяє видаляти слідові кількості вихідної сполуки 9 і асоційованих з толуоліом побічних продуктів, а також приводить до осадження продукту 10, що дає можливість провести виділення сполуки 10 без проведення стадії випаровування досуха. Щоб уникнути втрат водорозчинного продукту 10, після промивання водою, яке здійснюють шляхом зворотної екстракції, додають ацетон.

Складноєфірну групу сполуки 10 гідролізують і отримують кінцевий продукт  $\beta$ -L-FD4C 11. Відповідними розчинниками для реакції гідролізу є, але не обмежуються ними, полярні спирти, такі як метанол. Принаймні, в деяких варіантах здійснення винаходу, гідроліз здійснюють з використанням основи. Ця основа присутня в стехіометричній або в каталітичній кількості. Необмежувальними прикладами відповідних основ є аміак, метоксид натрію, карбонат калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен (DBU) і ізопропіламін. У синтезі, проілюстрованому на Фіг.1, гідроліз здійснюють з використанням аміаку в метанолі. У деяких варіантах здійснення винаходу, використання газоподібного аміаку дозволяє знизити ризик, який існує при роботі з токсичними газами. Комерційно доступні розчини аміаку в метанолі, зокрема використовуються в подальшому виділенні продукту  $\beta$ -L-FD4C 11 у вигляді твердої речовини.

Принаймні, в деяких варіантах винаходу виділяють продукт  $\beta$ -L-FD4C. Так, наприклад, неочищений продукт 11 очищують стандартними методами, відомими з рівня техніки, такими як розтирання, кристалізація і/або фільтрація через шар двоокису кремнію. Необмежувальним прикладом відповідної процедури очищення є розтирання в етилацетаті або в суміші етилацетат/метанол з

подальшим проведенням колонкової хроматографії. Іноді, а саме, коли чистота очищеного  $\beta$ -L-FD4C 11 складає нижче 95%, для "отримання продукту з потрібною чистотою проводять кристалізацію або фільтрацію через силікагель, незважаючи на втрату певної кількості речовини при здійсненні такої процедури. З використанням більш чистої вихідної сполуки 10 також поліпшується якість продукту  $\beta$ -L-FD4C 11. Сполука 10 володіє більш нестійкою розчинністю, ніж  $\beta$ -L-FD4C 11. Так, наприклад, для підвищення якості вихідного матеріалу 10 можуть бути здійснені різні процедури очищення більш широкого ряду, включаючи кристалізацію, розтирання і/або фільтрацію через шар двоокису кремнію, і таким чином, може бути опосередковано підвищена чистота кінцевої сполуки  $\beta$ -L-FD4C 11.

У деяких альтернативних варіантах здійснення винаходу,  $\beta$ -L-FD4C 11 виділяють шляхом додання розчинника, який викликає його осадження. Прикладами розчинників, прийнятних для ініціації осадження чистого  $\beta$ -L-FD4C 11, є етилацетат і ізопропанол. Осадження кінцевого продукту  $\beta$ -L-FD4C 11 дозволяє уникнути необхідності в проведенні стадії випаровування досуха і подальших процедур очищення. Відсутність необхідності в проведенні хроматографії на силікагелі є особливо привабливою з точки зору охорони навколишнього середовища, оскільки вона дозволяє зменшити об'єм розчинників, що використовуються, і кількість відходів, що утворюються.

При цьому, потрібно зазначити, що способи даного винаходу можуть бути також застосовані для отримання сполук, споріднених з  $\beta$ -L-FD4C. Такими спорідненими сполуками є нуклеозидні аналоги, наприклад, 2',3'-дидезоксинуклеозиди або 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегідронуклеозиди, що мають пуринову або піримідинову основу, пов'язану з рибозною частиною. Піримідиновою основою є гетероциклічна сполука спільного класу, що містить такі сполуки, як урацил, тимін, цитозин і споріднені аналоги. Пуриновою основою є гетероциклічна сполука спільного класу, що містить такі сполуки, як гіпоксантин, ксантин, аденін, гуанін і їх аналоги. Необмежувальними прикладами аналогів пурину або піримідину є основи, в яких СН-група заміня атомом азоту, і основи, що мають один або декілька замісників на кільці, які можуть бути введені або видалені, або вони можуть бути модифіковані звичайними замісниками, відомими фахівцям, наприклад, галогеном, гідроксилом, аміно або  $C_1$ - $C_6$ алкілом. Способи даного винаходу можуть бути також використані для синтезу різних синтетичних проміжних сполук, описаних в даній заявці, або їх аналогів.

Для докладної ілюстрації деяких варіантів здійснення винаходу приводяться нижченаведені необмежувальні приклади.

#### Приклад 1

$\beta$ -L-FD4C отримували відповідно до процедури, проілюстрованої на Фіг.1

#### Отримання ацеталу 3

L-ксилозу 1 (1000г, 6,66моль, 1екв.), ацетон (10л), сульфат міді (1,33кг, 8,3моль, 1,25екв.) і смола Amberlyst® 15 (1000г) об'єднували в 22-

літровий круглодонний колбі, забезпечений механічною мішалкою, датчиком температури і пристроєм для впуску/випуску азоту. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТШХ (100% етилацетат, візуалізація фосфомолібденовою кислотою (РМА)) вказувала на відсутність вихідної сполуки ( $R_f \sim 0,05$ ). Потім додавали 750г твердого карбонату натрію і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчин фільтрували через Celite® (діатоміт, World Minerals Inc., Santa Barbara, CA) для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрували у вакуумі і отримували 1,4кг прозорої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР підтвердив відсутність L-ксилози 1. Потім олію розчиняли в 7л розчину метанол/вода, 4:1. Потім, при кімнатній температурі, перемішуючи, додавали 1,4кг смоли Amberlyst® 15. Розчин перемішували при кімнатній температурі доти, поки ТШХ (100% етилацетат, візуалізація РМА) не показала на відсутність дизахищеної ксилози 2 ( $R_f \sim 0,75$ ). Отриманий розчин фільтрували і фільтрат доводили до рН 8 шляхом додання твердого бікарбонату натрію (приблизно 20г). Розчинник видаляли у вакуумі на 50% і отримували 1160г легкої олії. Отриману олію розтирали з 10л розчину дихлорметан/етилацетат, 3:2, і сушили над сульфатом натрію. Потім осушений розчин фільтрували через Celite® і концентрували у вакуумі з отриманням 1055г (83%) сполуки 3.  $^1\text{H}$ -ЯМР і ТШХ підтвердили дану структуру.

Отримання складного діефіру 4

Ацеталь 3 (1050г, 5,52моль, 1екв.), піридин (1800мл, 23,18моль, 4,2екв.) і дихлорметан (5,65л) об'єднували в 22-літровий круглодонний колбі, забезпечений краплинною лійкою, пристроєм для впуску/випуску азоту, датчиком температури, механічною мішалкою і крижаною банею. Розчин охолоджували до 5°C в крижаній бані в атмосфері азоту. Потім через краплинну лійку додавали п-толуолхлорид (1,76кг, 11,48моль, 2,08екв.), підтримуючи при цьому температуру нижче 25°C. Розчин залишали для перемішування на 16 годин в атмосфері азоту. ТШХ (етилацетат/гексан, 1:1, РМА-візуалізація) вказувала на завершення реакції. Потім розчин промивали 1х5л води, 1х5л 3н розчину HCl і 1х5л води, і сушили над сульфатом магнію протягом трьох годин. Після відфільтрування осушувача, фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням 2460г (кількісний вихід) сполуки 4 у вигляді світлої олії. ТШХ і  $^1\text{H}$ -ЯМР підтвердили структуру даного продукту.

Отримання діолу 5

9,3л мурашиної кислоти і 2л води об'єднували в 22-літровий круглодонний колбі, забезпечений датчиком температури, механічною мішалкою і нагрівальним кожухом. Складний діефір 4 (2320г, 5,44моль, 1екв.) розчиняли в 2,3л ацетонітрилу і однією порцією додавали до розчину мурашиної кислоти/води. Об'єднаний розчин доводили до 50°C і перемішували протягом 2,5 години. ТШХ (етилацетат/гексан, 1:1, РМА-візуалізація) вказувала на відсутність вихідного матеріалу. Потім розчин розбавляли 6л насиченого розчину солі і екстрагували 2х8л дихлорметану (або 1,2-дихлоретану або хлороформу). Об'єднані дихлор-

метанові шари промивали 2х6л води, 2х4л насичених бікарбонати натрію (до доведення рН до значення 7-8, на що вказував індикаторний папір для визначення рН), 1х6л води і 1х10л насиченого розчину солі, а потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення осушувача, розчинник видаляли у вакуумі з отриманням 1,88кг (89%) світлої твердої речовини. Потім тверду речовину розтирали з розчином гексану/третинного метилбутилового ефіру, 4:0,5 (MTBE) протягом 16 годин. Отримані білі тверді речовини виділяли фільтрацією, промивали 2л гексану і сушили у вакуумній печі при 35°C з отриманням 1630г (78%) сполуки 5 у вигляді ясно-коричнюватої твердої речовини. ВЕРХ показала чистоту 85%, а  $^1\text{H}$ -ЯМР підтвердив дану структуру.

Отримання галогенованого 5-фторцитозинового похідного 9

Біс-захищений 5-фторцитозин 8: Сполуку 8 отримували таким чином. 5-Фторцитозин 7 (605г, 4,69моль, 1,0екв.), 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилізан (5л, 23,7моль, 5екв.) і сульфат амонію (24г, каталізатор) об'єднували в атмосфері азоту в чистій сухій 12-літровій круглодонній колбі, забезпечений механічною мішалкою, нагрівальним кожухом, датчиком температури, холодильником і пристроєм для впуску/випуску азоту. Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 30 хвилин, тверді речовини розчинялися, і розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ще 2 годин. Отриманий розчин залишали для охолодження приблизно до 70°C і переносили в атмосфері азоту на роторний випарник. Розчинник видаляли у вакуумі при 85°C і піддавали азеотропній перегонці з 2х2л безводного ксилолу з отриманням сполуки 8 у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Цю кристалічну тверду речовину розчиняли в 6л дихлорметану і отримували розчин А, який зберігали до проведення стадії реакції поєднання.

Глікаль 6: Сполуку 6 отримували таким чином. Дихлорметан (25л), йод (1985г, 7,82моль, 2екв.), трифенілфосфін (2051г, 7,82моль, 2екв.) і імідазол (1170г, 17,18моль, 1,4екв.) об'єднували в 100-літровому реакторі, забезпеченому охолоджуючим змійовиком, пристроєм для впуску/випуску азоту, датчиком температури, механічною мішалкою і краплинною лійкою. У міру додання імідазолу, колір розчину мінявся з пурпурного на жовтий, і температура підвищувалася приблизно до 30°C. Розчин охолоджували до 15°C в атмосфері азоту. Сполуку 5 (1510г, 3,91моль, 1екв.) розчиняли в 10л дихлорметану і порціями додавали в 100-літровий реактор, підтримуючи при цьому температуру нижче 20°C. Після додання всієї кількості сполуки 5, розчин перемішували при кімнатній температурі протягом, принаймні, 2 годин. Через 2,5 години, ТШХ (етилацетат/гексан, 1:1, РМА-візуалізація) вказувала на відсутність вихідної сполуки ( $R_f \sim 0,5$ ), на слабку пляму при  $R_f \sim 0,8$  (проміжна сполука) і на продукт глікаль 6 ( $R_f \sim 0,9$ ). Розчин гасили 20л 20%-ного розчину тіосульфату натрію і перемішували приблизно 20 хвилин. Шари відділяли, і органічний шар промивали 1х20л води, 1х20л насиченого розчину солі і сушили над сульфатом магнію, принаймні, протягом 1,5 годин. Після видалення



осушувача, розчин концентрували у вакуумі з отриманням олії, і цю олію розтирали з 4л третинного метил бутилового ефіру (MTBE). Тверді речовини (оксид трифенілфосфіну) видаляли фільтрацією і промивали 3л MTBE. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням олії і зберігали в атмосфері аргону при -10°C до проведення стадії реакції поєднання.

Поєднання: Стадію поєднання проводили таким чином. Розчин А, отриманий внаслідок проведення реакції захисту 5-фторцитозину, додавали в атмосфері азоту в чисту суху 22-літрову круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, датчиком температури, крижаною банею і пристроєм для впуску/випуску азоту. Глікаль 6 розчиняли в 7л дихлорметану і додавали в 22-літрову круглодонну колбу. Об'єднаний розчин перемішували в атмосфері азоту при доданні порціями N-йодсукциніміду (NIS, 1100г, 4,88моль, 1,25екв.). Температуру підтримували нижче 15°C з використанням крижаної бані. Після додання NIS, розчин перемішували при кімнатній температурі, принаймні, протягом 2 годин. Через 4 години, ТШХ (етилацетат/гексан, 1:1, РМА-візуалізація) вказувала на відсутність глікалю 6 (Rf~0,9), після чого реакцію гасили 1х20л 20%-ного тіосульфату натрію. Розчин залишали для перемішування приблизно на 20 хвилин. У міру утворення значної кількості твердих речовин, їх залишав осаджуватися на 24 години для полегшення фільтрації. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрації через фільтрувальний мішок в 1 мікрон, що знаходиться на центрифугі. Фільтрат знов вмішували в 100-літровий реактор і шари розділяли. Органічний шар промивали 1х20л води і 1х20л насиченого розчину солі, а потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення осушувача, дихлорметан видаляли у вакуумі з отриманням темної олії. Отриману олію розтирали з 4л етанолу при 20°C і перемішували 16 годин. Тверді речовини виділяли фільтрацією, промивали 4л етанолу і сушили у вакуумній печі протягом 16 годин при 35°C з отриманням 1259г (53%) сполуки 9 у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Чистота продукту становила 98%, на що вказувала ВЕРХ, а його структура була підтверджена <sup>1</sup>Н-ЯМР.

Отримання дидезокси, дидегідрцитидинового похідного 10

Дві окремі серії реакцій проводили таким чином:

Серія 1: Сполуку 9 (935г, 1,544моль, 1екв.), етилацетат (8,4л), метанол (1л) і оцтову кислоту (93мл, 1,544моль, 1екв.) додавали в чисту суху 22-літрову круглодонну колбу. Розчин перемішували протягом 10 хвилин і однією порцією додавали цинк (200г, 3,08моль, 2,0екв.). Температура підвищувалася від 15°C до 23°C протягом 15 хвилин. ТШХ (етилацетат/метанол, 9:1, РМА- і УФ-візуалізація) не виявляла якої-небудь реакції. Потім однією порцією додавали ще один еквівалент цинку (100г), після чого температура підвищувалася до 41°C протягом 15 хвилин. ТШХ вказувала на завершення реакції через 30 хвилин. Реакційну суміш залишали на 16 годин (протягом ночі) при кімнатній температурі для перемішування. Цинк

видаляли фільтрацією, і фільтрат промивали 1х10л води і 1х10л 10% розчину хлориду амонію. Потім етилацетат концентрували у вакуумі до 1,5л, і отриману суспензію залишали на ніч при кімнатній температурі для перемішування. Тверді речовини виділяли фільтрацією, промивали 1л етилацетату і сушили у вакуумній печі протягом 16 годин при 35°C з отриманням 275г (52%) сполуки 10 у вигляді білої твердої речовини. Чистота становила 98%, на що вказувала ВЕРХ, а структура отриманого продукту була підтверджена <sup>1</sup>Н-ЯМР. Спроби отримати додаткову кількість сполуки з маточного розчину не увінчалися успіхом.

Серія 2: Вихідну сполуку 9 для цієї серії зберігали при -10°C протягом приблизно 3 місяців. ТШХ не вказувала на яке-небудь розкладання. У чисту суху 22-літрову круглодонну колбу додавали етилацетат (5,5л), метанол (600мл), оцтову кислоту (61мл, 1,01моль, 1екв.) і цинк (195г, 3,01моль, 3екв.). Розчин перемішували протягом 20 хвилин. Потім однією порцією додавали сполуку 9 (615г, 101моль, 1екв.), і температуру підтримували нижче 30°C з використанням крижаної бані. ТШХ (етилацетат/метанол, 9:1, УФ- і РМА-візуалізація) вказувала на завершення реакції через 3 години. Розчин залишали на 16 годин (протягом ночі) при кімнатній температурі для перемішування. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат промивали 1х4л води, 1х6л 10% хлориду амонію і 1х6л 10% розчину карбонату калію, насиченого хлоридом натрію, а потім сушили над сульфатом натрію. Після видалення осушувача, розчинник видаляли у вакуумі з отриманням 382г (кількісний вихід) коричнюватої твердої речовини. Цю тверду речовину розтирали з розчином гексану/етанолу, 9:1, протягом 16 годин. Тверді речовини виділяли фільтрацією, промивали 500мл вищезгаданого розчину і сушили у вакуумній печі протягом 16 годин при 35°C з отриманням 226г (65%) сполуки 10 у вигляді коричнюватого порошку. Чистота становила 95%, на що вказувала ВЕРХ, а <sup>1</sup>Н-ЯМР вказував на присутність в даній структурі невеликої кількості домішок. Елементний аналіз вказував на 8%-ий вміст золи, яку видаляли шляхом фільтрації через Celite® в наступній стадії.

Отримання β-L-FD4C 11

Дві окремі серії реакцій здійснювали таким чином.

Серія 1: Сполуку 10, отриману як описано вище в серії 1 (273г, 0,79моль, 1екв.) і безводний метанол (3л) об'єднували в чистій сухій 22-літровій круглодонній колбі, забезпеченій механічною мішалкою, крижаною банею, датчиком температури і пробіркою з газовим дисперсійним середовищем. При перемішуванні і підтриманні температури при 25°C, в колбу протягом 1 години барботували безводний газоподібний аміак. Потім колбу герметично закривали і залишали на 24 години (на ніч) при кімнатній температурі для перемішування. ТШХ (етилацетат/метанол, 9:1, РМА-візуалізація) вказувала на завершення реакції. Розчин відфільтровували через Celite® і фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням 180г світлої твердої речовини. Тверду речовину розтирали з 2л етилацетату протягом 16 годин, виділяли фільтрацією і сушили

у вакуумній печі протягом 16 годин при 35°C з отриманням 151г (84%)  $\beta$ -L-FD4C 11 у вигляді білої твердої речовини. Чистота становила 99,7%, на що вказувала ВЕРХ.  $^1\text{H}$ -ЯМР,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, МС, елементний аналіз і оптичне обертання підтверджували структуру і чистоту отриманої сполуки.

Серія 2: Сполуку 10 (226г, 0,665моль, 1екв.) і безводний метанол (3л) об'єднували в чистій сухій 22-літровій круглодонній колбі. При перемішуванні і підтриманні температури нижче 25°C, в колбу протягом 1 години барботували безводний газоподібний аміак. Потім колбу герметично закривали і залишали на 24 години (на ніч) для перемішування. ТШХ вказувала на завершення реакції, і розчин фільтрували через Celite® для видалення суспендованої речовини, яка не розчинилася. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням коричнювато-жовтої твердої речовини. Тверді речовини подрібнювали за допомогою ступки і товкачика, і розтирали з 3л етилацетату протягом 3 днів (під час вихідних днів). Тверді речовини виділяли фільтрацією, промивали 1л етилацетату і сушили у вакуумній печі протягом 16 годин при 35°C з отриманням 147г (98%)  $\beta$ -L-FD4C 11 у вигляді коричнюватої твердої речовини. Чистота становила 96,5%, на що вказувала ВЕРХ. Після проведення певного дослідження, 147г неочищеного  $\beta$ -L-FD4C 11 розтирали з 10мл/г розчину етилацетату/етанолу, 1:1, протягом 16 годин. Тверді речовини виділяли і сушили з отриманням 105г (70,6%)  $\beta$ -L-FD4C 11 у вигляді коричнюватої твердої речовини. ВЕРХ вказувала на 98%-ну чистоту. Однак,  $^1\text{H}$ -ЯМР показав на деяку кількість домішок, а елементний аналіз виявив 8%-ний вміст золи.

#### Приклад 2

$\beta$ -L-FD4C отримували на експериментальному обладнанні відповідно до процедури, проілюстрованої на Фіг.1, але з використанням декількох альтернативних розчинників і реагентів, описаних нижче. Всі маси і об'єми є номінальними (умовними), якщо це не обумовлено особливо. Кількості вихідного і кінцевого продукту, чистота і виходи представлені нижче в Таблиці 1.

#### Отримання ацеталу 3

У реакційну посудину завантажували L-ксилозу (1,0мас, 1,0мол.екв.) і ацетон (7,9мас, 10,0об.). Отриману суспензію інтенсивно перемішували і додавали безводний сульфат міді (1,33мас), підтримуючи температуру реакції нижче 25°C. Потім додавали смоли Amberlyst® 15 (1,00мас), підтримуючи температуру реакції нижче 25°C. Отриману суміш інтенсивно перемішували при 20-25°C доти, поки реакція з утворенням сполуки 2 не була приблизно завершена, на що вказував  $^1\text{H}$ -ЯМР (<1моль% залишкової L-ксилози 1, звичайно приблизно 16 годин).

Отриману суміш фільтрували через Celite® і фільтрат переносили через 1-мкм фільтр у другу посудину. Осад на фільтрі промивали ацетоном (2x1,58мас, 2x2,0об.) і об'єднані фільтрати переносили у другу посудину, що містить карбонат натрію (0,5мас). Отриману суміш інтенсивно перемішували протягом 30-40 хвилин, після чого було підтверджено, що надосадова рідина у воді мала рН>7. Потім суміш концентрували приблизно до

5об. шляхом вакуумної перегонки при температурі до 30°C. Потім в посудину завантажували технічний метильований спирт (IMS, 2,02мас, 2,5об.) і отриману суміш концентрували у вакуумі при 25-30°C приблизно до 5об. Потім в посудину завантажували ще одну порцію IMS (2,02мас, 2,5об.) і отриману суміш піддавали вакуумній перегонці при 25-35°C приблизно до 5об. Процедuru завантаження IMS і перегонки повторювали ще один раз.  $^1\text{H}$ -ЯМР використали для підтвердження того, що зразок містив менше, ніж 1моль % ацетону по відношенню до етанолу. Потім суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали IMS (1,62мас, 2,0об.). Об'єднані фільтрати і промивку нагрівали до 25-30°C і додавали 1,2М розчин HCl (0,34об.), підтримуючи температуру реакції при 25-30°C. На цьому етапі, рН становив <1. Реакційну суміш перемішували доти, поки реакція зняття захисту з утворенням сполуки 3 не була приблизно завершена, на що вказував  $^1\text{H}$ -ЯМР (>94моль % продукту 3, звичайно приблизно 4 години).

Отриману суміш переносили в окрему посудину, що містить суспензію бікарбонату натрію (1,0мас.) в IMS (1,61мас, 2,0об.), підтримуючи при цьому температуру 20-23°C. Отриману суміш перемішували 30-40 хвилин, після чого було підтверджено, що надосадова рідина у воді мала рН 7. Суміш концентрували приблизно до 4об. шляхом перегонки у вакуумі при температурі до 35°C. Потім в посудину завантажували толуол (4,31мас, 5,0об.) і отриману суміш концентрували у вакуумі при 25-35°C приблизно до 4об. Потім в посудину завантажували додаткову порцію толуолу (4,31мас, 5,0об.) і вміст посудини концентрували у вакуумі при 25-35°C з отриманням всього приблизно 4об.  $^1\text{H}$ -ЯМР використали для підтвердження того, що даний зразок містив <1моль % етанолу (IMS) по відношенню до толуолу. Після цього в посудину завантажували третинний бутилметиловий ефір (TBME) (2,96мас, 4,0об.) і проводили  $^1\text{H}$ -ЯМР-аналіз, який підтвердив, що молярне відношення толуол/TBME становило 1:1. Отриману суміш перемішували протягом 30-40 хвилин, фільтрували і осад на фільтрі промивали TBME (1,48мас, 2,0об.).

#### Отримання складного дієфіру 4

У реакційну посудину завантажували диметиламінопіридин (DMAP) (0,025мас). Потім в посудину додавали розчин ацеталу 3 (1,0мас, 1,0мол.екв.) в толуолі/TBME (загальний об'єм приблизно 10), отриманий як описано вище, і вміст перемішували, після чого додавали триетиламін (2,11мас, 2,9об., 4,0мол.екв.). Потім в цю посудину завантажували TBME (0,74мас, 1,0об.) для промивання. Суміш охолоджували до 0-5°C і в посудину завантажували п-толуолілхлорид (1,79мас, 1,53об., 2,2мол.екв.), підтримуючи при цьому температуру при 0-10°C, принаймні, протягом 30 хвилин. Контейнер-збірник промивали TBME (0,74мас, 1,0об.) в посудину. Потім суміш нагрівали до 20-25°C протягом 30-40 хвилин і перемішували доти, поки реакція з утворенням сполуки 4, приблизно, не була завершена, на що вказувала ВЕРХ (<0,5% площі моноацильованої проміжної сполуки, приблизно 4 години). У посудину завантажували 3М розчин

НС1 (4,0об.), підтримуючи, при цьому, вміст реактора при температурі нижче 25°C, після чого було підтверджено, що водна фаза мала pH<1. Реакційну суміш залишали для розділення. Органічний шар промивали водою (2х2,0об.), а після цього розчином бікарбонату натрію (1,0об.). Було підтверджено, що водна фаза мала pH>7. Органічну фазу промивали очищеною водою (2х2,0об.). Після завершення промивання, суміш концентрували приблизно до 4,5об. шляхом вакуумної перегонки при 30-35°C.

#### Отримання діолу 5

До розчину складного діефіру 4 (1,0мас, 1,0мол.екв.) в толуолі, отриманого як описано в попередній стадії (всього приблизно 2об.) додавали ацетонітрил (1,57мас, 2,0об.), а потім очищену воду (1,0об.) і мурашину кислоту (4,88мас, 4,0об.). Отриману двофазну суміш нагрівали до 40-45°C і перемішували доти, поки реакція з утворенням діолу 5 не була завершена, на що вказував ВЕРХ-аналіз (<7% вихідної сполуки 4; звичайно 12-16 годин).

Реакційну суміш охолоджували до 20-25°C і в цю суміш додавали 30мас/мас. % насиченого розчину солі (3,0об.), а потім ТВМЕ (0,74мас, 1,0об.). Шари розділяли і водний шар промивали ТВМЕ (1,85мас, 2,5об. і 2,59мас, 3,5об.). Об'єднані органічні шари промивали водою (2х3,0об.), після цього сумішшю, 1:1, насичений розчин солі: 5% (мас/об.) розчин бікарбонату натрію (4,0об.), а потім 5% (мас/об.) розчином бікарбонату натрію (2х3,0об.) і на решті, очищеною водою (3,0об.). Отриманий органічний розчин концентрували приблизно до 4об. шляхом вакуумної перегонки при температурі до 35°C, і визначали вміст води. Якщо вміст води становив >3мас. %, то додавали толуол (3,46мас, 4,0об.), і воду видаляли шляхом вакуумної перегонки при температурі до 35°C. Потім знову визначали вміст води, і якщо це необхідно, то азеотропну перегонку з толуолом повторювали. Після цього розчин освітлювали, фільтр промивали толуолом (1,73мас, 2,0об.) і розчин концентрували приблизно до 2об. шляхом вакуумної перегонки при температурі до 35°C. Якщо необхідно, розчин доводили до 30-35°C, і повільно додавали ізопропіловий ефір (ІРЕ, 4,35мас, 6,0об.), підтримуючи температуру 30-35°C. Отриманий розчин охолоджували до 0-5°C і витримували протягом 3-4 годин, після чого тверду речовину виділяли шляхом центрифугування. Твердий осад промивали ІРЕ (2х1,45мас, 2х2,0об.) і отриману тверду речовину сушили у вакуумі при температурі до 35°C.

Отримання галогенованого 5-фторцитозинового похідного 9

Глікаль 6: Сполуку 6 отримували таким чином. У реакційну посудину завантажували йод (1,447мас.) і дихлорметан (ДХМ, 7,30мас, 5,5об.), а потім додавали трифенілфосфін (1,50мас.) в ДХМ (5,84мас, 4,4об.), підтримуючи при цьому температуру 20-30°C. Потім проводили промивання дихлорметаном (1,46мас, 1,1об.). В суспензію завантажували імідазол (0,85мас.) в ДХМ (5,84мас, 4,4об.), підтримуючи температуру 20-30°C. Потім проводили промивання ДХМ (1,46мас, 1,1об.) і суспензію охолоджували до 0-10°C. Після

цього повільно додавали сполуку 5 (1,00мас, 1,0мол.екв.) в ДХМ (5,84мас, 4,4об.), підтримуючи температуру <10°C, а потім промивали ДХМ (1,46мас, 1,1об.). Отриману суміш доводили до 5-10°C і перемішували доти, поки реакція з утворенням сполуки 6 не була завершена, на що вказував <sup>1</sup>Н-ЯМР-аналіз (зникнення сполуки 5, звичайно 30 хвилин). Реакційна суміш була нестабільною і починала розкладатися через 3 години.

До реакційної суміші, підтримуючи температуру <10°C, додавали 20% розчин тіосульфату натрію (11,0об.), і двофазну суміш інтенсивно перемішували при 5-10°C протягом 15 хвилин. Органічний шар аналізували на вміст йоду, потім шари розділяли і органічний шар промивали очищеною водою (11,0об.) при температурі 5-10°C. В органічну фазу додавали сульфат магнію (0,55мас.) і суміш перемішували протягом 2 годин при 5-10°C. Осушений розчин фільтрували і тверду речовину промивали ДХМ (2,92мас, 2,2об.). Отриманий органічний розчин концентрували приблизно до 5об. у вакуумі при температурі до 20°C, і додавали ТВМЕ (8,14мас, 11,0об.). Після цього розчин знов концентрували приблизно до 5 об. і додавали ТВМЕ (8,14мас, 11,0об.). Розчин знов концентрували приблизно до 5об. і проводили <sup>1</sup>Н-ЯМР-аналіз, який підтвердив відношення ТВМЕ:ДХМ 10:1. Тверду речовину відфільтровували (осад на фільтрі приблизно 3об.) і промивали ТВМЕ (2х1,63мас, 2х2,2об.). Потім оцінювали вміст води в об'єднаному фільтраті і цей фільтрат концентрували приблизно до 2об. при температурі до 20°C. До концентрату додавали ДХМ (7,30мас, 5,5об.) і розчин сполуки 6 витримували при <5°C аж до його використання в подальшій стадії реакції поєднання. Продукт 6 був нестабільним і починав розкладатися через 48 годин при >5°C.

Біс-захищений 5-фторцитозин 8: Сполуку 8 отримували таким чином. Відношення мас/об., означає масу вихідної сполуки 5 при отриманні сполуки 6, як описано вище; mol eq (мол.екв.) відноситься до 5-фторцитозину 7. 5-Фторцитозин 7 (0,4мас.) і сульфат амонію (0,016мас, 0,04мол.екв.) завантажували в чисту суху посудину, продули азотом. Потім додавали хлорбензол (2,2мас, 2,0об.) і отриману суспензію піддавали КФ-аналізу (звичайно <0,01мас. %). Після цього додавали гексаметилдисилазан (1,08мас, 1,42об., 2,17мол.екв.) і отриману білу суспензію нагрівали до 110-115°C і перемішували при цій температурі протягом 16 годин. Отриманий прозорий безбарвний розчин біс-захищеного 5-фторцитозину 8 охолоджували до 25-30°C, аналізували за допомогою <sup>1</sup>Н-ЯМР (звичайно 90-100моль % дисилілу, 0-10моль % моносилілу) і витримували при кімнатній температурі до його використання в подальшій стадії поєднання.

Реакція поєднання: Стадію реакції поєднання проводили таким чином. Відношення мас/об., означає масу вихідної сполуки 5 при отриманні сполуки 6, як описано вище. У цій стадії використовували чисту суху посудину. ТВМЕ/ДХМ-розчин сполуки 6, отриманої як описано вище (об'єм при бл. 7,7), завантажували в реакційну посудину, що містить хлорбензоловий розчин сполуки 8, отриманої

як описано вище (приблизно 4,4об.), підтримуючи при цьому температуру <20°C. Розчин охолоджували до 0-10°C і протягом 50 хвилин при температурі <10°C додавали 5 рівних порцій NIS (0,80мас). Реакційну суміш перемішували при 5-10°C доти, поки реакція з утворенням сполуки 9 не була приблизно завершена, на що вказував <sup>1</sup>H-ЯМР-аналіз (звичайно 1 година).

До реакційної суміші, підтримуючи температуру <20°C, додавали 10% розчин тіосульфату натрію (11,0об.), і отриману двофазну суміш освітлювали для видалення суспендованих твердих речовин. Потім шари розділяли, і органічний шар промивали очищеною водою (7,7об.). Органічний шар оцінювали на вміст йоду і перемішували з сульфатом магнію (1,1 мас.) протягом 2 годин при 20-25°C. Осушений органічний шар фільтрували і тверду речовину промивали ДХМ (2,92мас, 2,2об.). До об'єднаних органічних екстрактів додавали етанол (8,64мас, 11,0об.) і розчин охолоджували до 0-5°C протягом 2 годин. Отриману тверду речовину відфільтровували і промивали етанолом (2x1,73мас 2x2,2об.), і виділений продукт 9 сушили у вакуумі при <20°C.

Отримання дидезокси, дидегідро-цитидинового похідного 10

Відношення мас/об, означає масу вихідної сполуки 9, скориговану на етанол з попередньої стадії. У посудину завантажували цинковий порошок (0,33мас), а потім метилацетат (3,5об.), метанол (0,97об.) і оцтову кислоту (0,09об.). Отриману сіру суспензію перемішували протягом 30 хвилин, а потім нагрівали до 25-28°C. Сполуку 9 (1,0мас.) розчиняли в етилацетаті (4,5об.) при 20-25°C в окремій посудині і повільно додавали до цинкової суспензії, підтримуючи температуру <30°C (приблизно 30-60 хвилин). Промивання метилацетатом (1об.) здійснювали при 25°C. Після цього проводили реакцію з утворенням сполуки 10, і цю реакційну суміш перемішували при 25-30°C протягом 1 години, а потім брали зразок для ВЕРХ-аналізу (цей аналіз підтвердив присутності сполуки 9, <0,5% площі). Реакційну суміш фільтрували через фільтруючий шар (осад на фільтрі =0,08об.) і піддавали рециркуляції для її освітлення. Осад на фільтрі промивали розчином метилацетат:метанол, 9:1, (2x1,0об.) при 25-30°C. Об'єднані

фільтрати промивали 25мас/мас. % хлориду амонію (5об.) і шари розділяли. Водний шар промивали сумішшю метилацетат:метанол, 9:1, (3,0об.) при 25°C і шари розділяли. Об'єднані органічні шари промивали сумішшю насичений розчин солі (30мас./мас. %):карбонат натрію (20мас/мас. %), 1:1 (5об., заздалегідь перемішаної) і шари розділяли. Водний шар промивали сумішшю метилацетат:метанол, 9:1, (3,0об.) при 25°C, і шари розділяли. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію (1,0% мас). Осушений розчин фільтрували, і осад на фільтрі промивали (із заміною) сумішшю метилацетат:метанол, 9:1, (2x2,0об.) при 25-30°C, і об'єднані фільтрати піддавали перегонці при температурі до 30°C до отримання 3 об. Потім додавали ацетон (4об.), отриманий розчин піддавали перегонці при температурі до 30°C з отриманням 3об. Цей цикл повторювали доти, поки вміст метанолу не становив <4моль % по відношенню до ацетону. Отриману білу суспензію охолоджували до 0-5°C і витримували протягом 1-2 години, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали ацетоном при 0-5°C (2x2об.) і сушили у вакуумі при температурі до 35°C.

Отримання β-L-FD4C11

Відношення мас/об, означає масу вихідної сполуки 10. У посудину завантажували сполуку 10 (1,0мас), а потім метанол (10,0об.). Отриману суспензію перемішували і додавали аміак (6М в метанолі, 5об.). Потім суміш нагрівали до 30-35°C і інтенсивно перемішували доти, поки реакція з утворенням β-L-FD4C 11 не була повністю завершена, на що вказувала ВЕРХ (звичайно 24-32 години). Температуру доводили до 45-50°C і розчин освітлювали і промивали 1 об'ємом етанолу при 45-50°C. До суміші додавали ізопропіловий спирт (IPA, 5 про). Отриману суміш піддавали перегонці при зниженому тиску при температурі до 35°C доти, поки молярне відношення IPA/метанол не складало в межах від 1,5:1 до 2:1 (приблизно 15-20об. в реакційній посудині). Отриману білу суспензію охолоджували до 0-5°C, фільтрували, і осад на фільтрі промивали IPA (2x2об.), після чого продукт β-L-FD4C 11 сушили у вакуумі при температурі до 35°C.

Таблиця 1

Стадія синтезу	Вихідна сполука			Продукт				
	Партія	Маса (кг)	Чистота (РХ-площа %)	Партія	Маса (кг)	Чистота (РХ-площа %)	Вихід	
							% не претендуючи на яку-небудь конкретну теорію	мас./мас.%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1->3	A	50	99,78	C	53,4	-	84,3	107
	B	50		D	45,76	-	73,3	91,5
	B1		99,94					
	B2		99,95					
	B3		99,78					
	B4		99,68					
3->5**	C	53,4	-	E	50,58	96,2	46,6	94,7
	D	45,76	-	F	60,7	98,17	65,3	132,6

Продовження таблиці 1

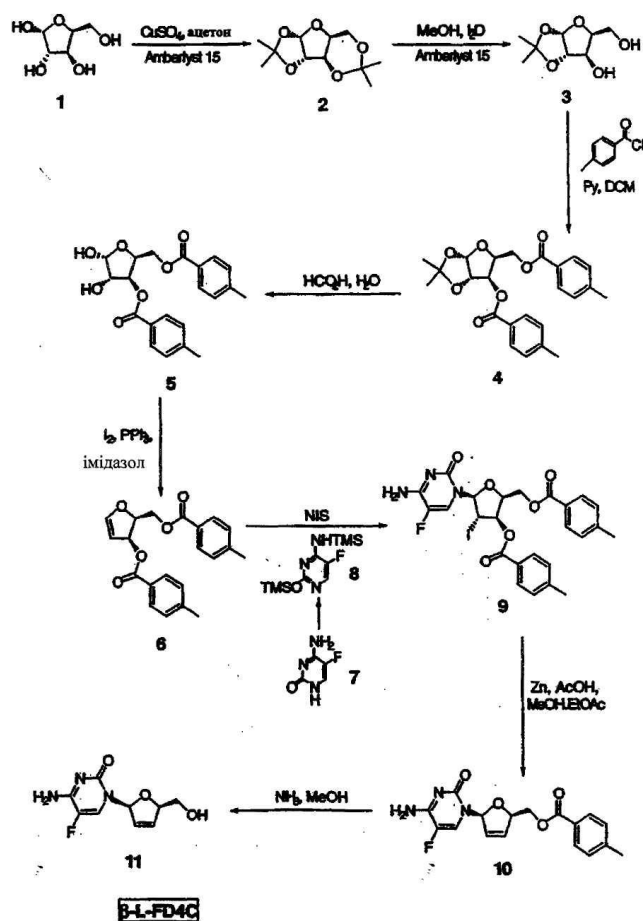
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5->9	E	50,58	96,2	G	57,7	99,58	72,3	114,1
	F	58,6	98,17	H	48,42	99,21	52,8	82,6
9->10	G+H	80		I	20,94	98,93	46	26,2
	G	36,76	99,58					
	H	43,24	99,21					
10->11	I	20,94	98,93	J	11,4	99,76	82,7	54,4

\* Означає перетворення сполук з використанням відомих сполук, позначених цифрами на Фіг. 1

\*\* Вихід сполуки 4 був теоретично прийнятий за 100%, тому вказаний загальний вихід сполуки 5 із сполуки 3

Для кращого розуміння даного винаходу вище представлений його докладний опис, однак, для кожного фахівця очевидно, що в нього можуть бу-

ти внесені різні зміни, що не виходять за рамки об'єму, визначеного в нижченаведеній формулі винаходу.



Фіг.1