



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101482** (13) **C2**
(51) МПК
C07H 19/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2010 04166</p> <p>(22) Дата подання заявки: 10.10.2008</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07019826.2</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.10.2007</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 11.10.2010, Бюл.№ 19</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2008/063581, 10.10.2008</p>	<p>(72) Винахідник(и): Джунгман Олівер (DE), Краут Норберт (DE)</p> <p>(73) Власник(и): СІЛАГ АГ, Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Портна Людмила Семенівна, реєстр. №150</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 3817980 (A), 18.06.1974 US 4082911 (A), 04.04.1978 US 4209613 (A), 24.06.1980 US 5811540 (A), 22.09.1998 BEN-HATTAR, JEAN ET AL: "An improved synthesis of 2'-deoxy-5-azacytidine by condensation of an 9-fluorenylmethoxycarbonyl-protected sugar onto the silylated base", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 51(16), 3211-3213 LU K-C ET AL: "Simple and efficient per-O-acetylation of carbohydrates by lithium perchlorate catalyst", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 60, no. 40, 27 September 2004 (2004-09-27), pages 8967-8973 WINKLEY, MICHAEL W. ET AL: "Direct glycosylation of 1,3,5-triazinones. New approach to the synthesis of the nucleoside antibiotic 5-azacytidine (4-amino-1-.beta.-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2-one) and related derivatives", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 35(2), 491-495</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 2'-ДЕЗОКСИ-5-АЗАЦИТИДИНУ (ДЕЦИТАБІНУ)

(57) Реферат:

Спосіб отримання 2'-дезоксі-5-азацитидину (Децитабіну) шляхом отримання сполуки формули (I), в якій R є замісником, що видаляється, відомий per se; а R₁ є замісником, що видаляється; далі отримання силілованої основи формули (II), в якій R₂ є захисною групою, бажано триметилсиліловим (TMS) залишком; здійснення взаємодії сполуки формули (I) і сполуки формули (II) у прийнятному безводному розчиннику і у присутності прийнятного каталізатора; і видалення замісників R з отриманої сполуки, з отриманням вказаної сполуки, що є 2'-дезоксі-5-азацитидином (Децитабіном), при цьому вказаний каталізатор вибирають з групи, що включає сіль аліфатичної сульфокислоти або сіль сильної неорганічної кислоти.

UA 101482 C2

Даний винахід відноситься до способу отримання 2'-дезоксид-5-азациитидина (Децитабіна) шляхом приведення у взаємодію глікозильного донора, бажано 1-галоген-похідного, або імідата, бажано трихлорметил-похідного, або тіоалкіл-похідного захищеного моносахариду з вибраною силілюваною основою у присутності вибраного каталізатора.

Рівень техніки

Децитабін є нуклеозидом і є відомою фармацевтично активною сполукою. В US 3,817,980 описаний спосіб синтезу нуклеозидів шляхом силілювання відповідної основи нуклеозиду і приведення у взаємодію силілюваної основи з глікозильним донором, бажано з 1-галоген-похідним захищеного моносахариду у присутності вибраного каталізатора. Каталізатори, що застосовуються, можуть бути вибрані, наприклад, з SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 -ефірата, AlCl_3 і SbCl_5 . Основним недоліком є те, що ці каталізатори схильні до гідролізу, в результаті якого утворюються продукти гідролізу, які спричиняють дратівливу дію, такі як HCl , та/або утворюють нерозчинні оксиди (TiO_2 , SnO_2), які складно відокремити від продукту реакції. З цими каталізаторами складно працювати, особливо при крупномасштабному виробництві.

У US-A-4 082 911 описаний аналогічний процес здійснення взаємодії силілюваної основи нуклеозиду з захищеним похідним цукру і запропоновано застосування як каталізатора триалкілсилілового ефіру сильної органічної кислоти, такого як триметилсилілтрифторметансульфонат. В US-A-4 209 613 запропонований спосіб, вдосконалений в порівнянні зі способом, описаним в US-A-4 082 911, завдяки проведенню в одну стадію процесу, згідно якому триалкілсиліловий ефір вказаної сильної органічної кислоти, такий як триметилсилілтрифторметансульфонат, утворюється *in situ* з вільної кислоти шляхом реакції вільної кислоти з силілюючим агентом, наприклад, триалкілхлорсиланом, який присутній у прийнятній молярній кількості. Силілюючі агенти, такі як триалкілхлорсилан, мають високу реакційну здатність і швидко реагують з утворенням триалкілсилілового ефіру вільної кислоти, що присутня в реакційній суміші.

Опис винаходу

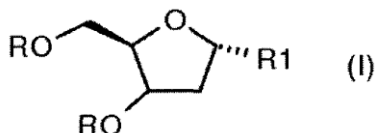
На даний час виявлено, що 1-галоген-похідне для моносахариду можна привести у взаємодію з силілюваним або алкілованим 5-азациитозинном у присутності солі як каталізатора, при цьому вказаний каталізатор вибирають з групи, що включає сіль аліфатичної сульфокислоти, наприклад трифторметансульфонат, або сіль сильної неорганічної кислоти, наприклад перхлорат. При цьому відсутня необхідність використання сполуки ефіру як каталізатора, внаслідок чого сильно спрощується отримання 2'-дезоксид-5-азациитидина (Децитабіна), як описано в даному винаході. Більше того, застосування каталізатора згідно даному винаходу забезпечує досягнення підвищеної вибіркової по відношенню до бета-ізомеру (β -ізомеру), наприклад, вибіркової, що складає щонайменше 1:2. Реакцію згідно даному винаходу можна вести таким чином, що приблизно три чверті виходу реакції складатиме бета-ізомер, і, залежно від конкретних умов реакції, відношення альфа-ізомеру до бета-ізомеру складатиме 12:88. Додатково, згідно даному винаходу, можна досягти виходу реакції, вище ніж 95 %, і зазвичай досягається вихід 97-99 %, з розрахунку на сумарну кількість аномерів, присутніх у кінцевій неочищеній реакційній суміші.

Каталізатор, що використовується згідно даному винаходу, характеризується стабільністю у водному середовищі, зручний у використанні, не викликає утворення дратівливих продуктів гідролізу і може бути легко відокремлений від продуктів реакції. Додатково, вибірковість реакції для отримання бажаного аномеру, тобто співвідношення альфа/бета аномерів, і кінцевий вихід значно покращені.

Даний винахід визначений у формулі винаходу.

Даний винахід відноситься до способу отримання 2'-дезоксид-5-азациитидина (Децитабіна), який включає

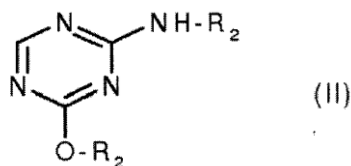
отримання сполуки (захищеного похідного моносахариду) формули (I):



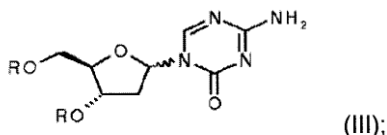
у якій

R є замісником (захисною групою), що видаляється, відомий *per se*, бажано (C_1 - C_8) алкілкарбоніл, або фенілкарбоніл, що можливо містить замісники, або бензил карбоніл, що можливо містить замісники;

R_1 є замісником, що видаляється, бажано галоген, бажано хлор, бром, фтор, бажано хлор, або імідат, бажано трихлорметилімідат, або тіоалкільне похідне, бажано -S-метил; далі, отримання силільованої основи формули (II):



- 5 у якій R_2 є захисною групою, бажано триметилсиліловий (TMS) залишок; здійснення взаємодії сполуки формули (I) і сполуки формули (II) у прийнятному безводному розчиннику у присутності прийнятного каталізатора, з отриманням сполуки формули (III):



- i
10 видалення замісника R, з отриманням вказаної сполуки 2'-дезоксиде-5-азацитину (Децитабіна), при цьому вказаний каталізатор вибирають з групи, що включає сіль аліфатичної сульфокислоти або сіль сильної неорганічної кислоти.

- Даний винахід також відноситься до отримання сполуки формули (III) із застосуванням каталізатора згідно даного винаходу, що забезпечує бажану вибірковість, бажано по відношенню до бета-ізомеру (β -ізомеру), бажано при співвідношенні щонайменше 1:2, і так, аби при цьому бажано приблизно три чверті виходу реакції складав бета-ізомер. Бажаним є бета-глікозид формули (III).

- Якщо каталізатор, що використовується у вказаній реакції, є сіллю аліфатичної сульфокислоти, вказаний каталізатор бажано є сіллю метил сульфокислоти (мезилата) або етилсульфокислоти, або є сіллю аліфатичної сульфокислоти, що містить фтор, таку як сіль трифторметансульфокислоти, пентафторетилсульфокислоти або гептафторпропілсульфокислоти.

- Якщо каталізатор, що використовується у вказаній реакції, є сіллю сильної неорганічної кислоти, вказаний каталізатор є сіллю, що складається з катіона, визначеного в даній заявці для солей сильної неорганічної кислоти, і не нуклеофільного аніона. Вказаний не нуклеофільний аніон не утворює комплексу з вказаним катіоном в розчині. Бажано вказану сіль сильної неорганічної кислоти вибирають з групи, що включає: $MBPh_4$, $MB(Me)_4$, MPF_6 , MBF_4 , $MClO_4$, $MBrO_4$, MJO_4 , M_2SO_4 , MNO_3 , і M_3PO_4 . (M = металевий катіон; F = фтор; Cl = хлор; Br = бром; B = бор; Ph = феніл; Me = метил; P = фосфор; J = йод). Бажаними є $MBPh_4$, $MB(Me)_4$, MPF_6 , MBF_4 , $MClO_4$, $MBrO_4$, MJO_4 , найбільш бажаними є солі перхлорної кислоти ($MClO_4$) і тетрафторборної кислоти (MBF_4). Найбільш бажаними є солі, в яких M = літій.

Бажаними з цих солей є солі метилсульфокислоти (мезилата), солі трифторметансульфокислоти і солі перхлорної кислоти.

- Бажаними, аліфатичними солями сульфокислоти, аліфатичними солями сульфокислоти, що містять фтор, і солями сильної неорганічної кислоти є солі лужних металів і солі лужно-земельних металів, бажано солі літію, натрію, калію або магнію. Бажаними є солі літію, бажано метилсульфокислота літію (мезилат літію), трифторметансульфонат літію ($LiOTf$, трифлат літію), перхлорат літію і тетрафторборат літію. Також можна застосовувати інші солі, наприклад, солі скандію, такі як $Sc(OTf)_3$, цинку, такі як $Zn(OTf)_2$, або міді, такі як $Cu(OTf)_2$. Проте, сіль літію, зокрема $LiOTf$, є бажаною.

- Бажаними розчинниками для проведення реакції згідно даного винаходу є органічні розчинники, такі як бензол, толуол, ксилол, або хлоровані розчинники, наприклад, дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, хлорбензол або ацетонітрил, і пропіленкарбонат і аналогічні розчинники. Бажаними є толуол і хлоровані розчинники. Бажаним є застосування трифторметансульфоната літію ($LiOTf$) в хлорованому розчиннику, бажано в дихлорметані, дихлоретані, хлороформі, хлорбензолі та/або в ароматичному розчиннику, такому як толуол або ксилол. Кожен розчинник або суміш розчинників може привести до різної вибірковості по відношенню до бета-ізомеру (β -ізомеру). Для фахівця в даній галузі буде нескладно оптимізувати каталізатор та/або розчинник або суміш розчинників, для отримання бажаної вибірковості по відношенню до бета-ізомеру.

Сполука формули (I) є сполукою глікозильного донора. Отримання сполуки формули (I) відоме per se.

Замісник R, що видаляється, бажано є (C_1 - C_4) алкілкарбонілом, або таким, що можливо містить замісники фенілкарбоніл, такий як фенілкарбоніл, толілкарбоніл, ксилілкарбоніл або бензилкарбоніл; бажано ацетил або пара-хлорфенілкарбоніл.

Замісник R_1 , що видаляється, бажано є галогеном, бажано хлором, бромом, фтором, бажано, хлором, або імідатом, бажано трихлорметилімідатом $[-NH-(O)C-CCl_3]$, або тіоалкільним похідним, бажано -S-метилом.

Сполука формули (II) і її отримання відомі. Сполуку бажано отримують за допомогою реакції вільної основи з триметилхлорсиланом або з гексаметилдісілазаном.

При здійсненні взаємодії сполук формул (I) і (II), температура реакції, як правило, лежить у діапазоні від $0^\circ C$ до приблизно $90^\circ C$, бажано приблизно відповідає кімнатній температурі, внаслідок чого компоненти вступають у реакцію в приблизно еквімолярних кількостях або з надлишком сполуки формули (II). Каталізатор бажано використовують у концентрації, рівній приблизно від 10 моль-% до 100 моль-%, розрахованій по відношенню до сумарної молярної присутності двох взаємодіючих компонентів. Для фахівця в даній галузі нескладно оптимізувати молярні співвідношення компонентів.

Для видалення замісників R із сполуки формули (III), з метою отримання вказаної сполуки 2'-дезоксидезокси-5-азацитидина (Децитабіна), що містить вільні гідроксильні групи, використовують відомі способи. Бажаний спосіб видалення замісників R включає, наприклад, обробку спиртовим розчином аміаку або алкоголями; але можна також застосовувати інші відомі способи.

Наступний приклад ілюструє даний винахід.

Приклад 1

(A) Суміш 5-азацитозина (20 г, 178,4 ммоль), сульфату амонію (2,4 г, 18,16 ммоль) і гексаметилдісілазана (160 г, 991,3 ммоль) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником до отримання прозорого розчину. Надлишок гексаметилдісілазана видаляли під вакуумом при $60^\circ C$.

(B) До залишку, отриманого на етапі (A), додавали 264 г дихлорметану, а потім трифторметансульфонат літію (27,84 г, 178,4 ммоль) і "хлор-цукор" C-137: 1-хлор-3,5-ди-О-п-хлорбензоїл-2-дезоксид- α -D-рибофуранозу [76,67 г, 178,4 ммоль, що відповідає сполуці формули (I)].

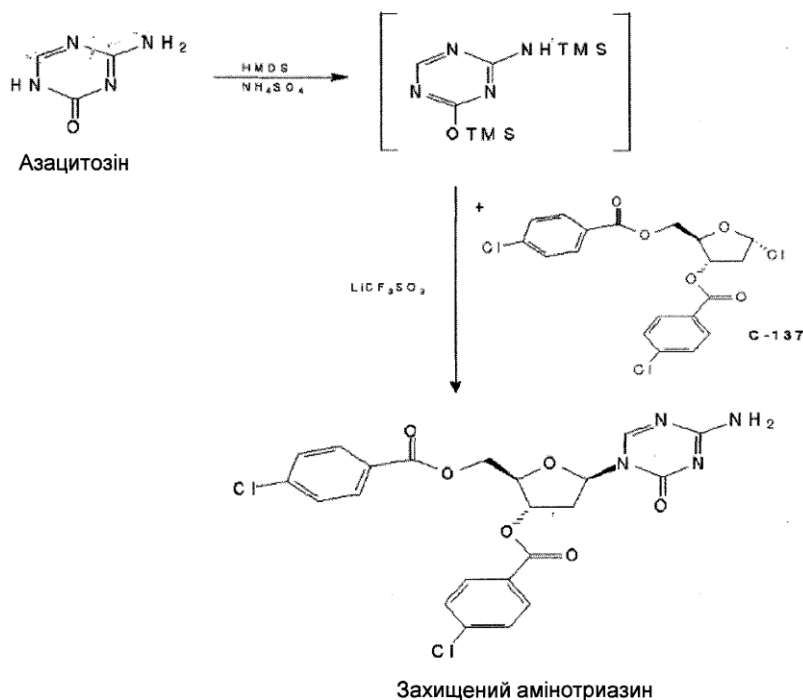
(C) Отриману суміш перемішували протягом 4 годин при температурі довкілля (20 - $25^\circ C$). Реакція дозволяла отримати 99,2 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 27/73.

(D) Потім розчинник видаляли при $40^\circ C$ під вакуумом і отриманий залишок розчиняли в 60 г етилацетату. Розчин додавали по краплях до суміші 220 г водного бікарбонату натрію (2,5 % розчин по вазі), 174 г етилацетату, 36 г циклогексану і 70 г ацетонітрилу при $30^\circ C$, і отриману реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$ і перемішували протягом 3 годин (ч). Преципітат блокованого (захищеного) амінотриазину фільтрували, промивали водою і, нарешті, сумішшю ацетонітрилу і етилацетату (1:1).

Загальний вихід складав 79,2 г (87,8 %) об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 31:69. На Схемі 1 показана описана хімічна реакція.

Приклад 2: Сполуку, що відповідає формулі (III), отриману в Прикладі 1, додатково обробляли спиртовим розчином аміаку відомим способом, із отриманням 2'-дезоксид-5-азацитидина (Децитабіна) практично з кількісним виходом.

Схема 1:



Приклад 3: Приклад 1 відтворювали з використанням 1,0 еквіваленту мезилата літію замість трифторметансульфоната літію. Вихід реакції після етапу (C): об'єднаних аномерів 95,2 %, вибірковість альфа/бета - 60:40. Сумарний вихід після завершального етапу (D): 85,2 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 63:37.

Приклад 4: Приклад 1 відтворювали з використанням 1,0 еквіваленту перхлората літію замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (C): 99,4 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 37:63.

Сумарний вихід після завершального етапу (D): 85,2 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 36:64.

Приклад 5: Приклад 1 відтворювали з використанням 1,0 еквіваленту тетрафторбората літію замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (C): 94,5 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 59:41.

Сумарний вихід після завершального етапу (D): 47,9 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 70:30.

Приклад 6: Приклад 1 відтворювали з використанням 1,0 еквіваленту трифторметансульфоната натрію замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (C): 99,2 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 40:60.

Сумарний вихід після завершального етапу (D): 80,7 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 40:60.

Приклад 7: Приклад 1 відтворювали з використанням 1,0 еквіваленту трифторметансульфоната калію замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (C): 99,0 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 44:56.

Сумарний вихід після завершального етапу (D): 79,9 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 46:54.

Приклад 8: Приклад 1 відтворювали [за винятком етапу (D)] з використанням 1,0 еквіваленту трифторметансульфоната цинку замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (C): 96,0 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 54:46.

Приклад 9: Приклад 1 відтворювали з використанням рівного об'єму толуолу замість дихлорметану як розчинника. Вихід реакції після етапу (C): об'єднаних аномерів 99,4 %, вибірковість альфа/бета - 27:73.

Сумарний вихід після завершального етапу (D) 88,7 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 31:69.

Приклад 10: Приклад 1 відтворювали з використанням рівного об'єму ацетонітрилу замість дихлорметану як розчинника.

Вихід реакції після етапу (С): 99,2 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 50:50.

Сумарний вихід після завершального етапу (D): 82,5 % об'єднаних аномерів; співвідношення альфа/бета - 52:48.

Приклад 11

(А) Суміш 5-азацитозина (0,5 г, 4,46 ммоль, 1 екв.), сульфату амонію (40 мг, 0,3 ммоль, 0,07 екв.), і гексаметилдісілазана (4 г, 24,8 ммоль, 5,6 екв.) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником до отримання прозорого розчину. Надлишок гексаметилдісілазана видаляли під вакуумом при 60 °С.

(В) Після цього до залишку, отриманого на етапі (А), додавали 10 мл дихлорметану, трифторметансульфоната літію (0,33 г, 2,11 ммоль; 0,47 екв.) і "хлор-цукор" С-137: 1-хлор-3,5-ди-О-п-хлорбензоїл-2-дезокс-альфа-Д-рибофуранозу [0,73 г, 1,70 ммоль, 0,38 екв.; що відповідає сполуці формули (I)]. Суміш перемішували протягом 4 годин при температурі довкілля (20-25 °С).

В результаті реакції отримували 99,1 % об'єднаних аномерів; альфа/бета = 16/84.

Приклад 12: Приклад 11 відтворювали з використанням 0,47 еквіваленту трифторметансульфоната міді замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (В): 98,0 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 42:58.

Приклад 13: Приклад 11 відтворювали з використанням 0,47 еквіваленту трифторметансульфоната скандію замість трифторметансульфоната літію. Вихід реакції після етапу (В): 88,0 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 43:57.

Приклад 14: Приклад 11 відтворювали з використанням 0,47 еквіваленту трифторметансульфоната магнію замість трифторметансульфоната літію.

Вихід реакції після етапу (В): 89,0 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 58:42.

Приклад 15: Приклад 11 відтворювали з використанням рівного об'єму ацетонітрила замість дихлорметану як розчинника.

Вихід реакції після етапу (В): 97,6 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 39:61.

Приклад 16: Приклад 11 відтворювали з використанням рівного об'єму хлорбензолу замість дихлорметану як розчинника.

Вихід реакції після етапу (В): 96,2 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 26:74.

Приклад 17: Приклад 11 відтворювали з використанням рівного об'єму пропіленкарбоната замість дихлорметану як розчинника.

Вихід реакції після етапу (В): 96,8 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 42:58.

Приклад 18: Приклад 11 відтворювали з використанням суміші 10 мл дихлорметана і 3,5 мл ксилола замість 10 мл чистого дихлорметана як розчинника.

Вихід реакції після етапу (В): 93,3 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 27:73.

Приклад 19

(А) Суміш 5-азацитозина (0,5 г, 4,46 ммоль, 1 екв.), сульфату амонію (40 мг, 0,3 ммоль, 0,07 екв.), і гексаметилдісілазана (4 г, 24,8 ммоль, 5,6 екв.) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником до отримання прозорого розчину.

(В) Після цього до залишку, отриманого на етапі (А), додавали 10 мл 1,2-дихлорбензолу, трифторметансульфоната літію (0,33 г, 2,11 ммоль; 0,47 екв.) і "хлор-цукор" С-137: 1-хлор-3,5-ди-О-п-хлорбензоїл-2-дезокс-альфа-Д-рибофуранозу; [1,15 г, 2,68 ммоль, 0,60 екв.; що відповідає сполуці формули (I)]. Суміш перемішували протягом 4 годин при температурі довкілля (20-25 °С). В результаті реакції отримували 91,2 % об'єднаних аномерів; альфа/бета = 27/73.

Приклад 20: Приклад 19 відтворювали з використанням рівного об'єму 1,2-дихлоретану замість 1,2-дихлорбензолу як розчинника. Вихід реакції після етапу (В): 93,4 % об'єднаних аномерів, вибірковість альфа/бета - 27:73.

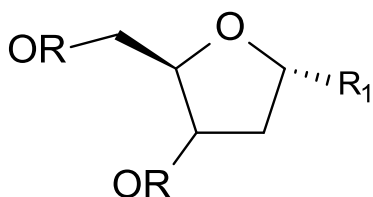
Приклад 21

(А) Суміш 5-азацитозина (0,5 г, 4,46 ммоль, 1 екв.), сульфату амонію (40 мг, 0,3 ммоль, 0,07 екв.), і гексаметилдісілазана (4 г, 24,8 ммоль, 5,6 екв.) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником до отримання прозорого розчину. Надлишок гексаметилдісілазана видаляли під вакуумом при 60 °С.

(В) Після цього до залишку, отриманого на етапі (А), додавали 10 мл дихлорметану, трифторметансульфонат літію (0,33 г, 2,11 ммоль; 0,47 екв.) і "хлор-цукор" С-137: 1-хлор-3,5-ди-О-п-хлорбензоїл-2-дезокс-альфа-Д-рибофуранозу; [0,38 г, 0,88 ммоль, 0,20 екв.; що відповідає сполуці формули (I)]. Суміш перемішували протягом 4 годин при температурі довкілля (20-25 °С). В результаті реакції отримували 99,3 % об'єднаних аномерів; альфа/бета = 12/88.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб отримання 2'-дезоксі-5-азацитидину (Децитабіну), що включає отримання сполуки формули (I):



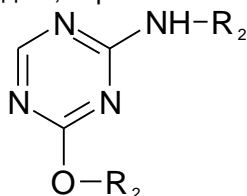
, (I)

де:

- 10 R є замісником, що видаляється, відомим per se, переважно (C₁-C₈)алкілкарбонілом, або таким, що можливо містить замісники фенілкарбоніл, або таким, що можливо містить замісники бензилкарбоніл;

R₁ є замісником, що видаляється, переважно галогеном, переважно хлором, бромом, фтором, переважно хлором, або імідатом, переважно трихлорметилімідатом, або тіоалкільним похідним, переважно -S-метилом;

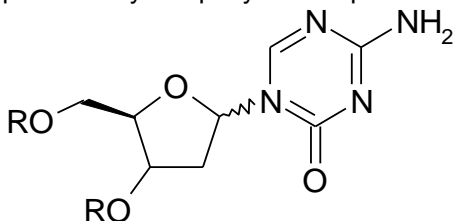
далі, отримання силільованої основи формули (II):



15 , (II)

де R₂ є захисною групою, переважно триметилсиліловим (TMS) залишком;

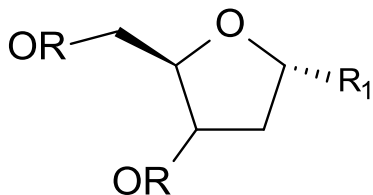
здійснення взаємодії сполуки формули (I) і сполуки формули (II) у прийнятному безводному розчиннику і в присутності прийнятного каталізатора з отриманням сполуки формули (III):



, (III)

- 20 і видалення замісників R із отриманням вказаної сполуки, що є 2'-дезоксі-5-азацитидином (Децитабіном), при цьому вказаний каталізатор вибирають з групи, що включає сіль аліфатичної сульфокислоти або сіль сильної кислоти.

2. Спосіб отримання сполуки формули (III) за п. 1, що включає отримання сполуки формули



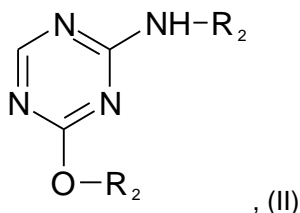
, (I)

25 у якій

R є замісником, що видаляється, відомим в per se, переважно (C₁-C₈)алкілкарбонілом, або таким, що можливо містить замісники фенілкарбоніл, або таким, що можливо містить замісники бензилкарбоніл;

- 30 R₁ є замісником, що видаляється, переважно галогеном, переважно хлором, бромом, фтором, переважно хлором, або імідатом, переважно трихлорметилімідатом, або тіоалкільним похідним, переважно -S-метилом;

далі, отримання силільованої основи формули (II):



в якій R₂ є захисною групою, переважно триметилсиліловим (TMS) залишком;

здійснення взаємодії сполуки формули (I) і сполуки формули (II) у прийнятному безводному розчиннику і в присутності прийнятного каталізатора з отриманням сполуки формули (III), при цьому вказаний каталізатор вибирають з групи, що включає сіль аліфатичної сульфокислоти або сіль сильної кислоти.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що каталізатор, що використовується у вказаній реакції, є сіллю аліфатичної сульфокислоти, переважно метилсульфокислоти або етилсульфокислоти, або сіллю фторованої аліфатичної сульфокислоти, переважно трифторметансульфокислоти, пентафторетилсульфокислоти або гептафторпропілсульфокислоти.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що каталізатор є сіллю метилсульфокислоти та/або солі трифторметансульфокислоти.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що каталізатор є сіллю лужного металу або сіллю лужноземельного металу, переважно сіллю літію, натрію, калію або магнію, переважно сіллю літію.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що каталізатор є метилсульфокислотою літію та/або трифторметансульфонатом літію.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що каталізатор вибирають з солей, що включають солі скандію, переважно Sc(OTf)₃, цинку, переважно Zn(OTf)₂, або міді, переважно Cu(OTf)₂.

8. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що каталізатор є сіллю сильної кислоти, що складається з катіона і ненуклеофільного аніона, який не утворює комплексу з вказаним катіоном у розчині, переважно вибраної з групи, що включає: MBPh₄, MB(Me)₄, MPF₆, MBF₄, MClO₄, MBrO₄, MJO₄, M₂SO₄, MNO₃, і M₃PO₄, переважно MBPh₄, MB(Me)₄, MPF₆, MBF₄, MClO₄, MBrO₄, MJO₄, а каталізатор переважно є сіллю перхлорної кислоти і тетрафторборної кислоти.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що каталізатор є сіллю лужного металу або сіллю лужноземельного металу, переважно сіллю літію, натрію, калію або магнію, переважно сіллю літію, переважно перхлоратом літію і тетрафторборатом літію.

10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що каталізатор є сіллю скандію, цинку або міді.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що розчинник для проведення реакції вибирають з групи, що включає органічні розчинники, переважно бензол, толуол, ксилол, або хлоровані розчинники, переважно дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, хлорбензол або толуол, ксилол, або ацетонітрil, пропіленкарбонат і аналогічні розчинники.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що розчинник для проведення реакції вибирають з органічних розчинників, переважно толуолу і ксилолу, і хлорованих розчинників, переважно з хлорованих розчинників.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що каталізатор є трифторметансульфонатом літію і розчинник вибирають з органічних розчинників, переважно толуолу і ксилолу, і хлорованих розчинників, переважно дихлорметану, дихлоретану, хлороформу і хлорбензолу.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що замісник R, що видаляється, є (C₁-C₄)алкілкарбонілом або таким, що можливо містить замісники фенілкарбоніл або бензилкарбоніл, переважно фенілкарбоніл, толілкарбоніл, ксилілкарбоніл; переважно ацетил або пара-хлорфенілкарбоніл.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що замісник R₁, що видаляється, є -O-ацил(C₁-C₄), -O-алкіл(C₁-C₄) або хлором, переважно -O-(O)CCH₃ або хлором, переважно хлором.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601