(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 397 104**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2003 E 03812974 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1644384**

(54) Título: **Procedimiento y productos intermedios para la síntesis de entecavir**

(30) Prioridad:

11.12.2002 US 432549 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2013

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O. BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:

PENDRI, YADAGIRI, R.;
CHEN, CHUNG-PIN, H.;
PATEL, SUNIL, S.;
EVANS, JEFFREY, M.;
LIANG, JING;
KRONENTHAL, DAVID, R.;
POWERS, GERALD, L.;
PRASAD, SIVA, JOSYULA;
BIEN, JEFFREY, T.;
SHI, ZHONGPING;
PATEL, RAMESH, N.;
CHAN, YEUNG, Y.;
RIJHWANI, SUSHIL, K.;
SINGH, AMBARISH, K.;
WANG, SHAOPENG;
STOJANOVIC, MILAN;
POLNIASZEK, RICHARD;
LEWIS, CHARLES;
THOTTATHIL, JOHN;
KRISHNAMURTY, DHILEEPKUMAR;
ZHOU, MAOTANG X.;
VEMISHETTI, PURUSHOTHAM;
BANERJEE, AMIT y
KUCERA, DAVID, J.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 104 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y productos intermedios para la síntesis de entecavir

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. Nº 60/432.549 presentada el 11 de diciembre de 2002.

Antecedentes de la invención

El entecavir, [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona, está siendo evaluado actualmente como fármaco para su uso en el tratamiento contra las infecciones por el virus de la hepatitis B.

El entecavir y su uso como agente antiviral se describen en la patente de EE.UU. 5.206.244 de Zahler y col., cedida al presente cesionario. Los procedimientos mejorados de preparación de entecavir son descritos por Bisacchi y col., en el documento WO 98/09964, también del presente cesionario.

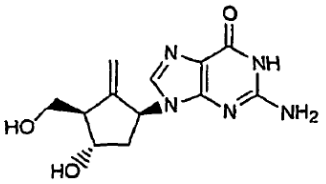
En el documento WO 01/64221 Colonno, y col. describen composiciones que contienen una dosis baja de entecavir administrado diariamente para tratar la infección y/o las coinfecciones por el virus de la hepatitis B.

Bisacchi y col. se refieren a BMS-200475, un análogo novedoso de la 2'-desoxiguanosina carbocíclica con potente y selectiva actividad contra el virus de la hepatitis B *in vitro* (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, páginas 127-132).

Además, Ziegler y col. describen estudios de ciclación de radicales orientados a la síntesis de BMS-200475 (Tetrahedron, vol. 59, 2003, páginas 9013-9018).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a diversos procedimientos para preparar entecavir como se detalla en las reivindicaciones adjuntas al presente documento. Entecavir (el compuesto de fórmula **21**) tiene la fórmula estructural que se muestra a continuación:



21

La presente invención también se refiere a diversos productos intermedios útiles en la preparación de entecavir y a los procedimientos de preparación de tales productos intermedios.

En el presente documento también se desvela un procedimiento de adsorción en resina para el aislamiento y la purificación de entecavir y los productos intermedios del mismo.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas

Para facilitar la referencia, en la presente solicitud se utilizan las siguientes abreviaturas y tienen los significados que se proporcionan a continuación:

Ac =	acilo;
AP =	porcentaje de área de HPLC;
Bn =	bencilo;
BHT =	2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol;
CHP =	hidroperóxido de cumeno, o hidroperóxido de α,α-dimetilbencilo;
DCM =	diclorometano;
ed =	exceso diastereomérico;
DBU =	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
DEAD =	azodicarboxilato de dietilo;
DEMA =	acetato de dietoximetilo;
DIPT =	(-)-tartrato de diisopropilo;
DMAP =	4-*N,N*-dimetilaminopiridina;

DMF =	*N,N*-dimetilformamida;
DiPMA =	acetato de di-isopropiloximetilo; [(IPR-O)$_2$CHOAc];
DMSO =	sulfóxido de dimetilo;
ee =	exceso enantiomérico;
Et =	etilo;
EtOAc =	acetato de etilo;
Et_3N =	trietilamina;
FMSA =	ácido fluorometano sulfónico;
HCl =	ácido clorhídrico
IPA =	isopropanol;
K_2CO_3 =	carbonato potásico;
KF =	fluoruro potásico;
$KHCO_3$ =	bicarbonato potásico;
KHMDS =	hexametildisilazida potásica o potasio bis(trimetilsilil)amida;
KOH =	hidróxido potásico;
KOtBu =	*terc*-butóxido potásico;
LAH =	hidruro de litio y aluminio;
LiOH =	hidróxido de litio;
m-CPBA =	ácido meta-cloroperbenzoico;
MeOH =	metanol
MOP =	2-metoxi-2-propoxi-acetal;
MSA =	ácido metanosulfónico;
MTBE =	metil *terc*-butil éter;
$NaBH_4$ =	borohidruro sódico;
Na_2CO_3 =	carbonato sódico;
$NaHCO_3$ =	bicarbonato sódico;
NaH =	hidruro sódico;
NaOH =	hidróxido sódico;
NaOtBu =	*terc*-butóxido sódico;
NMP =	N-metil-2-pirrolidinona;
TMS =	trimetilsililo;
PPTS =	4-toluenosulfonato de piridinio o *p*-toluenosulfonato de piridinio;
PTSA =	ácido para-tolueno-sulfónico;
Red-Al® o RED-AL® =	hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio;
TBAH =	hidróxido de n-tetrabutil amonio;
TBHP =	hidroperóxido de *terc*-butilo;
TEOF =	tris-etilortoformiato;
TFA =	ácido trifluoroacético;
THF =	tetrahidrofurano;
Ti(O-iPr)$_4$ =	Isopropóxido de titanio (IV);
TiPOF =	ortoformiato de triisopropilo;
TMOF =	ortoformiato de trimetilo.

Definiciones

Los siguientes términos tendrán, para los fines de la presente solicitud, incluyendo las reivindicaciones adjuntas al presenten documento, los significados respectivos que se establecen a continuación. Se debe entender que cuando se hace referencia en el presente documento a un término general, tal como ácido, base, agente oxidante, etc. un experto en el campo puede realizar las selecciones apropiadas para tales reactivos a partir de los que se proporcionan en las definiciones que se presentan a continuación, así como a partir de los reactivos adicionales que se detallan en la memoria descriptiva que sigue, o a partir de aquellos encontrados en referencias de la literatura en el campo.

"Anhídrido" se refiere generalmente a compuestos que reaccionan con agua o con disolvente para formar un ácido, por ejemplo, que incluyen anhídridos de ácidos carboxílicos que tienen la fórmula R-C(=O)-OC(=O)R', en la que R y R' están seleccionados de entre grupos alquilo o arilo, como se define más adelante, más preferentemente, en los que R y R' están seleccionados de entre metilo y etilo.

"Ácido" se refiere a cualquier compuesto que contiene hidrógeno y se disocia en agua o en disolvente para producir iones positivos de hidrógeno, así como ácidos de *Lewis*, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trihaloacético (por ejemplo, TFA), bromuro de hidrógeno, ácido maleico, ácidos sulfónicos tales como ácidos toluenosulfónicos y ácidos alcanforsulfónicos, ácidos propiónicos tales como ácido (R)-cloropropiónico, ácidos ftalámico tales como ácido N-[(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico, ácidos tartáricos tales como ácido L-tartárico y ácido dibencil-L-tartárico, ácidos lácticos, ácidos alcanfóricos, ácidos aspárticos, ácidos citronélicos, BCl_3, BBr_3, y así sucesivamente. Por lo tanto, el término incluye ácidos débiles tales como ácido acético y sulfuro de hidrógeno; ácidos orgánicos fuertes tales como ácido metanosulfónico, ácido

trifluoroacético, etc.; y así sucesivamente.

“Reactivo de ácido carbónico de metilo activado” se refiere a un reactivo eficaz para preparar un éster de carbonato de metilo a partir de un alcohol. Los ejemplos no limitativos incluyen cloroformiato de metilo, pirocarbonato de dimetilo, y similares.

“Alquilo” tal como se utiliza en el presente documento incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono, más preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, y lo más preferentemente, de uno a cuatro átomos de carbono, a menos que se describan específicamente de otra manera. El término “alquilo” incluye aquellos grupos que tienen opcionalmente hasta cuatro (más preferentemente de 0 a 2), sustituyentes seleccionados de entre el grupo de sustituyentes no interferentes que se detallan más adelante. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice con respecto a un grupo alquilo o a otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, el término “alquilo C_{1-4}” se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los restos alquilo incorporados en otros radicales son también lineales o ramificados, a menos que se describan específicamente de otra manera. Cuando se utiliza el término “alquilo” como un prefijo junto con otro grupo, como en “alquilarilo”, se refiere a que el alquilo tal como se ha definido anteriormente está presente como un resto divalente (es decir, alquileno), creando un enlace con el otro grupo nombrado. Por lo tanto, “alquilarilo” incluye bencilo y similares.

“Alcoxi” tal como se utiliza en el presente documento incluye grupos alquilo tal como se ha definido anteriormente, unidos a través de un átomo de oxígeno, es decir, -O-alquilo.

“Sal de metal alcalino” se refiere a sales formadas con metales alcalinos, preferentemente sales sódicas, potásicas o de litio.

“Alilo” se refiere al grupo $-CH_2-CH=CH_2$, así como a aquellos grupos que tiene opcionalmente uno o más (preferentemente de 0 a 1) sustituyentes no interferentes como se definen más adelante.

“Antioxidante” se refiere a un complejo o compuesto químico que es eficaz para reducir o inhibir la velocidad de una reacción de oxidación. Los antioxidantes ejemplares pueden incluir, sin limitación, β-caroteno, ZrO_2, ácido ascórbico, aminas aromáticas, fenoles, quinonas incluyendo BHT, ácido cítrico, ácido ascórbico, vitamina E, ácido benzoico, ácido fosfórico, y así sucesivamente.

“Arilo” incluye grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, es decir, fenilo y naftilo, así como grupos heteroarilo, por ejemplo, sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen por lo menos un heteroátomo y por lo menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, y similares. El término “arilo” incluye grupos arilo que tienen opcionalmente hasta cuatro (preferentemente de 0 a 2) sustituyentes no interferentes.

“Base”, cuando se utiliza en el presente documento, incluye hidróxidos o alcóxidos, hidruros, o compuestos tales como amoníaco, que aceptan protones en agua o en disolvente. Por lo tanto, las bases ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alcóxidos e hidróxidos de metales alcalinos (es decir, MOR, en la que M es un metal alcalino tal como potasio, litio o sodio, y R es hidrógeno o alquilo, tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente en la que R es alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada, incluyendo por lo tanto, sin limitación, hidróxido potásico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-pentóxido potásico, hidróxido sódico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido de litio, etc.); otros hidróxidos tales como hidróxido magnésico ($Mg(OH)_2$) o hidróxido cálcico ($Ca(OH)_2$), hidróxido de bario ($Ba(OH)_2$); hidruros de metales alcalinos (es decir, MH, en la que M es como se ha definido anteriormente, incluyendo por lo tanto, sin limitación, hidruros de sodio, potasio y litio); disilazidas alquiladas, tales como, por ejemplo, hexametildisilazida potásica y hexametildisilazida de litio; carbonatos tales como carbonato potásico (K_2CO_3), carbonato sódico (Na_2CO_3), bicarbonato potásico ($KHCO_3$), y bicarbonato sódico ($NaHCO_3$), hidróxidos de alquil amonio tales como hidróxido de n-tetrabutilamonio (TBAH); y así sucesivamente.

“Bencilo” incluye el grupo $-CH_2$-fenilo, así como aquellos grupos que contienen opcionalmente sustituyentes no interferentes en las porciones metilo o fenilo del bencilo, a menos que se indique lo contrario.

“Haluro de bencilo” se refiere a un grupo bencilo que tiene un sustituyente de haluro en la porción alquilo del grupo bencilo, es decir, $Ph-CH_2-X$, en la que X es haluro, y Ph indica un anillo de fenilo tal como se define más adelante.

“Benciloxi” se refiere al grupo -0-bencilo, en el que el resto de bencilo es como se acaba de describir.

“Resina bromada basada en estireno” se refiere a una o más resinas basadas en estireno que tienen uno o más sustituyentes de bromo, e incluye sin limitación, Sepabeads SP207, Sepabeads SP700, Diaion HP20, Diaion SP70, Diaion SP825, Diaion SP850, Diaion HP2MG metacrilato, AMBERLITE XAD4, AMBERLITE XAD7HP, AMBERLITE

XAD16, y AMBERLITE XAD1600.

“Amina quiral” o “CA” tal como se utiliza en el presente documento se refieren a una amina o mezcla de aminas que es ópticamente activa que incluye las formas dextrógira o levógira de las aminas. Preferentemente, la amina quiral comprende una forma pura o prácticamente pura de un isómero óptico, pero también se contemplan las mezclas ópticamente activas (es decir, las mezclas que no son equimolares). Si se hace referencia en el presente documento a una “amina homoquiral”, se pretende abarcar también el concepto más amplio de “amina quiral”. Por ejemplo, estas aminas incluyen, sin limitación, (1R,2R)-(+)-1,2-difeniletilendiamina, (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina, D-treo-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano, deshidroabietilamina, (1R,2R)-1,2-diaminometilciclohexano, cinconidina y cinconina.

“Epoxidación diastereoselectiva” se refiere a una reacción en la que se forma preferentemente un epóxido diastereomérico. La expresión “epoxidación diastereoselectiva”, incluye por lo tanto epoxidaciones de Sharpless en las que la epoxidación de un alcohol alílico da preferentemente un enantiómero. Sin embargo, el término “epoxidación diastereoselectiva” tal como se utiliza en el presente documento también cubre más ampliamente la epoxidación de un compuesto diastereomérico, o la epoxidación por lo demás de una mezcla no racémica del compuesto. La expresión “epoxidación diastereoselectiva” pretende incluir la oxidación enantioselectiva de olefinas como se describe en Bonini y Righi, “A Critical Outlook And Comparison of Enantioselective Oxidation Methodologies of Olefins”, Tetrahedron, vol. 58 (2002), págs. 4981-5021.

“Haluro” o” halo” se refiere a F, Cl, Br, o I, preferentemente Cl o I.

“Reactivo de hidruro” se refiere a reactivos que son capaces de aportar iones H^-. Los reactivos de hidruro ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), borohidruro sódico ($NaBH_4$), Red-Al® (hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio), borohidruro de cinc, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro sódico-cloruro de cerio, trietilborohidruro de litio, hidruro de litio 9-BBN, piridina 9-BBN, complejo de borano-sulfuro, 5,5-difenil-2-metil-3,4-propan-1,3,2-oxazaborolidina (reactivo de Corey), hidruro de tris-*terc*-butoxialuminio y litio, cianoborohidruro sódico, tris-sec-butil borohidruro de litio (L-Selectride®), cloruro de diisobutilaluminio, complejo borano-tetrahidrofurano, y similares.

“Hidroperóxido” se refiere a un compuesto o complejo que comprende el resto de hidroperóxido HO_2^-, tales como los compuestos que tienen la fórmula (R^pOOH), en la que R^p puede ser hidrógeno (por ejemplo, peróxido de hidrógeno N_2O_2), o puede ser un resto de alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilarilo, arilo sustituido, o alquilarilo sustituido u otro resto (incluyendo, sin limitación, compuestos en los que el resto de metilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituido). Los hidroperóxidos incluyen por lo tanto hidroperóxido de α,α-dimetilbencilo, hidroperóxido de *terc*-butilo, y similares.

“Grupos protectores hidroxi” se refiere a aquellos grupos que un experto en el campo reconocerá como adecuados para proteger el sustituyente -OH en un alquilo o sistema de anillos como se describe en el presente documento y que se puede eliminar en condiciones de desprotección conocidas por los expertos en el campo tal como se establece, por ejemplo, en la última edición de Greene y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, que se incorpora en el presente documento. A modo de ilustración, ejemplos no limitativos de grupos protectores hidroxi incluyen grupos protectores éter (por ejemplo, éteres bencílicos, éteres silílicos tales como éter de *terc*-butildimetilsililo), ésteres (por ejemplo, benzoato, acetato) y acetales (por ejemplo, MOP).

“Diéster homoquiral de ácido tartárico”, tal como se utiliza en el presente documento incluye diastereómeros individuales de tartratos de alquilo, incluyendo tartrato de dietilo y tartrato de diisopropilo.

“Catalizador de metal” se refiere a compuestos y complejos que incluyen elementos metálicos que son eficaces como catalizadores y abarca, sin limitación, “catalizadores de metales de transición”. Los catalizadores de metal incluyen, sin limitación, isopropóxido de titanio (IV), sales de paladio tales como el catalizador paladio (0), por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, triflato de cobre (I), acetato de rodio (II), $Rh_6(CO)_{16}$, y así sucesivamente.

“Sustituyente no interferente” se refiere a un sustituyente que está unido a un compuesto o complejo identificado en el presente documento que no deja el compuesto o complejo inoperable, con respecto a la funcionalidad o al objeto a conseguir con el compuesto o complejo concreto, y que es compatible con las secuencias de reacción detalladas en el presente documento. Tales sustituyentes pueden ser seleccionadas por un experto en el campo dependiendo de la función y la etapa de reacción concreta a conseguir. Los sustituyentes no interferentes ejemplares pueden incluir, sin limitación, grupos tales como alquilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR, -SR, -C(=O)R, $-CO_2R$, arilo, alquilarilo, cicloalquilo C_{3-7}, $-NRR_2$, -NRC(=O)R’, $-SO_{(q)}R$”, $-NRSO_{(q)}R$”, $-SO_{(q)}R$”, -C(=O)NRR’, y similares; y grupos alquilo sustituidos con uno a cuatro (preferentemente 1 a 2) de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR, -SR, -C(=O)R, $-CO_2R$, arilo, alquilarilo, cicloalquilo C_{3-7}, $-NRR'_2$, NR-C(=O)R’, $-SO_{(q)}R$”, $-NRSO_{(q)}R$”, $-SO_{(q)}R$”, -C(=O)NRR’, y similares, en las que R y R’ son hidrógeno, alquilo, bencilo o arilo, como se ha definido anteriormente, R” es alquilo, bencilo o arilo, como se ha definido anteriormente, y *q* es 1, 2 ó 3.

“Derivados de ortoformiato” se refiere a reactivos eficaces para la preparación de dioxolanos a partir de restos de diol vecinal, o para la preparación de anillos de imidazol a partir de diaminas vecinales en, por ejemplo derivados de 5,6-diaminopirimidina. Los ejemplos no limitativos incluyen ortoformiato de trietilo, ortoformiato de trimetilo

ortoformiato de triisopropilo, acetato de dietoximetilo, y di-isopropiloximetilacetato.

“Agente oxidante,” o” fuente de oxidación” se refiere a cualquier compuesto o complejo que es conocido en el campo por sus efectos en la conversión de un grupo funcional en una molécula de un estado de oxidación inferior a un estado de oxidación superior. Por ejemplo, los agentes oxidantes pueden incluir, sin limitación, *m*-CPBA, peróxido de hidrógeno, AcOOH en AcOH, peroximonosulfato potásico, peryodato sódico, percarbonato sódico, permanganato potásico, óxido de rutenio, y similares. Los agentes oxidantes se pueden utilizar en presencia de uno o más aditivos, tales como KF, $KHCO_3$, NEt_3, AcONa, y similares. Como entenderá un experto en la materia, los aditivos se pueden seleccionar dependiendo de los agentes oxidantes concretos utilizados y las condiciones de reacción.

“Perácido” tal como se utiliza en el presente documento incluye, sin limitación, monoperoxiftalato magnésico (MPPA), ácidos perbenzoicos y ácido peracético.

“Fenilo” incluye anillos de fenilo opcionalmente sustituidos con hasta cuatro (preferentemente de 0 a 2) sustituyentes no interferentes como se ha definido anteriormente. Cuando el término “fenilo” se utiliza como un sufijo que sigue a otro término, como en alquilfenilo, alcoxifenilo, esto se refiere a que el grupo fenilo está conectado a través de un resto divalente del otro grupo específicamente nombrado. Por lo tanto, alquilfenilo incluye bencilo, feniletilo, y similares.

“Grupo protector” incluye, sin limitación, grupos como los expuestos, por ejemplo, en la última edición de Greene y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis.

“Reactivo reductor” se refiere a cualquier compuesto o complejo conocido en el campo por sus efectos en la conversión de un grupo funcional de una molécula de un estado de oxidación a un estado de oxidación inferior. Los agentes reductores ejemplares incluyen, sin limitación, $NaBH_4$, LAH, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxialuminio), y similares. La expresión “reactivo reductor” incluirá “reactivos de hidruro” como se ha detallado anteriormente.

“Base no nucleófila fuerte” se refiere a una base no acuosa, que no actúa como un nucleófilo, tal como sodio o bistrimetilsililamida potásica, diisopropilamida de litio, bistrimetilsililamida sódica, potasio, litio, o hidruro sódico.

“Base de amina terciaria” se refiere a una trialquilamina, tal como trietilamina, N,N-dimetiletilamina, diisopropiletilamina (base de Hünig) o tetrametilendiamina (TMEDA), o un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina.

“Reactivo de trimetilsililación” se refiere a un reactivo eficaz para preparar un éter de trimetilsililo a partir de un alcohol. Los ejemplos no limitativos incluyen clorotrimetilsilano, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, y similares.

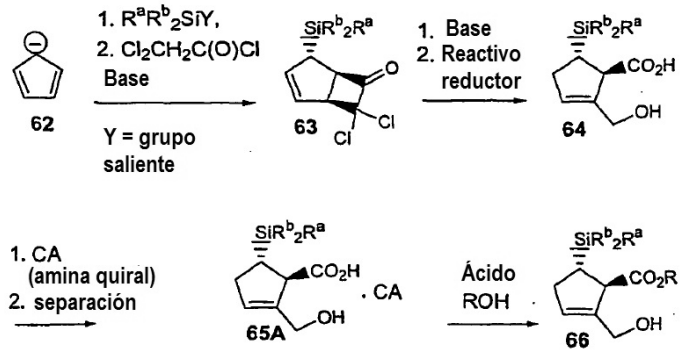
Además, se debe entender en los procedimientos de preparación y en las reivindicaciones del presente documento, que los pronombres “un”, “una”, cuando se utilizan para referirse a un reactivo, tal como “una base”, “un catalizador de metal”, “un hidroperóxido” y así sucesivamente, se entiende que significa “por lo menos uno” y, por lo tanto, incluyen, cuando proceda, reactivos individuales así como mezclas de reactivos. Por lo tanto, por ejemplo, una etapa de reacción que implica el uso de “una base”, o por ejemplo, que implica el uso de “una base seleccionada de entre uno de hidróxido potásico, *terc*-butóxido potásico, *terc*-pentóxido potásico, hidróxido sódico, *terc*-butóxido sódico, hidróxido de litio”, abarca el uso de hidróxido potásico como base, o, cuando proceda, mezclas de hidróxido potásico y una o más bases adicionales expuestas en el grupo del cual se puede realizar una selección. Un experto en el campo puede hacer selecciones apropiadas dadas las condiciones y etapas de reacción y el resultado a conseguir.

Procedimientos de Preparación

El compuesto entecavir y los productos intermedios novedosos del mismo se pueden preparar mediante los procedimientos ejemplares que se describen en los siguientes esquemas de reacción. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento, o se han descrito anteriormente. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden ser fácilmente preparados por un experto habitual en la técnica. Los disolventes, las temperaturas, las presiones, los materiales de partida que tienen los grupos deseados, y otras condiciones de reacción, pueden ser fácilmente seleccionados por un experto habitual en la técnica según resulte apropiado.

Procedimiento A

ESQUEMA 1



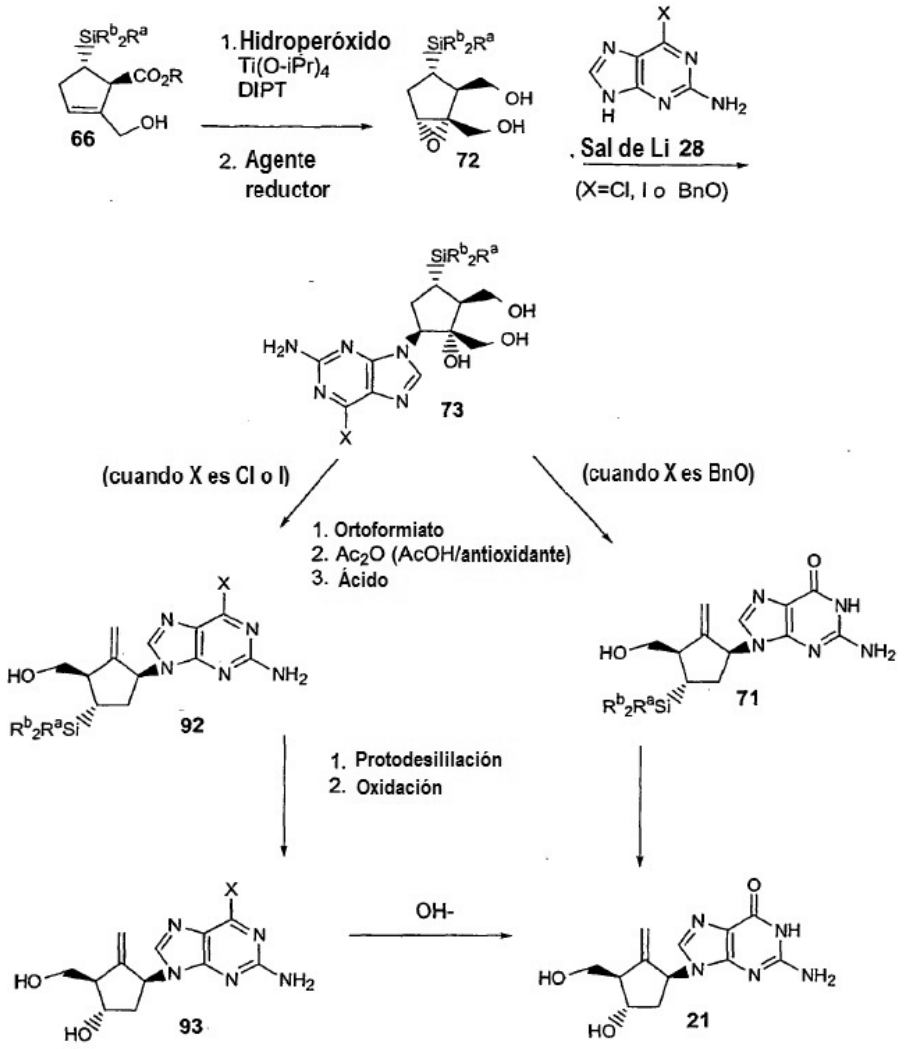
El procedimiento A de la invención comprende la preparación del éster de fórmula **66**, un material de partida o producto intermedio para preparar entecavir **21**. En el éster de fórmula **66**, R es un alquilo C_1 a C_4 o bencilo, preferentemente metilo; R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6 o alcoxifenilo C_1 a C_6, más preferentemente R^a está seleccionado de entre fenilo, alquilfenilo C_1 a C_3, y alcoxifenilo C_1 a C_3; y R^b es alquilo C_1 a C_6, preferentemente metilo. El éster se puede preparar mediante cualquier procedimiento que proporcione el éster con alto grado de pureza diastereomérica y enantiomérica. En el **Esquema 1** se muestra un procedimiento preferente, en el que se trata ciclopentadienuro sódico **62** con un reactivo de sililación, por ejemplo, $R^a(R^b)_2SiY$, en la que Y es un grupo saliente, por ejemplo, fenildimetilclorosilano en la que R^a es fenilo, R^b es metilo, e Y es Cl. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como MTBE y/o THF. El resto de silano resultante sirve como grupo hidroxi enmascarado que se puede descubrir más adelante en el procedimiento de síntesis. Se puede desarrollar el producto de la reacción de sililación utilizando una reacción de cicloadición 2+2 con ceteno, generado a partir de cloruro de dicloroacetilo y una base apropiada (por ejemplo, Et_3N, NaOH, KOH, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_2CO_3, K_2CO_3, TBAH, etc.), para dar la ciclobutanona de fórmula **63**. A continuación se puede abrir la ciclobutanona con una base adecuada (por ejemplo, Et_3N, NaOH, KOH, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_2CO_3, K_2CO_3, TBAH, etc.), y reducir el producto intermedio resultante con un agente reductor adecuado, por ejemplo, $NaBH_4$, para proporcionar el ácido carboxílico de fórmula **64**.

Se puede lograr la resolución de los enantiómeros del ácido carboxílico **64** mediante la formación de sales con aminas quirales (CA) y la separación de las sales diastereoméricas resultantes. Una mezcla diastereomérica de sales de amonio del ácido carboxílico de fórmula **64** se prepara preferentemente utilizando R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol. Los expertos habituales en la técnica entenderán que se pueden utilizar otras aminas quirales para conseguir la resolución de los enantiómeros del ácido carboxílico de fórmula **64**. Estas aminas incluyen, por ejemplo, (1R,2R)-(+)-1,2-difeniletilendiamina, (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina, D-treo-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano, deshidroabietilamina, (1R,2R)-1,2-diaminometilciclohexano, cinconidina y cinconina.

La separación de las sales diastereoméricas resultantes se puede lograr mediante cualquier procedimiento de separación conocido por los expertos habituales en la técnica, tales como cromatografía o cristalización. La separación de las sales diastereoméricas se efectúa preferentemente por cristalización. Por ejemplo, la sal de amonio diastereoméricamente enriquecida de fórmula **65A** (en la que la amina quiral utilizada es R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol) se puede aislar por cristalización en EtOH. La sal de amonio de fórmula **65A** aislada mediante este procedimiento puede tener una pureza química del 98% y un ed del 98%. La conversión de la sal de amonio de fórmula **65A** en el éster de fórmula **66** (R es alquilo) se puede lograr mediante calentamiento en una solución ácida que comprende una solución de un alcohol de fórmula R-OH en la que R es alquilo C_{1-4} o bencilo, por ejemplo, MeOH y un ácido apropiado, tal como ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, o HCl en cloruro de metileno. Como alternativa, se puede convertir el compuesto **65A** en un ácido libre que se somete a esterificación con alcohol, por ejemplo, MeOH, en presencia de PTSA, en condiciones de reflujo, para proporcionar el compuesto **66**.

Procedimiento B

ESQUEMA 2



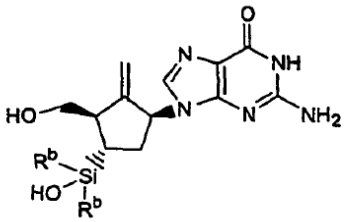
El procedimiento B de la invención comprende la preparación de entecavir **21**, a través del acoplamiento de un epóxido de fórmula **72**, con un derivado de guanina sustituido para preparar un nucleósido carbocíclico, el compuesto de fórmula **73**, que a continuación se desarrolla al compuesto **21**. En el **Esquema 2** se representa una forma de realización del Procedimiento B. En este procedimiento, un material de partida preferente para el epóxido de fórmula **72** es un éster de fórmula **66** (que se puede preparar como se describe en el **Esquema 1**). El compuesto de fórmula **66** se puede epoxidar y el grupo éster se puede reducir para proporcionar el epóxido de ciclopentano de fórmula **72** con alto grado de pureza diastereomérica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **66** puede servir como material de partida para una reacción de epoxidación diastereoselectiva. En una forma de realización, el epóxido de ciclopentano de fórmula **72** se forma después de las etapas de epoxidación y reducción en un ed de por lo menos el 96%. La epoxidación diastereoselectiva se efectúa con un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal, tal como un catalizador de metal de transición. Preferentemente, el éster homoquiral es DIPT, el hidroperóxido es TBHP o CHP, y el catalizador de metal es isopropóxido de titanio (IV). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tolueno o DCM seco. Los procedimientos adecuados para efectuar las reacciones de epoxidación catalítica se describen en las patentes de Estados Unidos Nº 4.471.130; Nº 4.594.439 y Nº 4.900.847. Después del tratamiento, el producto bruto se puede llevar adelante en la síntesis sin purificación adicional.

El producto bruto de la reacción de epoxidación se trata con un reactivo reductor que reduce selectivamente el grupo éster a un alcohol, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$, LAH, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxialuminio), y similares. En una forma de realización, el agente reductor utilizado en la reacción es $NaBH_4$ en IPA. La reducción proporciona el epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula **72**.

A continuación, el epóxido de ciclopentano de fórmula **72** se puede calentar, por ejemplo, a aproximadamente 80ºC con una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de litio, del compuesto de purina de fórmula **28**, en la que X es Cl, I, o benciloxi (BnO) en un disolvente dipolar aprótico tal como DMF para preparar el compuesto de fórmula **73**. Por ejemplo, la sal de litio de 2-amino-6-O-benciloxipurina se prepara por tratamiento con una base tal como LiOH o LiH. Esta reacción de acoplamiento para preparar el nucleósido carbocíclico resulta ventajosa al proporcionar una alta relación entre N-9 y N-7 (por ejemplo, N-9:N-7 > 20:1), permite procedimientos de tratamiento y purificación convenientes y proporciona rendimientos útiles del compuesto de fórmula **73**. Por ejemplo, después del tratamiento con agua, el producto bruto de la reacción de acoplamiento del compuesto de purina de fórmula **28** en la que X es BnO, y el epóxido de ciclopentano de fórmula **72**, se pueden purificar por recristalización simple en una solución de EtOAc-hexanos para proporcionar el compuesto de fórmula **73** con un rendimiento del 65%.

A continuación, el compuesto de fórmula **73**, en la que X es BnO, se puede convertir en el compuesto de fórmula **71** convirtiendo el resto de diol vecinal en un alqueno. De manera análoga, el compuesto de fórmula **73**, en la que X es Cl o I, se puede convertir en el compuesto **92** convirtiendo el resto de diol vecinal en un alqueno. En una forma de realización, el diol vecinal del compuesto de fórmula **73** se convierte en un alqueno como en los compuestos **71** y **92**, mediante un procedimiento en dos etapas. En la primera etapa, el compuesto de fórmula **73** se trata con un derivado de ortoformiato, tal como DEMA, DiPMA, TiPOF, TEOF, o TMOF, en presencia de un ácido tal como PPTS o TFA. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente inerte tal como DCM, tolueno, o metil *terc*-butil éter, a temperatura ambiente durante una cantidad de tiempo suficiente para formar un producto que comprende una mezcla diastereomérica de dioxolanos. En la segunda etapa, la mezcla diastereomérica de dioxolanos se calienta con anhídrido acético, preferentemente en presencia de ácido acético y un antioxidante, por ejemplo, BHT, para formar el alqueno. En las formas de realización en las que X es BnO, el producto bruto del tratamiento con anhídrido acético se puede calentar a continuación con un ácido tal como ácido mineral acuoso o ácido orgánico acuoso, por ejemplo, HCl o MSA, para hidrolizar el grupo 6-benciloxi (así como un grupo 2-N-acetilo formado en el tratamiento con anhídrido acético) para proporcionar el compuesto de metileno de fórmula **71**, o sus sales (por ejemplo, sales de HCl o MSA). Los productos intermedios de fórmulas **71** y **92** se pueden aislar en forma de una sal por tratamiento con un ácido tal como HCl, MSA, ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico, ácido (R)-cloropropiónico, ácido N[-(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico, ácido L-tartárico, ácido dibencil-L-tartárico, ácido L-láctico, ácido (1R,3S)-alcanfórico, ácido L-aspártico, ácido (S)-citronélico ácido, etc.

A continuación, se puede lograr la preparación del compuesto final **21** a partir del compuesto **71** convirtiendo el resto de silano en un resto hidroxi. Esta conversión se puede conseguir a través de la protodesililación del resto de silano seguido de oxidación con una fuente oxidante, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno. La etapa de protodesililación se puede conseguir a través de la reacción con complejo de trifluoruro de boro-ácido acético, o un ácido de Bronsted tal como TFA, MSA, FMSA, o ácido tetrafluorobórico en un disolvente inerte, por ejemplo DCM, Como alternativa, la protodesililación se puede conseguir con una base o ácido como se describe más adelante en el **Esquema 6**. Tras la desbencilación, que se puede conseguir en determinadas formas de realización en la etapa de protodesililación (por ejemplo, cuando se utilizan MSA o FMSA), se proporciona el producto intermedio protodesililado de fórmula **91.**



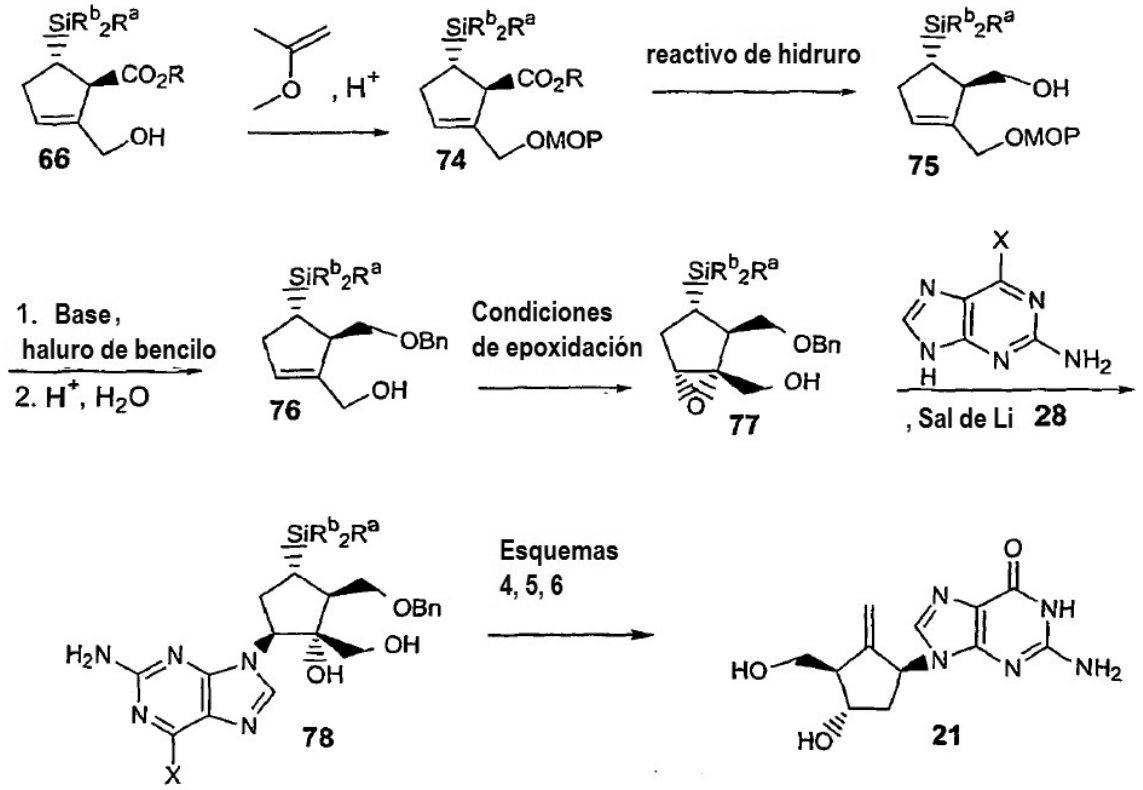
91

A continuación, se puede oxidar el producto intermedio protodesililado **91**. El agente o los agentes oxidantes se pueden seleccionar en vista del reactivo utilizado para conseguir la protodesililación. Por ejemplo, cuando se utiliza complejo de trifluoruro de boro-ácido acético, el compuesto se puede oxidar con peróxido de hidrógeno y $KHCO_3$, para proporcionar el compuesto diana de fórmula **21**, y cuando se utiliza un ácido de Bronsted, el compuesto **91** se puede oxidar con peróxido de hidrógeno, $KHCO_3$, y KF. Otros ácidos y agentes oxidantes que pueden resultar útiles pueden estar detallados anteriormente. Como alternativa, la conversión del resto de sililo en un grupo hidroxi se puede conseguir como se describe en el **Esquema 6**, que se presenta más adelante, y los procedimientos adicionales que pueden resultar útiles para la transformación del grupo sililo en el grupo hidroxi se describen en Fleming, I. (Chemtracts- Organic Chemistry 1996, 9,1-64) y Jones, G.R. y col. (Tetrahedron, 1996, 52, 7599-7662). El compuesto de fórmula **21** se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, por recristalización en agua, y/o a través de la purificación con resina como se describe más adelante en el Procedimiento K.

En las formas de realización alternativas del procedimiento B, la purina **28**, acoplada al epóxido de ciclopentano **72** para dar el compuesto **73**, es distinta de 2-amino-6-benciloxipurina, tal como 2-amino-6-cloropurina o 2-amino-6-yodopurina. En esta forma de realización, el compuesto **73** se convierte, tras el tratamiento con el ortoformiato, ácido, etc., en el compuesto **92**, que tras la protodesililación y la oxidación se convierte en el compuesto **93**. En este caso, en el que se utiliza 2-amino-6-cloropurina o 2-amino-6 yodopurina, se puede utilizar un tratamiento adicional con ácido o base acuosa (preferentemente base acuosa) para convertir el grupo halo del compuesto **93** en el resto 6-oxo. Por ejemplo, se puede utilizar una solución acuosa de NaOH para convertir el compuesto de fórmula **93** en el compuesto de fórmula **21**.

Procedimiento C

ESQUEMA 3



El éster de fórmula **66** también se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** mediante los procedimientos del Procedimiento C. En el **Esquema 3** se representa una forma de realización del Procedimiento. A diferencia del Procedimiento B, la reacción de epoxidación del ciclopentano en el Procedimiento C se realiza después de que el resto de éster se ha reducido. En el Procedimiento C, el resto de alcohol primario del éster de fórmula **66** (R = alquilo) se protege con un grupo protector tal como un MOP por tratamiento con 2-metoxipropeno y una cantidad catalítica de un ácido, tal como PPTS, en un disolvente inerte tal como tolueno, para producir el compuesto de fórmula **74**. El resto de éster carboxílico de **74** se puede reducir con un reactivo de hidruro, preferentemente Red-Al® o LAH. En una forma de realización, el resto de éster de **74** se reduce, preferentemente después de la adición de una base adecuada, tal como con una base de amina terciaria, por ejemplo, Et_3N, en el mismo recipiente de reacción para dar el compuesto de fórmula **75**. En otra forma de realización, el resto de éster de **74** se reduce con un reactivo de hidruro después del tratamiento, para dar el compuesto **75**. El resto de alcohol resultante del compuesto de fórmula **75** se protege primero con un grupo protector que es resistente a las condiciones de hidrólisis que se utilizan a continuación para eliminar el grupo MOP. Por ejemplo, el resto de alcohol del compuesto de fórmula **74** se puede tratar con una base (por ejemplo, KOtBu, KHMDS, NaH, condiciones de catalizador de transferencia de fase utilizando NaOH al 50%), y un haluro de bencilo, por ejemplo bromuro de bencilo o cloruro de bencilo, preferentemente en un disolvente tal como tolueno o THF, para proteger el resto de alcohol como un éter bencílico. A continuación, se puede hidrolizar el acetal MOP añadiendo ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para dar el alcohol alílico de fórmula **76**. Se pueden encontrar otros grupos protectores conocidos en el campo en la literatura, tal como Greene y Wuts, citado anteriormente en las definiciones generales del presente documento.

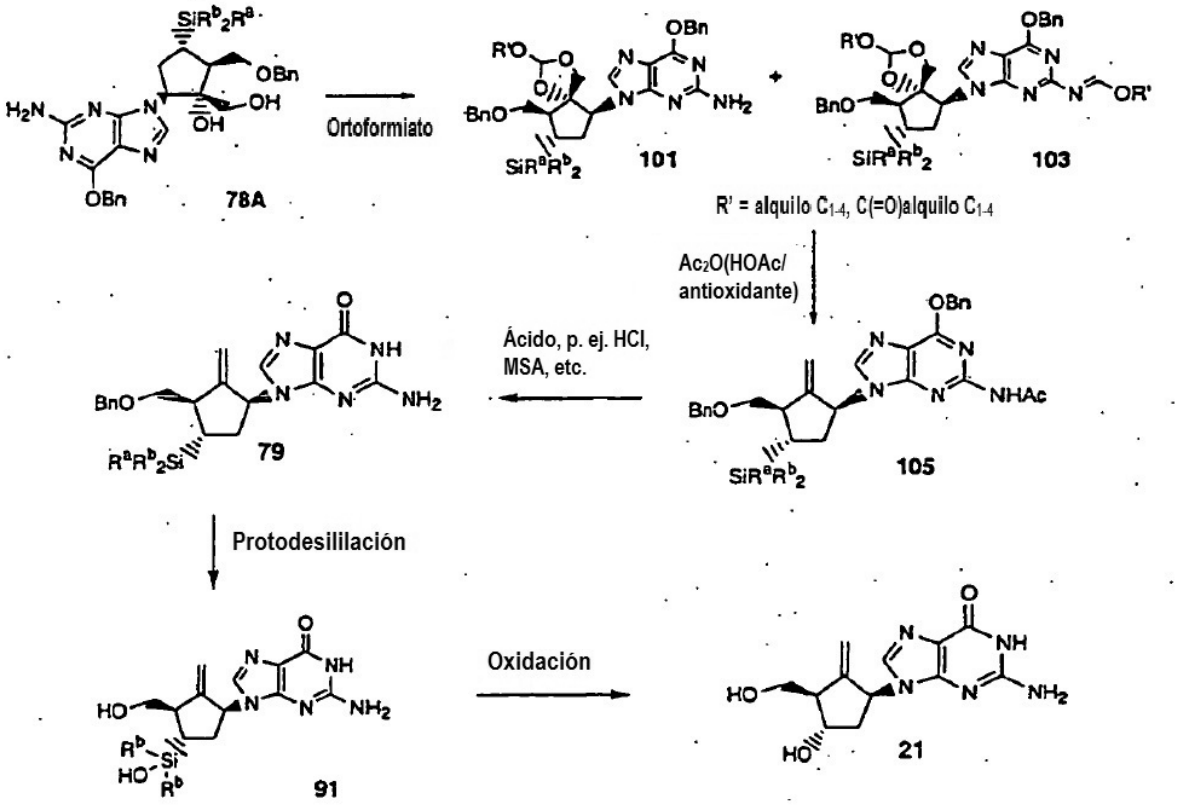
El alcohol alílico de fórmula **76** sirve como material de partida para una reacción de epoxidación diastereoselectiva, en la que el producto, el epóxido de ciclopentano de fórmula **77**, se forma con un alto grado de pureza diastereomérica. Por ejemplo, la epoxidación se puede efectuar utilizando un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal, tal como un catalizador de metal de transición. Como alternativa, la epoxidación diastereoselectiva se puede realizar con un perácido, tal como MPPA, como se describe en el Esquema 14 y en el Ejemplo 12. Preferentemente, la diastereoepoxidación se realiza con el éster homoquiral DIPT, el hidroperóxido TBHP o CHP, y el catalizador de metal $Ti(O\text{-}iPr)_4$. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tolueno, cloruro de metileno, etc. En una forma de realización, el epóxido de ciclopentano de fórmula **77** se forma en un ed de por lo menos el 96%.

A continuación, el epóxido de ciclopentano de fórmula **77** se puede hacer reaccionar (por ejemplo, a temperatura elevada, por ejemplo, preferentemente a aproximadamente 80ºC) con una sal de metal alcalino del compuesto de purina de fórmula **28**, en la que X es Cl, I o BnO, en un disolvente aprótico dipolar tal como DMF para preparar el compuesto de fórmula **78**. Preferentemente, el compuesto de purina de fórmula **28** es 2-amino-6-benciloxipurina. La 2-amino-6-benciloxipurina está disponible en el mercado o se puede preparar a partir de 6-cloroguanina y la sal sódica del alcohol bencílico (por ejemplo, tras el tratamiento con NaOH en alcohol bencílico, tolueno, y MeOH, o tras el tratamiento con la sal sódica del alcohol bencílico, alcohol bencílico, en EtOH/agua.). La sal de metal alcalino se puede generar *in situ* por reacción de 2-amino-6-O-benciloxipurina con, por ejemplo, LiH o LiOH. El compuesto bruto de fórmula **78**, en la que X es benciloxi, se puede aislar y purificar. Por ejemplo, el compuesto bruto **78** se puede aislar tras la adición de IPA y agua, a continuación purificar por recristalización con disolventes o mezclas de disolventes conocidos en el campo.

A continuación, el compuesto de fórmula **78** se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** utilizando diversas secuencias de reacción análogas a las utilizadas para convertir el compuesto de fórmula **73** en el compuesto de fórmula **21** en el Procedimiento B, que se describen adicionalmente en los Esquemas **4**, **5** y **6**, que se presentan más adelante

Procedimiento C(a)

ESQUEMA 4



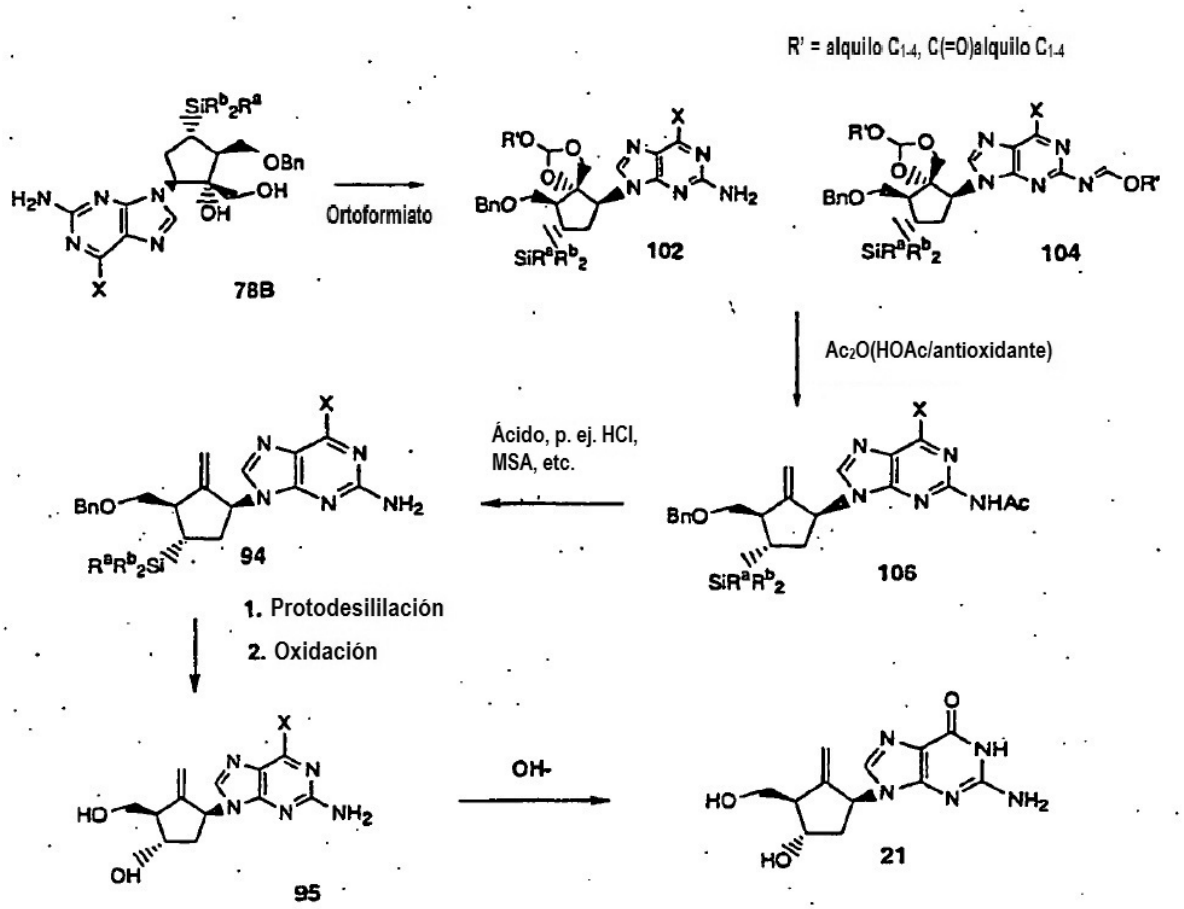
El **Esquema 4** describe un procedimiento para convertir el compuesto **78A** (compuesto **78** en el que X es OBn), en el compuesto de fórmula **21**. El compuesto **78A** se puede tratar con un derivado de ortoformiato, tal como DEMA,

DiPMA, TMOF, TiPOF, TEOF, etc., preferentemente en un disolvente inerte tal como tolueno, DCM, MTBE, etc., como se describe en el **Esquema 2**, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o PTSA, o un catalizador ácido tal como PPTS, etc., para formar un producto que comprende una mezcla diastereomérica de dioxolanos, por ejemplo, los compuestos **101** y **103**. La mezcla diastereomérica de los dioxolanos **101** y **103** se puede calentar con anhídrido acético preferentemente en presencia de ácido acético y un antioxidante, tal como BHT, para formar el alqueno que tiene la fórmula **105**. A continuación, el producto bruto **105** se puede calentar con ácido, tal como con MSA o HCl acuoso, en un disolvente apropiado tal como MeOH y agua, para hidrolizar los grupos N-acetilo y 6-benciloxi y proporcionar el compuesto de metileno de fórmula **79**. El producto intermedio **79** se puede aislar en forma de una sal por tratamiento con un ácido tal como HCl, MSA, ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico, ácido (R)-cloropropiónico, ácido N-[(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico, ácido L-tartárico, ácido dibencil-L-tartárico, ácido L-láctico, ácido (1R,3S)-alcanfórico, ácido L-aspártico, ácido (S)-citronélico, etc. En una forma de realización, el producto intermedio **79** o sales del mismo, se purifican adicionalmente por recristalización, por ejemplo, el producto intermedio **79** o sales del mismo se tratan con NaOH en un disolvente orgánico y se cristalizan antes de pasar a la siguiente etapa.

A continuación, se puede logar la preparación del compuesto final de fórmula **21** a partir del compuesto **79**, o sales del mismo, convirtiendo el resto de silano en un resto hidroxi. Esta conversión se puede conseguir a través de la protodesililación del resto de silano con el reactivo o los reactivos seleccionados para proporcionar el compuesto intermedio **91**, seguido de oxidación. La protodesililación se puede conseguir con complejo de trifluoruro de boro-ácido acético o un ácido de Bronsted en disolvente inerte, por ejemplo, MSA en cloruro de metileno. La oxidación se puede llevar a cabo como se describe en el **Esquema 2**, utilizando aditivos y agentes oxidantes apropiadamente seleccionados, es decir, dependiendo del reactivo utilizado para la protodesililación y del agente oxidante, por ejemplo, en el caso de un ácido de Bronsted, se puede utilizar peróxido de hidrógeno en presencia de $KHCO_3$ y KF, para proporcionar el compuesto **21**. El compuesto **21** se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, por recristalización en agua, y/o a través de purificación con resina como se describe más adelante en el Procedimiento K.

Procedimiento C(b)

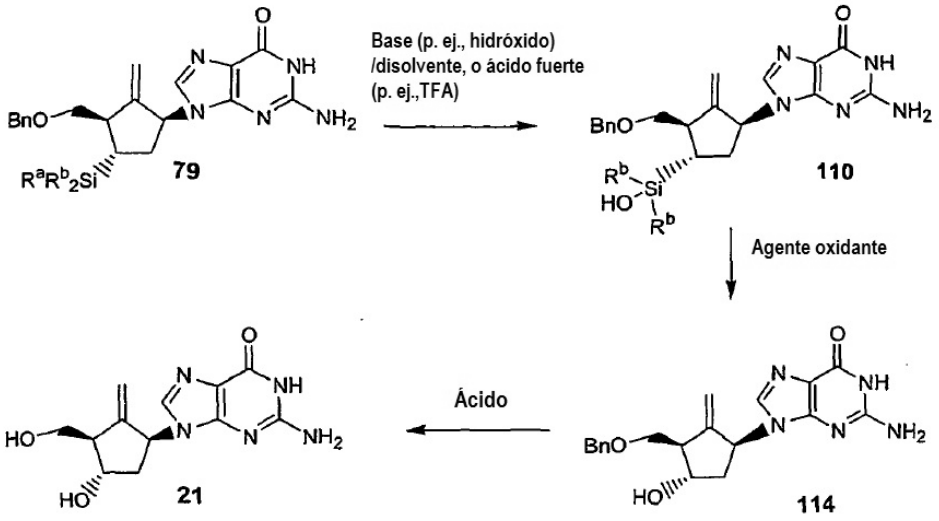
ESQUEMA 5



El **Esquema 5** describe un procedimiento alternativo para fabricar el compuesto **21**, en el que la purina **28** del **Esquema 3** es 2-amino-6-cloropurina o 2-amino-6-yodopurina, de manera que el acoplamiento con el epóxido de ciclopentano **77**, produce el compuesto **78B** (compuesto **78** en el que X es Cl o I). Como en el **Esquema 4**, el compuesto **78B** se puede tratar con un derivado de ortoformiato para formar un producto que comprende una mezcla diastereomérica de los dioxolanos **102** y **104** que se puede calentar con anhídrido acético, preferentemente en presencia de ácido acético y un antioxidante, por ejemplo, BHT, para formar el alqueno **106**. A continuación, el producto **106** se puede calentar con ácido, tal como HCl o MSA, como se describe en el **Esquema 4**, para hidrolizar el grupo acilo y proporcionar el compuesto **94**, o sales del mismo, que conserva el grupo X en posición 6. La protodesililación, desbencilación y oxidación como se describe en el **Esquema 4**, proporciona el compuesto intermedio **95**. Los compuestos **94** y **95** se pueden aislar en forma de sus sales por tratamiento con ácido(s) como se ha descrito anteriormente para el compuesto **79**. A continuación, el compuesto **95** se puede tratar con un ácido o base acuosa (preferentemente, una base acuosa) para convertir el grupo halo del compuesto **95** en el resto 6-oxo del compuesto **21**. Como se puede entender, con el Procedimiento C(b) se puede utilizar una etapa adicional para la conversión del compuesto **78** en **21**, en comparación con el Procedimiento C(a).

Procedimiento C(c)

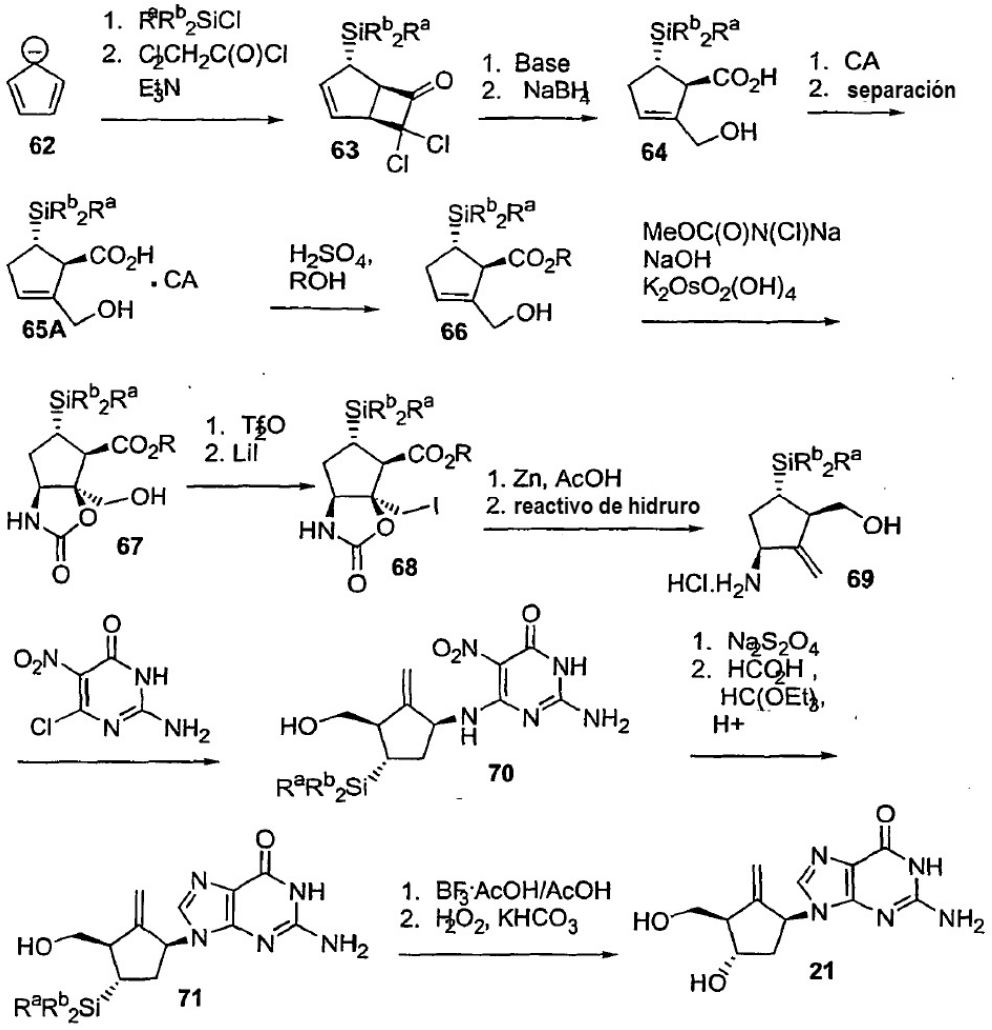
ESQUEMA 6



El **Esquema 6** muestra un procedimiento alternativo para preparar el compuesto **21** a partir del compuesto de fórmula **79**, que se muestra en el **Esquema 4**. En comparación con el **Esquema 4**, en este esquema se utiliza un ácido o base diferente para conseguir la protodesililación, seguido de oxidación y desbencilación para convertir el compuesto **79** en el compuesto **21**. El compuesto **79** se trata con una base tal como un hidróxido, por ejemplo, NaOH o KOH, o alcóxido tal como KOtBu, en un disolvente aprótico polar tal como DMF, DMSO, o NMP, o con un ácido fuerte tal como TFA, y se calienta durante un tiempo y a una temperatura suficiente para conseguir la conversión en el producto intermedio **110**. A continuación, el compuesto **110** se puede oxidar con peróxido de hidrógeno en presencia de $KHCO_3$ y KF en un disolvente tal como MeOH, para proporcionar el producto intermedio **114**. El producto intermedio **114** se puede desbencilar tras el tratamiento con un ácido de Lewis tal como BCl_3, BBr_3, etc., o un ácido de Bronsted tal como MSA, TFMSA, etc., en un disolvente tal como DCM, y la mezcla de reacción se puede neutralizar con una base tal como NaOH, para proporcionar el compuesto **21**. El compuesto **21** se puede purificar adicionalmente por recristalización en agua y/o por purificación con resina como se describe más adelante.

Procedimiento D

ESQUEMA 7



En el Procedimiento D de la invención, el éster de la fórmula **66** (Esquema 1) se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** utilizando diferentes procedimientos de síntesis. En el Procedimiento D, el éster de fórmula **66** está aminohidroxilado para proporcionar una oxazolidinona quiral de la fórmula **67**. Después de una serie de etapas de síntesis, se prepara un nucleósido carbocíclico de pirimidina, el compuesto de fórmula **70**. El nucleósido carbocíclico de pirimidina se puede desarrollar a un compuesto que contiene purina, el compuesto de metileno de fórmula **71** que se convierte posteriormente en el compuesto de fórmula **21**, por ejemplo mediante el procedimiento de oxidación descrito en las etapas finales de los Procedimientos B y C. En el **Esquema 7** se representa una forma de realización del Procedimiento D.

Para convertir el éster de fórmula **66** en la oxazolidinona de fórmula **67** se utilizan condiciones de aminohidroxilación. Los procedimientos de aminohidroxilación son análogos a los descritos en Li, G.; Angert, H.; Sharpless, K.B. Angew. Chem. Int. Ed., (1996), en 2813. Preferentemente, las condiciones de aminohidroxilación comprenden el tratamiento con: el reactivo preparado a partir del tratamiento de carbamato de metilo con hipoclorito de *terc*-butilo e hidróxido sódico [es decir, MeOC(O)N(Cl)Na], y osmiato potásico en un disolvente inerte tal como DCM. Los reactivos alternativos incluyen ETOC(O)N(Cl)Na y BnOC(O)N(Cl)Na. Preferentemente, la oxazolidinona quiral de fórmula **67** se forma en un ed de por lo menos el 96%.

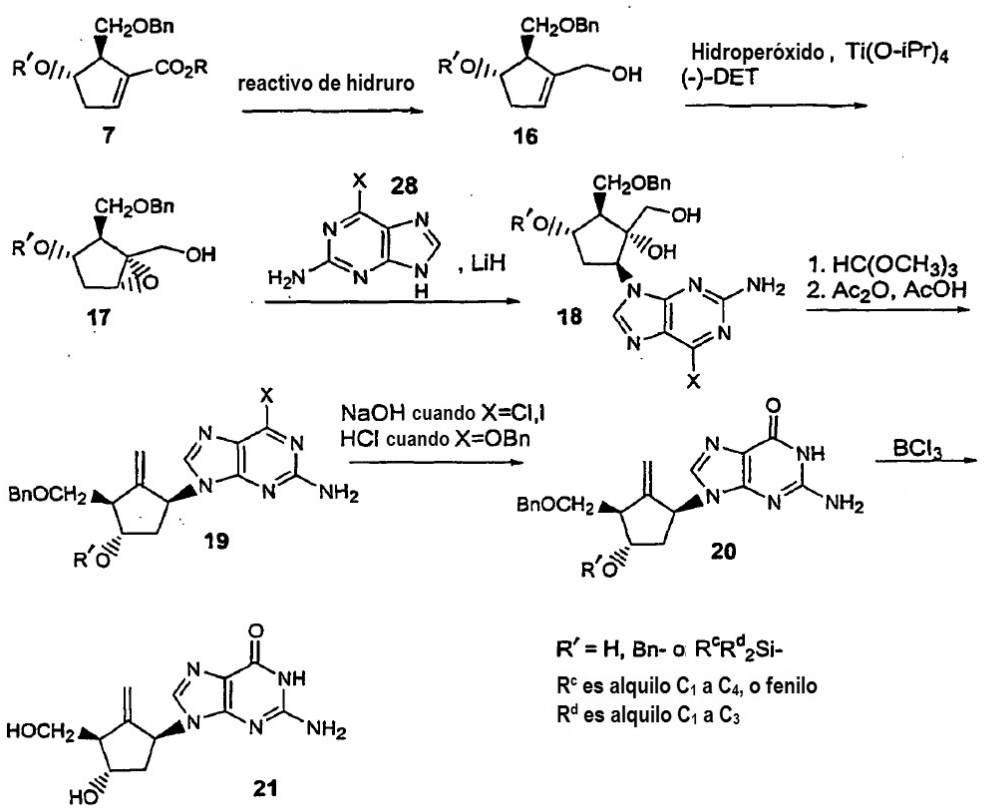
A continuación, el resto de alcohol primario de la oxazolidinona de fórmula **67** se puede convertir en un yoduro. Por ejemplo, en un procedimiento preferente, el compuesto de fórmula **67** se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O) en presencia de una base de amina terciaria tal como piridina, y posteriormente se trata con una sal de yoduro, por ejemplo, yoduro de litio. A continuación, el yoduro resultante de la fórmula **68** se puede convertir en un compuesto de metileno de fórmula **69** mediante un procedimiento en dos etapas. En la primera etapa el yoduro de fórmula **68** se trata con polvo de cinc y ácido acético. A continuación, el resto de éster del producto intermedio

resultante se puede reducir a un alcohol primario en la segunda etapa mediante un reactivo de hidruro tal como hidruro de sodio bis[2-metoxietoxialuminio] para dar la amina de la fórmula **69**.

La amina de la fórmula **69** se hace reaccionar posteriormente con una cloropirimidina sustituida. La amina se puede condensar, por ejemplo, con 2-amino-6-cloro-5-nitro-4-(3H)-pirimidinona en presencia de una base de amina terciaria, preferentemente trietilamina, en n-butanol a reflujo para dar un compuesto de pirimidina de fórmula **70**. A continuación, el compuesto de pirimidina de fórmula **70** se puede convertir en un derivado de purina mediante un procedimiento en dos etapas. En la primera etapa, el resto nitro de la pirimidina se reduce, por ejemplo con ditionito sódico, para dar un producto intermedio de triaminopirimidina. Las condiciones y los agentes reductores alternativos que también pueden reducir con éxito el grupo nitro incluyen procedimientos catalizados con $NaBH_4$/THF, $NaBH_4$-$BiCl_3$, Sn/HCl, $SnCl_2$, mg/$(NH_4)_2SO_4$/MeOH, CuBr SMe2, $TiCl_2(Cp)_2$/Sm, hierro y níquel. En la segunda etapa, el tratamiento del producto intermedio de triaminopirimidina con ácido fórmico, ácido clorhídrico, y un derivado de ortoformiato, por ejemplo, ortoformiato de trietilo, efectúa la ciclación y proporciona el compuesto de metileno de fórmula **71**. El compuesto de metileno de fórmula **71** se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** mediante el procedimiento de oxidación descrito en las etapas finales de los Procedimientos B y C.

Procedimiento E

ESQUEMA 8



El Procedimiento E (no incluido en las reivindicaciones) comprende la utilización de un precursor de azúcar carbocíclico alternativo, un alcohol alílico de la fórmula **16**, para preparar el compuesto de fórmula **21**. El Procedimiento E es similar a los procedimientos B y C ya que los tres procedimientos utilizan productos intermedios de epóxido de ciclopentano para lograr una reacción de acoplamiento con un precursor de guanina. En una primera forma de realización del Procedimiento E, el grupo protector que sirve para proteger el alcohol secundario del anillo de ciclopentano de **16** es un bencilo/éter bencílico sustituido, mientras que en una segunda forma de realización un grupo protector de éter silílico ($R^CR^d{}_2Si$) protege el mismo alcohol secundario. (En este ejemplo, R^c es alquilo C_1 a C_4 lineal o ramificado, o fenilo, y R^d es alquilo C_1 a C_3 lineal o ramificado). Un grupo protector de éter bencílico preferente es éter bencílico, en sí, mientras que un éter silílico preferente es éter de *terc*-butildimetilsililo. La diferencia en estos grupos protectores cambia la identidad de los productos intermedios para las diferentes formas de realización del Procedimiento E. En el **Esquema 8** se representan determinadas formas de realización del Procedimiento E.

En una forma de realización del Procedimiento E, el alcohol alílico de fórmula **16** se obtiene a través de una reducción del éster de la fórmula **7**. El éster de la fórmula **7**, en la que R y R' son como se ha definido anteriormente, se puede obtener mediante los Procedimientos E(a)-E(d) que se describen más adelante. El éster de fórmula **7** se puede reducir con reactivos de hidruro que efectúan selectivamente la reducción 1,2 del éster. Por ejemplo, en una forma de realización, el hidruro de diisobutilaluminio reduce el grupo éster y proporciona el alcohol alílico de la fórmula **16**.

A continuación, el alcohol alílico de fórmula **16** se puede epoxidar diastereoselectivamente. Por ejemplo, la epoxidación se puede lograr utilizando un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal, tal como un catalizador de metal de transición, para producir un epóxido de ciclopentano de la fórmula **17**. En una forma de realización, el diéster homoquiral es (-)-tartrato de dietilo [(-)-DET], el hidroperóxido es TBHP o CHP, y el catalizador de metal es isopropóxido de titanio (IV). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como DCM.

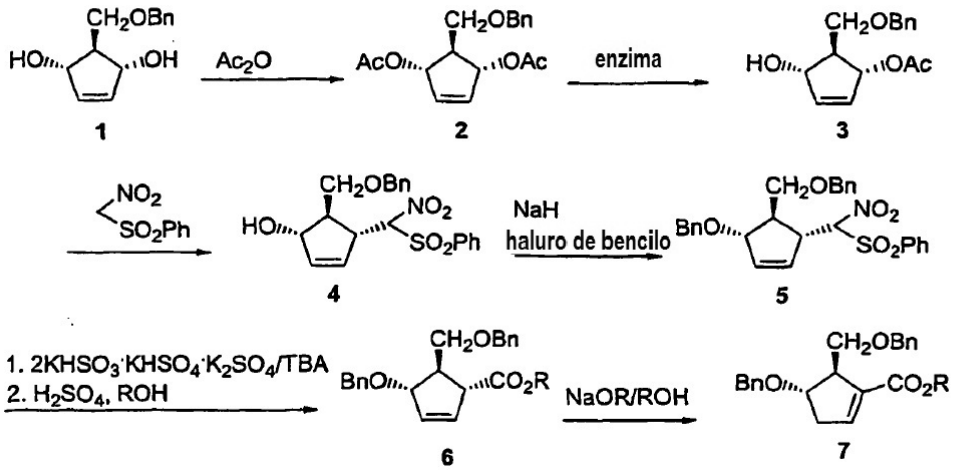
El epóxido de fórmula **17** se puede acoplar posteriormente a una sal de metal alcalino (por ejemplo, litio) de un compuesto de purina de fórmula **28**, en la que X es Cl, I o BnO, en un disolvente aprótico dipolar tal como DMF para proporcionar el compuesto de la fórmula **18**. Preferentemente, el acoplamiento del epóxido de ciclopentano de la fórmula **17** se lleva a cabo con la sal de litio de la 2-amino-6-benciloxipurina. El compuesto de fórmula **18**, en la que X es benciloxi, se puede purificar por cristalización en disolventes tales como acetato de etilo y hexanos. Por lo general, el rendimiento de la etapa de acoplamiento después de la purificación es de por lo menos el 75%.

A continuación, el resto de diol vecinal del compuesto de fórmula **18** se puede convertir en un resto de alqueno. Por ejemplo, el resto de diol se puede convertir en un alqueno mediante procedimientos que son análogos a los utilizados en los Procedimientos B y C. Por consiguiente, en una forma de realización, el compuesto de fórmula **18** se puede tratar con un derivado de ortoformiato, por ejemplo, ortoformiato de trimetilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o PTSA, o un catalizador ácido tal como PPTS. La mezcla resultante de dioxolanos (preferentemente como una mezcla bruta) se calienta con una mezcla de anhídrido acético y opcionalmente ácido acético para proporcionar el compuesto de metileno de fórmula **19**. Como alternativa, esta reacción se puede realizar en presencia de un antioxidante tal como BHT como se ha descrito anteriormente. En el ejemplo de la segunda forma de realización del Procedimiento E (en el que el alcohol secundario de **18** está protegido por un grupo éter silílico), el grupo protector éter silílico se hidroliza simultáneamente durante la etapa de tratamiento con anhídrido acético/ácido acético (es decir, R' es H en el compuesto de metileno de fórmula **19**).

En las formas de realización del Procedimiento E, en las que X es OBn, se puede hidrolizar el grupo 6-O-benciloxi (así como cualquier grupo 2-acetamida pendiente formado a partir de la acetilación del grupo 2-amino de la purina durante la etapa de tratamiento con anhídrido acético) por calentamiento del compuesto de fórmula **19** con un ácido mineral acuoso, tal como HCl 2 N para dar el compuesto de metileno de fórmula **20**. En las formas de realización del Procedimiento E, en las que X es Cl o I, el grupo 6-halo se puede hidrolizar por tratamiento con una base o ácido acuoso (por ejemplo, solución de hidróxido acuosa). La eliminación del grupo o grupos protectores éter bencílico restantes en el anillo de ciclopentano por tratamiento con tricloruro de boro en un disolvente inerte, por ejemplo DCM, proporciona el compuesto de fórmula **21**.

Procedimiento E(a)

ESQUEMA 9



El éster de fórmula **7** se puede preparar mediante procedimientos que producen cantidades escalables de éster enantioméricamente puro. En el Procedimiento E(a) (no incluido en las reivindicaciones) el éster de fórmula **7** se puede preparar a partir de un diol de la fórmula **1**, que se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Am. Chem. Soc. 1989, 3456 y J. Am. Chem. Soc. 1996, 9526. En el **Esquema 9** se representa una forma de realización del Procedimiento E(a).

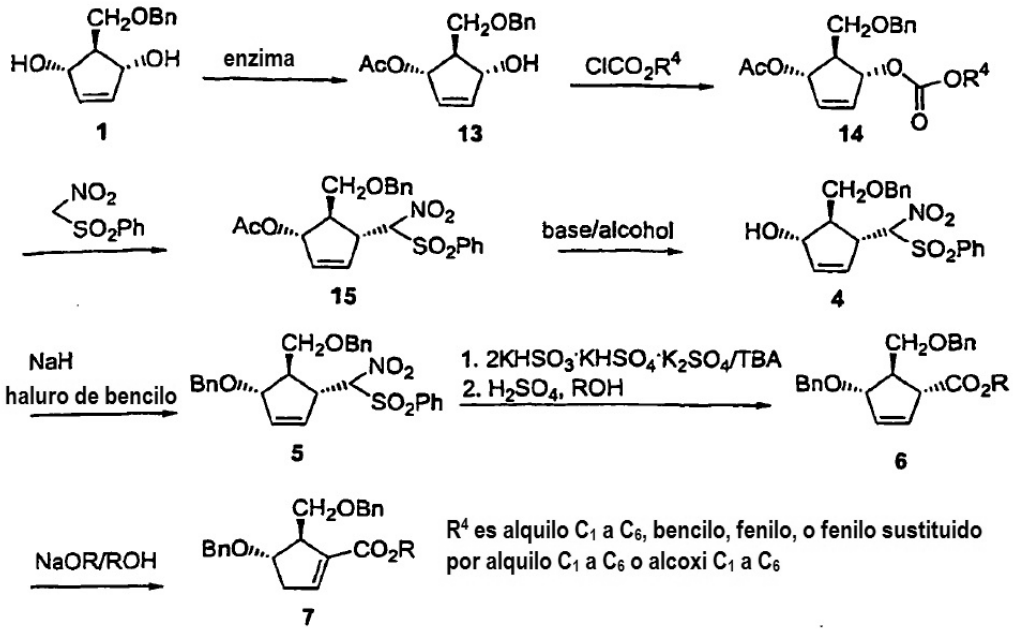
El diol de fórmula **1** se puede acetilar, por ejemplo, con anhídrido acético y piridina para proporcionar un diacetato de la fórmula **2**. La hidrólisis enzimática selectiva de una de las funciones acetato proquiral del diacetato proporciona el monoacetato enantioméricamente puro de la fórmula **3**. Preferentemente, la enzima utilizada es una hidrolasa tal como lipasa PS-30 de *Pseudomonas cepacia* o Pancreatina. Preferentemente, el exceso enantiomérico del producto monoacetato de fórmula **3** es un ee de por lo menos el 96%, más preferentemente un ee de por lo menos el 98%. En determinadas formas de realización la enzima se inmoviliza sobre un soporte, por ejemplo, polipropileno, para ayudar a recuperar la enzima y facilitar el tratamiento de reacción. La reacción se lleva a cabo por lo general en una mezcla de un tampón y un disolvente orgánico, preferentemente con una relación tampón/disolvente orgánico de aproximadamente 3/1 a aproximadamente 20/1, preferentemente de aproximadamente 9:1. El tampón se selecciona para que tenga un intervalo de tamponamiento eficaz para mantener el pH de la mezcla de reacción en un intervalo eficaz para soportar la catálisis enzimática, tal como a aproximadamente pH = 7. Por ejemplo, se pueden utilizar 25 mM de tampón fosfato potásico. En una forma de realización, el disolvente orgánico es tolueno.

El monoacetato de fórmula **3** se puede acoplar a fenilsulfonilnitrometano para proporcionar un compuesto de fórmula **4**. El acoplamiento es preferentemente catalizado por un catalizador de paladio (0) tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en THF, con una base de amina terciaria, tal como trietilamina. El grupo hidroxilo secundario del compuesto de fórmula **4** se protege utilizando un haluro de bencilo y una base no nucleófila fuerte tal como hidruro sódico para dar el compuesto de dibencilo de fórmula **5**. El compuesto de dibencilo de fórmula **5** se puede oxidar, tal como con peroximonosulfato potásico:tetrabutil amonio, preferentemente en una mezcla de disolventes de DCM y MeOH. El ácido carboxílico intermediario se puede esterificar, por ejemplo, por calentamiento directo con un alcohol (ROH), preferentemente MeOH, y ácido sulfúrico en el mismo recipiente de reacción para proporcionar el éster de fórmula **6**.

La isomerización del doble enlace proporciona el éster de fórmula **7** deseado. La isomerización se puede lograr calentando el éster bruto de fórmula **6** en condiciones básicas. Preferentemente, las condiciones básicas comprenden calentar el éster con una mezcla de alcóxido sódico/alcohol. Como se pondrá de manifiesto para los expertos habituales en la técnica, la mezcla de alcóxido y alcohol está seleccionada preferentemente de manera que se minimice o elimine la transesterificación del resto de éster durante la isomerización. A modo de ejemplo, si se desea un éster metílico para el compuesto de fórmula **7** (es decir, R = metilo), entonces las condiciones básicas elegidas para la isomerización son preferentemente metóxido sódico/MeOH. El éster de fórmula **7** se puede purificar por recristalización en una mezcla de disolventes tales como hexanos y metil *terc*-butil éter.

Procedimiento E(b)

ESQUEMA 10



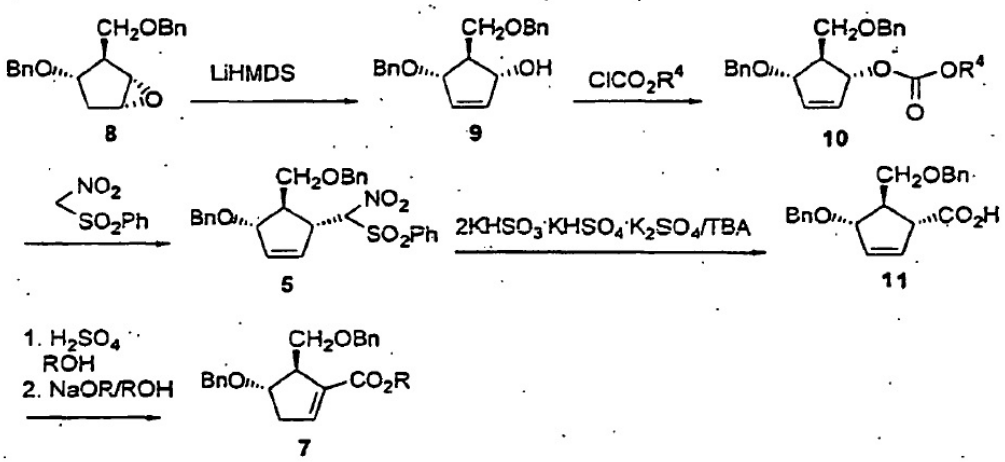
En el Procedimiento E(b) (no incluido en las reivindicaciones), el éster de fórmula **7** se prepara utilizando procedimientos de síntesis alternativos. En el **Esquema 10** se representa una forma de realización del Procedimiento E(b). El diol de fórmula **1** se acetila selectivamente utilizando una enzima hidrolasa, tal como lipasa PS-30 o pancreatina para generar un compuesto de monoacetato enriquecido enantioméricamente de fórmula **13**. De nuevo, se puede inmovilizar la enzima sobre un soporte. La reacción de acetilación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como una mezcla de heptano:metil *terc*-butil éter. Preferentemente, el exceso enantiomérico del producto, el monoacetato de fórmula **13**, tiene un ee de por lo menos el 96%, más preferentemente un ee de por lo menos el 98%.

El monoacetato de fórmula **13** se puede convertir en el carbonato de alquilo de la fórmula **14**, en la que R^4 es preferentemente alquilo C_1 a C_6, bencilo, fenilo, o fenilo sustituido por alquilo C_1 a C_6, por ejemplo, por tratamiento con un derivado de ácido carbónico de alquilo activado, tal como cloroformiato de metilo, carbonato de dimetilo, etc. Preferentemente, la conversión se logra con cloroformiato de metilo y una base de amina terciaria, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte, preferentemente DCM.

A continuación, el carbonato de alquilo de fórmula **14** se puede acoplar con fenilsulfonilnitrometano para proporcionar un compuesto de fórmula **15**. El acoplamiento es catalizado preferentemente por un catalizador de Pd(0), por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), bis(dibencilidenacetona)-paladio(0)-$CHCl_3$, en un disolvente, por ejemplo, THF, con una base de amina terciaria, tal como trietilamina. El compuesto de fórmula **15** se trata con una base, por ejemplo carbonato potásico en MeOH, para eliminar el grupo acetato y proporcionar el compuesto de fórmula **4**. El resto de alcohol secundario se puede proteger como un grupo éter bencílico haciendo reaccionar del compuesto de fórmula **4** con un haluro de bencilo, por ejemplo bromuro de bencilo, preferentemente en presencia de una base no nucleófila fuerte, por ejemplo, hidruro sódico, para dar el compuesto de fórmula **5**. El compuesto de fórmula **5** se puede convertir en el éster de fórmula **7** mediante los procedimientos ya descritos en el Procedimiento E(a).

Procedimiento E(c)

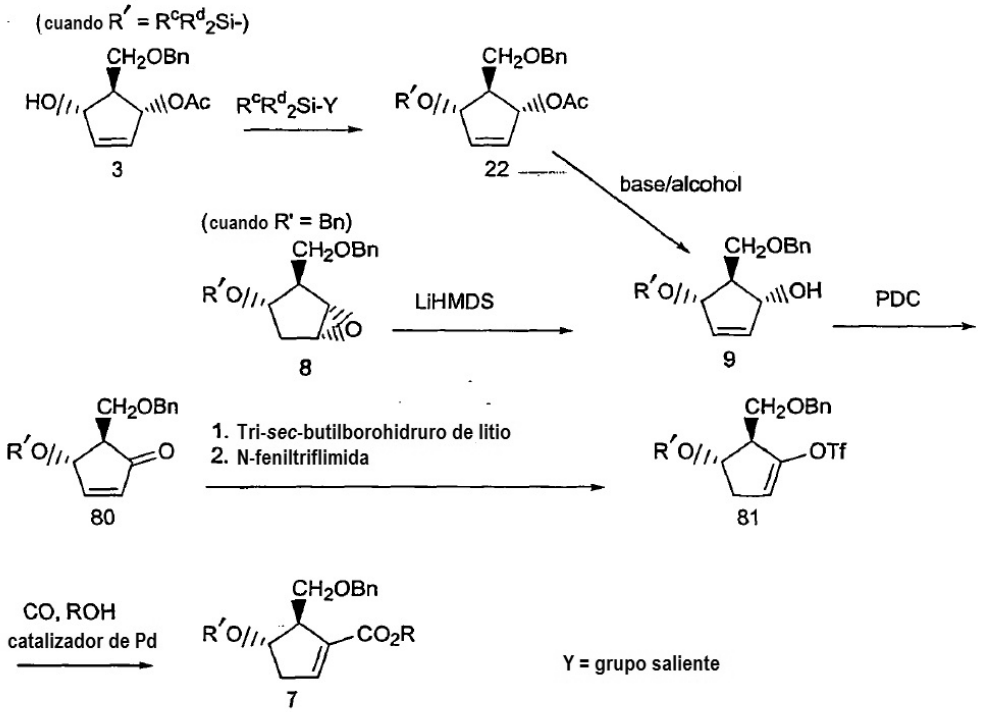
ESQUEMA 11



Como alternativa, se puede utilizar el Procedimiento E(c) (no incluido en las reivindicaciones) para preparar el éster de fórmula **7** (en la que R es bencilo). En el **Esquema 11** se representa una forma de realización del Procedimiento E(c). Un epóxido de ciclopentano de la fórmula **8** sirve como material de partida quiral. El epóxido de ciclopentano de fórmula **8** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos Nº 5.206.244. Se prepara un alcohol alílico de fórmula **9** calentando el epóxido de fórmula **8** con una base no nucleófila fuerte, por ejemplo, hexametildisilazida de litio en THF. Después del tratamiento acuoso, el alcohol alílico de fórmula **9** se puede utilizar sin purificación adicional. De nuevo, el resto de alcohol alílico se puede convertir en el grupo carbonato de alquilo, en el que R^4 es preferentemente alquilo C_1 a C_6, bencilo, fenilo, o fenilo sustituido por alquilo C_1 a C_6, por ejemplo, por tratamiento con un derivado activado de ácido carbónico alquilo, tal como cloroformiato de metilo, carbonato de dimetilo, etc. para dar el carbonato de alquilo de la fórmula **10**. En una forma de realización, el alcohol alílico de fórmula **9** se agita con cloroformiato de metilo y una base de amina terciaria, preferentemente piridina, en un disolvente inerte, por ejemplo, DCM, para dar un carbonato de metilo. El carbonato de alquilo bruto se puede acoplar directamente al fenilsulfonilnitrometano en THF para proporcionar un compuesto de fórmula **5**. El acoplamiento del compuesto de carbonato de alquilo es catalizado preferentemente por un catalizador de paladio (0) tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio en THF con una base de amina terciaria, por ejemplo trietilamina. El compuesto de fórmula **5** se puede convertir en el éster de fórmula **7** mediante los procedimientos descritos en el Procedimiento E(a).

Procedimiento E(d)

ESQUEMA 12

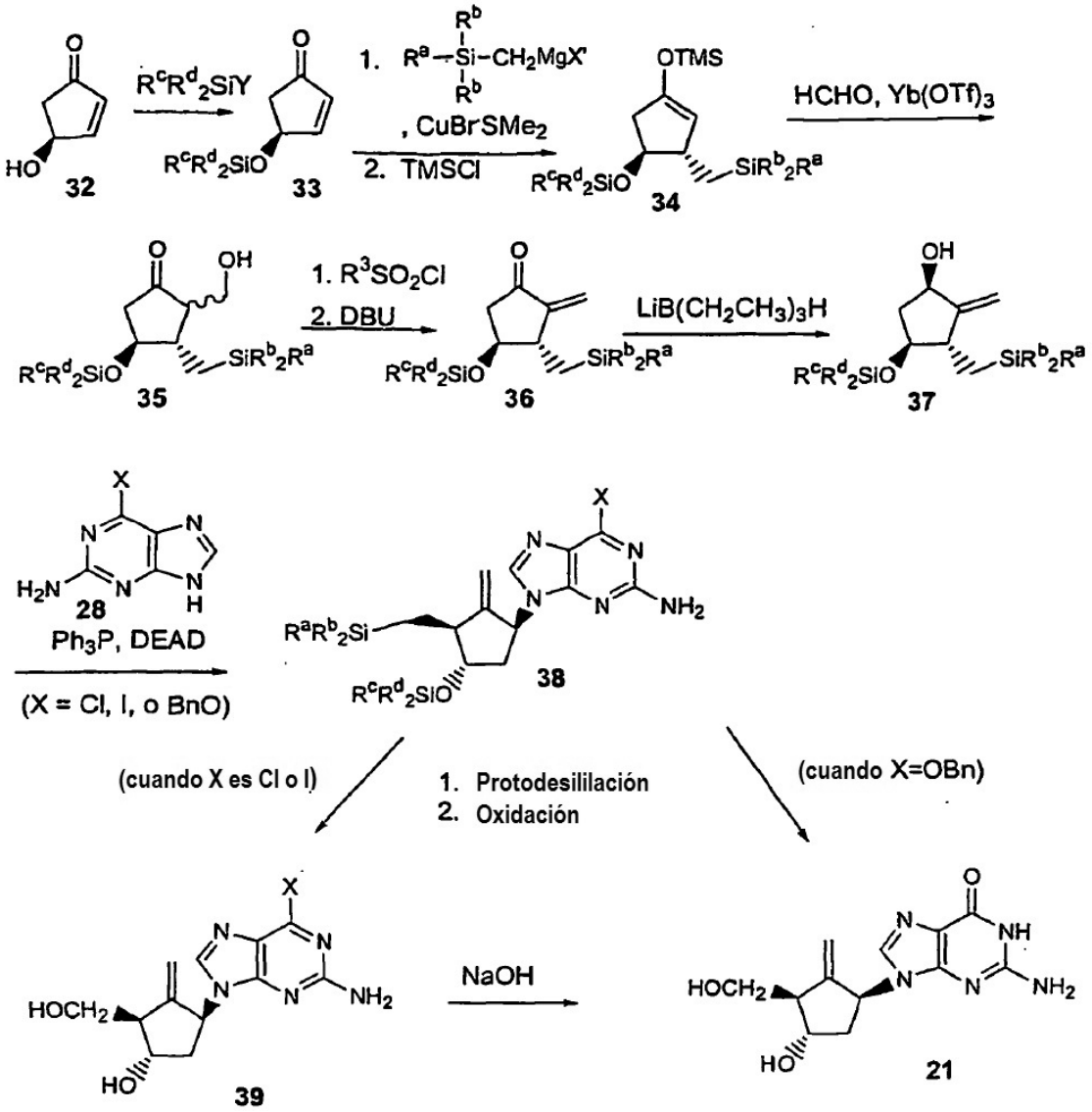


También se puede utilizar el Procedimiento E(d) (no incluido en las reivindicaciones) para preparar el éster de fórmula **7**, en la que R' es bencilo o sililo. En el **Esquema 12** se representan las formas de realización del Procedimiento E(d). En el procedimiento, el alcohol alílico de fórmula **9** se oxida con un reactivo oxidante tal como dicromato de piridinio (PDC), clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, y similares, en un disolvente inerte, preferentemente DCM, para proporcionar la ciclopentenona de fórmula **80**. La ciclopentenona se reduce con reactivos de hidruro que efectúan selectivamente una adición de 1,4-hidruro. Las condiciones reductoras adecuadas incluyen, por ejemplo, el tratamiento con tris-sec-butil borohidruro de litio en THF. El producto intermedio de la reducción se retiene con un derivado de ácido trifluorometanosulfónico activado tal como N-feniltriflimida para proporcionar el triflato de fórmula **81**. A continuación, se inserta un grupo alquiloxicarbonilo sobre el anillo utilizando, por ejemplo, una reacción de inserción de carbonilo catalizada por paladio para preparar el éster de fórmula **7**. Preferentemente, la reacción de inserción se realiza en una mezcla de DMF y un alcohol, preferentemente MeOH, con una cantidad en exceso de una base de amina terciaria, tal como trietilamina. Un catalizador preferente para la reacción es un catalizador de paladio (0), por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

En las formas de realización del Procedimiento E(d) en las que R' es un grupo bencilo o bencilo sustituido, el alcohol alílico **9** se puede preparar como se describe en el Procedimiento E(c) a partir del epóxido de ciclopentano de fórmula **8**. En las formas de realización del Procedimiento E(d) en las que R' es un grupo protector de éter silílico, el alcohol alílico se puede preparar en un procedimiento en dos etapas a partir del monoacetato de fórmula **3** (que se puede preparar como se describe en el Procedimiento E(a)). El resto de alcohol secundario del monoacetato de fórmula **3** se hace reaccionar con un reactivo de sililación $R^CR^d{}_2SiY$, en el que Y es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cloruro, triflato, y similares. En una forma de realización, el alcohol secundario se protege como un éter de *terc*-butildimetilsililo utilizando cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBSCl) en presencia de piridina en un disolvente inerte tal como DCM para dar un compuesto de fórmula **22**. El grupo acetilo del compuesto de fórmula **22** se hidroliza utilizando una base, por ejemplo, carbonato potásico en un disolvente alcohólico, para dar el alcohol alílico de fórmula **9**.

Procedimiento F

ESQUEMA 13



El Procedimiento F (no incluido en las reivindicaciones) incluye la preparación de un ciclopentanol adecuadamente sustituido de fórmula **37**, y el acoplamiento del ciclopentanol con un precursor de guanina, tal como 2-amino-6-yodopurina en condiciones de Mitsonobu para dar un nucleósido carbocíclico, el compuesto de metileno de fórmula **38**. A continuación, el compuesto de metileno de fórmula **38** se puede desarrollar al compuesto de fórmula **21**. En el **Esquema 13** se representa una forma de realización del Procedimiento F.

La ciclopentenona de fórmula **32** (también conocida como 4-(S)-hidroxi-2-ciclopenten-1-ona) sirve como material de partida para el Procedimiento F. La ciclopentenona se puede obtener de acuerdo con los procedimientos descritos en Khanapure, S.; Najafi, N.; Manna, S.; Yang, J.; Rokash. J. J. Org. Chem., 1995, 60, 7448. El resto de alcohol de la ciclopentenona de fórmula **32** se puede proteger como un éter silílico utilizando el reactivo de sililación de la fórmula $R^cR^d{}_2SiY$ (en la que R^c, R^d e Y son como se define en los Procedimientos E y E(d)). Por ejemplo, el resto de alcohol de la ciclopentenona de fórmula **33** se puede proteger como un éter de *terc*-butildimetilsililo utilizando cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBSCl), una base de amina terciaria tal como N,N-dimetiletilamina, y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente inerte tal como DCM, para dar la ciclopentenona de fórmula **33**. A continuación, la ciclopentenona de fórmula **33** se puede tratar con un reactivo de Grignard preparado a partir de un

(halometil)dialquilfenilsilano de la fórmula $R^aR^b{}_2SiCH_2X'$ (en la que R^a y R^b son como ha descrito anteriormente para el procedimiento A, y X' es Cl, Br, o I) y magnesio, en presencia de sal de cobre (1) tal como complejo de dimetilsulfuro bromuro de Cu (I). En una forma de realización, se utiliza (clorometil)-dimetilfenilsilano para preparar el reactivo de Grignard. Se puede utilizar un reactivo de trimetilsililación tal como clorotrimetilsilano (TMSCI) para tratar el enolato intermediario para formar el silil enol éter de fórmula **34**. El silil enol éter resultante se hidroximetila, por ejemplo utilizando formaldehído acuoso en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, $Yb(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $Pr(OTf)_3$, $Nd(OTf)_3$, $Sm(OTf)_3$, $Eu(OTf)_3$, $Gd(OTf)_3$, $Dy(OTf)_3$, $Ho(OTf)_3$, o $Er(OTf)_3$ en THF para dar el compuesto de fórmula **35**.

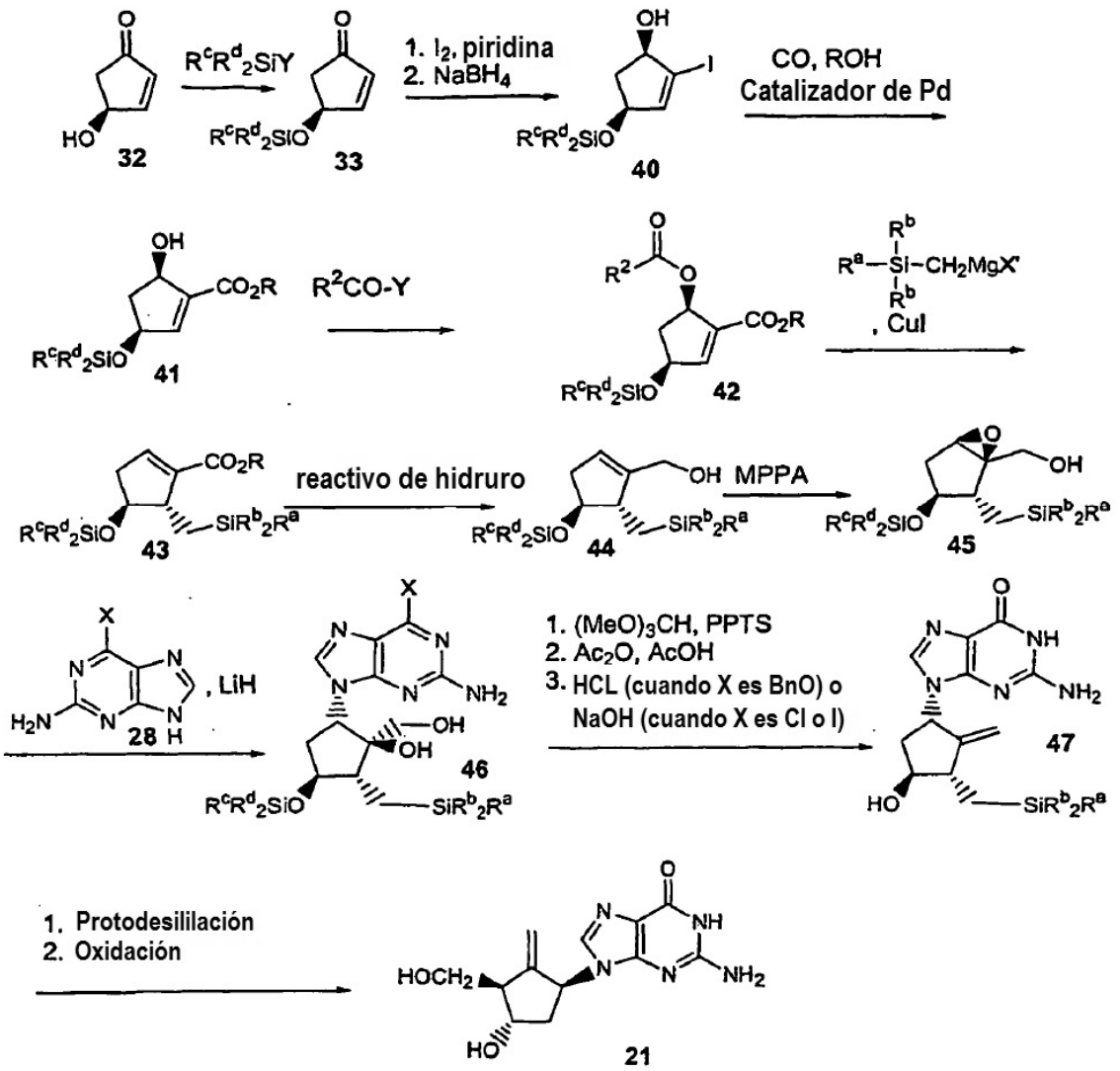
El compuesto de fórmula **35** se puede deshidratar haciendo reaccionar el compuesto con un reactivo de sulfonilación de la fórmula R^3SO_2Cl, en la que R^3 es alquilo C_1 a C_6, trifluorometilo, fenilo, o fenilo sustituido (sustituido con alquilo C_1 a C_6 y/o alcoxi C_1 a C_6) en presencia de una base de amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, y a continuación eliminando el sulfonato intermediario añadiendo una base fuerte, preferentemente DBU, para dar el compuesto de metileno de fórmula **36**. Preferentemente, el reactivo de sulfonilación utilizado es cloruro de metanosulfonilo. El resto de carbonilo del compuesto de metileno de fórmula **36** se puede reducir mediante reactivos de hidruro que efectúan selectivamente la reducción 1,2 del grupo carbonilo y proporcionan el alcohol alílico con alta diastereoselectividad. Estos reactivos de hidruro incluyen borohidruro sódico, borohidruro de cinc, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro sódico-cloruro de cerio, trietilborohidruro de litio, hidruro de litio 9-BBN, piridina 9-BBN, complejo de borano-sulfuro, 5,5-difenil-2- metil-3,4-propan-1,3,2-oxazaborolidina (reactivo de Corey), hidruro de tris-*terc*-butoxialuminio y litio, cianoborohidruro sódico, tris-sec-butil borohidruro de litio (L-Selectride®), hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al®), cloruro de diisobutilaluminio y complejo de boranotetrahidrofurano. El grupo carbonilo se puede reducir, por ejemplo, con trietilborohidruro de litio en THF para dar el alcohol alílico bruto de fórmula **37** con un rendimiento del 95% en una relación diastereomérica de 8:1. El producto bruto se purifica, por ejemplo, utilizando cromatografía en gel de sílice para aislar el diastereoisómero deseado del alcohol alílico de fórmula **37**.

El alcohol alílico de fórmula **37** se condensa con 2-amino-6-yodopurina (compuesto de purina de fórmula **28**, en la que X es I) en condiciones de Mitsonobu. Como alternativa, en la condensación se pueden utilizar otros precursores de guanina, tales como 2-amino-6-cloropurina y 2-amino-6-O-benciloxipurina. Las condiciones de Mitsonobu preferentes incluyen el tratamiento del alcohol alílico con aproximadamente 1,3 equivalentes molares de cada uno de trifenilfosfina, DEAD, y 2-amino-6-yodopurina en THF. El producto de la reacción de Mitsonobu, el compuesto de metileno de fórmula **38**, se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía en gel de sílice.

El compuesto de metileno de fórmula **38** se puede convertir en el compuesto de fórmula **21**. En un procedimiento de conversión, el resto de dialquilfenilsilano del compuesto de metileno de fórmula **38** se puede convertir en un resto hidroxi, mediante procedimientos de oxidación análogos a los utilizados en los Procedimientos B y C. El grupo protector de éter silílico se hidroliza simultáneamente durante estos procedimientos. Por ejemplo, el compuesto de metileno de fórmula **38** se puede tratar con complejo de ácido tetrafluorobórico-dimetil éter en DCM. Después de la adición de bicarbonato potásico y fluoruro potásico, el silanol intermediario de esta reacción se oxida con peróxido de hidrógeno para proporcionar el compuesto de fórmula **39**. Las dos reacciones se pueden realizar convenientemente utilizando un procedimiento en recipiente único. El grupo 6-yodo se puede hidrolizar por calentamiento del compuesto de fórmula **39** con una base acuosa tal como una solución de hidróxido sódico 2 N. Después de la neutralización, la solución acuosa se puede calentar con carbón decolorante y dejar cristalizar para proporcionar el compuesto purificado de fórmula **21**.

Procedimiento G

ESQUEMA 14



El Procedimiento G (no incluido en las reivindicaciones) incluye la preparación de un epóxido de ciclopentano de la fórmula **45**, y el acoplamiento del epóxido de ciclopentano con un precursor de guanina para dar un nucleósido carbocíclico, el compuesto de fórmula **46**. A continuación, el compuesto de fórmula **46** se puede convertir mediante una serie de etapas de síntesis en el compuesto de fórmula **21**. En el **Esquema 14** se representa una forma de realización del Procedimiento G.

En el Procedimiento G, la ciclopentenona de fórmula **33** (preparada como se describe en el Procedimiento F) se puede yodar, por ejemplo, por tratamiento con solución de yodo. Preferentemente, el disolvente de reacción es una mezcla de DCM y piridina. El producto intermedio de ciclopentenona de yodo resultante se reduce, con un reactivo de hidruro, por ejemplo, borohidruro sódico en MeOH, para formar el compuesto de yodo de fórmula **40** en > 98%. A continuación, el compuesto de yodo de fórmula **40** se puede someter a una reacción de inserción de carbonilo. Por ejemplo, el alcohol alílico de fórmula **40** se hace reaccionar con monóxido de carbono y un alcohol ROH en la que R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo para formar el éster de fórmula **41**. Preferentemente, la reacción de inserción se lleva a cabo con monóxido de carbono y MeOH en presencia de una base de amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, en un recipiente de reacción sellado y presurizado. La reacción es catalizada preferentemente por un catalizador de paladio, por ejemplo, dicloro bis(trifenilfosfina)paladio. El producto bruto de la reacción de inserción se puede purificar mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto puro de fórmula **41**.

El alcohol secundario del compuesto de fórmula **41** se acila por tratamiento con un derivado ácido activado de la fórmula $R^2C(O)$-Y, y una base, preferentemente hexametildisilazida de litio. Aunque se pueden utilizar otros derivados ácidos activados (incluyendo derivados ácidos de alquilo y arilo) para formar el producto intermedio de acilo **42**, se utiliza preferentemente cloruro de carbonilo adamantano (es decir, R^2 = adamantano). Con este reactivo preferente, se obtiene un producto intermedio más cristalino que es más fácil de purificar y manipular. El producto intermedio de fórmula **42** se somete a desplazamiento alílico por tratamiento con el reactivo de Grignard preparado a partir de un (halometil)dialquilfenilsilano de la fórmula $R^8R^b{}_2SiCH_2X'$ (en la que R^a y R^b son como se ha descrito anteriormente para el procedimiento A, y X' es Cl, Br, o I) y magnesio, en presencia de sal de cobre (I) tal como yoduro de Cu (I). En una forma de realización, se utiliza (clorometil)-dimetilfenilsilano para preparar el reactivo de Grignard. El producto de la reacción, el compuesto de fórmula **43**, se puede utilizar en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

El compuesto de fórmula **43** se puede reducir con un reactivo de hidruro, tal como hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, para proporcionar el alcohol alílico de fórmula **44**. La epoxidación del alcohol alílico bruto de la fórmula **44** proporciona el epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula **45**. Por ejemplo, en un procedimiento de epoxidación, el alcohol alílico se trata con un perácido, por ejemplo, monoperoxiftalato magnésico (MPPA) en MeOH, para preparar el epóxido de ciclopentano. Utilizando este procedimiento, el epóxido de ciclopentano de fórmula **45** tiene la suficiente pureza diastereomérica para ser utilizado en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

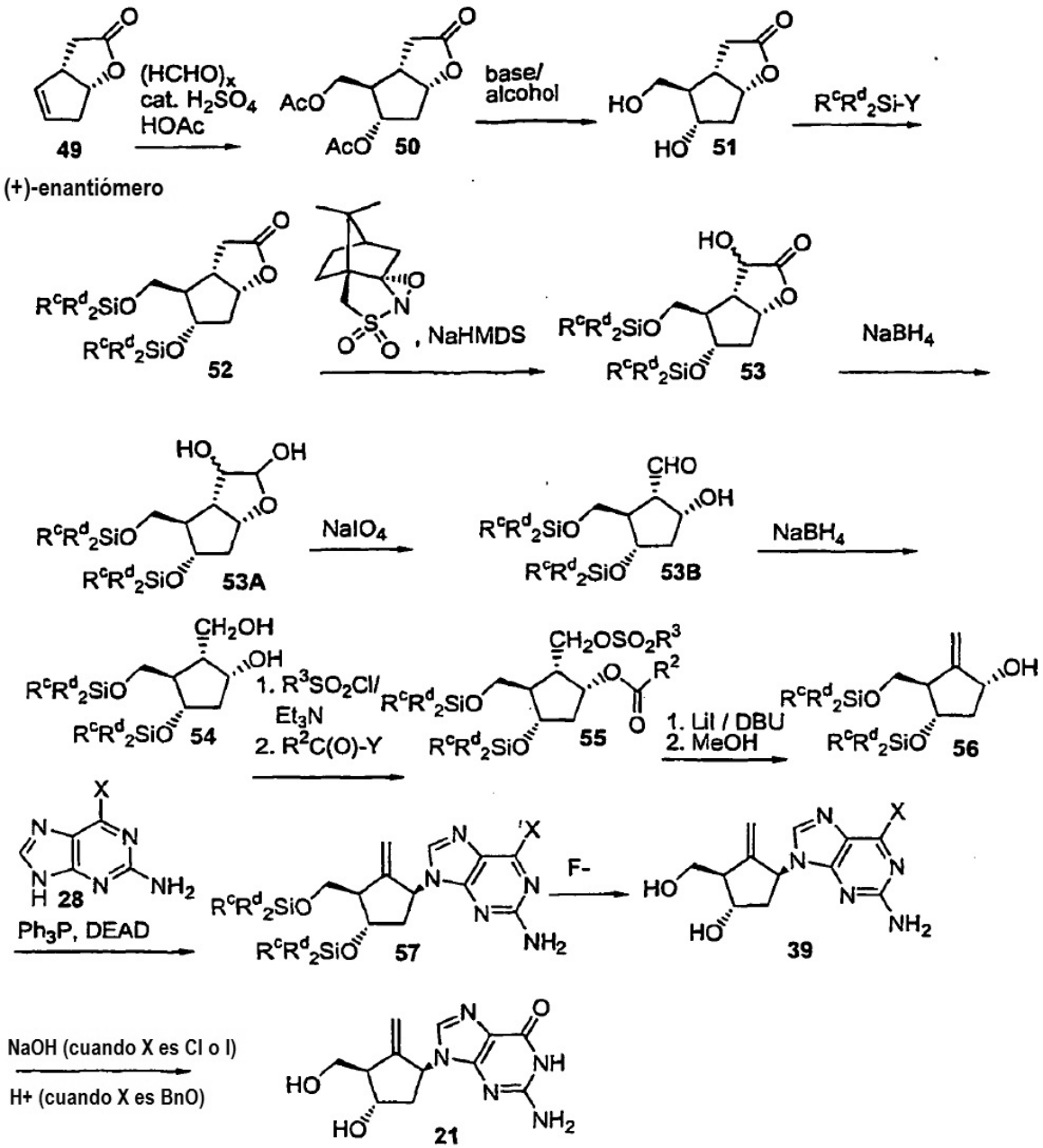
En la siguiente etapa del Procedimiento G, el epóxido de ciclopentano de fórmula **45** se convierte en el compuesto de fórmula **46** por condensación con una sal de metal alcalino, por ejemplo sal de litio, de 2-amino-6-O-benciloxipurina en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo, DMF. La sal de litio, por ejemplo, se puede generar por reacción de 2-amino-6-benciloxipurina con hidruro de litio. El producto bruto de la reacción de condensación se puede purificar por recristalización en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH, para proporcionar el compuesto puro de fórmula **46**. De nuevo, de manera similar a los Procedimientos B y C, se pueden utilizar sales de metales alcalinos de otros precursores de guanina, por ejemplo, 2-amino-6-cloropurina, 2-amino-6-yodopurina, en lugar de 2-amino-6-benciloxipurina para el acoplamiento con el epóxido de ciclopentano de la fórmula **45**.

A continuación, el resto de diol del compuesto de fórmula **46** se convierte en un alqueno. Por ejemplo, la conversión en el compuesto de metileno de fórmula **47** se puede realizar utilizando un procedimiento en dos etapas. El compuesto de fórmula **46** se trata con un derivado de ortoformiato, preferentemente ortoformiato de trimetilo, y una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o PTSA, o un catalizador ácido tal como PPTS. El exceso de reactivo de ortoformiato se evapora, y la mezcla de dioxolanos resultante se calienta con anhídrido acético. El compuesto de metileno de fórmula **47** se obtiene después de la evaporación del anhídrido acético y el tratamiento ácido, tratamiento que también hidroliza el grupo 6-O-benciloxi. En las formas de realización del Procedimiento G, en el que X es Cl o I, el grupo 6-halo en la purina se puede hidrolizar utilizando solución de hidróxido, por ejemplo, NaOH.

El grupo fenildimetilsililmetilo del compuesto de metileno de fórmula **47** se puede convertir en un resto de hidroximetilo, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en los Procedimientos B, C y F. Por ejemplo, en una forma de realización, el compuesto de metileno de fórmula **47** se puede tratar con complejo de ácido tetrafluorobórico-dimetil éter en DCM para proporcionar el producto intermedio de silanol. El tratamiento del producto intermedio de silanol con bicarbonato potásico, fluoruro potásico, y peróxido de hidrógeno proporciona el compuesto de fórmula **21**.

Procedimiento H

ESQUEMA 15



En el Procedimiento H (no incluido en las reivindicaciones), una lactona bicíclica, el compuesto de fórmula **52**, se convierte en un compuesto de metileno de fórmula **56**. El compuesto de metileno de fórmula **56** se acopla con un precursor de guanina tal como 2-amino-6-cloropurina (compuesto de purina de fórmula **28**, X =Cl) para dar un nucleósido carbocíclico, el compuesto de metileno de fórmula **57**. El compuesto de metileno de fórmula **57** se convierte posteriormente en el compuesto de fórmula **21** mediante las etapas de desprotección e hidrólisis. En el **Esquema 15** se representan las formas de realización del Procedimiento H.

El compuesto de fórmula **52** se puede tratar con el reactivo de oxaziridina, por ejemplo, (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina, y una base no nucleófila fuerte, preferentemente sodio bis[trimetilsilil]amida (NaHMDS) en THF, para generar un compuesto de fórmula **53**. Después de interrumpir la reacción, por ejemplo con

MeOH, el compuesto de fórmula **53** se puede reducir directamente por tratamiento con un reactivo de hidruro adecuado, tal como borohidruro sódico en MeOH, para reducir el resto de lactona y proporcionar el compuesto de fórmula **53A**. El diol vecinal del compuesto de fórmula **53A** se puede escindir oxidativamente por tratamiento con un agente oxidante tal como peryodato sódico, permanganato potásico, u óxido de rutenio. A continuación, el aldehído resultante que contiene el producto intermedio **53B** se puede reducir con un reactivo de hidruro adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico, para generar el diol de la fórmula **54**.

El resto de alcohol primario del diol de fórmula **54** se puede convertir selectivamente en un grupo saliente adecuado, preferentemente utilizando un reactivo de sulfonilación que tiene la fórmula R^3SO_2Cl, en la que R^3 es alquilo C_1 a C_6, trifluorometilo, fenilo, o fenilo sustituido (sustituido por alquilo C_1 a C_6 o alcoxi C_1 a C_6). Por ejemplo, el diol de fórmula **54** se trata con cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl), una base de amina terciaria tal como piridina, y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina para convertir el alcohol primario en un grupo tosilato. El alcohol secundario se protege como un éster por acilación con un agente de acilación para proporcionar el compuesto de fórmula **55**. Preferentemente, el alcohol secundario está protegido por un grupo acilo de la fórmula $R^2C(:=O)$-, en la que R^2 es alquilo, arilo, arilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido. Lo más preferentemente, R^2 es metilo de manera que el grupo protector acilo en el compuesto de fórmula **55** es acetilo. Un agente de acilación preferente es un agente de acilación de la fórmula $R^2C(O)Y$, en la que Y es un grupo saliente. Por ejemplo, el agente de acilación puede ser un anhídrido, cloruro de ácido, y similares.

El compuesto de fórmula **55** se trata con una sal de yoduro, por ejemplo, yoduro de litio, y una base fuerte tal como DBU para efectuar la eliminación del yoduro intermediario. La hidrólisis del éster de acilo se lleva a cabo por adición directa de MeOH a la mezcla de reacción básica, que proporciona el compuesto de metileno de fórmula **56**. El compuesto de metileno de fórmula **56** se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cromatografía en gel de sílice.

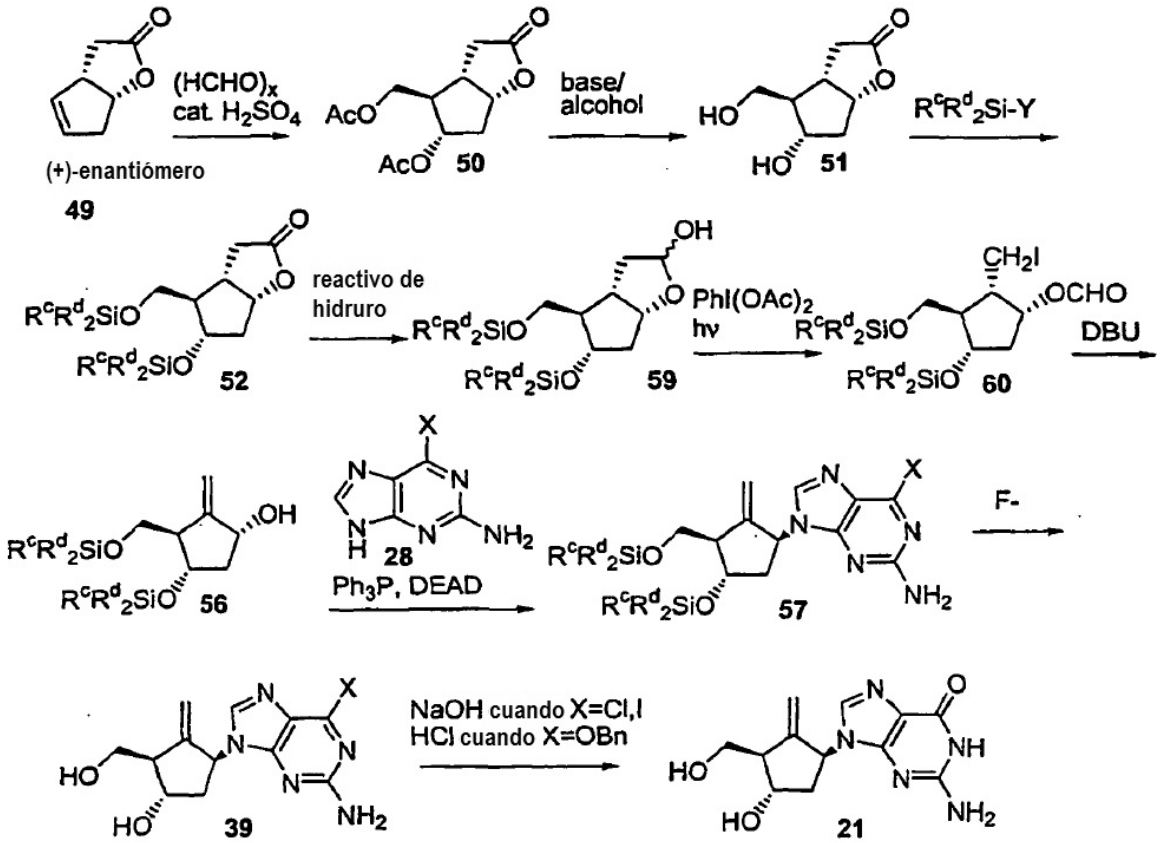
El compuesto de metileno de fórmula **56** sirve como compuesto adecuado para el acoplamiento con un precursor de guanina (compuesto de purina de fórmula **28**, en la que X es Cl, Br o benciloxi). Por ejemplo, el compuesto de metileno de fórmula **56** se trata en condiciones de Mitsonobu con 2-amino-6-cloropurina para dar el compuesto de metileno de fórmula **57**. Preferentemente, las condiciones de Mitsonobu comprenden el tratamiento con DEAD y trifenilfosfina. El compuesto de metileno de fórmula **57** se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cromatografía en gel de sílice.

La conversión del compuesto de metileno de fórmula **57** en el compuesto de fórmula **21** se puede completar por desprotección de los restos de éter silílico y la hidrólisis del grupo 6-X en el resto de purina. Los dos restos de éter silílico se escinden por tratamiento con ion fluoruro (por ejemplo, reactivo de fluoruro de tetraalquilamonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio en THF) para dar el compuesto de fórmula **39**. En las formas de realización del procedimiento en las que el resto de purina tiene un grupo 6-cloro o yodo, el grupo 6-halo se hidroliza por calentamiento del compuesto de fórmula **39** con un ácido o base acuosa, preferentemente una base acuosa, por ejemplo, solución de hidróxido sódico 2 N, para dar el compuesto de fórmula **21**. En las formas de realización del procedimiento en las que X es un grupo 6-O-benciloxi, la conversión en el grupo 6-oxo se puede realizar utilizando condiciones ácidas, por ejemplo HCl 2 N. El compuesto de fórmula **21** se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cromatografía en gel de sílice.

En el Procedimiento H, la lactona bicíclica homoquiral de fórmula **49** se puede utilizar como material de partida para la preparación del compuesto de fórmula **52**, y se puede preparar como se describe en Corey y col. J. Med. Chem. 1993, 36, 243. La lactona bicíclica de fórmula **49** se puede tratar con paraformaldehído en una mezcla de ácido acético glacial y ácido sulfúrico para añadir formaldehído a través del doble enlace. Este tratamiento produce un diacetato de fórmula **50**. El diacetato de fórmula **50** se agita posteriormente con una base tal como carbonato potásico en un disolvente alcohólico, por ejemplo, MeOH, para hidrolizar los restos de acetato y proporcionar el diol de la fórmula **51**. Los restos de alcohol del diol de fórmula **51** se pueden proteger como grupos éter silílico por tratamiento del diol con un reactivo de sililación de la fórmula $R^cR^d{}_2SiY$ (en la que R^c, R^d, e Y son como se ha descrito anteriormente en la descripción del Procedimiento E) para proporcionar el compuesto de fórmula **52**. En una forma de realización del Procedimiento H, el reactivo de sililación es cloruro de *terc*-butildimetilo (TBSCl).

Procedimiento I

ESQUEMA 16



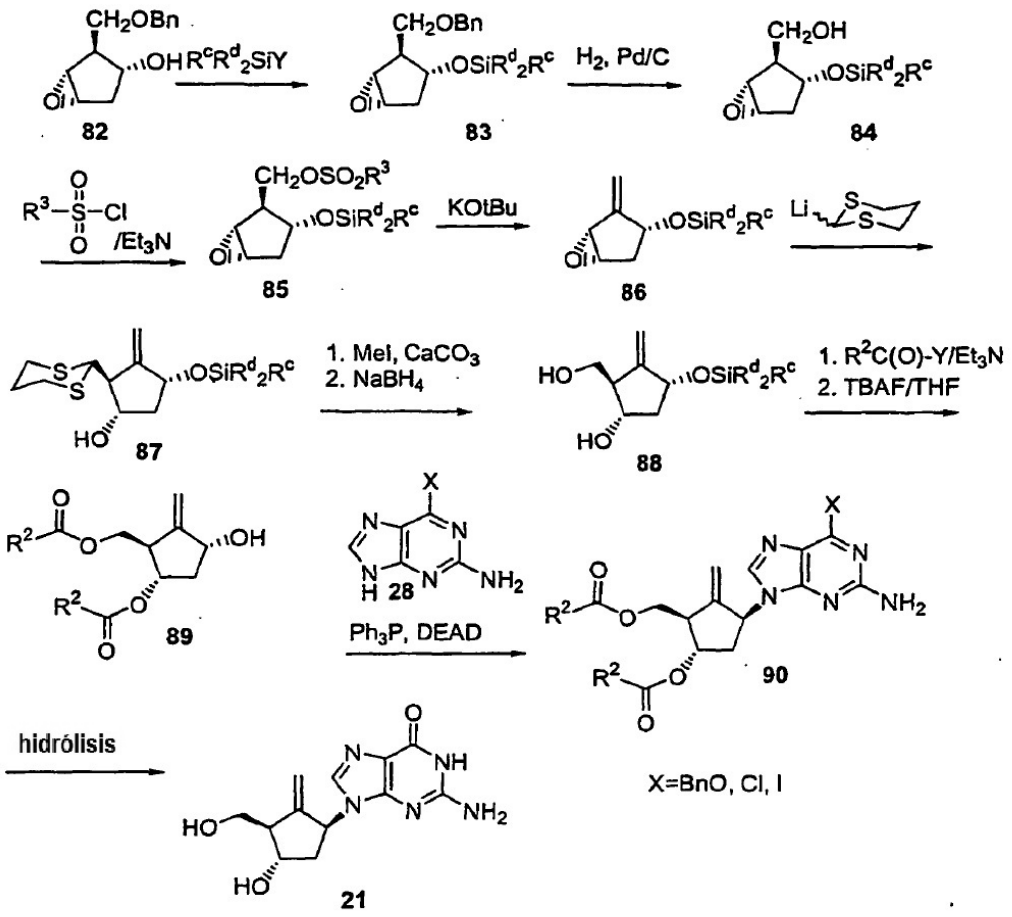
De manera similar al Procedimiento H (no incluido en las reivindicaciones), el Procedimiento I (no incluido en las reivindicaciones) comprende la preparación de un compuesto de metileno de fórmula **56** a partir del producto intermedio de lactona bicíclica homoquiral, el compuesto de fórmula **52**. El acoplamiento del compuesto de metileno de fórmula **56** a un precursor de guanina (compuesto de purina de fórmula **28**), y la posterior conversión del nucleósido carbocíclico resultante en el compuesto de fórmula **21** son análogos también a los procedimientos utilizados en el Procedimiento H. Sin embargo, la preparación del compuesto de metileno de fórmula **56** a partir del compuesto de fórmula **52**, se consigue mediante procedimientos de síntesis diferentes a los utilizados en el Procedimiento H. En el **Esquema 16** se representa una forma de realización del Procedimiento I.

En el Procedimiento I, el resto de lactona del compuesto de la fórmula **52** se reduce en condiciones de reacción controladas para proporcionar el lactol de fórmula **59**. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **52** se puede tratar con un reactivo de hidruro, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a 25ºC para conseguir la reducción al estado de oxidación del lactol. El producto de reducción, el lactol de fórmula **59**, se escinde posteriormente utilizando un agente oxidante, tal como diacetato de yodobenceno con irradiación UV (lámpara solar) en DCM, para dar el compuesto de yoduro de fórmula **60**. El compuesto yoduro de la fórmula **60** se puede tratar con una base fuerte tal como DBU para efectuar la eliminación del resto de yoduro con eliminación del éster de formiato tras el tratamiento con agua para producir el compuesto de metileno de fórmula **56**.

El compuesto de metileno de fórmula **56** se puede acoplar a un precursor de guanina, tal como 2-amino-6-yodopurina (compuesto de purina de fórmula **28** en la que X es I), en condiciones de reacción tales como las descritas para la conversión del compuesto de metileno de fórmula **56** en el compuesto de fórmula **57** descrito anteriormente en el Procedimiento H. El nucleósido carbocíclico resultante, el compuesto de fórmula **39**, se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** mediante procedimientos tales como los utilizados en el Procedimiento H.

Procedimiento J

ESQUEMA 17



El Procedimiento J (no incluido en las reivindicaciones) representa otro enfoque para la preparación del compuesto de fórmula **21** (**Esquema 17**). El Procedimiento J incluye la formación de un compuesto de metileno de fórmula **89**, y el posterior acoplamiento del compuesto de metileno con un precursor de guanina, por ejemplo, 2-amino-6-yodopurina, utilizando condiciones de Mitsonobu para producir un producto intermedio de nucleósido carbocíclico, el compuesto de metileno de fórmula **90**. Los grupos protectores de **90** se eliminan y el grupo X se hidroliza para proporcionar el compuesto de fórmula **21**.

El compuesto de metileno de fórmula **89** se prepara a partir del epóxido de ciclopentano de fórmula **82**, preparado como se describe en el Ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos Nº 5.206.244. El resto de alcohol secundario de **82** se protege como un éter silílico que tiene la fórmula $R^cR^d{}_2SiO$- en la que R^c y R^d son como se ha descrito anteriormente en la descripción del Procedimiento E. En una forma de realización, el alcohol secundario de **82** se protege como un grupo éter de *terc*-butildimetilsililo. El alcohol primario se desenmascara por reducción catalítica del grupo bencilo de **83**, por ejemplo con paladio sobre carbono para dar el compuesto de fórmula **84**. El compuesto de fórmula **86** se prepara mediante un procedimiento de eliminación catalizada por base. En la primera etapa del procedimiento, el alcohol primario de **84** se convierte en un grupo saliente adecuado, preferentemente utilizando un reactivo de sulfonación que tiene la fórmula R^3SO_2Cl, en la que R^3 es como se ha descrito anteriormente en el Procedimiento F, para dar el compuesto que tiene la fórmula **85**. A continuación se utiliza una base fuerte, por ejemplo, t-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, para efectuar la eliminación del alquilo o ácido fenilsulfónico (sustituido) para proporcionar el resto de metileno exocíclico en el compuesto de fórmula **86**.

A continuación se pone un resto de hidroximetilo en el anillo de ciclopentano adyacente al resto de metileno exocíclico en el compuesto de fórmula **86** para dar el compuesto de fórmula **87**. Para efectuar eficazmente esta transformación, preferentemente se lleva a cabo una adición 1,2 regioselectiva de un nucleófilo de carbono al epóxido del compuesto de fórmula **86**. Preferentemente, el nucleófilo de carbono es un carbanión de 1,3-ditiano, por

ejemplo, sal de litio de 1,3-ditiano, que se añade a la posición alílica para proporcionar el compuesto de fórmula **87**. La sal de litio de 1,3-ditiano se puede generar con una base no nucleófila fuerte, por ejemplo, n-butil-litio, diisopropilamida de litio, hexametilsilazida de litio, y similares en un disolvente etéreo, por ejemplo THF. Se añade preferentemente un agente quelante tal como 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) para potenciar la eficacia del procedimiento. La reacción se lleva a cabo preferentemente por debajo de 25ºC, más preferentemente por debajo de aproximadamente -15ºC para garantizar la alta regioselectividad. Preferentemente, la regioselectividad de la adición es > 10:1, más preferentemente > 15:1.

El grupo ditianilmetilo del compuesto de fórmula **87** se convierte fácilmente en un alcohol mediante una reacción de hidrólisis seguida de una reacción de reducción. La hidrólisis a un aldehído intermediario se lleva a cabo, por ejemplo, por agitación de una mezcla del compuesto de fórmula **87** con carbonato cálcico y yodometano en acetonitrilo acuoso. Otros procedimientos para hidrolizar ditioacetales son bien conocidos en la técnica e incluyen los procedimientos detallados en Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protecting Groups in Organic Synthesis 2ª edición, Wiley and Sons: Nueva York, 1991, págs. 199-201. El aldehído intermediario se puede reducir con un reactivo de hidruro adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico, para proporcionar el compuesto de fórmula **88**.

El compuesto de fórmula **88** se convierte en un compuesto adecuado para el acoplamiento con un derivado de guanina protegida, por acilación de los grupos alcohol. Los grupos acilo de la fórmula $R^2C(=O)$- en la que R^2 es como se ha descrito anteriormente para el Procedimiento H pueden servir como grupos protectores. Preferentemente, R^2 es metilo, de manera que el grupo acilo es acetilo. A continuación, el grupo éter silílico se escinde utilizando ion fluoruro, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, para dar el compuesto de metileno de fórmula **89**.

El compuesto de fórmula **89** se acopla a un precursor de guanina adecuado, por ejemplo, 2-amino-6-yodopurina, para proporcionar un producto intermedio de nucleósido carbocíclico, el compuesto de metileno de fórmula **90**. En las formas de realización alternativas, se puede utilizar 2-amino-6-cloropurina o 2-amino-6 benciloxipurina como precursor de la guanina. El compuesto de metileno de fórmula **90** se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** mediante procedimientos de hidrólisis adecuados. Por ejemplo, los grupos éster se pueden escindir por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, y el grupo 6-halo se puede hidrolizar por calentamiento en una base acuosa. En las formas de realización del procedimiento en el que se utiliza 2-amino-benciloxipurina como precursor de la guanina, el grupo 6-benciloxi se hidroliza utilizando ácido, por ejemplo, HCl.

Procedimiento K

Purificación con resina

En el presente documento se desvela adicionalmente el uso de un procedimiento de adsorción en resina para el aislamiento y la purificación del compuesto de fórmula **21** o de los productos intermedios a este efecto. Este procedimiento emplea una mezcla bruta que comprende el compuesto **21** o una mezcla que comprende compuesto(s) intermedio(s) de entecavir y otros reactivos, tales como, por ejemplo, una mezcla oxidante que resulta del tratamiento de un producto intermedio para el compuesto **21** con peróxido de hidrógeno en una reacción de desililación oxidativa en presencia de KF y $KHCO_3$. El compuesto **21** es soluble en agua a una concentración de 2,2 mg/ml y más preferentemente por debajo de una concentración de 1,5 mg/ml. El Compuesto **21** y los compuestos relacionados son adsorbidos en la resina específicamente, mientras que las sales inorgánicas pasan a través de ella. A continuación, el lecho de resina se lava con agua para eliminar cualquier sal adicional y el compuesto **21** o un compuesto relacionado con el mismo (por ejemplo, tal como un precursor o producto intermedio) se eluye de la resina a través de lavado con un disolvente orgánico. En una forma de realización, el disolvente orgánico comprende una mezcla de MeOH y agua, preferentemente MeOH al 40%-60%:agua al 40%-60%, más preferentemente MeOH al 45%-55%:agua al 45%-55%, incluso más preferentemente MeOH y agua al 50:50, ya que el MeOH al 50% proporciona una separación óptima del compuesto **21** o de los compuestos relacionados con el mismo que a continuación se concentra y se cristaliza para obtener un compuesto puro. Tal como se utiliza en el presente documento, “puro” se refiere a un compuesto que tiene una pureza igual o superior al 97%, o más preferentemente al 99%. El más preferente es un compuesto en el que todos los picos de impureza son inferiores al 0,1 por ciento de área determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Las resinas adecuadas para su uso en este procedimiento de adsorción son resinas hidrófobas con selectividad por las moléculas no polares. En una forma de realización, la resina está basada en estireno. Más preferentemente, las resinas basadas en estireno se broman para proporcionar una mayor fuerza y resistencia a la abrasión. Los ejemplos de resinas con tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, Sepabeads SP207, Sepabeads SP700, Diaion HP20, Diaion SP70, Diaion SP825, Diaion SP850, Diaion HP2MG metacrilato, AMBERLITE XAD4, AMBERLITE XAD7HP, AMBERLITE XAD16, y AMBERLITE XAD1600. En una forma de realización preferente, se utiliza SP207 como resina, ya que esta resina presenta resistencia a la abrasión, utilización de reciclado a largo plazo y la capacidad de soportar condiciones de disolvente orgánico, temperaturas y pH extremos, que son particularmente útiles en la purificación del compuesto **21** y de los compuestos relacionados con el mismo.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero por supuesto, no se deben interpretar en

modo alguno como limitativos de su ámbito.

Ejemplo 1

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (1α,4α,5α)-7,7-dicloro-4-(dimetilfenilsilil)biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (**63**)

Se cargó un matraz de tres bocas de 3 litros equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición de 500 ml, un termómetro y entrada de argón, con fenildimetilclorosilano (153,6 g, 0,90 moles) y THF anhidro (320 ml). A continuación, se enfrió el matraz a -78ºC. A esta solución en agitación, se añadió ciclopentadienuro sódico (441 ml, 2,04 M en THF, 0,90 moles) durante un período de una hora. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente dos horas y a continuación se dejó calentar a aproximadamente 0ºC durante un período de dos horas. En este momento se supone que la reacción ha terminado. Se interrumpió la reacción añadiendo agua fría (~ 150 ml) y se dejó calentar a ~ 15ºC. Se diluyó la mezcla con hexanos (~ 100 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con hexanos (200 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar el dieno bruto en forma de aceite marrón oscuro (177 g, ~ 98% de rendimiento). El dieno bruto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Se cargó un matraz de tres bocas de 3 litros equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición de 500 ml, un termómetro y entrada de argón, con el dieno de la reacción anterior (176,5 g, 0,88 moles) y hexanos (600 ml). Se enfrió la mezcla a aproximadamente -10ºC y se añadió cloruro de dicloroacetilo (173 ml, 1,80 moles) durante un período de cinco minutos. A esta mezcla agitada se añadió una disolución de Et_3N (251 ml, 1,80 moles) en hexanos (400 ml) durante un período de una hora. Se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente tres horas a 0ºC-4ºC y a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente diez horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción añadiendo agua (400 ml). Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, se transfirió la solución a un embudo de decantación y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con hexanos (300 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (250 ml), bicarbonato sódico (5%, 250 ml) y agua (500 ml). El filtrado combinado se concentró a vacío. El aceite oscuro resultante se secó adicionalmente a alto vacío para dar 307 g del compuesto del título bruto.

Preparación de ácido trans-5-(dimetilfenilsilil)-2-(hidroximetil)-2-ciclopenteno-1-carboxílico (**64**)

Se cargó un matraz de tres bocas de 3 litros equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición de 500 ml, un termómetro y entrada de argón, con el **63** obtenido anteriormente (211 g, 0,68 moles), *terc*-butanol (348 g), agua (710 ml) y Et_3N (343 g, 3,39 moles). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a ~ 10ºC y se añadió carbonato potásico (300 g, 2,17 moles) durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se añadió por partes borohidruro sódico (13,6 g, 0,359 moles). Después de 1 hora se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción. Se inactivó cuidadosamente la mezcla de reacción con agua (800 ml). Se ajustó el pH a 3,0 y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (800 ml). El extracto orgánico se concentró a vacío. El aceite oscuro resultante se secó adicionalmente a alto vacío para dar 185 g de la mezcla racémica del compuesto del título.

Preparación de ácido (1R,5S)-5-(dimetilfenilsilil)-2-(hidroximetil)-2-ciclopenteno-1-carboxílico, sal de (2S,1R)-2-amino-1-(4-nitrofenil)1-3-propanodiol (1:1) (**65A**)

Se cargó en un matraz de tres bocas de 3 litros equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, un termómetro y entrada de argón, **64** (185 g, 0,67 moles), etanol absoluto (925 g) y R,R-(-)-de 2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (102 g, 0,483 moles), y se calentó a 50ºC. La solución se sembró con la sal **65A** y se dejó a 40ºC durante 5 horas. Los cristales resultantes se filtraron en un embudo Buchner y se lavaron con etanol. El sólido se secó para dar el compuesto del título con un rendimiento de ~ 28,3% (94 g) a partir de ciclopentadienuro sódico. El producto tiene una pureza de 98 AP y un ee del 99%.

Preparación de éster metílico del ácido (1R, 5S)-5-(dimetilfenilsilil)-2-(hidroximetil)-2-ciclopenteno-1-carboxílico (**66**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 litros, equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y un termómetro, **65A** (390 g, 0,8 moles) y MeOH (800 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a aproximadamente 0ºC. Se añadió lentamente al matraz de reacción ácido sulfúrico concentrado (123 g, 1,2 moles) con agitación. Después de la adición del ácido, se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente para completar la reacción. Después de terminada la reacción, se concentró a vacío la mezcla de reacción para eliminar aproximadamente 500 ml de MeOH. El resto se diluyó con EtOAc (600 ml) y agua (1.000 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (600 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con bicarbonato sódico saturado (500 ml), agua (500 ml), salmuera (500 ml) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título bruto (224 g) como un aceite marrón.

Preparación de [1R-(1α,2α,3β,5α)]-3-(dimetilfenilsilil)-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-2-dimetanol (**72**)

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y un termómetro, tamices moleculares activados (224 g) y DCM (1.000 ml) en una atmósfera de argón. Se enfrió la solución a aproximadamente -30ºC. Se añadió a la solución DIPT (18 g, 0,08 moles) y se agitó la mezcla a -30ºC durante aproximadamente 20 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción isopropóxido de titanio (IV) (18,2 ml, 0,064 moles). Se agitó la mezcla de reacción a -30ºC durante aproximadamente 20 minutos.

Se cargó a la mezcla de reacción el compuesto **66** (224 g, 0,8 moles) en DCM (500 ml) mediante una jeringa a -30ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -30ºC durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción TBHP (308 ml, 5 M/decano, 1,6 moles) utilizando un embudo de adición, manteniendo la temperatura de reacción entre -20ºC y -30ºC. Después de terminar la adición de TBHP, se agitó la mezcla de reacción entre -20ºC y -30ºC durante aproximadamente 2 horas. Después de terminada la reacción, se inactivó el exceso de peróxido añadiendo bisulfito sódico acuoso (250 g de bisulfito sódico en 500 ml de agua). Después de la adición de bisulfito sódico, se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite Hyflo®). El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se separó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico (1.000 ml) y a continuación agua (500 ml). La capa orgánica se concentró a vacío para dar el epóxido bruto (276 g) como un aceite.

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico y un termómetro, el epóxido obtenido anteriormente (276 g, 0,8 moles) e IPA (800 ml) en una atmósfera de argón. Se enfrió la solución resultante a aproximadamente 0ºC en un baño de hielo y se le añadió borohidruro sódico sólido (68 g, 1,6 moles) por partes. Después de terminar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas para completar la reacción. Después de terminada la reacción, se inactivó el exceso de borohidruro añadiendo la mezcla de reacción a una solución de cloruro de amonio saturado (2.000 ml). Después de inactivado completamente el borohidruro, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (1.200 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (500 ml), salmuera (500 ml), y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (251 g) como un aceite amarillo claro.

Preparación de [1S-(1α,2β,3α,4β)1-1-[2-amino-6-(fenilmetoxi)-9H-purin-9-il]-4-(dimetilfenilsilil)-2-hidroxi-2,3-ciclopentanodimetanol (**73**, X = BnO)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico y un termómetro, 2-amino-6-benciloxipurina (193 g, 0,8 moles), hidróxido de litio monohidratado (33,6 g, 0,64 moles) y **72** (251 g, 0,8 moles) en DMF (800 ml). Se calentó la mezcla a 80ºC y se agitó durante aproximadamente 20 horas. Después de terminada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3.000 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (1.500 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido cítrico (1.000 ml), salmuera (1.000 ml) y se concentró a vacío para proporcionar triol bruto (330 g) como un aceite marrón espeso. El producto se cristalizó en EtOAc-hexanos para dar el compuesto del título (225 g) como un material cristalino sólido.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-9-[4-(dimetilfenilsilil)-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (**71**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2,0 litros, secado en horno y equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de temperatura, y entrada de argón, con **73** (77,5 g, 0,1493 moles), p-toluenosulfonato de piridinio (1,875 g, 0,007465 moles), y DCM (371 ml) en una atmósfera de argón. Se agitó la suspensión resultante y se enfrió a 0ºC. Se añadió lentamente acetato de dietoximetilo (122 ml, 0,7465 moles) durante un período de aproximadamente 15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de una hora. Después del consumo completo del material de partida, se añadió lentamente la mezcla de reacción de color marrón resultante a una solución saturada de bicarbonato sódico en agitación (775 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (1.000 ml). La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar una mezcla de dioxolanos como un aceite marrón viscoso (~ 125 g) que se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 litros. El matraz se cargó adicionalmente con anhídrido acético (279 ml, 2,96 moles) y se calentó a aproximadamente 120ºC durante 30 horas. Después del consumo completo del material de partida, se enfrió la mezcla de reacción ~ 65ºC, y se añadió MeOH (745 ml). Se agitó la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a 65ºC durante 40 minutos. Se añadió agua (de 5 a10 ml) a la mezcla de reacción, y se enfrió la mezcla de reacción a aproximadamente 45ºC. Se añadió HCl concentrado (220 ml) y se volvió a calentar la mezcla a 65ºC durante 4 horas. Se enfrió la mezcla a ~ 20ºC, y se extrajo con una mezcla (1.500 ml) de hexano-metil *terc*-butil éter (9:1). El extracto orgánico se concentró a vacío. El resto se transfirió a un matraz de 3 bocas, de 3 litros, y se calentó a 55ºC y a esta temperatura, se añadió NaOH 10 N (413 ml) para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 12,8. Se calentó la mezcla de reacción a 75ºC y se agitó a esa temperatura durante ~ 4 horas. Se añadió lentamente HCl concentrado (30 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 7 y se dejó enfriar la mezcla de reacción a 20ºC durante un período de 4 horas. Se filtró la suspensión y se lavó la torta con una mezcla de MeOH frío-agua (3:07) (200 ml), seguido de agua (800 ml), y metil *terc*-butil éter (150 ml). El producto bruto de color marrón claro se secó para proporcionar el compuesto del título (37,7 g, 64%).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentilo]-6H-purin-6-

ona (**21**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 litros, secado en horno y equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de temperatura y entrada de argón, con el compuesto **71** (34,1 g, 86,2 moles), ácido acético (40,4 ml, 8 equivalentes) y complejo de ácido acético-trifluoruro de boro (38 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 95ºC, se agitó durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH (200 ml) y se inactivó con KOH acuoso (10 N, ~ 220 ml) para ajustar el pH a aproximadamente 9,5. Se añadió a la solución bicarbonato potásico (17,9 g) seguido de peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso, 39 g). La solución resultante se calentó a 70ºC y se agitó durante 10 horas. Se enfrió la reacción a 5ºC-10ºC. Se añadió bisulfito sódico (16,2 g) por partes durante 30 minutos. Se concentró a vacío la mezcla de reacción para eliminar la mayor parte del MeOH. El semisólido resultante de color amarillo se enfrió a -5ºC y se añadió HCl concentrado (~ 55 ml) para ajustar el pH a 0,15. La solución resultante se extrajo con EtOAc (500 ml) y se añadió KOH acuoso (10 N, ~ 48 ml) para ajustar el pH a ~ 11. Se agitó la solución durante 1 hora y a continuación se ajustó el pH a ~ 7 con HCl (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y a ~ 5ºC durante 3 horas. Se recogió el sólido por filtración y se secó a alto vacío durante 16 horas. El sólido se volvió a disolver en agua (600 ml) a 90ºC. La solución transparente se enfrió a ~ 60ºC-55ºC y se sembró con **21**. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido cristalino blanco resultante se recogió por filtración y se secó a vacío a 50ºC durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título (12,9 g).

Ejemplo 2

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (1R,5S)-5-(dimetilfenilsilil)-2-[(1-metoxi-1-metiletoxi)metil]-2-ciclopenteno-1-metanol (**75**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico y un termómetro, **66** (29,6 g, 0,1 moles, obtenido como se describe en el Ejemplo 1) y tolueno (50 ml) en una atmósfera de argón. Se enfrió la solución resultante a ~ 0ºC en un baño de hielo y se añadió 2-metoxipropeno (95 ml, 1,0 moles). Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,5 g, 0,002 moles) a 0ºC y se agitó la mezcla resultante a 0ºC durante 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de terminada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a -78ºC. Se añadió trietilamina (27 ml, 0,2 moles) para mantener la mezcla de reacción en un ambiente básico. Se añadió LAH (1 M en THF, 0,1 mol) a -78ºC. Se retiró el baño de enfriamiento después de 30 minutos y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0ºC y se añadió NaOH 2 N (20 ml). Después de esta adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y se filtró. Se lavó el lecho con DCM (400 ml). El filtrado orgánico se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (35 g) como un aceite amarillo claro.

Preparación de (4S,5R)-4-(dimetilfenilsilil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-metanol (**76**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico y un termómetro, **75** (35 g, 0,1 moles) y THF (60 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió a la solución NaH (6 g, 60%, suspensión de aceite mineral, 0,15 moles). Se calentó la mezcla a 60ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron a la suspensión bromuro de bencilo (23,8 ml, 0,2 moles) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g, 0,03 moles). Se calentó la mezcla de reacción a 70ºC durante 6 horas y a continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió 1,9-diazabiciclo[5.4.0]undecen-7-eno (45 ml, 0,2 moles) y se calentó a 50ºC durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1 N a pH ~ 1 y se extrajo con una mezcla de EtOAc-hexano (250 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (500 ml), salmuera (100 ml) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (42 g) como un aceite marrón.

Preparación de [1R-(1α,2α,3β,5α)]-3-(dimetilfenilsilil)-2-((fenilmetoxi)metil]-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-metanol (**77**)

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 1 litro, secado en horno, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y entrada de argón, tamices moleculares activados (35 g) y DCM (160 ml) en una atmósfera de argón. Se enfrió la solución a aproximadamente -30ºC. Se añadió a la mezcla de reacción DIPT (2,34 g, 0,01 moles) seguido de isopropóxido de titanio (IV) (2,36 ml, 0,008 moles). Se agitó la mezcla de reacción a -30ºC durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción **76** bruto (42 g, ~ 0,1 moles) en DCM (40 ml) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción TBHP (40 ml, 0,2 moles) a -30ºC. Después de terminar la adición de TBHP, se agitó la mezcla de reacción a -30ºC durante aproximadamente 5 horas para completar la reacción. Se inactivó el exceso de peróxido con bisulfito sódico acuoso (20 g). Se filtró la mezcla a través de un embudo Buchner con un lecho de tierra de diatomeas (Hyflo Celite®). Se lavó el filtrado con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (60 g, > 100% de balance de materiales) como un aceite.

Preparación de (1R-(1α,2α,3β,5α)]-5-(2-amino-6-(fenilmetoxi)-9H-purin-9-il]-3-(dimetilfenilsilil)-1-hidroxi-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanometanol (**78A**, X = BnO)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico y un termómetro, 2-amino-6-benciloxipurina (24 g, 0,1 moles), hidruro de litio (0,48 g, 0,06 moles) y DMF (40 ml). Se calentó la mezcla a 60ºC durante aproximadamente 1 hora en una atmósfera de argón. Se añadió **77** (60 g, 0,1 moles) en 20 ml de DMF. La temperatura de reacción se calentó a 105ºC durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (600 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (300 ml), ácido cítrico 1 M (150 ml), y una solución de $NaHCO_3$ (100 ml). La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto del título (60 g) como un aceite. Se cristalizó en EtOAc y hexano para dar 23 g del compuesto del título como un sólido cristalino.

Preparación de [1S-(1α,3α,5(β)]-2-amino-9-[4-(dimetilfenilsilil)-2-metilen-3-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentil]_1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (**79**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 100 ml, secado en horno y equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda de temperatura, y entrada de argón, con **78A** (12,2 g, 0,02 moles), p-toluenosulfonato de piridinio (0,25 g, 0,001 moles) y DCM (20 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente y se añadió DEMA (16 ml, 0,1 moles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción resultante se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (2 x 50 ml) y se concentró a vacío para proporcionar la mezcla de dioxolanos como un aceite viscoso que se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, un condensador, una sonda de temperatura, y un baño de aceite. Se añadió a este matraz anhídrido acético (20 ml, 0,2 moles) y se calentó la mezcla resultante a 120ºC durante 15 horas. Después del consumo completo del material de partida, se enfrió la mezcla de reacción -60ºC y se añadió MeOH (50 ml). Se añadió a la mezcla de reacción una solución de HCl (50 ml, 6 N) y se elevó la temperatura a 70ºC y se agitó durante un total de 6 horas. Durante este período, se añadió una solución de MeOH/agua al 50% (50 ml). Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el exceso de MeOH (150 ml de MeOH) en un evaporador rotatorio. Se calentó la mezcla resultante a ~ 50ºC-55ºC. Se añadió NaOH (10 N) para ajustar el pH de la solución a ~ 6,5. Se agitó la suspensión resultante a ~ 50ºC durante 1 hora, y a continuación se enfrió a 28ºC durante un período de 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó con MeOH/agua 1:2 (80 ml), agua (100 ml), y se secó para proporcionar el compuesto del título (7,65 g).

Conversión alternativa de **78A** en **79**

Se disolvió **78A** (5 kg) en tolueno (17 l) y se trató con p-toluenosulfonato de piridinio (110 g, 0,05 moles) y DEMA (5,33 kg, 4 moles) a temperatura ambiente, lo que proporcionó una mezcla diastereomérica de ortoésteres. Se interrumpió la reacción con NaOH acuoso manteniendo el pH por encima de 7,5. Se añadió metil *terc*-butil éter (70 l) y se separaron las capas. Se secó la capa rica en producto orgánico por destilación azeotrópica hasta un contenido de humedad inferior al 0,1%. A la mezcla de reacción en tolueno, se añadieron hidroxitolueno butilado (10 kg) y ácido acético glacial (0,99 kg, 2 equivalentes) y anhídrido acético (10,9 kg, 13,2 equivalentes), y se calentó la mezcla entre 120ºC y 125ºC durante varias horas.

Al final de la reacción de olefinación, se añadió la mezcla de reacción a MeOH (80 l) y HCl acuoso (6 N, 21,6 l) manteniendo la temperatura inferior a 35ºC. Se calentó la mezcla de reacción entre 60ºC y 65ºC para efectuar la desacetilación. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lavó con heptano (2 x 35 l) para eliminar el hidroxitolueno butilado. Se separaron las capas y la capa metanólica acuosa rica en producto se calentó entre 55ºC y 65ºC. Se añadió agua (14,2 l), seguido de enfriamiento a temperatura ambiente durante 2 a 5 horas para efectuar la cristalización de la sal de hidrocloruro de **79**. La suspensión de cristales se filtró y se lavó con agua (2 x 20,2 l) y heptano (2 x 30 l). Se secó la torta de filtración entre 60ºC y 65ºC hasta un contenido de humedad inferior al 3,5% (3,64 kg, 85,6% de rendimiento).

Se suspendió La sal de hidrocloruro anterior de **79** (1,26 kg) en MeOH (13 l) y se calentó entre 55ºC y 65ºC para conseguir la disolución completa. Se ajustó el pH aparente de la solución entre 5,4 y 6,4 con NaOH 1 N (aproximadamente 1,5 l) manteniendo la temperatura entre 50ºC y 65ºC. La suspensión libre de base se mantuvo entre 50ºC y 65ºC durante otros 60 a 90 minutos y a continuación se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 90 a 120 minutos. Se añadió más agua (aproximadamente 1,5 l) durante 45 a 60 minutos, y se reajustó el pH entre 5,5 y 6,4 con NaOH o HCl 1 N. La suspensión de cristales se filtró y se lavó con MeOH:agua 1:1 (2,6 l), seguido de agua (2,8 l) y finalmente heptano (4 l). La torta se secó en una estufa de vacío a 60ºC-65ºC hasta un contenido de humedad de inferior al 1% (1,03 kg, 85%).

La base libre se puede volver a precipitar del tolueno/heptano para proporcionar **79** altamente purificado con un rendimiento del 90%-93%, un AP del 99%, 99,0 + % de potencia.

Conversión alternativa de **78A** en sal de metanosulfonato de **79**

Se agitó, en atmósfera de nitrógeno, una solución de **78A** (50,0 g, 82,06 mmol), ortoformiato de triisopropilo (46,85 g, 246,2 mmol) y TFA (7,02 g, 61,57 mmol) en tolueno (300 ml) durante una hora a temperatura ambiente. A esta solución se añadió hidroxitolueno butilado (50 g), anhídrido acético (100 ml) y ácido acético glacial (4,93 g,

82,10 mmol) y se calentó la solución a 120ºC. Después de mantener la solución de reacción a 120ºC durante 12,5 horas, se enfrió la solución oscura a temperatura ambiente y se añadió a una solución fría (4ºC) de ácido metanosulfónico (63,40 g, 659,70 mmol) en agua (300 ml) a una velocidad para mantener la temperatura a 5ºC-10ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 5ºC-10ºC y se añadió MeOH (600 ml) a una velocidad para mantener la temperatura a 5ºC-10ºC. Después de la agitación a 5ºC-10ºC durante 15 minutos, se calentó la mezcla de reacción a 65ºC y se mantuvo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó la mezcla de reacción bruta con heptano (300 ml) y se separaron las capas. Se añadió MeOH adicional (200 ml) a la capa acuosa rica en producto, y se extrajo de nuevo con heptano (300 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 65ºC y se añadió agua (500 ml) a fin de mantener la temperatura a 65ºC-55ºC para iniciar la cristalización de la sal de metanosulfonato. Se enfrió la solución de reacción a 10ºC y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (200 ml), y se secaron a 50ºC a vacío para proporcionar 39,5 g de la sal de metanosulfonato de **79** con un AP de 99,6 y una pureza del 86,4%.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)1-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un baño de aceite, y una sonda de temperatura, **79** (7,2 g, 4,7 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (12,3 ml, 88,2 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a ~ 70ºC durante 3,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con MeOH (80 ml)/H_2O (4 ml). Se neutralizó la mezcla con KOH (10 N, ~ 40 ml) a pH ~ 9,6. Se añadió a la solución bicarbonato potásico (4,45 g, 44,1 mmoles) y se calentó la suspensión resultante a ~ 60ºC. Se añadió peróxido de hidrógeno (30% en peso en agua, 7,49 g, 73 mmoles), y a continuación se calentó la mezcla de reacción a 65ºC durante 11 horas. Se enfrió la mezcla resultante a 0ºC y se añadió bisulfito sódico (4,42 g). Se eliminó el MeOH de la mezcla de reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con HCl a pH ~ 0,5. La mezcla se lavó con metil *terc*-butil éter (100 ml) y se neutralizó con NaOH (10 N) a pH ~ 6,7. Se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas para cristalizar el producto. El sólido cristalino blanco se recogió por filtración para proporcionar 2,05 g del compuesto del título.

Conversión alternativa de **79** en **21** con sal metanosulfónica

Se enfrió una solución de **79** (30 g, 61,77 mmol) en cloruro de metileno (90 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (90 ml). La solución oscura resultante se agitó a 18ºC-25ºC hasta que la reacción se consideró terminada mediante un análisis de HPLC. A continuación, se inactivó la mezcla de reacción en una mezcla de KOH acuoso al 45% (155 ml) y MeOH (1,8 l) entre 10ºC y 15ºC. La sal de metanosulfonato potásico resultante que se formó se separó por filtración. Se concentró el filtrado, se ajustó el pH entre 7,5 y 8,8 con ácido acético glacial (17 ml) y a continuación se trató con $KHCO_3$ acuoso (18,6 g en 82 ml de agua, 3 equivalentes), KF acuoso (9,1 g en 25 ml de agua, 2,5 equivalentes), y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (19,8 ml, 3,1 equivalentes). A continuación, se mantuvo la mezcla de reacción a 60ºC-70ºC hasta que se completó la formación de **21** según se determinó mediante análisis de HPLC.

Conversión alternativa de **79** en **21** a través de los compuestos **110** y **114**

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-(dimetilhidroxilsilil)-2-metilen-3-[(fenilmetoximetil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona (**110**)

Se cargó una solución acuosa de KOH (45% en peso, 5,1 ml) a una solución del compuesto **79** (4,85 g, 10 mmol) en NMP (49 ml). Se calentó la mezcla a 50ºC durante 12 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se cargó agua (75 ml) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 35ºC. Se enfrió la mezcla de reacción a 5ºC-10ºC, se neutralizó con HCl acuoso (6 N, ~ 10 ml) hasta pH ~ 7, y a continuación se agitó a 0ºC-5ºC durante 0,5 horas. Se recogió el sólido por filtración y se lavó la torta húmeda con agua (3 x 50 ml). El sólido se secó a vacío a (50ºC) durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título **110** (3,66 g con un rendimiento del 87%).

Preparación de [1S-(1α,3α,4 (β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-2-metilen-3-[(fenilmetoximetil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona (**114**)

Se añadió una solución de KF (0,14 g, 0,23 mmol) en MeOH (1,4 ml) a una suspensión del compuesto **110** (1,0 g, 2,3 mmol) en MeOH (8,4 ml) a temperatura ambiente. Se cargó bicarbonato potásico (0,47 g, 2,3 mmol) a la suspensión resultante. Se agitó la mezcla a 45ºC durante 0,5 horas para formar una solución transparente y se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso, 1,6 ml). Se calentó la reacción a 45ºC durante 3 horas, a continuación se enfrió a 0ºC-5ºC. Se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico (10% en peso, 5,0 ml) por partes en 0,5 horas. Se acidificó la mezcla lentamente con HCl acuoso (6 N, ~ 8 ml) a pH= 0,45. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se neutralizó con NaOH acuoso (4 N, ~ 10 ml) a pH ~ 8. Se agitó la mezcla a 0ºC-5ºC durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío a 40ºC durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título **114** (0,66 g con un rendimiento del 77%).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

A una solución de **114** (2,0 g, 5,44 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), enfriada a -20ºC, se le añadió una solución de cloruro de metileno de tricloruro de boro (1 M, solución, 22 ml., 22 mmoles, 4,04 equivalentes) durante un periodo de ~ 30 minutos. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre -19ºC y -23ºC. Después de agitar durante 3 horas a -20ºC, se añadió metanol (14 ml) para interrumpir la reacción. Se agitó la mezcla de reacción hasta que la HPLC no mostró éster de borano (~ 4 horas). Se añadió MTBE (30 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró, se lavó con MTBE (~ 5 ml), y se secó a vacío a temperatura ambiente para obtener 1,66 g de la sal de hidrocloruro de **21**. La sal de HCl (0,72 g, 2,29 mmoles) se tomó en 13 ~ ml de agua y se calentó a ~ 40ºC. Se ajustó el pH a ~ 7 con NaOH 2 N. La suspensión fina obtenida se calentó a 80ºC-85ºC y se trató con carbón activado (0,12 g). Después de 30 minutos a reflujo, se filtró la mezcla caliente sobre un pequeño lecho de Hyflo. Se enfrió el filtrado a temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó adicionalmente a 0ºC durante 2 horas. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron a vacío para obtener el compuesto de fórmula **21** (0,32 g, rendimiento global del 44% a partir de **114**)

Aislamiento y purificación del compuesto **21** (Ejemplo de referencia)

El aislamiento de **21** se consiguió mediante un procedimiento de adsorción en resina en el que la mezcla de oxidación se diluyó aproximadamente 20 veces con agua (aproximadamente 1 mg de **21** por mililitro de flujo diluido) y se cargó sobre resina SP207 (1 kg). El lecho de resina se lavó primero con agua para eliminar la sal, y el compuesto **21** se eluyó de la resina utilizando solución de MeOH:agua 50:50 (aproximadamente 20 l). El eluyente, después de un filtro de pulido, se concentró por destilación a vacío a una temperatura inferior o igual a 55ºC hasta un volumen de lote de aproximadamente 25 ml/g de **21**. Se calentó la suspensión resultante a 90ºC para formar una solución transparente. A continuación, se llevó lentamente la solución transparente a la temperatura ambiente para cristalizar **21**. Después de agitar la suspensión durante varias horas a temperatura ambiente, se filtró **21** 1 y se secó a vacío a temperatura ambiente hasta que el contenido de humedad del producto se encontró entre el 6% y el 7% en peso. Este procedimiento dio **21** con un rendimiento promedio del 75% a partir del compuesto **79** y un % de área de HPLC superior a 99,9.

Ejemplo 3

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6h-purin-6-ona (**21**)

Preparación de éster metílico del ácido [3aS-(3aα, 5α, 6β, 6aα)]-5-(dimetilfenilsilil) hexahidro-6a-(hidroximetil)-2-oxo-2H-ciclopentoxazol-6-carboxílico (**67**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con un agitador magnético y un termómetro, carbamato de metilo (4,5 g, 60 mmol) y MeOH (40 ml) en una atmósfera de argón. Se enfrió la solución resultante a ~ 0ºC en un baño de hielo. Se añadió hipoclorito de *terc*-butilo (6,52 g, 60 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0ºC durante 15 minutos. Se añadió a esta solución una solución metanólica de hidróxido sódico (2,44 g de hidróxido sódico (60 mmol en 40 ml de MeOH) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla directamente a vacío para dar un reactivo pulverulento blanco. A este reactivo se añadieron isopropanol (53 ml), y agua (26 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que la mezcla se convirtió en una solución transparente. Esta mezcla se enfrió a ~ 0ºC y a continuación se añadió **66** (5,8 g, 20 mmol, obtenido como se describe en el Ejemplo 1). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y a continuación se añadió hidrato de osmiato potásico (280 mg). Se agitó la mezcla a 0ºC durante 1,5 horas, seguido de 12 horas a temperatura ambiente para completar la reacción. Se interrumpió la reacción añadiendo tiosulfato sódico (4 g) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), y el filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,9 g con un rendimiento del 85%).

Preparación de éster metílico del ácido [3aS-(3aα, 5α, 6β, 6aα)]-5-dimetilfenilsilil)hexahidro-6a-(yodometil)-2-oxo-2H-ciclopentoxazol-6-carboxílico (**68**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador magnético y un termómetro, **67** (33,75 g, 96,7 mmol), DCM (100 ml) seguido de piridina (9,4 ml, 116 mmol) en una atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla resultante a 0ºC. A esta mezcla en agitación, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (19,5 ml, 116 mmol) durante un período de 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5ºC. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas para completar la reacción. La mezcla se lavó con HCl (1 N, 2 x 50 ml), agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a vacío para proporcionar el triflato que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El triflato anterior se tomó en un matraz de fondo redondo de 500 ml que se cargó con acetona (100 ml) y a continuación se enfrió a 0ºC. A esta solución, se añadió yoduro de litio (25 g, 193 mmol) por partes durante un período de 30 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas para completar la reacción. Se concentró la mezcla directamente a vacío para eliminar la acetona. Se disolvió el resto resultante en DCM (100 ml).

Se lavó la solución con solución acuosa de tiosulfato sódico (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml), y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del título (51,5 g) como un aceite.

Preparación de hidrocloruro de [1R-(1α, 3α, 5β)]-3-amino-3-(dimetilfenilsilil)-2-metilen-1-ciclopentanometanol (2:1) (**69**)

En un matraz de fondo redondo se mezcló **68** bruto (10,9 g, 20,5 mmol), sólido de cinc (2,68 g, 2 equivalentes, 41 mmol) en ácido acético (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla bruta se mezcló con metil *terc*-butil éter (30 ml) y se filtró y se lavó la torta con metil *terc*-butil éter (70 ml) a temperatura ambiente. El filtrado combinado se neutralizó a pH 7 con solución de NaOH (1 N). Se lavó la capa orgánica con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite bruto amarillo claro. Este aceite bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El aceite bruto se disolvió en tolueno (20 ml) y se enfrió a -65ºC. Se añadió a la solución hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al®, 65% en peso en tolueno, d = 1,036, 12,3 ml) durante ~ 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20ºC y se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se interrumpió la reacción con NaOH (1 N, 20 ml) a 0ºC y se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se aclaró la torta con metil *terc*-butil éter (100 ml). El filtrado se secó ($MgSO_4$) y se añadió una solución de HCl en éter (1 N, 22 ml) a temperatura ambiente para que precipitara de la sal de HCl. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la sal de HCl se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar **69** (sal de HCl, 4,4 g, 72% en 3 etapas) como un sólido de color beige.

Preparación de 1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-6-([4-(dimetilfenilsilil)-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil)amino]-5-nitro-4 (3H)-pirimidinona (**70**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador, una sonda de temperatura y un condensador de reflujo, con la amina **69** (1,49 g, 5 mmol), 2,4-diamino-5-nitropirimidin-6-ona (1,56 g, 5,35 mmol) y n-butanol (20 ml). La suspensión fina resultante se sometió a calentamiento a 40ºC-45ºC durante 15 minutos. Se añadió lentamente trietilamina (0,71 ml, 5,1 mmol) durante un período de 2 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente 70ºC durante 1 hora. Los datos de la HPLC mostraron que la reacción estaba casi terminada. En este momento, se dio a la mezcla de reacción cinco lavados de 25 ml de agua a 70ºC. El último lavado fue casi incoloro. El producto bruto, **70**, en n-butanol se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-9-[4-(dimetilfenilsilil)-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (**71**)

Se cargó $Na_2S_2O_4$ sólido (2 g, 12 mmol) en el matraz que contenía **70** bruto y se calentó la suspensión resultante a ~ 60ºC, durante 20 minutos. Se añadió lentamente ácido fórmico (9,5 ml, 250 mmol) durante un período de 10 minutos a 65ºC. Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y se calentó a ~ 70ºC durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a 25ºC y se neutralizó con solución de NaOH 6 N para lograr un pH= 7,04. Se separó la capa acuosa y se extrajo con n-BuOH (5 ml). Se filtró la capa orgánica combinada a través de un lecho de tierra de diatomeas y se transfirió a un matraz de reacción de 3 bocas, de 50 ml, de equipado con un agitador superior, una sonda de temperatura y un cabezal de destilación. La solución resultante se destiló a vacío para eliminar el agua y el exceso de n-butanol para proporcionar el producto intermedio de pirimidina

Se calentó a 40ºC-50ºC la suspensión resultante que contenía el producto intermedio y se añadió ortoformiato de trietilo (8 ml, 48 mmol) durante 3 minutos, seguido de HCl concentrado (0,2 ml) durante 1 minuto. Se calentó la mezcla de reacción a ~ 85ºC durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción a un pH de ~ 7,2 con solución acuosa de NaOH. El producto bruto resultante sobre una columna de intercambio de iones para dar el producto **71** (1,25 g) con un rendimiento del ~ 65%.

A continuación, el compuesto de fórmula **70** se podría convertir en el compuesto de fórmula **21** como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (4S, 5R)-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-metanol (**16**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un baño de enfriamiento se disolvió éster metílico del ácido (4S, 5R)-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico **7** (3,62 g, 10,2 mmol) en DCM (40 ml). Se enfrió la solución a -78ºC y se añadió a la solución hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 22,4 ml, 22,4 mmol) durante un período de 10 minutos. Después de agitar a -78ºC durante 1 hora, se inactivó la mezcla de reacción con una solución saturada de tartrato sódico potásico (sal de Rochelle, 50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la capa orgánica con acetato de

etilo, se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío para proporcionar el alcohol alílico bruto en forma de aceite incoloro (3,06 g, 90%). Después de reposar a temperatura ambiente, el compuesto del título cristalizó como un sólido blanco.

Preparación de [1R-(1α, 2α, 3β, 5α)] -3-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-metanol (**17**)

A un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un baño de enfriamiento, se le añadió tartrato de (-)-(D)-dietilo (188 mg, 0,91 mmol) y tamices moleculares 4A (secados a la llama, 1,45 g) en DCM (10 ml). Se enfrió la suspensión de reacción a -25ºC y se añadió a la suspensión isopropóxido de titanio (IV) (0,20 ml, 0,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -25ºC durante 1 hora y a continuación se añadió hidroperóxido de *terc*-butilo (3 M en octano, 1,52 ml, 4,5 mmol). Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 1,5 horas a -25ºC, se añadió a la solución **16** (0,73 g, 2,28 mmol en 4 ml de DCM), durante un período de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -25ºC durante 3 a 4 horas y se inactivó con hidróxido sódico (5 N, 2 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). Se lavó el lecho con DCM (2 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite incoloro (0,76 g, ~ 100%). La cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 a 1:1 de hexano/acetato de etilo) dio 0,55 g del compuesto del título (73%) como un sólido amarillo claro (p.f. 60ºC-62ºC).

Preparación de [1S-(1α, 2β, 3α, 5β)]-5-[2-amino-6-(fenilmetoxi)-9H-purin-9-il]-1-hidroxi-3-(fenilmetoxi)-2-(fenilmetoxi)metil]ciclopentanometanol (**18**, X = BnO)

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un condensador de reflujo, 2-amino-6-O-benciloxipurina (1,66 g, 6,87 mmol) con dimetilformamida (20 ml). Se añadió a la suspensión hidruro de litio (32,7 mg, 4,13 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se añadió a la solución una solución de **17** (2,13 g en 2 ml de dimetilformamida, 6,25 mmol). Se calentó la solución a 120ºC-130ºC durante 1 hora. Se trató la solución resultante mediante inactivación con hidróxido sódico (1 N, 20 ml), y extracción con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar un sólido marrón claro. Se disolvió este sólido en acetato de etilo/DCM y se pasó a través de un lecho de gel de sílice ultrarrápido (eluido con acetato de etilo) para proporcionar 3,1 g del compuesto del título (85%) como un sólido amarillo claro. La recristalización (acetato de etilo/hexanos) dio 2,81 g del compuesto del título con un rendimiento de ~ 78% como un sólido blanquecino.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[2-metilen-4-(fenilmetoxi)-3-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona (**20**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 litro, equipado con entrada de argón, y un agitador magnético, con **18** (2,6 g, 4,4 mmol), ortoformiato de trimetilo (2,38 ml, 21,8 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,56 g, 2,22 mmol), y DCM (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se inactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato sódico (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio de ortoformiato. Se disolvió el producto bruto con ácido acético/anhídrido acético (1,5 ml/30 ml) en un matraz de fondo redondo. Se calentó a reflujo la solución durante aproximadamente 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el ácido acético/anhídrido acético por destilación a vacío para proporcionar una mezcla de producto intermedio (2,34 g). La mezcla de producto intermedio anterior (2,2 g, 3,7 mmol) se disolvió en acetonitrilo (60 ml) y HCl 2 N (30 ml), y a continuación se calentó a reflujo para completar la reacción. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se neutralizó añadiendo trietilamina. Se concentró la mezcla directamente a vacío para eliminar la mayor parte del acetonitrilo. Se añadió etanol al resto sólido resultante y se agitó la suspensión durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con etanol, y se secó a alto vacío para proporcionar 1,57 g del compuesto del título con un rendimiento del 93%.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y entrada-salida de nitrógeno, se mezcló **20** (2,7 g, 5,9 mmol) con CH_2Cl_2 (10 ml). Se enfrió la mezcla a -78ºC y se añadió a la suspensión de reacción BCl_3 (1 M, 35,4 ml, 35,4 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no fuera superior a -65ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 0,5 horas y a continuación se calentó hasta -20ºC. Después de agitar a -20ºC durante 1 hora, se volvió a enfriar la mezcla de reacción a -78ºC y se añadió a la mezcla de reacción MeOH (30 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Se concentró a vacío la mezcla de reacción para eliminar el MeOH para proporcionar un aceite amarillo claro. Se volvió a disolver este aceite en MeOH (30 ml). Se añadió a la solución carbón decolorante (2,7 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se filtró la suspensión a través de tierra de diatomeas y se aclaró la torta con MeOH (10 ml). Se concentró a vacío el filtrado combinado para proporcionar un aceite transparente. Este aceite se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se neutralizó la capa acuosa añadiendo NaOH para lograr un pH ~ 7,2. El sólido de la suspensión se

recogió por filtración y se recristalizó con agua (30 ml) para proporcionar 1,36 g de **21**.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación del compuesto éster de (1α, 2β, 3α)-2-[(fenilmetoxi)metil]-4-ciclopenteno-1,3-diol-diacetato (**2**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió **1** (2,2 g, 10 mmol) en anhídrido acético (4 ml) y piridina (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se eliminó el exceso de anhídrido acético y piridina por destilación a vacío, se sometió a cromatografía el aceite bruto (sílice, de hexano/EtOAc 2:1) para proporcionar 2,8 g (92%) de **2** como un aceite amarillo claro.

Preparación de éster de (+)-(1α, 2β, 3α)-2-[(fenilmetoxi)metil]-4-ciclopenteno-1,3-diol monoacetato (**3**) (sin inmovilización de la enzima)

Se llevó a cabo la hidrólisis asimétrica enantioselctiva del diacetato **2** utilizando la enzima Pancreatina o Lipasa PS-30 de *Pseudomonas cepacia*. La mezcla de reacción contenía 25 mM de tampón de fosfato potásico (36 ml, pH 7,0), tolueno (4 ml) y el diacetato **2** (2 mg/ml) y Lipasa PS-30 o Pancreatina (50 mg/ml). Se llevó a cabo la reacción a 25ºC, manteniendo el pH a 7,0 mediante adición de NaOH 1 N según fuera necesario. El desarrollo de la reacción se supervisó mediante cromatografía líquida de alta presión. Se interrumpió la reacción cuando la concentración del sustrato restante **2** disminuyó por debajo de 0,05 mg/ml. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el (+)-monoacetato **3**. Después de un tiempo de reacción de 16 horas, se obtuvo un rendimiento de la reacción de 80 M% y un ee del 98% utilizando Lipasa PS-30. Se obtuvo un rendimiento de la reacción del 75% y un ee del 98,5% utilizando Pancreatina.

Preparación de éster de (+)-(1α, 2β, 3α)-2-[(fenilmetoxi)metil]-4-ciclopenteno-1,3-diol monoacetato (**3**) (utilizando Lipasa PS-30 inmovilizada)

Se llevó a cabo la hidrólisis asimétrica enantioselectiva del diacetato **2** utilizando Lipasa PS-30 inmovilizada. Se inmovilizó Lipasa PS-30 bruta de *Pseudomonas cepacia* en polipropileno (Accurel Systems International Corp.) y se utilizó la enzima inmovilizada. La reacción contenía 25 mM de tampón de fosfato potásico (1,8 L, pH 7,0), tolueno (200 ml), diacetato **2** (52 g), y Lipasa PS-30 inmovilizada (180 g). Después de un tiempo de reacción de 18 horas, se obtuvieron una reacción del 80 M% (32,5 g) y un ee del 98% para el (+)-monoacetato **3**. Al final de la reacción, se filtró la enzima inmovilizada y se extrajo el sobrenadante transparente obtenido con dos volúmenes de acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica separada a presión reducida para obtener el producto **3** deseado.

Preparación de [1S-(1α, 4α, 5β)]1-4-[nitro(fenilsulfonil)metil]-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ol (**4**)

A un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético, un embudo de adición y un condensador de reflujo, se le añadió el compuesto **3** (0,98 g, 3,74 mmol), fenilsulfonilnitrometano (0,91 g, 4,5 mmol) y tetraquis[trifenilfosfina]-paladio (43 mg, 0,037 mmol) en THF (7 ml) a 0ºC. Se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante unos minutos. Se añadió a la mezcla de reacción trietilamina (1,1 g, 1,6 ml, 11,4 mmol) durante un período de 2 minutos a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 1 hora y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con HCl 1 N a 0ºC (15 ml) y se extrajo con hexano/acetato de etilo (1:1; 2 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío para proporcionar un resto oleoso de color rojo (2,2 g). Se realizó una filtración en lecho de sílice para eliminar los materiales de referencia para dar el compuesto del título (1,36 g).

Preparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-[[nitro[4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil-2-ciclopenten-1-il]metil]sulfonil]benceno (**5**)

Se cargó un matraz de fondo redondo con entrada de argón, un agitador magnético y un baño de enfriamiento, **4** (3,0 g, 7,43 mmol) en THF a 0ºC. Se añadió a la mezcla de reacción, por partes, hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,68 g, 17 mmol) durante el transcurso de 10 minutos con agitación. Se agitó la suspensión resultante a 0ºC durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (1,52 g, 1,06 ml, 8,91 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 45ºC durante 3 horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción con HCl frío (1 N, 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (3,98 g). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de éster metílico del ácido (4S, 5R)-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**7**)

A un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético, un embudo de adición y un condensador de reflujo, se le añadió **5** (2,7 g, 5,47 mmol) y carbonato sódico (2,58 g, 46 mmol) en una mezcla de

DCM/MeOH (3:1, 10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción y se añadió a la suspensión de reacción, gota a gota, una solución de sal de tetrabutil amonio:peroximonosulfato potásico (2,3% de oxígeno activo, 11 g en 15 ml de DCM, 7,9 mmol) en DCM durante un período de 10 horas. Después de calentar a reflujo durante aproximadamente 14 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (50 ml). Se enfrió la mezcla resultante a -40ºC. Se añadió ácido sulfúrico concentrado para neutralizar el medio de reacción a pH ácido (se utilizaron 1,2 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua/salmuera (1:1; 40 ml) y se extrajo con hexano/acetato de etilo (2:1, 2 x 200 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío para proporcionar un producto intermedio bruto (1,88 g, > 100% de balance de materiales) que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, se disolvió el producto intermedio obtenido anteriormente (2,95 g, 8,1 mmol) en MeOH seco (10 ml). Se añadió una solución de metóxido sódico en solución de MeOH (25% en peso, 0,34 g, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación, se neutralizó la mezcla de reacción con HCl (10 ml) a 0ºC, y se extrajo con acetato de etilo/hexano (1:1; 2 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. La recristalización con hexano/metil *terc*-butil éter (10:1) entre -20ºC y -30ºC dio 1,83 g del compuesto del título con un rendimiento del 64%, como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de éster de (-)-(1α-2β, 3α)-2-[fenilmetoxi)metil]-4-ciclopenteno-1,3-diol monoacetato (**13**) (sin inmovilización de la enzima)

Se llevó a cabo la acetilación enantioselectiva del diol **1** utilizando Lipasa PS-30 inmovilizada de *Pseudomonas cepacia*. La mezcla de reacción contenía heptano/t-butil metil éter (10/1 v/v, 1 l), diol **1** (5 g), Lipasa PS-30 inmovilizada (25 g), y acetato de isopropenilo (2 equivalentes) como agente de acilación. Se llevó a cabo la reacción a 33ºC. Se supervisó el desarrollo de la reacción mediante cromatografía líquida de alta presión. Se interrumpió la reacción cuando la concentración del sustrato restante **1** disminuyó por debajo de 0,1 mg/ml. Después de 4 horas, se obtuvo un rendimiento de la reacción del 80% y un ee del 98% para el (-)-monoacetato **13**.

Preparación de ácido [1R-(1α, 4α, 5β)]-carbónico, metil 4-(acetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-il éster (**10**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y entrada-salida de N_2 se mezclaron **13** (2,62 g, 10 mmol), piridina (1,18 g, 12 mmol) con CH_2Cl_2 (5 ml). Se enfrió la mezcla a -5ºC y se añadió a la suspensión de reacción cloroformiato de metilo (1,134 g, 12 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no fuera superior a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 1 hora y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó la mezcla resultante con solución saturada de cloruro de amonio a 0ºC. Se extrajo la solución inactivada con EtOAc/hexano 1:2 (30 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml); se secó (Na_2SO_4), se concentró a vacío, y se secó a alto vacío para proporcionar **14** bruto (3,32 g, 100%) como un aceite marrón claro. Se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-[[nitron[4-(acetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-il]metilsulfonil]benceno (**15**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió fenilsufonilnitrometano (2,41 g, 12 mmol) en THF seco (25 ml). Se añadió, a 0ºC, hidruro sódico (0,46 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 12 mmol) durante 5 minutos. Después de calentar hasta la temperatura ambiente y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió **14** bruto (3,3 g, 10 mmol en 5 ml de THF) durante ~ 10 minutos. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50ºC durante 1 hora. Se trató la mezcla de reacción añadiendo solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml); se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar **15** como un aceite marrón bruto (5,12 g, > 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-[[nitro[4-(hidroxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-il]metil]sulfonil]benceno (**4**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se disolvió **15** bruto (5,12 g, 10 mmol) en 25 ml de MeOH. Se añadió al matraz carbonato potásico (140 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante toda la noche. Se concentró a vacío la mezcla de reacción para eliminar el MeOH. Se extrajo el concentrado con acetato de etilo (2 x 30 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml); se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón claro. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano 1:2 a 1:1) proporcionó 2,92 g de **4** (73%) como un aceite incoloro.

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ol (**9**) (R' = Bn)

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético, un condensador de enfriamiento, y un baño de aceite, [1S-(1α, 2α, 3β, 5α)] 1-3-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano **8** (20,19 g, 65 mmol, como se prepara en la patente de Estados Unidos Nº 5.206.244, incorporada en el presente documento por referencia) en THF (150 ml). Se añadió a la solución hexametildisilazida de litio (1 M en hexano, 190 ml, 190 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 60ºC durante 1,5 horas. Se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (200 ml). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla de reacción con HCl (1 N, 300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 200 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar 22,7 g del compuesto del título (> 100% de equilibrio de materiales) que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Preparación de ácido [1R-(α, 4α, 5β)]-carbónico, metil 4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-il éster (**10**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un baño de enfriamiento, **9** bruto (12,3 g, 39,6 mmol) y piridina (9,7 ml, 120 mmol) en DCM (100 ml). Se enfrió la solución entre -20ºC y -15ºC y se añadió a la solución cloroformiato de metilo (4,2 g, 3,41 ml, 44 mmol) durante un período de 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -15ºC durante 0,5 horas y a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente para completar la reacción. Se inactivó la mezcla resultante con HCl (2 N, 120 ml) a 0ºC y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (200 ml), se secó (sulfato sódico), se concentró a vacío, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Reparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-[[nitro[4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-il]metil]sulfonil]benceno (**5**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un baño de enfriamiento, se disolvió **10** bruto (9,8 g, 26,5 mmol), fenilsulfonilnitrometano (5,4 g, 26,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,6 g, 0,52 mmol) en THF (80 ml) a 0ºC. Se desgasificó la mezcla de reacción utilizando argón durante unos minutos. Se añadió a la mezcla de reacción trietilamina (8,4 g, 11,1 ml, 79,5 mmol) durante un período de 10 minutos a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se inactivó la mezcla de reacción con HCl 2 N a 0ºC (100 ml) y se extrajo con hexano/acetato de etilo (1:1; 2 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico), y se concentró a vacío para proporcionar un resto oleoso de color rojo. Se llevó a cabo una filtración en lecho de sílice utilizando acetato de etilo para eliminar los materiales de referencia y dar el compuesto del título (14,2 g bruto, > 100%) como un aceite marrón claro que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

La conversión del compuesto de fórmula **5** en el éster de fórmula **7** se describe en el Ejemplo 5.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (4S, 5R)-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ona (**80**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, se mezclaron con tamices moleculares (4 g); dicromato de piridinio (4,16 g, 20 mmol) y HOAc (0,60 g, 10 mmol) con CH_2Cl_2 (25 ml) a 0ºC y se agitó durante 1 hora. Se añadió al matraz alcohol alílico **9** (3,11 g, 10 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 7) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante ~ 5 minutos. Después de agitar durante 2,5 horas a 0ºC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice y se lavó la torta con CH_2Cl_2/EtOAc 1:3. El filtrado resultante se extrajo con HCl (1 N, 40 ml)/EtOAc (50 ml). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón. Este aceite marrón se sometió a cromatografía con EtOAc/hexano 1:2 para proporcionar **80** (2,85 g, 92%) de aceite amarillo claro.

Preparación de ácido (4S, 5R)-trifluorometanosulfónico 4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenten-1-il éster (**81**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, se mezcló **80** (1,7 g, 5,5 mmol) con THF (15 ml) y se enfrió a -78ºC. Se añadió tris-sec-butil borohidruro de litio (L-Selectride®) (1 M en

THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) durante ~ 20 minutos a -78ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 1,5 horas y se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (1,98 g, 5,5 mmol) a -78ºC. Después de agitar a -78ºC durante 1 hora, se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se trató la mezcla resultante con solución saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (52 ml). Se filtró la emulsión a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc (20 ml), se secó la capa orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón (3,2 g, 100%). Este aceite marrón se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de éster metílico del ácido (4S, 5R)-4-(fenilmetoxi)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**7**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, se mezcló **81** bruto (3,2 g, 5,5 mmol); DMF (25 ml); MeOH (10 ml) y trietilamina (1,54 ml, 11 mmol). Se añadió a la solución $Pd(Ph_3)_4$ (635 mg, 0,55 mmol) y se desgasificó la mezcla resultante 3 veces con gas CO. Se agitó la reacción a 1 atmósfera de gas CO a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF no mostró ausencia de material de partida. Se trató la reacción con NaOH (0,5 N, 100 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la capa de EtOAc combinada con salmuera (50 ml); se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo claro. La cromatografía en columna ultrarrápida (hexano/EtOAc 1:2) proporcionó **7** (1,36 g, 70% en 4 etapas).

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de éster de [1R-(α, 4α, 5β)]-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ol acetato (**22**)

En un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de nitrógeno, se disolvió el compuesto **3** (1,85 g, 7,05 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), y la solución resultante se enfrió a 0ºC. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (1,43 g, 2 ml, 14,1 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, ~100 mg) y *terc*-butildimetil clorosilano (1,17 g, 7,75 mmol) a 0ºC. Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se trató la mezcla resultante añadiendo solución de NaOH (0,5 N, 20 ml) a 10ºC y se extrajo con una solución de acetato de etilo/hexanos (1:2 v/v, 2 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto **22** como un aceite de color claro bruto.

Preparación de [1R-(1α, 4α, 5β)]-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ol (**9**)

Se disolvió el compuesto **22** obtenido anteriormente en MeOH (30 ml), y se añadió carbonato potásico (150 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se eliminó el MeOH concentrando la mezcla de reacción a vacío. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo/hexanos (1:2 v/v, 2 x 30 ml) y solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo claro. Se purificó adicionalmente el aceite mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 8:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto **9** (2,28 g, 97% global a partir del compuesto **3**).

Preparación de (4S, 5R)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsililloxi]-5-[(fenilmetoxi)metil]-2-ciclopenten-1-ona (**80**)

Se cargó un matraz de 3 bocas de 250 ml, secado en horno y equipado con un agitador mecánico, con dicromato de piridinio (20,24 g, 53,80 mmol), tamices moleculares (secados en horno) y DCM (40 ml). Se enfrió la suspensión resultante a 0ºC y a esta suspensión se cargó ácido acético (que había sido secado sobre tamices moleculares, 1,61 g, 26,90 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a 0ºC. Se añadió a la mezcla de reacción **9** (10 g, 29,89 mmol) en DCM (10 ml) durante un período de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante de color rojizo durante 2 horas a 0ºC. Después de terminada la reacción, se añadieron sucesivamente acetato de etilo (100 ml), acetonitrilo (5 ml), y tierra de diatomeas (Celite®, 5 g), y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se filtró la suspensión sobre un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) para dar un filtrado de color oscuro. Se lavó el filtrado con $NaHSO_3$ acuoso al 5% (2 x 250 ml) seguido de agua (100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío el disolvente para dar 9,5 g del compuesto del título como un aceite marrón oscuro transparente.

Preparación de ácido (4S, 5R)-trifluorometanosulfónico 4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenten-1-il éster (**81**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, secado en horno, equipado con un agitador mecánico y entrada de argón, con **80** (9,5 g, 29,89 mmol) y THF (10 ml). La mezcla resultante se enfrió a -78ºC. Se añadió tris-sec-butil borohidruro de litio (L-Selectride®) (1 M, 6,25 g, 32.88 mmol) en THF (20 ml) durante un período de 20 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió N-feniltriflimida (10,46 g, 29,29 mmol) en THF (20 ml) durante un período de 5 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -78ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche permitiendo que se calentase a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción metil *terc*-butil éter (100 ml) y se lavó la capa orgánica resultante con solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico (2 x 75 ml) seguido de salmuera (5 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (27 g) como un aceite amarillo.

Preparación de éster metílico del ácido (4S, 5R)-4-[[(1,1-dimetiletildimetilsilil]oxi]-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**7**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, con **81** (27,0 g, 29,89 mmol), dimetilformamida (20 ml), MeOH (20 ml) y trietilamina (20,74 ml, 149,45 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón tres veces. A esta mezcla se añadió tetraquis(trifenilfosfina) (1,762 g, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con monóxido de carbono tres veces. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. Se extrajo la mezcla de reacción con metil *terc*-butil éter (200 ml) y se filtró la mezcla rojiza sobre un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró a vacío el filtrado para dar 30 g de un aceite de color negruzco que tras purificación en columna de cromatografía dio el compuesto del título como un aceite (4,5 g, 40% de rendimiento global a partir de **23**).

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación del compuesto (4S, 5R)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-metanol (**16**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, equipado con entrada de argón, una sonda de temperatura, y un agitador mecánico, con éster metílico del ácido (4S, 5R)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(fenilmetoxi)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**7**) (10 g, 26,55 mmol, como se ha preparado en el Ejemplo 9) en DCM (200 ml). Se enfrió la solución a -78ºC y a esta solución se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 66,39 ml, 66,375 mmol en tolueno). Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 2 horas para completar la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de tartrato sódico potásico (400 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con n-hexano (200 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,3 g) como un aceite amarillento.

Preparación de [1R-(1α, 2α, 3β, 5α)]-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-[(fenilmetoxi)metil]-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-metanol (**17**)

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 250 ml, secado en horno, equipado con una barra de agitación magnética, entrada de argón y una sonda de temperatura, con tamices moleculares 4A° en polvo secados en horno (9,0 g). Se añadió al matraz DCM (30 ml) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió D-tartrato de dietilo (2,13 g, 10,32 mmol) en DCM (18 ml) a temperatura ambiente y se enfrió la mezcla a -30ºC. Manteniendo la temperatura a ~ -30ºC, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (2,665 ml, 9,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -30ºC durante 30 minutos seguido de 15 minutos a -15ºC. Se enfrió la mezcla a -30ºC. A esta mezcla, se añadió una solución del compuesto **16** (4,5 g, 12,9 mmol) en DCM (18 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a -30ºC, seguido de adición de una solución de hidroperóxido de *terc*-butilo (5,0 M - 6,0 M; 9,40 ml, 5,176 mmol). Se agitó la mezcla de reacción entre -30ºC y -20ºC durante 3 horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción añadiendo agua (45 ml). Se agitó la mezcla de reacción con una mezcla vigorosa y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (de 15ºC a 20ºC). Cuando la temperatura alcanzó ~ 15ºC, se añadió lentamente solución de hidróxido sódico al 30% (10 ml) para dar una suspensión blanca lechosa. Se añadió esta suspensión a un matraz Erlenmeyer de 3,0 l que contenía metil *terc*-butil éter (1.100 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y a continuación se filtró sobre un lecho de tierra de diatomeas (Celite@). Se separó la capa acuosa del filtrado y se desechó. Se lavó la capa orgánica con tiosulfato sódico acuoso al 10% (100 ml) y agua (2 x 160 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (100 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (5,47 g) como un aceite.

Preparación del compuesto [1S-(1α, 2α, 4β, 5α)]-5-[2-amino-6-(fenilmetoxi)-9H-purin-9-il]-3-[[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oxi]-1-hidroxi-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanometanol] (**18**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón, un agitador magnético y un condensador de reflujo, O-benciloxi guanina (1,66 g, 6,87 mmol) con DMF (20 ml). Se añadió a la suspensión LiH (32,7 mg, 4,13 mmol)) y se agitó durante 1 hora. Se añadió a la solución una solución de **17** (2,13 g en 2 ml de DMF, 6,25 mmol) y se calentó a 120ºC-130ºC durante 1 hora. Se trató la solución resultante mediante inactivación con NaOH (1 N, 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución saturada de NH_4Cl (200 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un sólido marrón claro. Se disolvió este sólido en EtOAc/CH_2Cl_2 y se hizo pasar a través de una lecho de gel de sílice ultrarrápido (eluyendo con EtOAc) para proporcionar 3,102 g de **18** (85%) como un sólido amarillo claro. La recristalización (EtOAc/Hex.) dio 2,6 g (primera cosecha, 72%) y 0,21 g (segunda cosecha, 5,8%) de **18** como un sólido

blanquecino.

Preparación de [1S-(1α, 2β, 4β)]-4-[2-amino-6-(fenilmetoxi)-9H-purin-9-il]-3-metilen-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanol (**19**)

Se cargó un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, con **18** (2,6 g, 4,4 mmol), ortoformiato de trimetilo (2,38 ml, 21,8 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,56 g, 2,22 mmol) y CH_2Cl_2 (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se inactivó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 50 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar el ortoformiato. Se disolvió el producto bruto con HOAc/Ac_2O (1,5 ml/30 ml) en un matraz de fondo redondo y se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas. A continuación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se eliminó el HOAc/Ac_2O por destilación a vacío para proporcionar un aceite marrón claro. Se purificó el producto bruto mediante filtración en lecho de sílice para proporcionar 2,34 g de una mezcla.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-2-metilen-3-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona (**20**)

Se disolvió la mezcla anterior (2,2 g, 3,7 mmol) en CH_3CN (60 ml) y HCl 2 N (30 ml) y se calentó a reflujo la solución resultante. La mezcla de reacción se supervisó mediante HPLC. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se neutralizó añadiendo trietilamina. Se concentró la mezcla directamente a vacío para eliminar la mayor parte del CH_3CN. Se añadió etanol al resto sólido resultante, y se agitó la suspensión durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante por filtración. Se lavó el sólido con EtOH y se secó a alto vacío para proporcionar 1,57 g de **20**.

A continuación, se convirtió el compuesto de fórmula **20** en el compuesto de fórmula **21** de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (4S)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-ciclopenten-1-ona (**33**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 1 l, (4S)-4-hidroxi-2-ciclopenten-1-ona (**32**) (20 g, 204 mmol, preparado como se describe en Khanapure, S.; Najafi, N.; Manna, S., Yang, J.; Rokash J.J. Org. Chem., 1995, 60, 7448) en DCM (200 ml) seguido de N,N-dimetiletilamina (47,7 g, mmol 653), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (46,1 g, 306 mmol) y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina (1 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo (200 ml) y se lavó la capa orgánica con agua (200 ml), HCl acuoso (1 N, 2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (42 g, ~ 98% de rendimiento).

Preparación de (3S, 4S)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclopentano (**34**)

A una suspensión de magnesio (1,18 g, 48,5 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadió (clorometil)-dimetilfenilsilano (8,86 g, 48,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante ~ 1 hora para formar el reactivo de Grignard. A esta solución, se añadió complejo de cobre (I) bromuro dimetil sulfuro (2,13 g, 10,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución resultante a -78ºC, y se le añadió lentamente clorotrimetilsilano (1,2 g, 11,3 mmol), seguido de una solución de **33** (2 g, 9,4 mmol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 1 hora y a 0ºC durante 3 horas para completar la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en un matraz que contenía hexanos (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado resultante se concentró a vacío a sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto.

Preparación de [3S-(3α, 4β)]-4-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-2-(hidroximetil)ciclopentanona (**35**)

Se disolvió el resto que contenía **34** en THF (80 ml) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml. A esta solución se añadió trifluorometanosulfonato de itrio (5,84 g) y formaldehído acuoso (18,5 ml, solución al 37% en peso). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción mediante adición lenta de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a vacío a sequedad para dar el compuesto del título bruto (2,12 g, 57% de rendimiento).

Preparación de (3S, 4S)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-2-metilen-ciclopentanona (**36**)

A una solución de **35** (1,2 g, 3,06 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió lentamente trietilamina (0,554 ml, 3,97 mmol) a -0ºC seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,284 ml, 3,67 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente para completar la reacción y formar el mesilato. Se añadió a la mezcla de reacción 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,685 ml, 4,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente para completar la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla en agitación que contenía solución acuosa de cloruro de amonio (10%, 25 ml) y DCM (25 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. La concentración de la capa orgánica a vacío dio el compuesto del título bruto, 1,1 g con un rendimiento del 96%.

Preparación de [1R-(1α, 3β, 4α)]-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-2-metilen-ciclopentanol (**37**)

A una solución enfriada (-78ºC) y agitada de **36** (4,8 g, 12,81 mmol) en THF (25 ml) en un matraz de fondo redondo, de 100 ml, equipado con entrada de argón, se le añadió trietilborohidruro de litio (súper hidruro®, 24,4 ml, 24,4 mmol, solución 1,0 M en THF) durante un período de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora y se calentó lentamente a temperatura ambiente para completar la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de hidróxido sódico (10%, 25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato magnésico. La concentración de la capa orgánica a vacío dio el compuesto del título bruto, 4,58 g con un rendimiento del 95% en una relación diastereomérica de 8:1. Se purificó el compuesto del título utilizando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (1:4 v/v) para proporcionar el diastereómero deseado, 4 g con un rendimiento del 83%.

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-9-[4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-2-metilenciclopentil]-6-yodo-9H-purin-2-amina (**38**, X=I)

A una solución de **37** (1,6 g, 4,24 mmol) en THF (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadió secuencialmente trifenilfosfina (1,49 g, 5,7 mmol), yodo guanina (1,49 g, 5,7 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,91 ml, 5,7 mmol) a -78ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 2 horas, a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente durante un período de 1 hora, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción añadiendo solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo la mezcla resultante con una mezcla de metil *terc*-butil éter y heptano (1:4; 2 x 25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 71% (1,87 g).

Preparación de [1R-(1α, 3α 5β)] -3-(2-amino-6-yodo-9H-purin-9-il)-5-hidroxi-2-metilen-ciclopentano metanol (**39**)

A una solución de **38** (1,8 g, 2,9 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió complejo de ácido tetrafluorobórico-dimetil éter (3,53 ml, 29 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción MeOH (25 ml) para hacerla homogénea. Se añadió lentamente bicarbonato potásico sólido (4,35 g, 43,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió fluoruro potásico (0,85 g, 14,6 mmol), seguido de peróxido de hidrógeno acuoso (solución al 30% en peso, 3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío a sequedad para dar un resto. Se trituró el resto con DCM (3 x 25 ml). Se concentró a vacío la capa orgánica combinada para dar el compuesto del título como un sólido (0,96 g, 85% de rendimiento).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Se calentó a 70ºC una mezcla de **39** (0,5 g, 1,29 mmol) en hidróxido sódico (2 N, 10 ml) en una atmósfera de argón durante 1 hora para completar la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción a 0ºC y se neutralizó lentamente añadiendo HCL 3 N. Se añadió carbón decolorante (0,5 g). Se calentó esta mezcla a ~ 90ºC durante 1 hora. Se filtró la mezcla caliente a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). Se enfrió el filtrado transparente resultante y se sembró con **21** para efectuar la cristalización. El producto se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (0,21 g, 60% de rendimiento).

Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (1R, 4S)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-yodo-2-ciclopenten-1-ol (**40**)

A una solución de **33** (40 g, 188 mmol, como se prepara en el Ejemplo 11) en THF (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l, se le añadió una solución de yodo (105 g, 414 mmol) en DCM (100 ml). Se agitó la solución resultante a 0ºC. A esta solución, se añadió lentamente piridina (36 ml) a través de un embudo de goteo durante un período de 20 minutos. A continuación se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas para completar la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con metil *terc*-butil éter (300 ml) y se lavó con solución de bisulfito sódico (600 ml), HCl (0,5 N, 500 ml), salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío a sequedad para dar la yodocetona intermediaria como un aceite amarillo (56 g) con un rendimiento del

89%.

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con entrada de argón y un agitador magnético, heptahidrato de cloruro de cerio (30,8 g, 82,75 mmol) y MeOH (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta solución agitada, se añadió yodocetona (56 g, 165,5 mmol) en MeOH (60 ml) y se enfrió a -60ºC. A esta solución enfriada, se añadió por partes borohidruro sódico (6,25 g, 165,5 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a -50ºC durante 20 minutos, se calentó la reacción a -30ºC y se agitó durante otros 30 minutos para completar la reacción como se juzgó por la CCF. Se diluyó la mezcla de reacción con metil *terc*-butil éter (400 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se filtró en un embudo sinterizado. Se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto **40** deseado como un aceite amarillo (51 g, 91% de rendimiento).

Preparación de éste metílico del ácido (3S, 5R)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-hidroxi-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**41**)

A una solución de **40** (18 g, 52,89 mmol) en MeOH (100 ml) en un reactor sellado (reactor Parr) se le añadió trietilamina (36 ml, 264,5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio II [$PdCl_2(Ph_3P)_2$] (2% en moles). Se lavó abundantemente el reactor con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. Se calentó el reactor a aproximadamente 50ºC y se presurizó a aproximadamente 103,4 x 10^3 Pa. Se continuó la reacción, agitando a la misma presión y temperatura durante 5 horas para completar la reacción. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío a sequedad para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (11,6 g) con un rendimiento del ~ 81%.

Preparación de éster metílico del ácido (3S, 5R)-5-(benzoiloxi)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**42**)

A una solución de **41** (0,55 g, 2 mmol) en THF (2 ml) a -78ºC se le añadió hexametildisilazida de litio (3 ml, 1 M, 3 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1 hora. A esta solución se añadió cloruro de 1-adamantanocarbonilo (596 mg, 3 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos a -78ºC, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío a sequedad para dar el producto bruto. El producto bruto se cristalizó en MeOH-agua para dar el compuesto del título (0,57 g) con un rendimiento del ~ 75%.

Preparación de éster metílico del ácido (4S, 5S)-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(dimetilfenilsilil)metil]-1-ciclopenteno-1-carboxílico (**43**)

A una suspensión de magnesio (1,18 g, 48,5 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió fenildimetilclorosilano (8,86 g, 48,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante ~ 1 hora para formar el reactivo de Grignard. A esta solución, se añadió yoduro de cobre (I) (0,3 g, 5%) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la solución resultante a -78ºC y se le añadió lentamente una solución de **42** (14 g, 32,33 mmol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78ºC durante 7 horas para completar la reacción. Se interrumpió la reacción mediante adición lenta de MeOH (10 ml) y calentamiento a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (200 ml), hidróxido sódico (1 N, 2 x 150 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto, 13 g con un rendimiento del 100%.

Preparación de (4S, 5S)-4-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-5-[(dimetilfenilsilil)metil]-1-ciclopenteno-1-metanol (**44**)

A una solución de **43** (15 g, 37,13 mmol) en hexanos (100 ml) se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (113 ml, 113,4 mmol, 1 N en hexanos) a -78ºC durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -60ºC. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a la misma temperatura para completar la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción añadiendo hidróxido sódico (2 N, 200 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío a sequedad para dar el compuesto del título bruto (13 g, 100% de rendimiento).

Preparación de (1R, 2R, 3S, 5R)-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-[(dimetilfenilsilil)metil]-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-metanol (**45**)

A una solución enfriada (0ºC) y agitada de **44** (14 g, 37,23 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió monoperoxiftalato magnésico (MPPA, 80% de pureza, 27,62 g, 44,68 mmol) en seis partes a lo largo un período de 1 hora, manteniendo la temperatura a < 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 4 horas para completar la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bisulfito sódico saturado (200 ml), hidróxido sódico (0,5 N, 2 x 150 ml), salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró a vacío a sequedad para dar el compuesto del título bruto (13,5 g, 92%)

Preparación de [1S-(1α, 2β, 3α, 5β)]-5-[2-amino-6-(benciloxi)-9H-purin-9-il]-3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-

[(dimetilfenilsilil)metil]-1-hidroxiciclopentanometanol (**46**, X = BnO)

A una solución de 2-amino-6-O-benciloxipurina (20 g, 84 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de litio (0,4 g, 50,4 mmol) como un sólido en una sola porción. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que se observó una solución transparente. A esta solución se añadió una solución de **45** (13,2 g, 33,6 mmol) en dimetilformamida (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80ºC durante 4 horas para completar la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con hidróxido sódico (1 N, 200 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se agitó la capa orgánica con carbón vegetal (20 g) durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró a vacío a sequedad para dar el producto bruto (20,4 g). El producto bruto se cristalizó en MeOH para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (8,8 g, 41% de rendimiento).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-9-[4-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[(dimetilfenilsilil)metil]-2-metilenciclopentil]-9H-purin-6-ona (**47**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y entrada/salida de nitrógeno el compuesto **46** (1,27 g, 2 mmol), ortoformiato de trimetilo (2,12 g, 20 mmol) y CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a 0ºC y se añadió a la solución p-toluenosulfonato de piridinio (5 mg). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío a sequedad, y se extrajo el concentrado resultante con acetato de etilo (100 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo claro espeso. Se mezcló el aceite con un exceso de anhídrido acético (25 ml) y una cantidad catalítica de ácido acético (2 gotas), y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el exceso de anhídrido acético por destilación a vacío, y se mezcló el aceite marrón resultante con MeOH (30 ml) y solución de HCl 4 N (10 ml). Se calentó a reflujo la solución en una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Se eliminó el MeOH por destilación y se neutralizó la solución a un pH de ~ 7,2 con NaOH (10 N, ~ 4,5 ml). Se extrajo la suspensión resultante con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite semisólido espeso (compuesto **47**). El compuesto bruto **47** se podía utilizar en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de [1s-(1α, 3α, 4β)1-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

A una solución del compuesto **47** (1 g, 1,67 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió complejo de ácido tetrafluorobórico-dimetil éter (0,45 g, 3,34 mmol) a 0ºC. Se agitó la solución durante 2 horas a 0ºC seguido de 14 horas a temperatura ambiente. A esta solución se añadieron, secuencialmente, bicarbonato potásico (10 g, 10 mmol), fluoruro potásico (0,58 g, 10 mmol), y peróxido de hidrógeno acuoso (solución al 30% en peso, 1,2 ml, 10,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El resto se recristalizó en agua para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 39% de rendimiento).

Ejemplo 13 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de [3aS-(3aα, 4α, 5β, 6aα)]-5-(acetiloxi)-4-[(acetiloxi)metil]hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (**50**)

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 100 ml, (3aS, 6aR)-3, 3a, 6, 6a-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona **49** (3,85 g, 31 mmol, preparada como se describe en Corey y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 243), paraformaldehído (3,0 g), ácido acético glacial (30 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml). Se calentó la mezcla a 74ºC durante 24 horas. Se añadió a la solución acetato sódico (4 g). Se concentró a vacío la solución y se disolvió el resto en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la solución con solución saturada de bicarbonato sódico hasta que no se observó desprendimiento de gas. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar el producto bruto (4,1 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 39%).

Preparación de [3aS-(3aα, 4α, 5β, 6aα)]-hexahidro-5-hidroxi-4-(hidroximetil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (**51**)

A una solución de **50** (10,0 g, 39 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió carbonato potásico (15 g). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la suspensión acetato de etilo (60 ml). Se filtró la suspensión resultante a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró a vacío el filtrado para dar el producto bruto. Se disolvió el producto bruto en MeOH (15 ml) y se le añadió éter dietílico (100 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido para dar el compuesto del título (3,62 g, 54%).

Preparación de (3aS-(3aα, 4α, 5β, 6aα)]-5-[((1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (**52**)

A una suspensión de **51** (4,1 g, 23,8 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (9,44 g, 71,4 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,41 g), y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (10,8 g, 71,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se trató la reacción mediante lavado con HCl 1,0 N, hidróxido sódico 1,0 N y salmuera. Se concentró a vacío la solución orgánica para dar el producto bruto. La cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (1/2 v/v) dio el compuesto del título (7,8 g, 82%).

Preparación de [1R-(1α, 2β, 3α, 5α)] -3-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-5-hidroxiciclopentanometanol (**54**)

A una suspensión de **52** (1,0 g, 2,5 mmol) y (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (0,86 g, 7,75 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hexametildisilazida sódica (5 ml de solución 1 M en THF) a -78ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas. A continuación, se inactivó con MeOH (15 ml) a -78ºC y se añadió a la mezcla borohidruro sódico, (0,34 g, 9,0 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con hidróxido sódico 1,0 N (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío para dar el producto intermedio de triol bruto **53A** (1,1 g). El producto intermedio **53A** se disolvió en MeOH (10 ml) y agua (5 ml). A la solución resultante se añadió peryodato sódico (2,14 g, 10,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío para dar el producto intermedio de aldehído bruto **53B**. Se disolvió el resto en MeOH (10 ml), y se le añadió borohidruro sódico (0,227 g, 6,0 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. La purificación en columna del producto bruto en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (1/2 v/v) dio el compuesto del título (0,68 g, 70%).

Preparación de éster de [1R-(1α, 2α, 3β, 4α)]-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-ciclopentanol acetato (**55**)

A una solución de **54** (0,7 g, 1,79 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (1 ml), y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,34 g, 1,79 mmol) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (1 ml) y anhídrido acético (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con hidróxido sódico 1,0 N (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,86 g, 77%).

Preparación de [1R-(1α, 3β, 4α)]-4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-2-metilenciclopentanol (**56**)

A una solución de **55** (0,585 g, 0,88 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se le añadió yoduro de litio (0,236 g, 1,76 mmol), y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (10 equivalentes). Se calentó la mezcla resultante a 100ºC durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió MeOH (4 ml). Se agitó la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente. Se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl 1,0 N (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío. La purificación a través de cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (1:2, v/v) dio el compuesto del título (0,18 g, 52%).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-6-cloro-9-(4-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-2-metilenciclopentil]-9H-purin-2-amina (**57**)

A una suspensión de **56** (120 mg, 0,32 mmol), trifenilfosfina (84,5 mg, 0,64 mmol), y 2-amino-6-cloropurina (108 mg, 0,64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (111 mg, 0,64 mmol) a -20ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -20ºC durante 1 hora. Se vertió en DCM (50 ml), se lavó con hidróxido sódico 0,5 N (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío. La purificación a través de cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (0,11 g, 63%).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-6-cloro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-9H-purin-2-amina (**39**)

A una solución de **57** (180 mg, 0,344 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2 ml de una solución 1 M en THF). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió en DCM (50 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (55 mg, 54%).

Preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona (**21**)

Se convirtió **39** en **21** mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

Procedimiento para la preparación de [1S-(1α, 3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil-6H-purin-6-ona (**21**)

Preparación de (2-benciloximetil-6-oxa-biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-*terc*-butil-dimetilsilano (**83**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$)

Se añadió lentamente una solución de t-butildimetil clorosilano (3,58 g, 23,8 mmol) en DMF (10 ml) a una solución de DMAP (0,25 g, 2,0 mmol), imidazol (3,24 g, 48 mmol), y 2-benciloxi-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol **82** (3,5 g, 15,9 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se interrumpió la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:1, 180 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (80 ml) y salmuera medio saturada (80 ml), y se secó (Na_2SO_4). La concentración seguida de la purificación con cromatografía en gel de sílice dio 4,85 g (91%) del producto **83** deseado como un aceite.

Preparación de [3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-metanol (**84**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éter **83** (2,0 g), y Pd/C al 10% (0,5 g) en MeOH (45 ml) en atmósfera de hidrógeno (101,3 x 10^3 Pa) durante 3,5 horas. Se trató la mezcla con acetato de etilo (60 ml) durante 10 minutos. Se eliminó el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo (40 ml). La concentración del filtrado a vacío seguido de la purificación del producto en una lecho de gel de sílice proporcionó 1,39 g (95%) de alcohol **84** como un aceite.

Preparación de ácido tolueno-4-sulfónico 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil éster (**85**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$, R^3 = p-metilfenilo)

Se añadió lentamente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,12 g, 5,9 mmol) en DCM (10 ml) a una solución de alcohol **84**, trietilamina (2,1 g, 21 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se trató con hexano (60 ml), se lavó con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la solución seguida de la purificación con cromatografía en gel de sílice dio 1,91 g (96%) de tosilato **85** como un sólido blanco.

Preparación de *terc*-butil-dimetil-(2-metilen-6-oxa-biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-silano (**86**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$)

Se añadió t-butóxido potásico (1,9 g, 15,6 mmol) a una solución del tosilato **85** (5,2 g, 13,0 mmol) en THF (100 ml) a 0ºC. Después de agitar a 0ºC durante 1,5 horas, se trató la mezcla con hexano (200 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (80 ml x 2) y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la solución dio 2,75 g (93%) del alqueno **86** como un aceite.

Preparación de 4-(*terc*-butil-dimetyl-silaniloxi)-2-[1,3]ditian-2-il-3-metilen-ciclopentanol (**87**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$)

Se añadió una solución de butil-litio (2,5 M en hexano, 4,8 ml, 12 mmol) a una solución de 1,3-ditiano (1,5 g, 12 mmol) en THF (22 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0ºC. Se añadió lentamente la solución anterior a una solución de vinilepóxido **86** (2,3 g, 10 mmol) en THF (40 ml) a -30ºC. Se agitó la mezcla a -30ºC durante 3 horas y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción añadiendo hexano (80 ml) y solución de KH_2PO_4 acuoso al 5% (70 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (60 ml x 2), y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la solución seguida de la purificación con cromatografía en gel de sílice dio 3,06 g (88%) de ditiano **87** como un sólido blanco.

Preparación de 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroximetil-3-metilen-ciclopentanol (**88**) (R^c = *terc*-butilo, $R^d = CH_3$)

Se agitó una mezcla de ditiano **87** (0,60 g, 1,7 mmol), carbonato cálcico (1,3 g, 13 mmol), y yodometano (2,4 g, 16,4 mmol) en acetonitrilo-agua (94:6, 8 ml) a temperatura ambiente, durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y hexano (10 ml) a la mezcla de reacción, que a continuación se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el sólido por filtración. La concentración del filtrado proporcionó un aldehído bruto que a continuación se disolvió en etanol y se enfrió a 0ºC. Se añadió borohidruro sódico (120 mg, 3,2 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla a 0ºC durante 1 hora. Se interrumpió la reacción con una solución saturada de KH_2PO_4 acuoso (5 ml) y agua (5 ml). Se eliminó el etanol por evaporación a vacío. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La concentración de la solución seguida de la purificación con cromatografía en gel de sílice dio 301 mg (67%) del diol **88**.

Preparación de ácido acético 2-acetoximetil-4-hidroxi-3-metilen-ciclopentil éster (**89**) ($R^2 = CH_3$)

Se añadió anhídrido acético (250 mg, 2,5 mmol) a una mezcla de diol **88**, DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (360 mg, 3,6 mmol) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con hexano (10 ml), acetato de etilo (5 ml), y salmuera medio saturada (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera medio saturada (10 ml), y se secó (Na_2SO_4). La concentración de la solución dio un bis-acetato bruto que se disolvió en THF (10 ml). Se añadió a la solución fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF•$3H_2O$, 400 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se trató la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml) y a continuación se lavó con salmuera (15 ml x 2). Las capas acuosas se

volvieron a extraer con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La concentración de la solución seguida de la purificación con cromatografía en gel de sílice dio 255 mg (96%) del alcohol **89** deseado como un aceite.

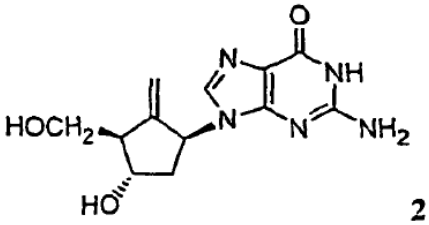
Preparación de ácido acético 2-acetoximetil-4-(2-amino-6-yodopurin-9-il)-3-metilen-ciclopentil éster (**90**) $R^2 = CH_3$, X = I)

Se enfrió una mezcla de alcohol **89** (100 mg, 0,44 mmol), trifenilfosfina (137 mg, 0,52 mmol), y 6-yodo-2-aminopurina (115 mg, 0,44 mmol) en THF a 0ºC. Se añadió lentamente DEAD (87 mg, 0,50 mmol) a la mezcla, que se agitó a 0ºC durante 3 horas y a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. Se trató la mezcla con acetato de etilo (9 ml) y se filtró sobre tierra de diatomeas (Celite®). La concentración del filtrado proporcionó un resto que se trató con acetato de etilo (3 ml), HCl 2 N (4 ml) y hexano (6 ml). Se separó la capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con HCl 2 N (4 ml x 3). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con K_2HPO_4 a pH ~ 7 y se extrajeron con acetato de etilo (25 ml, 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 175 mg (85%) de **90** que contenía algo de óxido de trifenilfosfina. La cristalización del producto bruto en etanol dio 132 mg (64%) del **90** deseado.

El compuesto de fórmula **90** se puede convertir en el compuesto de fórmula **21** mediante hidrólisis del grupo éster utilizando, por ejemplo, tratamiento con un alcóxido de metal alcalino. El grupo 6-yodo se puede hidrolizar para proporcionar el compuesto de fórmula **21**, de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto de fórmula **21** en el Ejemplo 11.

REIVINDICACIONES

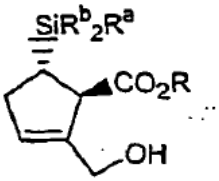
1. Un procedimiento para preparar entecavir que tiene la fórmula



21,

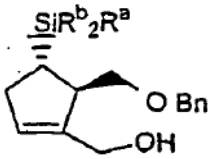
que comprende:

(a) tratar un éster de la fórmula



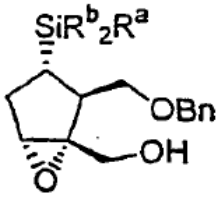
66,

en la que R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6; R^b es alquilo C_1 a C_6; y R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo;
con un enol éter de acetona y un ácido para proteger el grupo hidroxi, seguido de tratamiento con un reactivo de hidruro para reducir el resto de éster de ácido carboxílico, y a continuación alquilar el alcohol resultante con un haluro de bencilo y eliminar el grupo protector hidroxi enol éter para dar un alcohol alílico de la fórmula



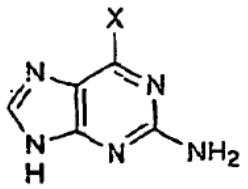
76;

(b) epoxidar el producto de la etapa (a) con una epoxidación diastereoselectiva para dar un epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula



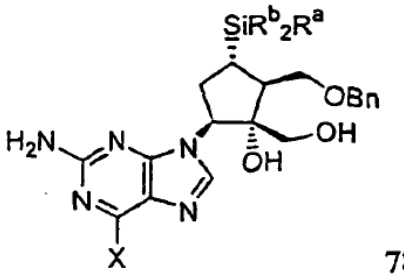
77;

(c) tratar el epóxido de ciclopentano de la etapa (b) con una sal de metal alcalino de un compuesto de purina de fórmula



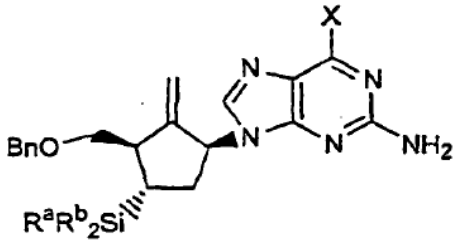
28,

en la que X es Cl, I, o benciloxi, para dar un compuesto de fórmula



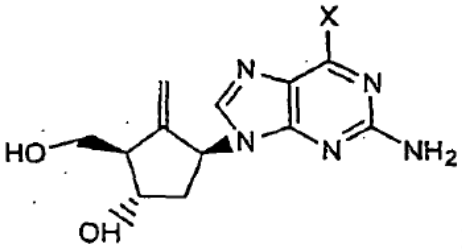
78;

(d) cuando X es Cl o I, convertir el diol vecinal de fórmula **78** en el compuesto de metileno de fórmula,



94;

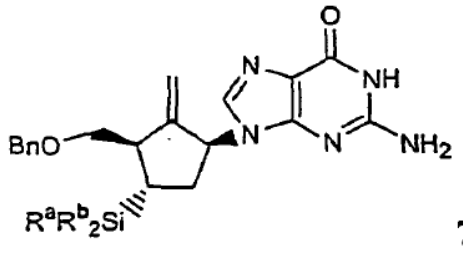
(e) hidrolizar el resto de éter bencílico en el alcohol primario del compuesto **94** y convertir el resto de silano del compuesto **95** en un resto hidroxi para dar un compuesto de fórmula,



95;

y

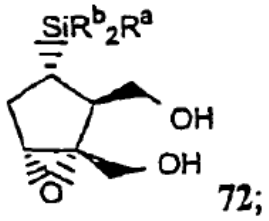
f) hidrolizar el resto X de cloro o yodo para proporcionar el compuesto de fórmula **21**; o
(d') cuando X es benciloxi, convertir el diol vecinal de fórmula **78** en el compuesto de metileno de fórmula



79;

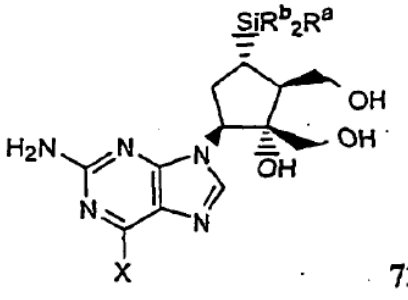
y

(e') hidrolizar el resto de éter bencílico en el alcohol primario del compuesto **79** y convertir el resto de silano en un resto hidroxi para proporcionar el compuesto de fórmula **21**; o
(a") epoxidar el éster de fórmula **66** con un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal, y reducir el grupo éster, para dar un epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula



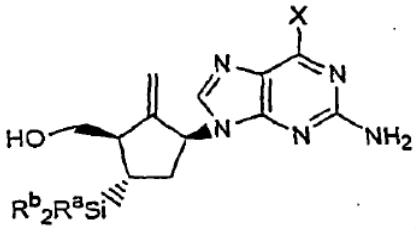
72;

(b") tratar el epóxido de ciclopentano de la etapa (a") con una sal de metal alcalino del compuesto de purina de fórmula **28** para dar un compuesto de fórmula



73;

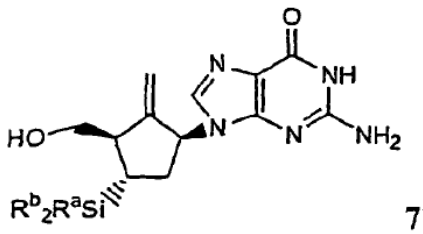
(c") cuando X es Cl o I, convertir el diol vecinal de fórmula **73** en el compuesto de metileno de fórmula



92;

y

(d") convertir el resto de silano del compuesto **92** en un resto hidroxi e hidrolizar el resto X de cloro o yodo para proporcionar el compuesto de fórmula **21**; o
(c'") cuando X es benciloxi, convertir el diol vecinal de fórmula **73** en el compuesto de metileno de fórmula



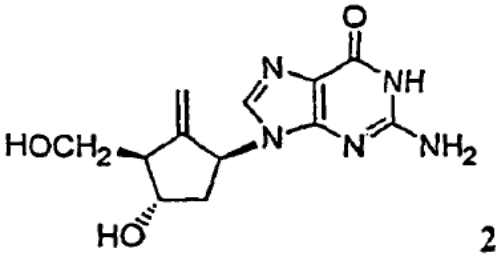
71;

y

(d'") convertir el resto de silano del compuesto **71** en un resto hidroxi para proporcionar el compuesto de fórmula **21**.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (b), la epoxidación diastereoselectiva se realiza con un perácido o con un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal.

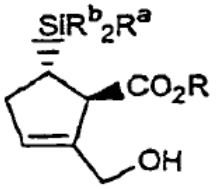
3. Un procedimiento para preparar entecavir que tiene la fórmula



21,

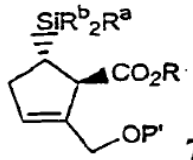
que comprende:

(a) proteger el resto hidroxi de un éster de la fórmula



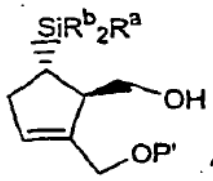
66,

en la que R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6; R^b es alquilo C_1 a C_6; y R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo, para proporcionar un compuesto de fórmula



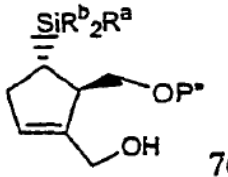
74',

en la que P' es un grupo protector;
(b) reducir el resto de éster carboxílico del compuesto **74'** con por lo menos un reactivo reductor para proporcionar un compuesto de fórmula,



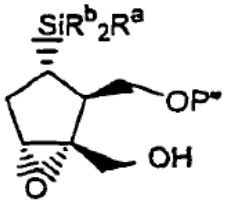
75';

(c) proteger el resto hidroxi no protegido del compuesto **75'**, con un grupo protector P" que es resistente a las condiciones utilizadas para eliminar P', a continuación eliminar el grupo protector P' del compuesto de **75'**, para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula,



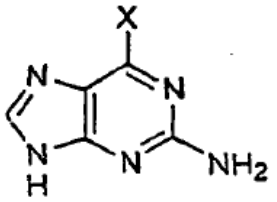
76';

(d) epoxidar el producto de la etapa (c) con una epoxidación diastereoselectiva para dar un epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula



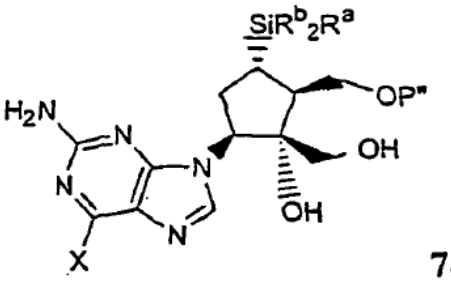
77';

(e) tratar el epóxido de ciclopentano de la etapa (d) con una sal de metal alcalino de un compuesto de purina de fórmula



28,

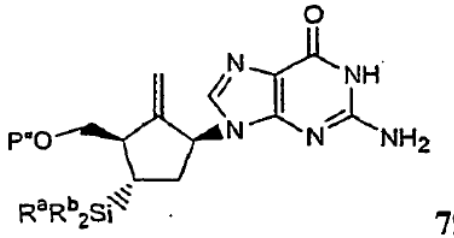
en la que X es Cl, I, o benciloxi; para dar un compuesto de fórmula



78';

a continuación

(f) cuando X es benciloxi, convertir el diol vecinal de fórmula **78'** para proporcionar el compuesto de metileno de fórmula

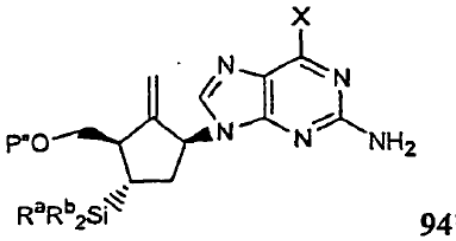


79';

y

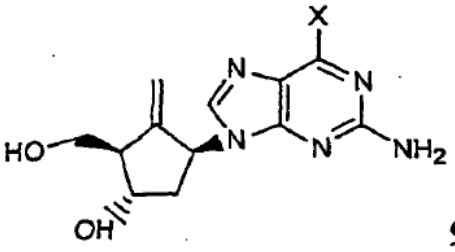
(g) eliminar el grupo protector P" en la alcohol primario del compuesto **79** y convertir el resto de silano en un resto hidroxi para proporcionar el compuesto de fórmula **21**; o

(f') cuando X es Cl o I, convertir el diol vecinal de fórmula **78'** para proporcionar el compuesto de metileno de fórmula,



94';

(g') eliminar el grupo protector P" en el alcohol primario del compuesto **94'** y convertir el resto de silano en un grupo hidroxi para dar un compuesto de fórmula,



95;

y

(h') hidrolizar el resto X de cloro o yodo para proporcionar el compuesto de fórmula **21**;

en el que el grupo protector P' y el grupo protector P" están seleccionados de entre éteres, ésteres y acetales.

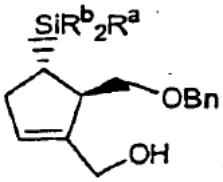
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (g), el grupo protector P" en el alcohol primario del compuesto **79'** es bencilo, dicha etapa de convertir el resto de silano del compuesto **79** en un grupo hidroxi se consigue con protodesililación y oxidación, y dicho grupo protector bencilo se elimina tras la protodesililación.

5. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el grupo protector P" en el alcohol primario del compuesto **79'** se elimina después de convertir el resto de silano en un resto hidroxi.

6. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (a), el resto hidroxi se protege como un MOP por tratamiento con 2-metoxipropeno y una cantidad catalítica de un ácido.

7. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (b), el resto de éster carboxílico del compuesto **74'** se reduce con un reactivo de hidruro seleccionado de entre por lo menos uno de hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio e hidruro de litio y aluminio en presencia de una base.

8. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (c), el resto hidroxi no protegido se protege como un éter bencílico tras el tratamiento con una base y un haluro de bencilo, en el que la eliminación del grupo protector P' del compuesto de **75'** proporciona el alcohol alílico que tiene la fórmula,



76.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la base está seleccionada de entre por lo menos uno de *terc*-butóxido potásico, hidruro sódico, KHMDS, NaOH acuoso, y el haluro de bencilo es bromuro de bencilo o cloruro de bencilo.

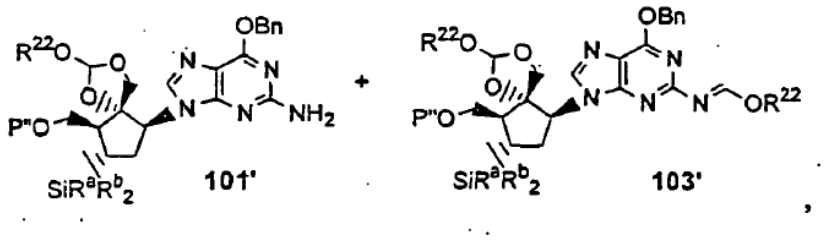
10. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (d), la epoxidación diastereoselectiva se realiza por tratamiento con un perácido.

11. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (d), la epoxidación diastereoselectiva se realiza por tratamiento con un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal.

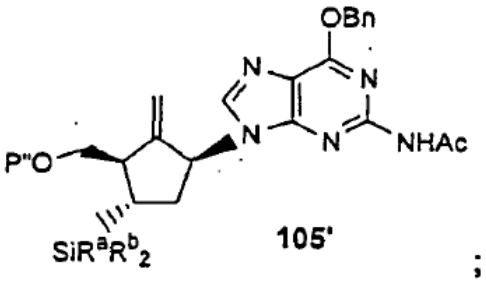
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el diéster homoquiral de ácido tartárico es (-)-tartrato de diisopropilo, el hidroperóxido es hidroperóxido de *terc*-butilo o hidroperóxido de α,α-dimetilbencilo, y el catalizador de metal es isopropóxido de titanio (IV).

13. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa (e), el epóxido de ciclopentano de la etapa (d) se trata con 2-amino-6-benciloxipurina en diclorometano.

14. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que X es benciloxi y en la etapa (f), el compuesto **78'** es convertido en el compuesto de metileno de fórmula **79'**
(f)(i) tratar el compuesto **78'** con un derivado de ortoformiato en un disolvente inerte para producir una mezcla de diastereoisómeros de dioxolanos que tienen las fórmulas **101'** y **103'**,



en las que R^{22} es alquilo C_{1-4} o -C(=O)alquilo C_{1-4};
(f)(ii) tratar el producto de la etapa (f)(i) un anhídrido acético en presencia de por lo menos un antioxidante para producir un compuesto de alqueno que tiene la fórmula **105**';



;

y
(f)(iii) tratar el producto de la etapa (f)(ii) con un ácido para hidrolizar los grupos 6-benciloxi y N-acetilo para proporcionar el compuesto de fórmula **79**' .

15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que en la etapa (f)(i), el derivado de ortoformiato está seleccionado de entre por lo menos uno de entre acetato de dietoximetilo, acetato de diisopropiloximetilo, TMOF, TEOF, y TiPOF.

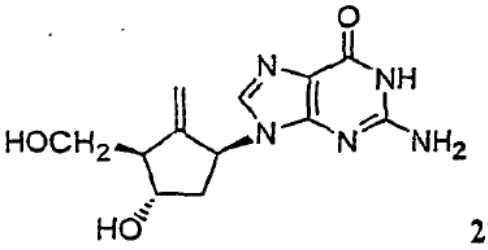
16. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que en la etapa (f)(ii), el por lo menos un antioxidante está seleccionado de entre BHT y ácido benzoico.

17. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa de convertir el compuesto **79'** en el compuesto **21** se consigue con protodesililación y oxidación, en el que la protodesililación se realiza con KOH o NaOH, en un disolvente, o con TFA, y el resto de alcohol primario es desprotegido después de que el resto de silano es convertido en un grupo hidroxi, para proporcionar el compuesto de fórmula **21**.

18. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa de convertir el compuesto **79'** en el compuesto **21** se consigue con protodesililación y oxidación, en el que la etapa de protodesililación se consigue con por lo menos un ácido seleccionado de entre el complejo de trifluoruro de boro-ácido acético y un ácido de Bronsted.

19. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa de convertir el compuesto **79'** en el compuesto **21** se consigue con protodesililación y oxidación, y la oxidación se consigue con peróxido de hidrógeno en presencia de bicarbonato potásico y fluoruro potásico.

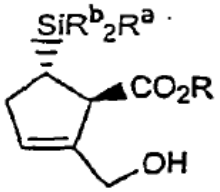
20. Un procedimiento para preparar entecavir que tiene la fórmula



21,

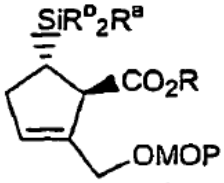
que comprende:

(a) tratar un éster de la fórmula



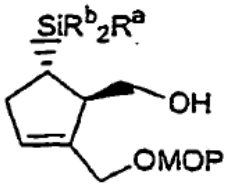
66,

en la que R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6; R^b es alquilo C_1 a C_6; y R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo; con 2-metoxipropeno y una cantidad catalítica de un ácido para proporcionar un compuesto de fórmula



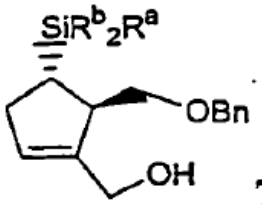
74;

(b) reducir el resto de éster carboxílico del compuesto **74** con un reactivo de hidruro seleccionado de entre por lo menos uno de hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio e hidruro de litio y aluminio, en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula,



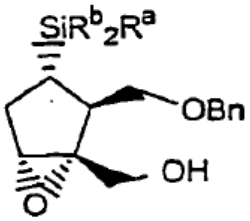
75;

(c) proteger el resto hidroxi no protegido del compuesto **75**, como un éter bencílico tras el tratamiento del compuesto **75** con una base y un haluro de bencilo, a continuación eliminar el grupo MOP del compuesto **75**, para proporcionar el alcohol alílico que tiene la fórmula,



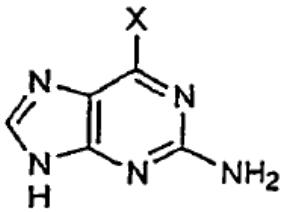
76,

(d) epoxidar el producto de la etapa (c) con (-)-tartrato de diisopropilo, hidroperóxido de *terc*-butilo o hidroperóxido de cumeno, e isopropóxido de titanio (IV), para dar un epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula



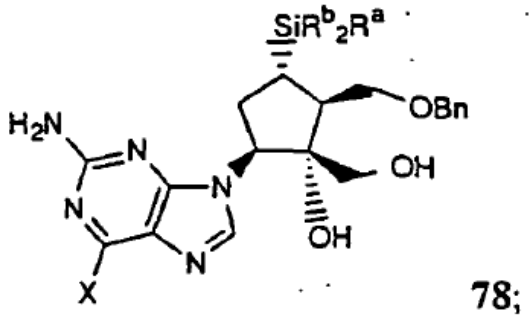
77;

(e) tratar el epóxido de ciclopentano de la etapa (d) con una sal de metal alcalino de un compuesto de purina de fórmula

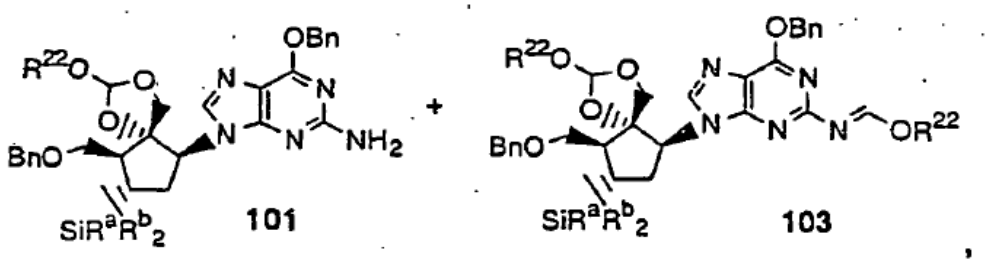


28,

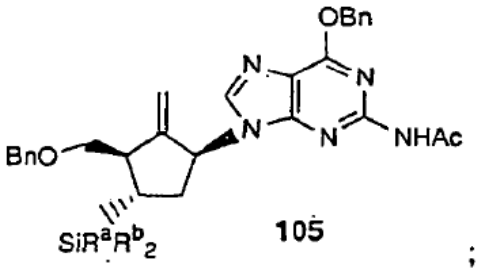
en la que X es benciloxi; para dar un compuesto de fórmula



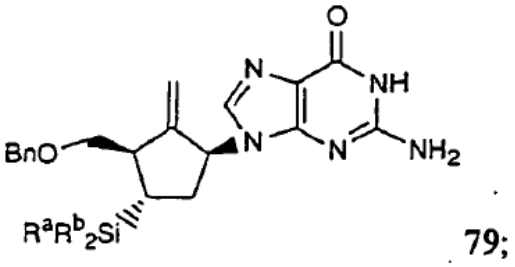
(f)(i) tratar el compuesto **78** con un derivado de ortoformiato seleccionado de entre acetato de dietoximetilo y acetato de diisopropiloximetilo en un disolvente inerte para producir una mezcla de diastereoisómeros de dioxolanos que tienen las fórmulas **101** y **103**,



en las que R^{22} es etilo, -C(=O)etilo, isopropilo, o -C(=O)isopropilo;
(f)(ii) tratar el producto de la etapa (f)(i) con un anhídrido acético en presencia de BHT para producir un compuesto de alqueno que tiene la fórmula **105**,



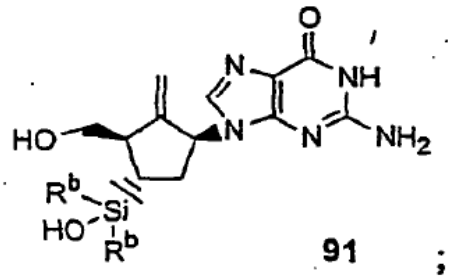
y
(f)(iii) tratar el producto de la etapa (f)(ii) con un ácido para hidrolizar los grupos 6-benciloxi y N-acetilo y proporcionar el compuesto de fórmula **79**,



(g) convertir el resto de silano en un resto hidroxi protodesililando el resto de silano del compuesto **79** tras el tratamiento con por lo menos un reactivo eficaz para conseguir la protodesililación, seguido de oxidación

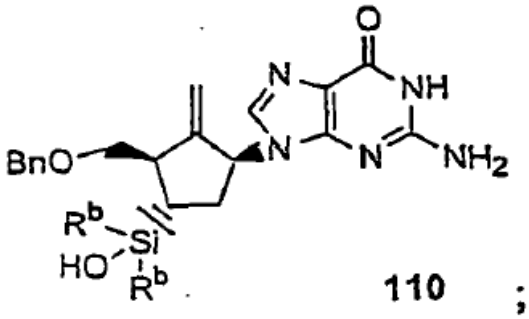
con un peróxido, y desbencilando el compuesto **79**, en el que la desbencilación se puede conseguir tras la protodesililación, para proporcionar el compuesto de fórmula **21**.

21. El procedimiento según la reivindicación 20, en el que la etapa (g) comprende tratar el compuesto **79** con un ácido seleccionado de entre complejo de trifluoruro de boro-ácido acético y un ácido de Bronsted, en el que dicha etapa de protodesililación elimina el grupo protector bencilo del compuesto **79** para proporcionar el compuesto de fórmula **9**1,

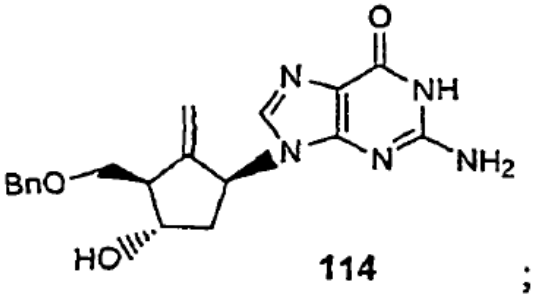


y
oxidar el compuesto **91** con peróxido de hidrógeno en presencia de bicarbonato potásico y fluoruro potásico para proporcionar el compuesto **21**.

22. El procedimiento según la reivindicación 20, en el que la etapa (g) comprende tratar el compuesto **79** con hidróxido potásico o hidróxido sódico en disolvente, o TFA para proporcionar el compuesto de fórmula **110**,

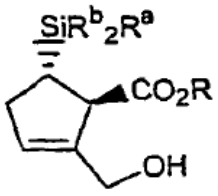


oxidar el compuesto **110** con peróxido de hidrógeno en presencia de bicarbonato potásico y fluoruro potásico para proporcionar el compuesto **114**;



y desbencilar el compuesto **114** para proporcionar el compuesto **21**.

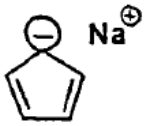
23. Un procedimiento para preparar un éster de la fórmula



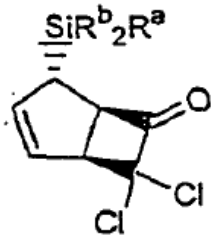
66,

en la que R^a es alquilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o allioxifenilo C_1 a C_6 ; R^b es alquilo C_1 a C_6, y R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un ciclopentadienuro sódico

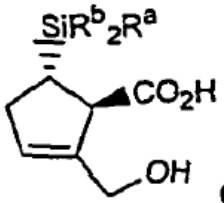


con un reactivo de sililación que tiene la fórmula $R^a(R^b)_2Si$-Y, en la que Y es un grupo saliente en la que el grupo saliente es Cl; y
(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con un ceteno que se puede obtener a partir de cloruro de dicloroacetilo y de una base para dar una ciclobutanona de la fórmula



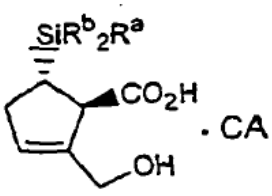
63;

(c) tratar el producto de la etapa (b) con una base eficaz para abrir el anillo de ciclobutanona;
(d) reducir el producto de la etapa (c) con un agente reductor para dar una mezcla racémica de ácido carboxílico de la fórmula



64;

(e) resolver el producto de la etapa (d) por tratamiento con una amina quiral y reparar las sales diastereoméricas resultantes para dar un compuesto de fórmula



65A

en la que CA representa una amina quiral, y

(f) calentar el producto de la etapa (e) en una solución de una solución ácida que comprende una solución de un alcohol de fórmula R-OH en la que R es alquilo C_{1-4} o bencilo, y un ácido para dar el producto de éster de fórmula **66**.

24. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que en la etapa (b), el ceteno se forma a partir de cloruro de dicloroacetilo y una base.

25. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que en la etapa (c), la base es carbonato potásico en *t*-butanol.

26. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que en la etapa (d), el reactivo reductor es $NaBH_4$.

27. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que en la etapa (e), la amina quiral está seleccionada del grupo que consiste en R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (1R,2R)-(+)-1,2-difeniletilendiamina, (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina, D-treo-2-amino-1-(4-nitofenil)-1,3-propanodiol, (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano, deshidroabietilamina, (1R,2R)-1,2-diaminometilciclohexano, cinconidina, y cinconina.

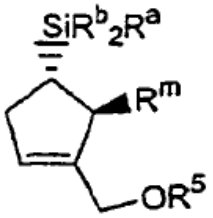
28. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que en la etapa (f), la solución ácida comprende una solución de un alcohol, R-OH, en el que R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo, y un ácido.

29. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que,

en la etapa (b), el ceteno se forma a partir de cloruro de dicloroacetilo y una base;
en la etapa (c), la base es carbonato potásico en t-butanol;
en la etapa (d), el reactivo reductor es $NaBH_4$;
en la etapa (e), la amina quiral es R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol; y
en la etapa (f), la solución ácida comprende una solución de un alcohol, R-OH,

en el que R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo, y un ácido.

30. Un compuesto de fórmula



o una sal del mismo en la que:

R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6 o alcoxifenilo C_1 a C_6;
R^b es alquilo C_1 a C_6;
R^m es $-CO_2R^6$ o $-CH_2OR^6$;
R^5 es hidrógeno o un grupo protector hidroxi; y
R^6 es hidrógeno, alquilo C_1 a C_4, o bencilo;
en la que el grupo protector hidroxi está seleccionado de entre éteres, ésteres y acetales.

31. Un compuesto según la reivindicación 30 en el que:

R^m es $-CO_2R^6$; y
R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

32. El compuesto según la reivindicación 31 en el que:

R^a es fenilo, y
R^b es metilo.

33. Un compuesto según la reivindicación 30 como una sal con una amina quiral seleccionada del grupo que consiste en R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (1R,2R)-(+)-1,2-difeniletilendiamina, (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina; D-treo-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano, deshidroabietilamina, (1R,2R)-1,2-diaminometilciclohexano, cinconidina, y cinconina.

34. El compuesto según la reivindicación 33 en el que:

R^m es $-CO_2R^6$;
R^5 y R^6 son ambos hidrógeno;
R^a es fenilo;
R^b es metilo; y
la amina quiral es R,R-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol.

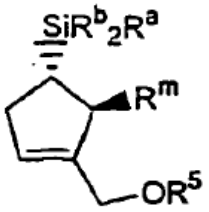
35. El compuesto según la reivindicación 30 en el que:

R^m es $-CH_2OR^6$;
R^5 es hidrógeno; y
R^6 es bencilo.

36. El compuesto según la reivindicación 35 en el que:

R^a es fenilo; y
R^b es metilo.

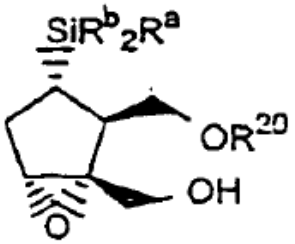
37. Un compuesto que tiene la fórmula



o una sal del mismo, en la que:

R^a es fenilo;
R^b es alquilo C_1 a C_6;
R^m es $-CO_2R^6$ o $-CH_2OR^6$;
R^5 es hidrógeno o un grupo protector hidroxi en el que el grupo protector hidroxi está seleccionado de entre éteres, ésteres y acetales; y
R^6 es hidrógeno, alquilo C_1 a C_4, o bencilo, siendo dicho compuesto producido de acuerdo con el procedimiento según la reivindicación 22.

38. Un compuesto de fórmula



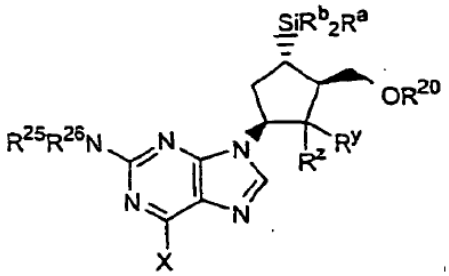
en la que:

R^a es alquilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6;
R^b es alquilo C a C_6; y
R^{20} es hidrógeno o bencilo.

39. El compuesto según la reivindicación 38 en el que:

R^a es fenilo;
R^b es metilo; y
R^{20} es bencilo.

40. Un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, en la que:

R^a es alquilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6;
R^b es alquilo C_1 a C_6;
R^{20} es hidrógeno o bencilo;
X es Cl, I, o benciloxi;
R^y y R^z se toman conjuntamente para formar metileno ($=CH_2$), o R^y es OR^{23}, y R^z es $-CH_2OR^{24}$, en la que R^{23} y R^{24} son cada uno hidrógeno o se toman conjuntamente para formar un anillo para definir un dioxolano, estando dicho dioxolano opcionalmente sustituido con -O(alquilo C_{1-4}) o -O(C =O) (alquilo C_{1-4}); y
R^{25} y R^{26} son ambos hidrógeno, o uno de R^{25} y R^{26} es hidrógeno y el otro es acilo; o R^{25} y R^{26} se toman conjuntamente para formar =CH(Oalquilo C_{1-4}) o =CH(OC(=O)alquilo C_{1-4}).

41. El compuesto según la reivindicación 40 en el que:

R^a es fenilo;
R^b es metilo, y
X es benciloxi.

42. El compuesto según la reivindicación 41 en el que

R^{20} es bencilo;
R^y es OH, y R^z es $-CH_2OH$, y
R^{25} y R^{26} son ambos hidrógeno.

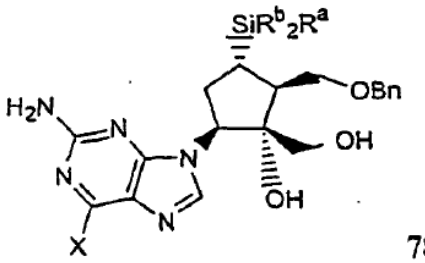
43. El compuesto según la reivindicación 40 en el que:

R^a es fenilo;
R^b es metilo;
X es benciloxi;
R^Y es OR^{23}, y R^2 es $-CH_2OR^{24}$, en el que R^{23} y R^{24} se combinan para formar un dioxolano opcionalmente sustituido con -O(alquilo C_{1-4}) o O(C =O)(alquilo C_{1-4}); y
R^{25} y R^{26} son ambos hidrógeno, o R^{25} y R^{26} se toman conjuntamente para formar =CH(OalquiloC$_{1-4}$) o =CH(O(C =O)alquilo C_{1-4}).

44. El compuesto según la reivindicación 40 en el que:

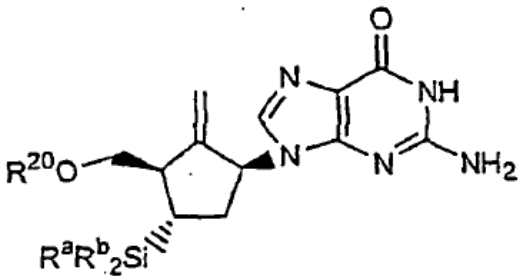
R^a es fenilo;
R^b es metilo;
X es benciloxi;
R^y y R^z se toman conjuntamente para formar metileno; y
R^{25} es hidrógeno y R^{26} es acilo

45. El compuesto según la reivindicación 40 que tiene la fórmula,



78.

46. Un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, en la que:

R^a es alquilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6;
R^b es alquilo C_1 a C_6; y
R^{20} es hidrógeno o bencilo

47. El compuesto según la reivindicación 46 en el que:

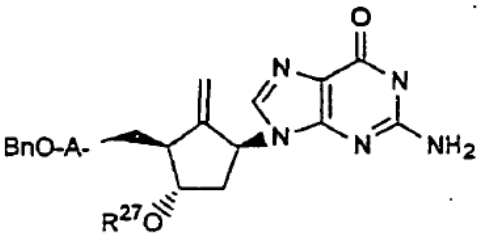
R^a es fenilo;
R^b es metilo; y
R^{20} es hidrógeno.

48. El compuesto según la reivindicación 46 en el que:

R^a es fenilo;
R^b es metilo; y
R^{20} es bencilo.

49. La sal de metanosulfonato del compuesto según la reivindicación 48.

50. Un compuesto de fórmula

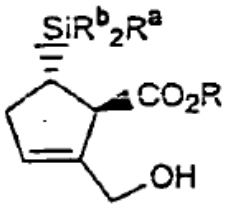


o una sal del mismo, en la que:

A es un enlace;
R^{27} es hidrógeno.

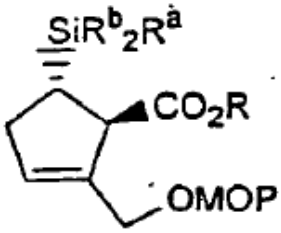
51. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula **78**, según la reivindicación 45, que comprende,

(a) tratar un éster de la fórmula



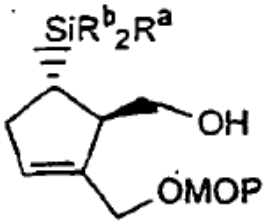
66,

en la que R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6, o alcoxifenilo C_1 a C_6; R^b es alquilo C_1 a C_6 y R es alquilo C_1 a C_4 o bencilo; con 2-metoxipropeno y una cantidad catalítica de un ácido para proporcionar un compuesto de fórmula



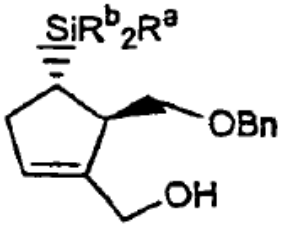
74;

(b) reducir el resto de éster carboxílico del compuesto **74** con por lo menos un reactivo de hidruro para proporcionar un compuesto de fórmula,



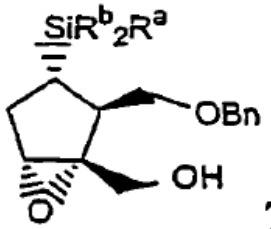
75;

(c) proteger el resto hidroxi no protegido del compuesto **75**, como un éter bencílico tras el tratamiento del compuesto **75** con una base y un haluro de bencilo, a continuación eliminar el grupo MOP del compuesto **75**, para proporcionar el alcohol alílico que tiene la fórmula,



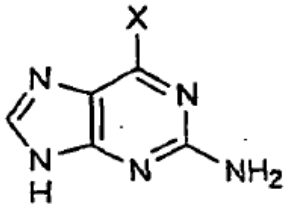
76,

(d) epoxidar el producto de la etapa (c) con un diéster homoquiral de ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador de metal, o con un perácido, para dar un epóxido de ciclopentano que tiene la fórmula



77;

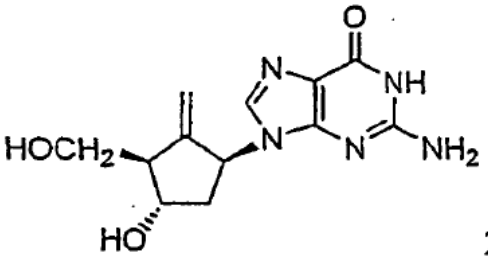
(e) tratar el epóxido de ciclopentano de la etapa (d) con una sal de metal alcalino de un compuesto de purina de fórmula



28,

en la que X es benciloxi; I, o Cl, para dar un compuesto de fórmula **78**.

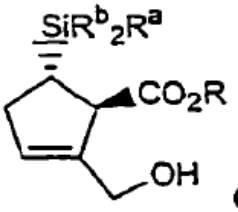
52. Un procedimiento para preparar entecavir que tiene la fórmula



21,

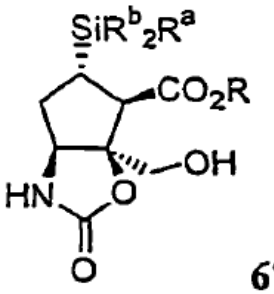
que comprende:

(a) convertir un éster que tiene la fórmula



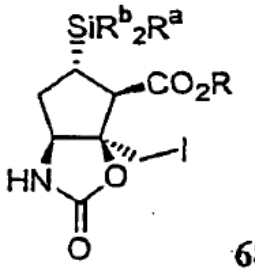
66

en la que R es alquilo C_1 a C_4, o bencilo; R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6 o alcoxifenilo C_1 a C_6, y R^b es alquilo C_1 a C_6, en condiciones de aminohidroxilación para dar una oxazolidinona que tiene la fórmula



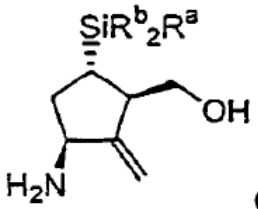
67;

(b) convertir el alcohol de la oxazolidinona de fórmula **67** con una sal de yoduro para dar un yoduro que tiene la fórmula



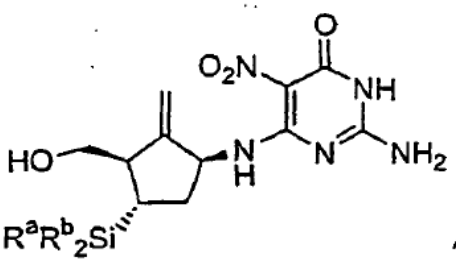
68;

(c) tratar el yoduro de fórmula **68** con cinc y ácido acético;
(d) tratar el producto de la etapa (c) con un reactivo de hidruro para reducir el resto de éster a un alcohol y dar un compuesto de metileno de fórmula



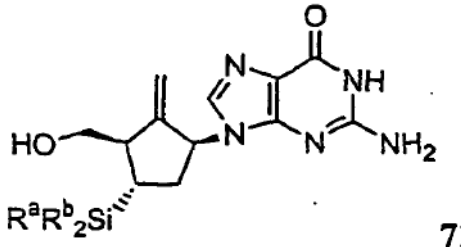
69

o una sal del mismo;
(e) hacer reaccionar el compuesto de metileno de fórmula **69** con 6-cloro-2-amino-5-nitro-4(3H)-pirimidinona en presencia de una base para dar un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula



70;

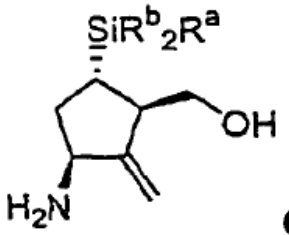
(f) tratar el compuesto de pirimidina de fórmula **70** con un agente reductor para reducir el resto nitro a una amina;
(g) ciclar el producto de la etapa (f) con un derivado de ortoformiato y un ácido para dar un compuesto de metileno que tiene la fórmula



71;

y
(h) convertir el resto de silano del compuesto de fórmula **71** en un resto hidroxi y proporcionar el compuesto de fórmula **21**.

53. Un compuesto de fórmula



69

en la que R^a es alilo, fenilo, alquilfenilo C_1 a C_6 o alcoxifenilo C_1 a C_6; y R^b es alquilo C_1 a C_6, o una sal del mismo.