

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 290**

51 Int. Cl.:

C07D 307/33 (2006.01)

C07D 309/30 (2006.01)

C07H 15/24 (2006.01)

C07H 19/048 (2006.01)

C07H 19/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06847905 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1976382**

54 Título: **Procedimiento para preparar un producto intermedio sintético para la preparación de nucleósidos ramificados**

30 Prioridad:

23.12.2005 US 753507 P

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

10.09.2013

73 Titular/es:

**IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
320 Bent Street, Floor 4
Cambridge, MA 02141, US**

72 Inventor/es:

**MAYES, BENJAMIN ALEXANDER y
MOUSSA, ADEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 290 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 para preparar un producto intermedio sintético para la preparación de nucleósidos ramificados

Esta invención se refiere a métodos para la preparación de un producto intermedio sintético en un procedimiento para la preparación de análogos de 2'-C-alkil-2'-halo-nucleósidos, que son importantes como agentes, anticancerosos, antivirales y antibacterianos.

Un procedimiento para la preparación de un producto intermedio de ribonolactona sustituida con halógeno que es útil en la síntesis de un análogo de 2'-C-metil-2'-halo-nucleósido sigue presentando retos, en particular cuando el átomo de halógeno es flúor.

Un producto intermedio clave en la preparación de análogos de azúcar utilizados en la síntesis de nucleósidos y vitaminas es la 2-C-metil-D-ribono-lactona. Ya en 1880 Scheibler describió un procedimiento para la preparación de la lactona (John Sowden, "The saccharinic acids" en *Adv. Carbohydrate Chem.* 12: 43-46 (1957), citando a C. Scheibler, *Berichte* 13: 2212 (1880)). Desgraciadamente, los rendimientos del producto eran sólo aproximadamente un 10% (Id.). Aproximadamente en el mismo tiempo, H. Kiliani sintetizó 2-metil-D-ribonolactona tratando D-fructosa con hidróxido de calcio (H. Kiliani, *Berichte*, 15: 2953 (1882), como se cita en F. J. López-Herrera et al., *J. Carbohydrate Chemistry*, 13 (5): 767-775 (1994)). Sin embargo, el proceso requiere meses hasta llegar a la terminación y el rendimiento de producto era también sólo aproximadamente el 10% (Id. en 768). Sin embargo el proceso de Kiliani le permitió establecer las posiciones de importantes grupos funcionales en el compuesto (John Sowden, "The saccharinic acids" en *Adv. Carbohydrate Chem.* 12: 43-46 (1957), citando a H. Kiliani, *Ann.*, 213:361 (1883)).

A principios de la década de los 60, Whistler y BeMiller intentaron mejorar la síntesis de Kiliani (Roy L. Whistler y J. N. BeMiller, "α-D-Glucosaccharino-1,4-lactona" en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, 2: 484-485 (1963)). Whistler y BeMiller añadieron agua hirviendo e hidróxido de calcio a la D-fructosa, purgaron el sistema con gas nitrógeno, y repitieron el mismo proceso. La mezcla se mantuvo después durante 6 a 8 semanas, después de lo cual se trató con CO₂ y ácido oxálico dihidrato, y se filtró bajo presión. El residuo se lavó repetidamente hasta una consistencia similar a la de un jarabe, y se reunieron los filtrados; el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto resultante se dejó cristalizar con refrigeración. El rendimiento del producto final era todavía de sólo aproximadamente el 10% (Id. en 485) y el proceso precisó dos meses para completarse.

Los documentos BE 731271 y GB 1189973, cedidos a Deutsche Akademie der Wissenschaften, describieron un procedimiento para la preparación de 3'-fluronucleósidos mediante la reacción de un nucleósido con un agente de fluoración tal como HF en un disolvente orgánico como el THF, a temperaturas en el intervalo de 130 a 160 °C.

En un intento de mejorar los rendimientos del producto, López-Aparicio et al. publicaron la síntesis de 2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona a partir de 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído como una alternativa a la síntesis de Kiliani (López-Aparicio et al., *Carbohydrate Res.*, 129:99 (1984), como se cita en F. J. Lopez Herrera et al., *J. Carbohydrate Chemistry*, 13 (5): 767-775 (1994) en 768-769. El proceso de López-Aparicio incluía condensar 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído con (1-metoxi-carbonil-etilideno) trifenilfosforano para producir E-(S)-4,5-dihidroxi-4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metilo; hidrolizar (en HCl) e isomerizar fotoquímicamente el pentenoato; lactonizar el producto de pentenoato para producir un butenólido; tritilar el butenólido en C-5 por reacción con cloruro de tritilo y piridina, a continuación realizar la cis-hidroxiclación con permanganato potásico y cloruro de metileno en presencia de un éter corona. La eliminación final del grupo de tritilo (trifenilmetilo) se logró por la reacción con TFA (ácido trifluoroacético) (Id en 768). López-Aparicio et al. publicaron rendimientos de producto de ribonolactona en aproximadamente el 80%, pero otros no pudieron reproducir esta cifra sobre la base de las cantidades de masa en gramos de los materiales proporcionados en la parte experimental de su publicación. En vez de ello, los cálculos indicaron un porcentaje de rendimiento de alrededor de 36% de ribonolactona. Además, el proceso de López-Aparicio et al. era mucho más complejo que la síntesis de Kiliani, requería el uso de reactivos tóxicos tales como el permanganato de potasio y de un equipo especializado para la irradiación para conseguir la isomerización fotoquímica, y tenía un tiempo de reacción mínimo de 60 horas (Id. en 768, 770-772).

Ninguno de los planteamientos anteriores abordó el problema de la preparación de análogos de ribonucleósido 2'-C-ramificados o 2'-disustituidos.

En 1989, la firma Asahi Glass Company Ltd. publicó la síntesis de fluronucleósidos que tenían efectos antivirales y antitumorales (JP 02270864 y JP 01100190). Estos nucleósidos fueron preparados mediante el tratamiento de un derivado de 9-(alfa-fluoro-4-beta-hidroxi-1-beta-ciclopentil) pirimidina con cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de imidazolilsulfonilo en presencia de una base, seguido por reducción (JP 02270864). En un segundo método de síntesis, se obtuvieron 2',3'-desoxi-2',3'-dideshidro-2'-fluronucleósidos mediante la deshidrogenación de un derivado 2'-desoxi-2'-fluororribofuranosilo, o mediante la deshidrogenación de un derivado 2',3'-didesoxi-2'-fluoro-3'-halo-ribonucleósido (JP 01100190).

En 1990, Bobek et al. describieron la síntesis de derivados antivirales, antitumorales y antimicrobianos de arabinopiranosil nucleósidos que tenían un átomo de flúor en la posición 2' del anillo de piranosa (patente de EE.UU. nº 4.918.056). Estos compuestos fueron preparados mediante la condensación de una base de nucleótido pirimidina,

purina, o 1,3-oxazina con un 2-desoxi-2,2-difluoro-D-arabinopiranosido acilado bloqueado con un grupo hidroxilo, y/o un 2-desoxi-2-bromo-2-fluoro-D-arabinopiranosido acilado (Id.).

En 1997, Harry-O'Kuru et al. describieron una ruta sintética para la preparación de ribonucleósidos 2'-C-ramificados (Harry-O'Kuru et al., *J. Org. Chem.*, 62: 1754-9 (1997)). La 1,3,5-tri-O-benzoil- α -D-ribofuranosa disponible comercialmente se utilizó como material de partida, que se preparó a partir de D-ribosa o D-arabinosa (D-arabinopiranososa). El 1,3,5-tri-O-benzoil- α -D-ribofuranosa fue oxidada en los 2-OH libres con reactivo peryodinano de Dess-Martin, y produjo 1,3,5-tri-O-benzoil-2-ceto-ribofuranosa, así como su correspondiente hidrato. El producto deseado y el hidrato se agitaron con un exceso de $MgSO_4$ y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se filtró después y se concentró con el fin de producir un producto de cetona sustancialmente puro. El 2-cetoazúcar resultante se trató con $MeMgBr/TiCl_4$ (o, alternativamente, con $MeTiCl_3$, $CH_2=CHMgBr/CeCl_3$, o $TMSC\equiv CLi / CeCl_3$), que produjo una mezcla anomérica del alquil-, alquenil- o alquiniil-ribofuranósido 1,3,5-tri-O-benzoil-2-sustituido deseado y sus isómeros transesterificados, alquil, alquenil o alquiniil ribofuranósido α - y β -2,3,5-tri-O-benzoil-2-sustituido en una relación próxima a 5:3 de producto deseado a formas isoméricas (Id. en 1755). Los ribofuranósidos 2-alquilados fueron después convertidos en un único producto deseado, 1,2,3,5-tetrabenzoil-2-alquilribofuranósido, mediante el tratamiento con cloruro de benzoilo, DMAP y trietilamina con un rendimiento declarado de aproximadamente 70% con una relación β/α de 4:1 (Id.).

En 1998, Chambers et al. publicaron la síntesis de compuestos 2',3'-didesoxi-3'-fluorouridina, mediante la reacción de un correspondiente anhidronucleósido con fluoruro de hidrógeno en presencia de un compuesto de organo-hierro y en un disolvente orgánico (patente de EE.UU. n° 5.717.086).

Se han dado a conocer publicaciones recientes de síntesis de 2' y/o 3' halonucleósidos por Pharmasset, Inc., The University of Georgia Research Foundation, Inc., y la Universidad de Emory.

El documento WO 05/003147 (también US 2005/0009737) de Pharmasset, Inc., describió la síntesis de análogos de 2'-C-metil-2'-fluoro nucleósido por una de dos rutas sintéticas generales: alquilación de un compuesto de hidrato de carbono apropiadamente modificado, fluoración y, a continuación acoplamiento a una base de nucleósido deseada, o glicosilación de una base de nucleósido deseada para formar un nucleósido, a continuación la alquilación del nucleósido, y, finalmente, la fluoración del nucleósido preformado. El primer planteamiento de Pharmasset utilizó un hidrato de carbono modificado que era una lactona protegida con grupo hidroxilo, que se alquiló con un reactivo tal como metil-litio en un disolvente anhidro tal como THF, y después se hizo reaccionar con un agente de fluoración comercialmente disponible como DAST o Deoxofluor, y a continuación se realizó una etapa de desprotección. La reacción tuvo lugar con inversión en la posición 2' de forma que el átomo de flúor estaba en configuración "down (hacia abajo)" o ribo. La segunda ruta de síntesis de Pharmasset comprendía la modificación de un nucleósido disponible comercialmente cuyos grupos hidroxilo estaban protegidos por grupos protectores conocidos en la técnica. El nucleósido se oxidó en la posición 2' para proporcionar una 2'-cetona, y la 2'-cetona se hizo reaccionar con un agente de alquilación tal como metil-litio en THF a aproximadamente 0 °C para dar un alcohol terciario nucleósido configurado 2'(S) o 2'-metil "down", 2'-hidroxil "up". Después se introdujo un átomo de flúor, haciendo reaccionar el nucleósido con un reactivo de fluoración disponible comercialmente tal como DAST en un disolvente aprótico anhidro como el tolueno con inversión en la posición 2' para dar una configuración 2'-C-metil "up", 2'-fluoro "down" del nucleósido. Sin embargo, por cualquier vía de síntesis, los métodos de aislamiento y purificación de Pharmasset eran poco prácticos o ineficaces y el rendimiento de producto fue muy bajo en todos los ejemplos proporcionados.

La publicación PCT N° WO 2006/031725 de Pharmasset, Inc. describe la síntesis de 2'-C-sustituido-2'-desoxi-2'-halo nucleósidos mediante la apertura del anillo nucleófilo de un producto intermedio de sulfato cíclico de anillo de 5 miembros derivado del ácido 4,5-di-O-protegido-2-metil-2,3-dihidroxi-pentanoico con fluoruro para producir un compuesto éster de sulfato acíclico fluorado 2-metil-2-fluoro 4,5-di-O-protegido. El éster sulfato fluorado se trata con ácido para desproteger los grupos 4,5-hidroxilo y se cicla a 2'-fluoro-2'-C-metil- γ -ribonolactona. La ribonolactona se convierte a continuación en los 2'-C-metil-2'-desoxi-2'-halo nucleósidos por reducción de la lactona y acoplamiento con una base apropiada.

El documento WO 2006/012440 de Pharmasset, Inc. describe la síntesis de 2'-C-sustituido-2'-desoxi-2'-halo nucleósidos a través de un intermedio 2'-fluoro-2'-C-sustituido- γ -ribonolactona. La 2'-fluoro-2'-C-sustituido- γ -ribonolactona se forma por ciclación de un intermedio de etil éster del ácido 2-fluoro-4,5-di-O-protegido-2,3-dihidroxi-pentanoico al tratarlo con ácido. La reacción de fluoración se consigue mediante el tratamiento de etil éster del ácido 4,5-di-O-protegido-2-hidroxi-3-O-protegido-pentanoico con DAST.

Otto et al. publicaron la síntesis y el uso de beta-2' o beta-3'-halonucleósidos para el tratamiento del VIH, la hepatitis B y la proliferación celular no deseada (patente de EE.UU. n° 6.949.522). Las síntesis descritas produjeron 2',3'-didesoxi, 3',3'-dihalo nucleósidos a partir de gliceraldehído o un material de partida de anillo de azúcar; 2', 3'-didesoxi, 3'-halo nucleósidos a partir de un material de partida de lactol, y 2',3'-didesoxi-2'-halo nucleósidos a partir de gliceraldehído como material de partida que procede a través de un intermedio de lactona que se reduce selectivamente para dar un producto 2',3'-hidro.

- Clark et al. describen la síntesis y la actividad antiviral de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina como inhibidor del virus de la hepatitis C (Clark et al, *J. Med. Chem.* 2005, 48: 5504-5508). La síntesis del compuesto producto tuvo lugar a través de N⁴-benzoil-1-(2-metil-3,5-di-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil) citosina como producto intermedio clave, que se oxidó para dar el correspondiente derivado 2'-cetona por reacción con anhídrido trifluoroacético en DMSO bajo las condiciones de oxidación de Swern. El derivado de 2'-cetona se hizo reaccionar con metil-litio a -78 °C en diétil éter para dar 1-[2-C-metil-3,5-O-(tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)1-β-D-arabinofuranosil] citosina protegida, y el grupo protector 3',5'-sillilo se eliminó mediante la reacción en TBAF/ácido acético. Clark et al. advierten contra el uso de DAST para la fluoración de grupos alcohol terciarios porque la reacción es específica del sustrato y es estereoquímicamente impredecible.
- Shi et al. publicaron las síntesis y actividades antivirales de una serie de D-y L-2'-desoxi-2'-fluororribonucleósidos en un sistema de replicón de la hepatitis C (Shi et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (2005), 13: 1641-1652). Los nucleósidos sustituidos con halógeno ensayados tenían un único sustituyente halo en la posición 2' del azúcar nucleósido, y se prepararon mediante conversión directa de D-2,2'-anhidrocitidina en (2'R)-D-2'-desoxi-2'-fluorocitidina por reacción con fluoruro de potasio y éter corona de acuerdo con el método de Mengel y Guschlbauer (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 77: 525).

- El documento US 2005/0059632 A1 se refiere a una síntesis de beta-L-2'-desoxi nucleósidos. La patente de EE.UU. n° 5.021.562 se refiere a un método para el desplazamiento de azida de alfa-triflatos de 1,5-lactonas. La patente de EE.UU. n° 6.448.415 B1 se refiere a un método de conversión de quiralidad en compuestos de lactona de azúcar. El documento US 200570020825 A1 se refiere a un procedimiento para la producción de nucleótidos 2'-ramificados.
- Sigue existiendo la necesidad de descubrir rutas de síntesis mejoradas y nuevos productos intermedios sintéticos en la preparación de derivados de análogos de 2'-C-metil-2'-halo-nucleósidos.

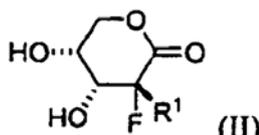
- Es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso predecible estereoquímicamente y fiable para la adición selectiva de los sustituyentes alquilo y halo en la posición 2'-C de un análogo de nucleósido.
- Es otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso eficaz que utilice un número mínimo de etapas y un material de partida fácilmente disponible y barato para preparar un producto intermedio clave en la síntesis de un análogo de 2'-C-metil-2'-halo-nucleósido.

- Es otro objeto más de la presente invención proporcionar un proceso que emplee reactivos no tóxicos y proporcione el producto intermedio clave con un buen porcentaje de rendimiento del producto.

- Históricamente, la adición de átomos de halógeno, de una forma particular el flúor, ha supuesto un reto para los investigadores que intentan encontrar un procedimiento directo y simplificado para la adición del átomo a un compuesto precursor para proporcionar una 2-desoxi-2-halo-2-C-sustituido-D-ribono-1,4-lactona que pueda ser utilizada en la síntesis de los derivados de análogos de nucleósidos. En particular, la estereoquímica deseada del halógeno y otros sustituyentes (típicamente alquilo) en la posición 2 ha sido difícil de producir por la competencia entre la sustitución con el halógeno y la eliminación del grupo lábil en el carbono terciario para producir un producto secundario con un doble enlace exocíclico. Se ha echado en falta un procedimiento que permite la sustitución nucleófila con un átomo de halógeno para adelantar la eliminación en este equilibrio. Ahora se ha encontrado que un halógeno, y en particular un átomo de flúor, se puede introducir eficientemente en un centro terciario de una isopropiliden-arabinono-1,5-lactona para dar una 2-C-sustituido-2-fluoro-ribonolactona usando el proceso proporcionado en la presente invención.

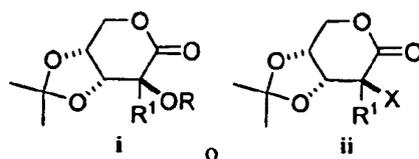
- En una realización, se encontró sorprendentemente que los compuestos de lactona 2-desoxi-2-fluoro-2-C-sustituidos pueden ser producidos con rendimientos elevados por desplazamiento nucleófilo en 3,4-O-isopropiliden-2-C-sustituido-D-arabinono-1,5-lactona o un derivado halogenado de la misma utilizando ciertos reactivos de fluoración en condiciones anhidras.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento de preparar un compuesto de Fórmula II



- en la que R¹ es alquilo de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo, alqueno, alquino, aleno, CF₃, ciano, arilo, aralquilo o heterociclo, que comprende

a) proporcionar un compuesto de estructura (i) o (ii)

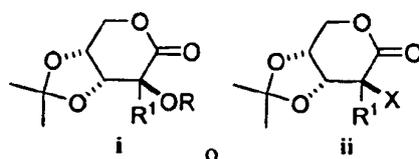


en la que OR es un grupo lábil y X es halógeno;

- b) poner en contacto el compuesto con un agente de fluoración bajo condiciones anhidras; y
- c) eliminar el grupo protector de hidroxilo del producto de la etapa b)

5 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto 2-fluoro-2-C-sustituido-1,5-lactona que incluye:

- a) proporcionar un compuesto de estructura (i) o (ii)



10 donde OR es un grupo lábil adecuado; R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo; y X es un átomo de halógeno,

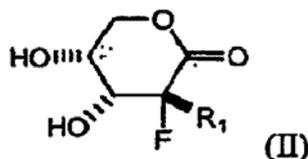
- b) poner en contacto el compuesto con un agente de fluoración bajo condiciones anhidras.

En ciertas realizaciones, el agente de fluoración es silicato de tris (dimetilamino) sulfonio difluorotrimetilo (TASF).

En una realización, OR es un éster de trifluorometanosulfonato (triflato). En otra realización, OR es un éster de metanosulfonato (mesilato). En otra realización más, OR es un éster de p-toluenosulfonato (tosilato).

15 En cierta realización, la reacción contiene menos del 1%, menos del 0,1%, o menos del 0,01% de agua.

En ciertas realizaciones, el proceso produce un compuesto de Fórmula (II)

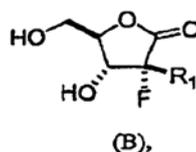


en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo, con al menos 40% o más de rendimiento.

20 En ciertas sub-realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) se produce en al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 70% o al menos el 80% o más de rendimiento.

En una sub-realización, R¹ en el compuesto de Fórmula (II) es metilo. En otra realización, R¹ es etilo. En otra realización, R¹ es vinilo. En otra realización más, R¹ es -C≡CR₂, en donde R² es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo. En otra realización, R¹ es ciano. En otra realización, R¹ es bencilo. En otra realización más, R¹ es un heterociclo.

En una realización, el procedimiento incluye además convertir un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto 1,4-lactona. En una realización, esta conversión incluye poner en contacto el producto procedente de la etapa (b) con un ácido en un disolvente orgánico adecuado. En una realización, el ácido es un ácido orgánico. En una sub-realización, el ácido es ácido trifluoroacético. En otra sub-realización, el ácido es ácido acético. En otra realización, el ácido es un ácido aril o alquil sulfónico. En una sub-realización, el disolvente es 1,4-dioxano. En una realización, el producto de 1,4-lactona puede ser un 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-1,4-lactona de Fórmula (B):



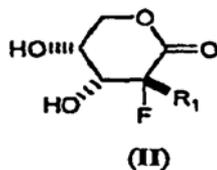
en donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino, incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo.

En ciertas realizaciones, estos compuestos se pueden modificar más mediante la reducción de la lactona, la derivatización del hidroxilo resultante para dar un grupo lábil adecuado y la sustitución con una base (incluyendo bases purina o pirimidina) para proporcionar un nucleósido 2'-fluoro-2'-ramificado incluyendo análogos de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-D-ribonofuranosil nucleósido.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto 2-desoxi-2-alquil-2-fluoro-lactona que comprende:

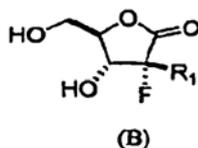
- a) hacer reaccionar un compuesto de isopropiliden, alquil-sustituido arabinono-1,5-lactona para proporcionar una 2-desoxi-2-alquil-disustituido isopropiliden arabinono-1,5-lactona sustituida con un grupo lábil en posición 2;
- b) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa a) con un agente de fluoración para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido isopropiliden ribono-1,5-lactona;
- c) desproteger el producto procedente de la etapa b) para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido ribono-1,4-lactona como producto mayoritario y una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido ribono-1,5-lactona como producto minoritario; y
- d) opcionalmente proteger uno o más grupos hidroxilo en alguno de los productos procedentes de la etapa c).

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), que es un producto intermedio clave en la síntesis de ciertos análogos de nucleósidos, incluyendo los análogos de nucleósidos 2'-ramificados.



en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo.

En una realización, la presente invención proporciona además un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (B), que son productos intermedios clave en la síntesis de ciertos análogos de nucleósido, incluyendo análogos de nucleósidos 2'-ramificados.



en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo.

Definiciones

Siempre que se mencione un intervalo en la memoria descriptiva, tal como alquilo C₁₋₁₀, el intervalo se refiere independientemente a cada elemento. Por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ se refiere independientemente a alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alquilo C₇, alquilo C₈, alquilo C₉ y alquilo C₁₀,

El término alquilo, como se usa en el presente texto, y a menos que se especifique otra cosa, incluye un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, incluyendo pero sin limitarse a ellos los de C₁ a C₁₀, y preferiblemente C₁₋₄, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metil-ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, y (ciclopropil) metilo. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos con 3 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo incluye específicamente alquilos fluorados tales como CF₃ y otros alquilos halogenados tales como CH₂CF₂, CF₂CF₃, los análogos de cloro, y similares.

El término alqueno, como se usa en el presente texto, a menos que se especifique otra cosa, incluye un hidrocarburo C₂ a C₁₀ con al menos un doble enlace, incluyendo, pero sin limitarse a ello, vinilo.

El término alquinilo, como se usa en este documento, a menos que se especifique otra cosa, incluye un hidrocarburo C₂ a C₁₀ con al menos un triple enlace, incluyendo, pero sin limitarse a ello, acetileno.

El término alenilo, tal como se usa en este documento, a menos que se especifique otra cosa, incluye un hidrocarburo C₃ a C₁₀ con al menos dos enlaces dobles que comparten un átomo de carbono central.

- 5 Los grupos alquilo, alqueno y alquinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más restos elegidos entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbociclo, alcoxi, heterocicloxi, heterocilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, hidrato de carbono, aminoácido, ésteres de aminoácidos, amidas de aminoácidos, alditol, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, nitro, ciano, tiol, imida, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfínico, sulfamoilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, tioéster, tioéter, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfonamido, carboxamido, ácido hidroxámico, sulfonilimida, urea sustituida o no sustituida conectada a través de nitrógeno incluyendo pero sin limitarse a ello NHCONH₂ y NHCONHR; o cualquier otro grupo funcional deseado que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, bien sea no protegido, o protegido según sea necesario, como es sabido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, que se incorpora en el presente texto como referencia.

- El término arilo, como se usa en el presente texto, y a menos que se especifique otra cosa, incluye fenilo, bifenilo, o naftilo, y preferiblemente fenilo. El término arilo incluye los grupos heteroarilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los restos elegidos entre el grupo que consiste de alquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbociclo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi; heteroarilalcoxi, hidrato de carbono, aminoácido, ésteres de aminoácidos, amidas de aminoácido, alditol, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, nitro, ciano, tiol, imida, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfínico, sulfamoilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, tioéster, tioéter, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfonamida, carboxamido, ácido hidroxámico, sulfonilimida o cualquier otro grupo funcional deseado que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, bien sean no protegidos, o protegidos según sea necesario, como es sabido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Alternativamente, los grupos adyacentes en el anillo de arilo se pueden combinar para formar un anillo de 5 a 7 miembros carbocíclico, arilo, heteroarilo o heterocíclico. En otra realización, el anillo de arilo está sustituido con un cicloalquilo sustituido opcionalmente (tal como ciclohexileno o ciclohexilo), o un resto alquilen dioxi (por ejemplo metilendioxo).

- El término heterocíclico o heterociclo incluye grupos cíclicos no aromáticos que pueden ser parcialmente (contiene al menos un doble enlace) o totalmente saturado y en el que hay al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo en el anillo. El término heteroarilo o heteroaromático, como se usa en el presente texto, incluye grupos aromáticos que incluyen al menos un átomo de azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de heterocíclicos y heteroaromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirolinilo, pirazolilo, indolinilo, dioxolanilo, o 1,4-dioxanilo, aziridinilo, furilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol, indazolilo, 1,3,5-triazinilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, xantínico, hipoxantínico, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, tiazina, piridazina, o pteridinilo, en donde dicho grupo heteroarilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos a partir de los mismos sustituyentes como se estableció anteriormente para los grupos arilo. Los grupos funcionales oxígeno y nitrógeno en el grupo heteroarilo pueden ser protegidos según sea necesario o según se desee. Los grupos protectores adecuados pueden incluir trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo o tritilo sustituido, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y p-toluenosulfonilo.

- El término aralquilo, como se usa en el presente texto, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Las porciones arilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidas como se describió anteriormente.

El término halo o halógeno, como se usa en el presente texto, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

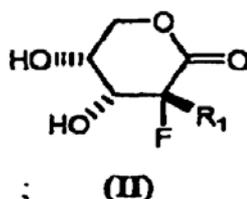
- El término acilo, como se usa en el presente texto, se refiere a un grupo de fórmula C(O)R', en donde R' es un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo, o alquilo sustituido, arilo, aralquilo o alcarilo, en donde estos grupos son como se definieron anteriormente.

El término base de purina o de pirimidina incluye, pero no se limita a ello, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en donde acilo es C(O) (alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil-purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-

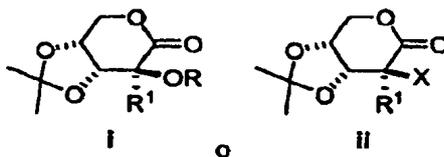
5 mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidroxialquil purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracilo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolpirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a ellas, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Los grupos funcionales oxígeno y nitrógeno en la base pueden ser protegidos si es necesario o si se desea. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y p-toluenosulfonilo.

10 El término "protegido" como se usa en el presente texto y a menos que se defina otra cosa se refiere a un grupo que es añadido a un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo para evitar su posterior reacción o para otros propósitos. Una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno son conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

15 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto 2-fluoro-2-C-sustituido-1,5-lactona de Fórmula (II), que incluye:



a) proporcionar un compuesto de estructura (i) o (ii)



o donde OR es un grupo lábil adecuado y X es halógeno; y

20 donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, aralquilo incluyendo bencilo, o heterociclo; y

b) poner en contacto el compuesto con un agente de fluoración bajo unas condiciones que permiten la sustitución del grupo lábil con un átomo de flúor.

25 Los grupos OR lábiles incluyen, pero no se limitan a ellos, arilsulfonato, incluyendo p-toluenosulfonato (tosilato), alquilsulfonato incluyendo metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), alilsulfonato, 4-nitrobencenosulfonato (nosilato), 4-bromobencenosulfonato (brosilato), acetato, trifluoroacetato, arilsulfato, o alquilsulfato.

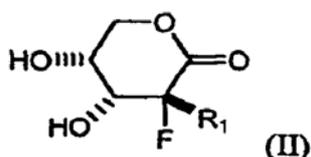
30 En realizaciones preferidas, la etapa (b) se lleva a cabo bajo condiciones anhidras. Anhidro, como se utiliza en el presente texto, se refiere a la ausencia sustancial de agua, que se consigue, por ejemplo, llevando a cabo la reacción bajo un gas inerte y usando reactivos sustancialmente secos, por ejemplo, con menos de 1% o menos de 0,1% de agua.

En una realización particular, el agente de fluoración es tris (dimetilamino) sulfonio difluorotrimetil silicato (TASF).

35 Otros agentes de fluoración nucleófila menos preferidos, incluyen, pero no se limitan a ellos, HF, complejos de HF-amina, incluyendo HF-piridina, tetrafluoruro de azufre, KF, KF/éter corona, CaF, LiF, NaF, fluoruro de plata (I), CaF, fluoruro de antimonio (III), fluoruro de antimonio (V), n-Bu₄NF, fluoruro cianúrico, difluorotrifenelestannato de tetrabutilamonio, trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST), trifluoruro de morfolinoazufre (Morfo-DAST), N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilamina, N,N-dietil-1,2,3,3,3-pentafluoropropenamina, N,N-dietil-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-amina y difluorotrifetil estannato de tetrabutilamonio. Los agentes de cloración incluyen, pero no se limitan a ellos, HCl, sales de cloruro, cloruro de tionilo, PCl₃, y PCl₅. Los agentes de bromación incluyen, pero no se limitan a ellos, HBr, sales de bromuro, bromuro de tionilo, PBr₃ y PBr₅. Los agentes de yodación incluyen, pero no se limitan a ellos, HI y sales yoduro. TASF es un agente de fluoración preferido debido al rendimiento óptimo del producto deseado.

La sustitución de los grupos lábiles OR o X con halógeno puede realizarse con cualquier agente de halogenación nucleófila conocido por los expertos en la técnica, si bien se prefiere TASF como agente de halogenación debido al rendimiento óptimo del producto deseado.

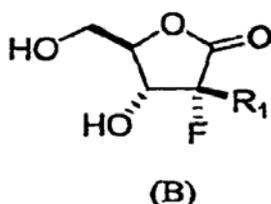
En ciertas realizaciones, el procedimiento produce un compuesto de Fórmula (II)



5 en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, aralquilo incluyendo bencilo, o heterociclo, con al menos un 40% o más de rendimiento. En ciertas sub-realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) se produce con al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 70% o al menos un 80% o más de rendimiento.

10 En una sub-realización, R¹ en el compuesto de Fórmula (II) es metilo. En otra sub-realización, R¹ es etilo. En otra sub-realización, R¹ es vinilo. En otra sub-realización más, R¹ es -C≡CR², en donde R² es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo. En otra sub-realización, R¹ es -C≡CH.

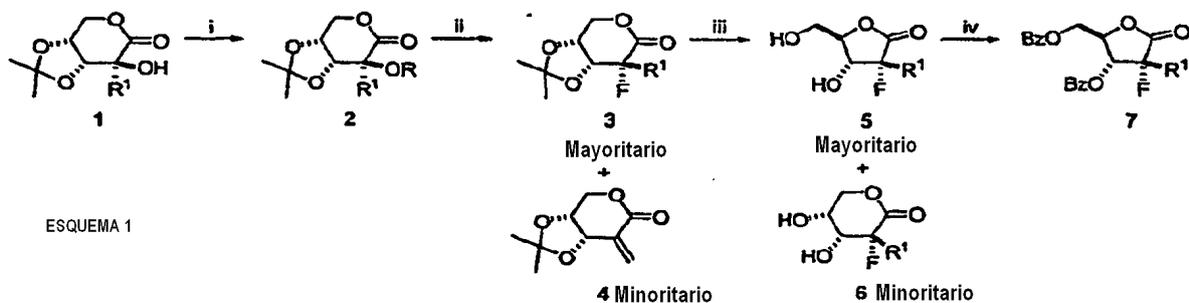
15 En una realización, el procedimiento incluye además la conversión de un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto 1,4-lactona. En una realización, esta conversión incluye poner en contacto el producto procedente de la etapa (b) con un ácido adecuado. En una realización, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acético, ácido metilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido trifluorometilsulfónico. En otra sub-realización, el ácido es ácido trifluoroacético. En otra realización, el ácido es el ácido metanosulfónico. En otra realización más, el ácido es ácido tricloroacético. En una
20 realización, el disolvente es 1,4-dioxano. El producto de 1,4-lactona puede ser una 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona un compuesto de Fórmula (B):



en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, aralquilo incluyendo bencilo, o heterociclo.

25 En ciertas realizaciones, estos compuestos se pueden modificar más mediante la reducción de la lactona, la derivatización del hidroxilo resultante y adición de una base (incluyendo bases de purina o pirimidina) para proporcionar un nucleósido 2'-fluoro-2'-ramificado que incluye análogos de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-D-ribonofuranosil nucleósido.

En una realización, se proporciona el procedimiento del Esquema I:

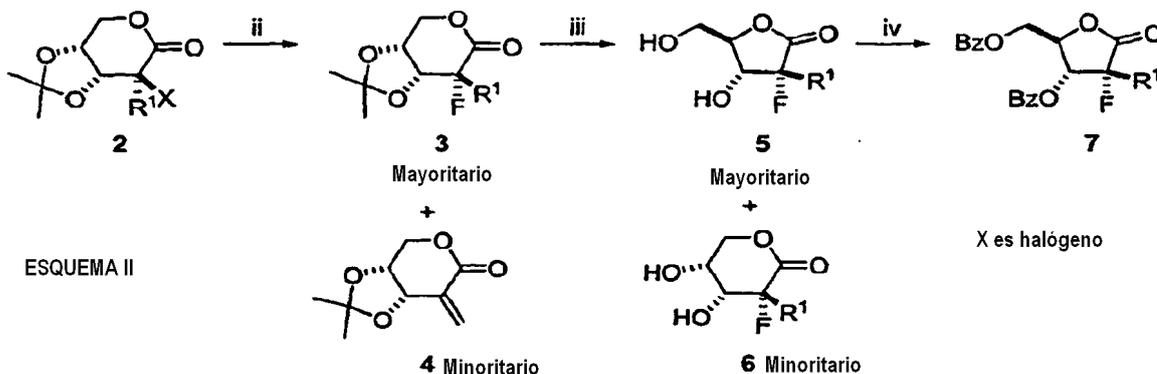


30 en donde OR es aril-sulfonato, incluyendo p-toluenosulfonato (tosilato), alquilsulfonato incluyendo metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), aliilsulfonato, 4-nitrobenzenosulfonato (nosilato), 4-bromobenzenosulfonato (brosilato), acetato, trifluoroacetato, arilsulfato, o alquil sulfato; y R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo

inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo.

En una sub-realización O es triflato y R¹ es alquilo inferior. En otra sub-realización, R¹ es metilo. En otra sub-realización más OR es mesilato. En otra sub-realización más OR es triflato y R¹ es acetileno. En otra sub-realización más OR es triflato y R¹ es vinilo.

En otra realización, se proporciona el procedimiento del Esquema II:

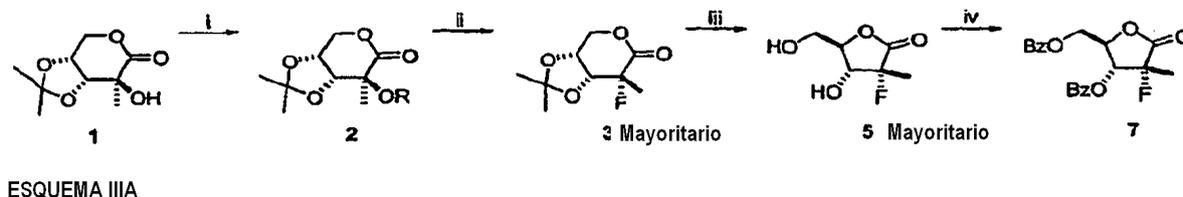


en donde X es cloro, bromo, yodo o flúor. La estereoquímica en la posición 2 de la lactona está invertida como consecuencia del desplazamiento del grupo halógeno por el fluoruro; y

10 R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno incluyendo vinilo, alquino incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, bencilo, o heterociclo.

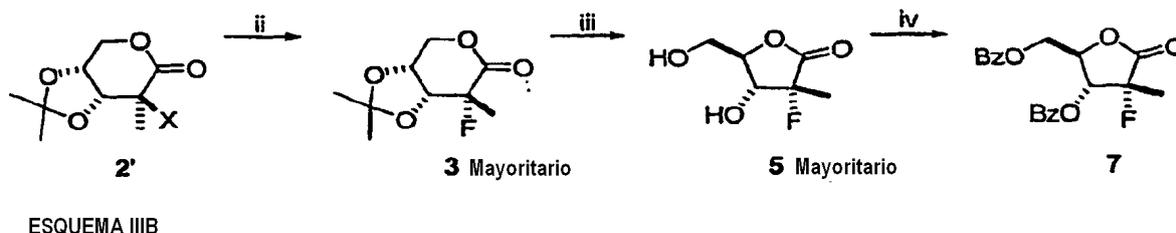
En una sub-realización, X es cloro y R¹ es metilo. En otra sub-realización, X es bromo y R¹ es metilo. En otra sub-realización, X es cloro o bromo y R¹ es acetileno. En otra sub-realización, X es cloro o bromo y R¹ es vinilo.

En una realización, se proporciona el procedimiento del Esquema IIIA:



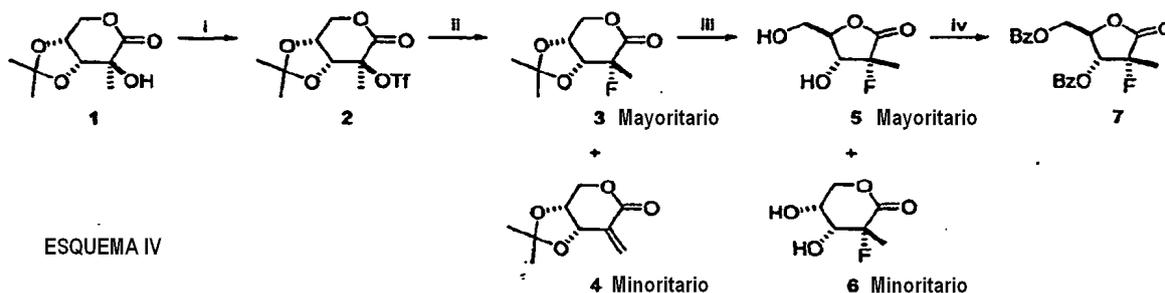
15 donde OR es arilsulfonato, incluyendo p-toluenosulfonato (tosilato), alquilsulfonato incluyendo metanofulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), alilsulfonato, 4-nitrobenzenosulfonato (nosilato), 4-bromobenzenosulfonato (brosilato), acetato, trifluoroacetato, arilsulfato, o alquilsulfato.

En otra realización, se proporciona el procedimiento del Esquema IIIB:



20 en donde X es halógeno.

En una realización específica, se proporciona el proceso del Esquema IV:



en donde OTf es triflato.

En cualquiera de los esquemas anteriores, en una realización las etapas i y ii se llevan a cabo bajo condiciones anhidras. En ciertas realizaciones, los reactivos son todos ellos anhidros, incluyendo todos los materiales de partida y los disolventes. La introducción del átomo de flúor en la 1,5-lactona se consigue estereoespecíficamente con inversión en el carbono. La estereoquímica del producto deseado está controlada por la estereoquímica de la lactona de partida.

El uso de tris (dimetilamino) sulfonio difluorotrimetil silicato (TASF) como agente de fluoración en cantidades de equivalentes específicas y en un método específico de adición a la mezcla de reacción, es decir, la ausencia de exposición a las condiciones atmosféricas debido a la naturaleza higroscópica del TASF, tiene por resultado la formación de 2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribo-1,5-lactona como producto principal, en vez de la eliminación del subproducto 4. La 2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribo-1,5-lactona se puede convertir después en 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-1,4-lactona como producto mayoritario mediante el tratamiento con ácido. Se forma 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-1,5-lactona como subproducto minoritario.

Etapa i:

Frecuentemente puede evitarse que grupos hidroxilo en una molécula de sustancia reaccionante participen en una reacción usando grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica y como se enseña, por ejemplo, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), Tercera Ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY. Los grupos protectores de hidroxilo comunes incluyen éteres, ésteres, en particular grupos benzoilo.

En una realización, el grupo 2-OH de una 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-arabinono-1,5-lactona se convierte en un grupo lábil para facilitar la sustitución con un átomo de halógeno. En una realización, la preparación del grupo lábil 2-OR se forma bajo condiciones anhidras. La temperatura puede reducirse por debajo de 0 °C, en ciertas realizaciones por debajo de -10 °C, por debajo de -20 °C, por debajo de -30 °C o por debajo de -40 °C.

En una realización, el grupo lábil OR es arilsulfonato, incluyendo p-toluenosulfonato (tosilato), alquilsulfonato incluyendo metanofulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), alilsulfonato, 4-nitrobenenosulfonato (nosilato), 4-bromobencenosulfonato (brosilato), acetato, trifluoroacetato, arilsulfato, o alquilsulfato. Los compuestos de partida para la síntesis de esta invención pueden ser obtenidos comercialmente. Por ejemplo, la 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-arabinono-1,5-lactona se puede obtener comercialmente de una firma tal como Prime Organics Ltd. Otros compuestos que se pueden utilizar como materiales de partida para este procedimiento incluyen 2-C-metil-D-arabinono-1,4-lactona protegida.

Etapa ii: En ciertas realizaciones, se utiliza un compuesto sustituido con halógeno como material de partida y se obtiene comercialmente. En estos casos, no se precisa una etapa separada para incluir un grupo lábil (es decir, la etapa i).

El producto de 2-C-metil-1,5-lactona de la etapa i o una 2-C-metil-2-halogenado-1,5-lactona comercialmente disponible se hace reaccionar con un agente de fluoración, bajo condiciones que permiten la sustitución del grupo lábil. Esta reacción se lleva a cabo típicamente bajo condiciones anhidras. En una realización, la reacción contiene menos del 1%, menos del 0,1%, o menos del 0,01% de agua.

En una realización, el agente de fluoración es tris (dimetilamino) sulfonio difluorotrimetil silicato (TASF). Otros agentes de fluoración menos preferidos incluyen, pero no se limitan a ellos, HF, complejos de HF-amina, incluyendo HF-piridina, tetrafluoruro de azufre, KF, KF/éter corona, CaF, LiF, NaF, fluoruro de plata (I), CSF, fluoruro de antimonio (III), fluoruro de antimonio (V), n-Bu₄NF, fluoruro cianúrico, difluorotrifenelestannato de tetrabutilamonio, trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST), trifluoruro de morfolinoazufre (Morfo-DAST), N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilamina, N,N-dietil-1,2,3,3,3-pentafluoropropenamina, N,N-dietil-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-amina y tetrabutilamonio difluorotrifetil estannato.

Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etil éter, acetonitrilo, terc-butil metil éter (TBME), 2-metil THF, dicloroetano, cloroformo, isopropil éter, xilenos, dimetoxi etano, dietoxi metano.

5 Esta reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura aproximadamente igual o inferior a 0 °C, típicamente a menos de -2 °C, aproximadamente -5 °C, a menos de -5 °C, aproximadamente -10°C, o menos. En una realización, se añade el agente de halogenación después de la conversión de una arabinono-1,5-lactona en una ribono-1,5-lactona. En una realización, se sube la temperatura a aproximadamente 0 °C después del contacto con el agente de halogenación. La reacción de sustitución es estereoespecífica, teniendo lugar con inversión en el carbono.

Etapa iii:

10 Una 2-halo-2-C-sustituido-D-ribono-1,5-lactona puede ser convertida en 2-desoxi-2-halo-2-C-sustituido-D-ribono-1,4-lactona poniendo en contacto el compuesto con un ácido. La reacción produce una mezcla de 1,4-lactona como producto mayoritario, con una 2-halo-3,4-O-isopropiliden-2-C-sustituido-D-ribono-1,5-lactona como producto minoritario. Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

15 En una realización, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acético, ácido metilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido trifluorometilsulfónico. En una realización, el ácido es un ácido orgánico. En una sub-realización, el ácido es ácido trifluoroacético.

20 En ciertas realizaciones, la desprotección se lleva a cabo durante períodos de tiempo más prolongados y se añade ácido adicional para maximizar la formación de producto. Por ejemplo, en una realización, para proporcionar la 1,4-lactona intermedia con mayores rendimientos, se puede aumentar el tiempo de la reacción de desprotección a partir de lo que se utilizó anteriormente. Además, se puede añadir TFA (ácido trifluoroacético)/H₂O/dioxano adicional, y el subproducto de acetona se puede eliminar por destilación bajo vacío para impulsar la reacción por encima de su punto de equilibrio.

Etapa iv:

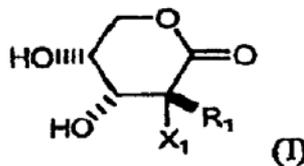
25 La 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona se puede utilizar en una síntesis continua para formar un análogo de nucleósido que contiene flúor. Los grupos hidroxilo en una molécula de sustancia reaccionante se pueden bloquear impidiendo su participación en una reacción usando grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica y como se enseña, por ejemplo, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), Tercera ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY. Los grupos protectores de hidroxilo comunes incluyen éteres, ésteres, y en particular los grupos benzoílo. El cloruro de benzoílo se puede añadir fácilmente y eficazmente a un producto intermedio de ribonolactona en presencia de una base, para proporcionar una 3,5-di-benzoil protegido ribonolactona.

35 En una realización, las etapas para la protección incluyen: disolver 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona en piridina y enfriar la solución resultante a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte, incluyendo una atmósfera de argón o de nitrógeno, añadir cloruro de benzoílo gota a gota durante un corto período de tiempo, y después llevar la solución resultante a temperatura ambiente y agitar durante aproximadamente 3 a 5 horas. Se añade a continuación cloruro de benzoílo adicional, y la solución se agita durante aproximadamente 15 a 20 horas, después de lo cual se añade más cantidad de cloruro de benzoílo. La solución se agita aproximadamente otras 2 a 4 horas, se añade una porción final de cloruro de benzoílo, y la solución se envejece durante aproximadamente otra hora. La reacción se apaga después mediante la adición de agua, y se disuelven los sólidos formados durante la reacción. Después de agitar la solución durante aproximadamente 5 minutos, precipitan cristales de la solución. Los cristales se filtran y se lavan con agua. El sólido resultante se disuelve en diclorometano y se lava con una solución de HCl. La capa orgánica producida a partir del tratamiento con diclorometano/HCl se seca, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar un residuo blanquecino. El residuo se purifica mediante cromatografía rápida para proporcionar 3,5-dibenzoil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona.

45 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 2-desoxi-2-alquil-2-fluoro lactona que comprende:

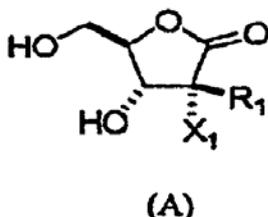
- a) hacer reaccionar un compuesto de isopropiliden-alquil-sustituido arabinono-1,5-lactona para proporcionar una 2-desoxi-2-alquil-sustituido isopropiliden arabinono-1,5-lactona sustituida con un grupo lábil en posición 2;
- 50 b) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa a) con un agente de fluoración para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido isopropiliden ribono-1,5-lactona;
- c) desproteger el producto procedente de la etapa b) para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido ribono-1,4-lactona como producto mayoritario y una 2-desoxi-2-fluoro, alquil-disustituido ribono-1,5-lactona como producto minoritario; y
- d) opcionalmente proteger uno o más grupos hidroxilo en cualquiera de los productos de la etapa c).

Por ejemplo, se prepara un compuesto de Fórmula (I) que es un producto intermedio clave en la síntesis de ciertos análogos de nucleósido, incluyendo análogos de nucleósido 2'-ramificados.



- 5 en donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquilo inferior C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, alquenoil incluyendo vinilo, alquinoil incluyendo acetileno, alenilo, CF₃, ciano, arilo, aralquilo incluyendo bencilo, o heterociclo; y X₁ es halógeno.

Por ejemplo, se prepara un compuesto de Fórmula (A) que es un producto intermedio clave en la síntesis de ciertos análogos de nucleósido, incluyendo análogos de nucleósido 2'-ramificados.

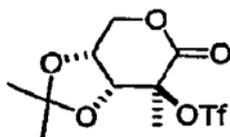


en donde R¹ y X₁ son como se definieron antes.

- 10 La identidad de todos los compuestos producto descritos a continuación fue confirmada mediante amplias determinaciones de RNM, MS, IR, rotación óptica α_D, punto de fusión, análisis elemental de CHN y/o de la estructura cristalina.

Ejemplos

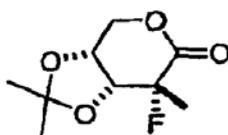
Ejemplo 1. 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-2-O-trifluorometanosulfonil-D-arabinono-1,5-lactona.



- 15 Se disolvió 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-arabinono-1,5-lactona (7,09 g, 0,035 moles) en diclorometano anhidro (110 ml). Se añadió piridina anhidra (25,5 ml, 0,315 moles) a la solución, que luego se enfrió a -40 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (28,4ml, 0,168moles) o triflato, gota a gota, a lo largo de 0,5 h. La mezcla se dejó calentar lentamente a -10 °C durante 3,5 h, tiempo después del cual el color se volvió de color rojo oscuro y la TLC (acetato de etilo/heptano, 1:2) indicó la conversión del material de partida (R_f 0,33) en un producto mayoritario (R_f 0,55). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con HCl_{aq} 1M (280ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml x 2) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El triflato crudo de color rojo/pardo (9,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna rápida (cargada a partir de diclorometano, eluída con heptano y después con acetato de etilo/heptano, 1:5) para dar 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-2-O -trifluorometanosulfonil-D-arabinono-1,5-lactona (5,51 g, 47%) en forma de un sólido blanco.

Datos para C₁₀H₁₃F₃O₇S 334,27 g mol⁻¹; R_f = 0,33, acetato de etilo/heptano, 1:5; ¹H RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,37, 1,44 (6H, 2 x s, C (CH₃)₂), 1,98 (3H, s, CH₃), 4,55 (1H, a-d, J_{5-5'}, 13,0, H-5), 4,62 (1H, a-d, J 7,2, H-4), 4,70 (1H, a-d, J_{5-5'}, 13,0, J_{5-4'}, 1,7, H-5').

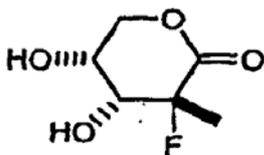
- 30 Ejemplo 2. 2-Desoxi-2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona.



Se disolvió 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-2-O-trifluorometanosulfonil-D-arabinono-1,5-lactona (5,48 g, 0,0164 moles) en diclorometano anhidro (56 ml) dando una solución de color amarillo pálido que se enfrió a -5 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió tris (dimetilamino)azufre trimetilsilil difluoruro, TASF (3 x 5g, 0,0538 moles) a la solución directamente desde las botellas debido a su naturaleza altamente higroscópica. La solución se agitó a 0°C durante 5 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (acetato de etilo/heptano, 1:1) indicó la conversión completa del material de partida (Rf 0,72) en un producto mayoritario, pero apenas visible (Rf 0,30). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (420 ml) y se lavó con agua (220 ml x 2). La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo crudo de color pardo (4,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna rápida (cargada en diclorometano, se eluyó con heptano y luego acetato de etilo/heptano, 1:2) para dar 2-desoxi-2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona (1,36 g, 42%) en forma de un sólido blanco.

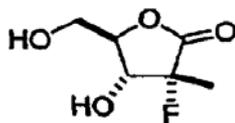
Datos para $C_9H_{13}FO_4$ 204,20 g mol⁻¹; Rf = 0,30, acetato de etilo/heptano, 1:1; ¹H RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,34, 1,51 (6H, 2 x s, C (CH₃)₂); 1,66 (3H, d, J_{H,F} 22,5, CH₃), 4,39 (1H, dd, J_{5,5'} 13,3, J_{5,4} 2,4, H-5), 4,48 (1H, dd, J_{5,5'} 13,3, J_{5,4} 0,9, H-5'), 4,56-4,61 (2H, m, H-3, H-4); ¹³C RMN δ_C (100 MHz, CDCl₃): 19,46 (d, ²J_{C,F} 26,1, CH₃), 24,62, 26,31 (C(CH₃)₂), 68,93 (C-5), 71,84 (d, ³J_{C,F} 4,6, C-4), 78,18 (d, ²J_{C,F} 16,8, C-3), 89,82 (d, ¹J_{C,F} 192,5, C-2), 111,49 (C (CH₃)₂), 168,1 (d, ²J_{C,F} 25,1, C=O); ¹⁹F RMN δ_F (376 MHz, CDCl₃): -159,80 (1F, m, ³J_{F,H} 22,9, F). Asignaciones de RMN confirmadas usando experimentos COSY y HMQC; Espectrometría de masas m/z (APCI-): 203,3 ([M-H]⁻, 50%), 236,3 (100%).

Ejemplo 3. Datos para 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona



(C₆H₉FO₄) 164,13 g mol⁻¹; Rf = 0,45, acetato de etilo/heptano, 8:1; p. f.: 119-120 °C después 133-135 °C (posible contaminación con TFA residual); [α]_D²⁰: +115,025 (c, 0,9284 en CH₃CN); ν_{max} (disco de KBr): 3414 cm⁻¹, 3276 cm⁻¹ (O-H), 1778 cm⁻¹ (C=O); ¹H RMN δ_H (400 MHz, CD₃CN): 1,57 (3H, d, J_{H,F} 23,7, CH₃), 2,19 (1H, s ancho, OH), 4,04 (1H, dd, ³J_{H,F} 22,5, J_{3,4} 7,6, H-3), 4,12 (1H, s ancho, OH), 4,54 (1H, dd, J_{5,5'} 12,4, J_{5,4} 6,3, H-5), 4,61 (1H, dd, J_{4,3} 7,6, J_{4,5} 6,3, J_{4,5'} 2,0, H-4), 4,80 (1H, dd, J_{5,5'} 12,4, J_{5,4} 2,0, H-5'); ¹³C RMN δ_C (100 MHz, CD₃CN): 17,18 (d, ²J_{C,F} 24,5, CH₃), 66,56 (C-5), 72,43 (d, ²J_{C,F} 16,9, C-3), 79,61 (C-4), 92,98 (d, ¹J_{C,F} 179,5, C-2), 171,00 (d, ²J_{C,F} 21,5, C=O); ¹⁹F RMN δ_F (376 MHz, CD₃CN): -169,28 (1F, m, ³J_{F,H} 22,9, F). Asignaciones de RMN confirmadas utilizando experimentos COSY, HMQC, HMBC y nOe; espectrometría de masas m/z (APCI-): 163,2 ([M-H]⁻, 30%), 143,2 (100%).

Ejemplo 4. 2-Desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona.

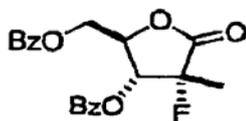


Se disolvió 2-desoxi-2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-p-ribono-1,5-lactona (1,29 g, 6,317mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (36,7 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió a la mezcla una solución premezclada de ácido trifluoroacético (146,8 ml) en agua (36,7 ml) lentamente a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la TLC (acetato de etilo/heptano, 3:1) indicó la conversión del material de partida (Rf 0,57) en los productos apenas visibles (Rf 0,47, 0,43, 0,38). Los disolventes se eliminaron bajo vacío a 35°C y después se co-evaporaron con tolueno (5 ml x 2). El residuo crudo blanquecino/pardo (1,27 g) se purificó por cromatografía en columna rápida (pre-adsorbido sobre sílice en acetato de etilo, se eluyó con acetato de etilo/heptano, 2:1) para dar 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona (862 mg, 83%, eluido segundo) en forma de un sólido blanco y 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona (61 mg, 6%, eluido primero) en forma de un sólido blanco, junto con fracciones mixtas (115 mg, 11%).

Datos para 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona $C_6H_9FO_4$ 164,13 g mol⁻¹; Rf = 0,45, acetato de etilo/heptano, 8:1; p. f.: 142-143 °C; [α]_D²⁰: +129,323 (c, 0,9138 en CH₃CN); ν_{max} (disco KBr): 3412 cm⁻¹, 3274 cm⁻¹ (O-H), 1777 cm⁻¹ (C=O); ¹H RMN δ_H (400 MHz, CD₃CN): 1,55 (3H, d, J_{H,F} 23,5, CH₃), 2,22 (1H, s ancho, OH), 3,17 (1H, s ancho, OH), 3,69 (1H, dd, J_{5,5'} 13,3, J_{5,4} 3,7, H-5), 3,92 (1H, dd, J_{5,5'} 13,3, J_{5,4} 1,5, H-5'), 4,05 (1H, dd, ³J_{H,F} 21,5, J_{3,4} 7,2, H-3), 4,32 (1H, m, H-4); ¹³C RMN δ_C (100 MHz, CD₃CN): 17,63 (d, ²J_{C,F} 25,3, CH₃), 60,19 (C-5), 71,85

(d, $^2J_{C,F}$ 16,9, C-3), 83,94 (C-4), 94,55 (d, $^1J_{CF}$ 178,7, C-2), 172,04 (d, $^2J_{C,F}$ 21,5, C=O); ^{19}F RMN δ_F (376 MHz, CD_3CN): -168,69 (1F, m, $^3J_{FH}$ 23,3, F). Asignaciones de RMN confirmadas usando los experimentos COSY, HMQC, HMBC y nOe; espectrometría de masas m/z (APCI-): 163,2 ($[M-H]^-$, 40%), 143,2 (100%). Microanálisis: $C_6H_9FO_4$ calculado C 43,91%, H 5,53%, encontrado C 44,18%, H 5,73%. Cristales formados en acetato de etilo/hexano.

5 Ejemplo 5. 3,5-Di-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona

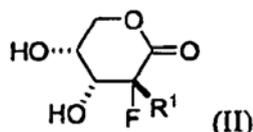


Se disolvió 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona (200 mg, 1,219mmoles) en piridina anhidra (2,4 ml) y se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de benzoilo (353 μ l, 3,05 mmoles) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (142 μ l, 1,219 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 h, tiempo después del cual se añadió una porción adicional de cloruro de benzoilo (142 μ l, 1,219mmoles). Habiendo agitado la solución durante 3 h más, se añadió una porción final de cloruro de benzoilo (142 μ l, 1,219mmoles) y se dejó durante una 1 h más. La TLC. (acetato de etilo/heptano, 2:3) indicó la conversión completa del material de partida (Rf 0,16) en los productos apenas visibles, pero activos a UV (Rf 0,67, 0,63). La reacción se apagó con agua (1 ml) y los sólidos se disolvieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min precipitaron cristales de la solución que se filtraron y se lavaron con agua (2 ml x 2) y se encontró mediante TLC que contenían dos componentes activos a UV y piridina. El sólido seco pegajoso (400 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se sometió a un lavado con HCl_{ac} 1 M (4 ml x 2). La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo crudo de color blanquecino (340 mg) se purificó mediante cromatografía en columna rápida (pre-adsorción en sílice a partir de diclorometano, eluida con acetato de etilo/heptano, 1:4) para dar 3,5-di-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona (272 mg, 60%) en forma de agujas finas blancas.

Datos para 3,5-di-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona $C_{20}H_{17}FO_6$ 372,34 $g\ mol^{-1}$; Rf = 0,62, acetato de etilo/heptano, 2:3; p. f: 123 - 125 °C, $[\alpha]_D^{20}$: 102,943 (c, 0,8728 en CH_3CN); ν_{max} (película fina): 1793 cm^{-1} (C=O, α -fluoro- γ -lactona), 1733 cm^{-1} , 1717 cm^{-1} (C = O, Bz); 1H RMN δ_H (400 MHz, CD_3CN): 1,74 (3H, d, $J_{H,F}$ 24,1, CH_3), 4,62 (1H, dd, $J_{5,5'}$ 12,7, $J_{5,4}$ 5,6, H-5), 4,75 (1H, dd, $J_{5',5}$ 12,7, $J_{5',4}$ 3,5, H-5'), 5,07 (1H, ddd, $J_{4,3}$ 7,2, $J_{4,5}$ 5,6, $J_{4,5'}$ 3,5, H-4), 5,62 (1H, dd, $^3J_{H,F}$ 17,7, $J_{3,4}$ 7,2, H-3); 7,48, 7,55 (4H, 2 x t, 4 x H_{meta}), 7,64, 7,70 (2H, 2 x t, 2 x H_{para}), 8,01, 8,09 (4H, 2 x t, 4 x H_{orto}); ^{13}C RMN δ_C (100 MHz, CD_3CN): 18,88 (d, $^2J_{C,F}$ 24,5, CH_3), 63,51 (C-5), 73,07 (d, $^2J_{C,F}$ 14,6, C-3), 78,84 (C-4), 92,61 (d, $^1J_{C,F}$ 185,6, C-2), 129,51, 130,53 (2 x C_{ipso}), 129,64, 129,78 (2 x C_{meta}), 130,43, 130,76 (2 x C_{orto}), 134,46, 135,00 (2 x C_{para}), 166,22, 166,63 (2 x CO_2Bz), 170,64 (d, $^2J_{CF}$ 21,0, C=O); ^{19}F RMN δ_F (376 MHz, CD_3CN): -164,77 (1F, m, $^3J_{F,H}$ 24,4, F). Asignaciones de RMN confirmadas usando experimentos COSY, HMQC, HMBC y nOe; espectrometría de masas m/z (ESI-): 373,1 ($[M + H]^+$, 50%), 390,2 ($[M + NH_4]^+$, 100%); HPLC (272 nm) R_4 = 6,17 (98%); Microanálisis: $C_{20}H_{17}FO_6$ calculado C 64,51%, H 4,60%, encontrado C 64,56%, H 4,66%.

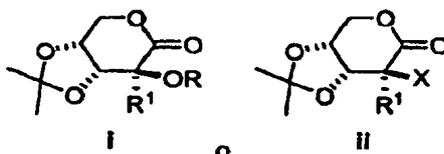
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula II



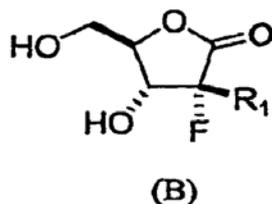
- 5 en la que R¹ es alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo, alqueno, alquino, aleno, CF₃, ciano, arilo, aralquilo, o heterocíclico, que comprende

- a) proporcionar un compuesto de estructura (i) o (ii)



en donde OR es un grupo lábil y X es halógeno;

- b) poner en contacto el compuesto con un agente de fluoración bajo condiciones anhidras; y
- 10 c) eliminar el grupo protector de hidroxilo del producto de la etapa b).
2. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que R¹ es metilo, etilo, vinilo o -C≡CH.
3. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que OR se elige entre el grupo que consiste en triflato, mesilato y tosilato.
4. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que X en la Fórmula (II) es bromo, cloro o yodo.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la reacción contiene menos de 1% de agua, menos de 0,1% de agua, o menos de 0,01% de agua.
6. El procedimiento según la reivindicación 1^a, que comprende además convertir un compuesto de Fórmula (II) en un compuesto de 1,4-lactona.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 6^a, que comprende: c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con un ácido orgánico en un disolvente orgánico.
8. El procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que el ácido es ácido trifluoroacético.
9. El procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que el ácido es un ácido aril o alquil sulfónico.
10. El procedimiento según la reivindicación 9^a, en el que el ácido es ácido metanosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico.
- 25 11. El procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que el disolvente es 1,4-dioxano.
12. El procedimiento según la reivindicación 6^a, en el que el compuesto de 1,4-lactona es un compuesto de Fórmula (B)



en la que R¹ es alquilo inferior C₁₋₄, alqueno, alquino o CF₃.

- 30 13. El procedimiento según la reivindicación 6^a, en el que el compuesto de 1,4-lactona es 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona.

14. El procedimiento según la reivindicación 12^a, en el que R¹ es acetileno o vinilo.
15. El procedimiento según la reivindicación 1^a, que comprende además: d) reducir el producto de 1,5-lactona de la etapa c) para dar un hemiacetal; e) derivatizar el hidroxilo de la etapa d) para dar un grupo lábil adecuado; y f) poner en contacto el producto de 1,4-lactona de la etapa e) con una base de purina o pirimidina para proporcionar un compuesto de nucleósido 2'-ramificado.
- 5 16. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de Fórmula (i) es 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-2-O-tifluorometanosulfonil-D-arabinono-1,5-lactona.
17. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que se produce una 2-desoxi-2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona.
- 10 18. El procedimiento según la reivindicación 15^a, en el que se produce una 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona.
19. El procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0 °C, o a una temperatura por debajo de -5 °C.
20. Un procedimiento para preparar un compuesto 2-desoxi-2-alkil-2-fluoro-lactona, que comprende
- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de isopropiliden, arabinono alkil-sustituido-1,5-lactona para proporcionar una 2-desoxi-2-alkil-disustituido isopropiliden arabinono -1,5-lactona sustituida con un grupo lábil en posición 2;
- b) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa a) con un agente de fluoración para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido isopropiliden ribono-1,5-lactona;
- 20 c) desproteger el producto procedente de la etapa b) para proporcionar una 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido ribono-1,4-lactona como producto mayoritario y una 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido ribono-1,5-lactona como producto minoritario; y
- d) opcionalmente proteger uno o más grupos hidroxilo en uno de los productos procedentes de la etapa c).
21. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa a) en donde la 2-desoxi-2-alkil-disustituido isopropiliden arabinono -1,5-lactona sustituida con un grupo lábil en posición 2 es 3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-2-O-trifluorometanosulfonil-D-arabinono-1,5-lactona.
- 25 22. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa b) en el que la 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido isopropiliden ribono-1,5-lactona 2 es 2-desoxi-2-fluoro-3,4-O-isopropiliden-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona.
23. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa c) en donde el producto mayoritario 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido ribono-1,4-lactona es 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,4-lactona, o la etapa c) en donde el producto minoritario 2-desoxi-2-fluoro, alkil-disustituido ribono-1,5-lactona es 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-1,5-lactona.
- 30 24. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa d) en donde el benzoilo es el grupo protector en uno o más grupos hidroxilo en cualquiera de los productos de la reivindicación 1^a, etapa c).
25. El procedimiento según la reivindicación 1^a o la reivindicación 20^a, en el que el agente de fluoración es tris(dimetilamino)sulfonio difluorometil silicato (TASF).
- 35 26. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa c) en donde el reactivo desprotector es ácido trifluoroacético (TFA).
27. El procedimiento según la reivindicación 20^a, etapa a) en donde el grupo lábil se elige entre el grupo consistente en triflato, mesilato, bromo, cloro o yodo.
- 40 28. El procedimiento según la reivindicación 27^a, en el que el grupo lábil es triflato.