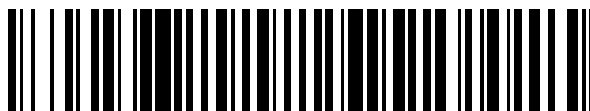


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 010**

51 Int. Cl.:

C07D 411/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2008** **E 08878694 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 2358708**

54 Título: **Resolución óptica de nucleósidos sustituidos con 1,3-oxatolano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2013

73 Titular/es:

HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad
Andhrapradesh
Hyderabad 500 018, IN

72 Inventor/es:

PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
RAJI REDDY, RAPOLU;
MURALIDHARA REDDY, DASARI y
SATYA SRINIVAS, AYYALSOMAYAJULA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 424 010 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

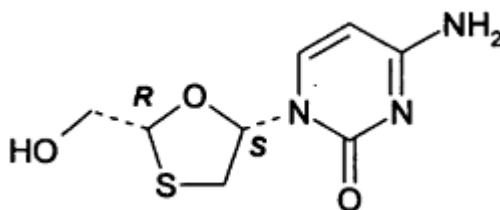
Resolución óptica de nucleósidos sustituidos con 1,3-oxatolano

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la resolución óptica de nucleósidos sustituidos con 1,3-oxatolano.

Antecedentes de la invención

La actividad antirretroviral de los 2-sustituido-5-sustituido-1,3-oxatolanos se desveló en la patente de Estados Unidos nº 5.047.407. De los compuestos, la lamivudina, químicamente la (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona se comercializa con la marca EPIVIR. La lamivudina se representa con la siguiente estructura de fórmula (I).



Fórmula (I)

La (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona es también útil en el tratamiento de la infección por hepatitis B, como se desvela en el documento US RE39155. La publicación de patente WO nº 92/20344 desveló un procedimiento para tratar la infección por VIH y otras infecciones víricas con lamivudina combinada con otros agentes antivirales tales como la zidovudina, químicamente 3'-azido-3'-desoxitimidina.

La lamivudina se puede preparar usando los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos nº 5.047.407. La patente de Estados Unidos nº 5.047.407 desveló los derivados de 1,3-oxatolano; sus isómeros geométricos (cis/trans) y ópticos. Esta patente describió la preparación de 2-sustituido-5-sustituido-1,3-oxatolanos. La patente de Estados Unidos nº 5.047.407 describió la preparación de estereoisómeros individuales de 2-sustituido-5-sustituido-1,3-oxatolanos a partir de materias primas o productos intermedios estereoisoméricamente puros.

La patente de Estados Unidos nº 5.248.776 describió un procedimiento asimétrico para la síntesis de β-L-(-)-1,3-oxatolano-nucleósidos enantioméricamente puros a partir de 1,6-tioanhidro-L-gulosa ópticamente pura para dar, en primer lugar, los diastereómeros [2R, 5R] y [2R, 5S] que, a continuación, se separan cromatográficamente.

La patente de Estados Unidos nº 6.600.044 describió un procedimiento para convertir el trans-1,3-oxatolano nucleósido no deseado en el isómero cis deseado mediante un procedimiento de anomerización o transglucosilación y la separación de la forma de cis-, trans-(-)-nucleósidos protegida con hidroxilo mediante la cristalización fraccionada de sus sales clorhidrato, bromhidrato y metanosulfonato.

La publicación de patente WO nº 2008/053496 desveló un procedimiento para la resolución de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona mediante el uso de (S)-BINOL. Los inventores han descubierto que el procedimiento no se puede reproducir.

Eliel EL, Wilen SH, Mander LN Stereochemistry of Organic Compounds, 1994, John Wiley & Sons, Nueva York, págs. 332-335 divulgaron que el hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo puede ser útil como agente de resolución, en particular para la resolución de aminas terciarias.

El documento WO 2006/096954 desvela un procedimiento para la preparación de cis-2-hidroximetil-4-(citocina-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los presentes inventores han descubierto que el uso de varios ácidos quirales tales como el ácido alcanforsulfónico quiral, ácido canfánico, ácido tartárico, ácido ditoluoil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, prolina y ácido málico en la resolución de la 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona racémica no da como resultado la separación de enantiómeros.

Los presentes inventores han descubierto un procedimiento novedoso para la resolución óptica de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona y trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona. El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado y viable desde el punto de vista comercial para la resolución óptica de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona y trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]-2-(1H)-pirimidinona. El procedimiento de la

invención se puede aplicar para obtener un enantiómero de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona con una pureza óptica del orden del 100 %.

Sumario de la invención

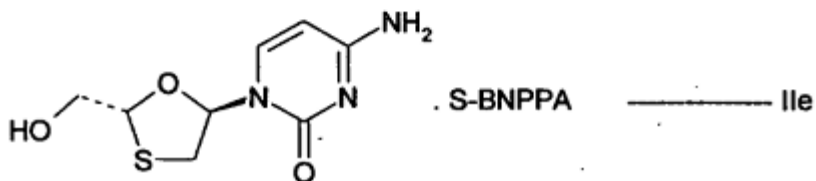
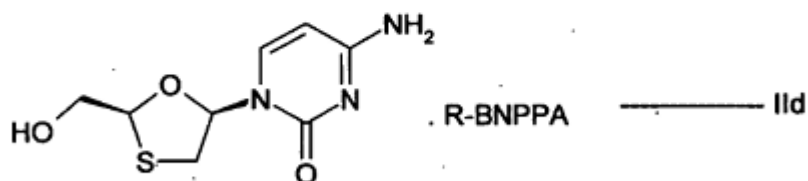
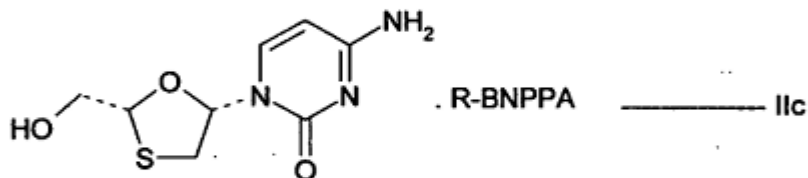
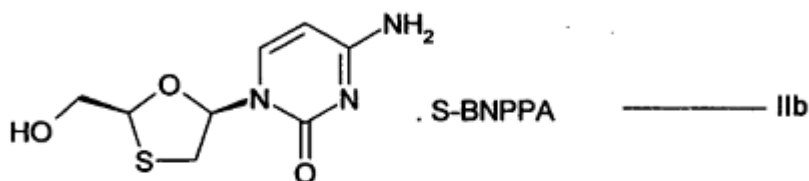
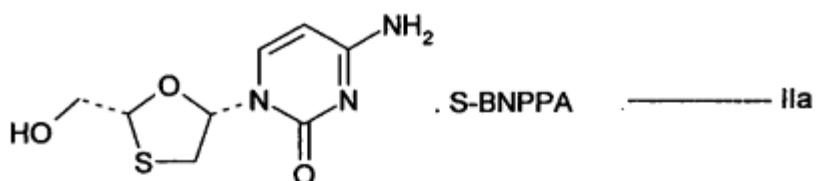
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la resolución de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas, que comprende:

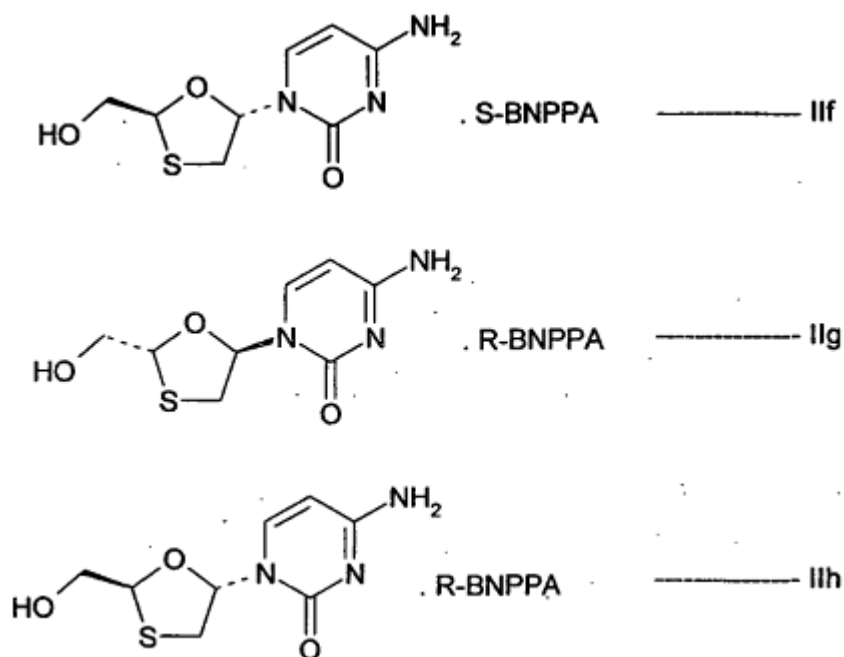
a) hacer reaccionar cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona con un hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo (BNPPA) quiral para obtener uno o más compuestos diastereoméricos correspondientes;

b) cristalizar selectivamente un compuesto diastereomérico en agua o agua combinada con un disolvente a un pH de 8,0 a 12,0; y

c) convertir el diastereómero o diastereómeros separados en la correspondiente (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o (2R-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIa a IIh.





Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la resolución de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas, que comprende:

- hacer reaccionar cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas, con un hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo (BNPPA) quiral para obtener uno o más compuestos diastereoméricos correspondientes;
- cristalizar selectivamente un compuesto diastereomérico en agua o agua combinada con un disolvente a un pH de 8,0 a 12,0; y
- convertir el diastereómero o diastereómeros separados en la correspondiente (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o (2R-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.

Sin quedar vinculado a la naturaleza de la interacción (tal como una sal, complejo, etc.) entre la 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona y el hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo quiral, los compuestos de 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona con hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo se denominan, por ejemplo, compuestos de 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo. La reacción entre cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas con S-BNPPA o R-BNPPA en la etapa (a) se puede llevar a cabo preferentemente en agua o en un disolvente o una mezcla de los mismos. Se puede utilizar cualquier disolvente adecuado tal como un disolvente de alcohol, cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. Preferentemente, se puede usar agua, un alcohol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, el alcohol es metanol o etanol. De manera opcional, el pH de la masa de reacción se puede ajustar a, por ejemplo, por encima de 8,0, preferentemente de 8,5 a 12,0. El ajuste del pH de la masa de reacción se puede llevar a cabo utilizando un ácido o una base. No existen restricciones al uso de un ácido o base concreto, pero preferentemente, se pueden usar bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, o amoniaco; o bien bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico. Los compuestos diastereoméricos obtenidos en la etapa (a) pueden seguir en la disolución para continuar con otras operaciones, o se pueden aislar como un producto cristalino o como masa residual para continuar con las otras operaciones. Se puede utilizar más o menos de un equivalente molar de BNPPA quiral con respecto a la 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona racémica. Si se utiliza menos de un equivalente molar de BNPPA quiral, un compuesto diastereomérico se puede formar en exceso comparado con el otro compuesto diastereomérico, o bien se puede formar exclusivamente un solo compuesto diastereomérico.

La cristalización selectiva puede llevarse preferentemente a cabo en agua o agua combinada con un disolvente miscible con agua o no miscible con agua. Se puede utilizar cualquier disolvente adecuado, como un disolvente de

alcohol, cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. Preferentemente, el disolvente miscible con agua se puede seleccionar entre metanol, etanol y acetona, y el disolvente no miscible con agua se selecciona entre acetato de etilo, hexano y ciclohexano. Preferentemente, la cristalización selectiva puede efectuarse a un pH de 8,5 a 12,0. El ajuste del pH de la masa de reacción se puede llevar a cabo utilizando un ácido o una base. No existen

5 restricciones al uso de un ácido o base concreto, pero preferentemente, se pueden usar bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, o amoníaco; o bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico.

10 Los diastereómeros separados se convierten en la etapa (c) en el correspondiente enantiómero de 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona preferentemente suspendiendo o disolviendo el diastereómero separado en agua o disolvente o una mezcla de los mismos, y añadiendo un ácido o una base, preferentemente un ácido. No existen restricciones al uso de un ácido o base concretos para la conversión. Para la conversión se

15 pueden mencionar hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, o amoníaco; o bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico. Preferentemente, la conversión se puede llevar a cabo en agua, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isopropil cetona, metil t-butil cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

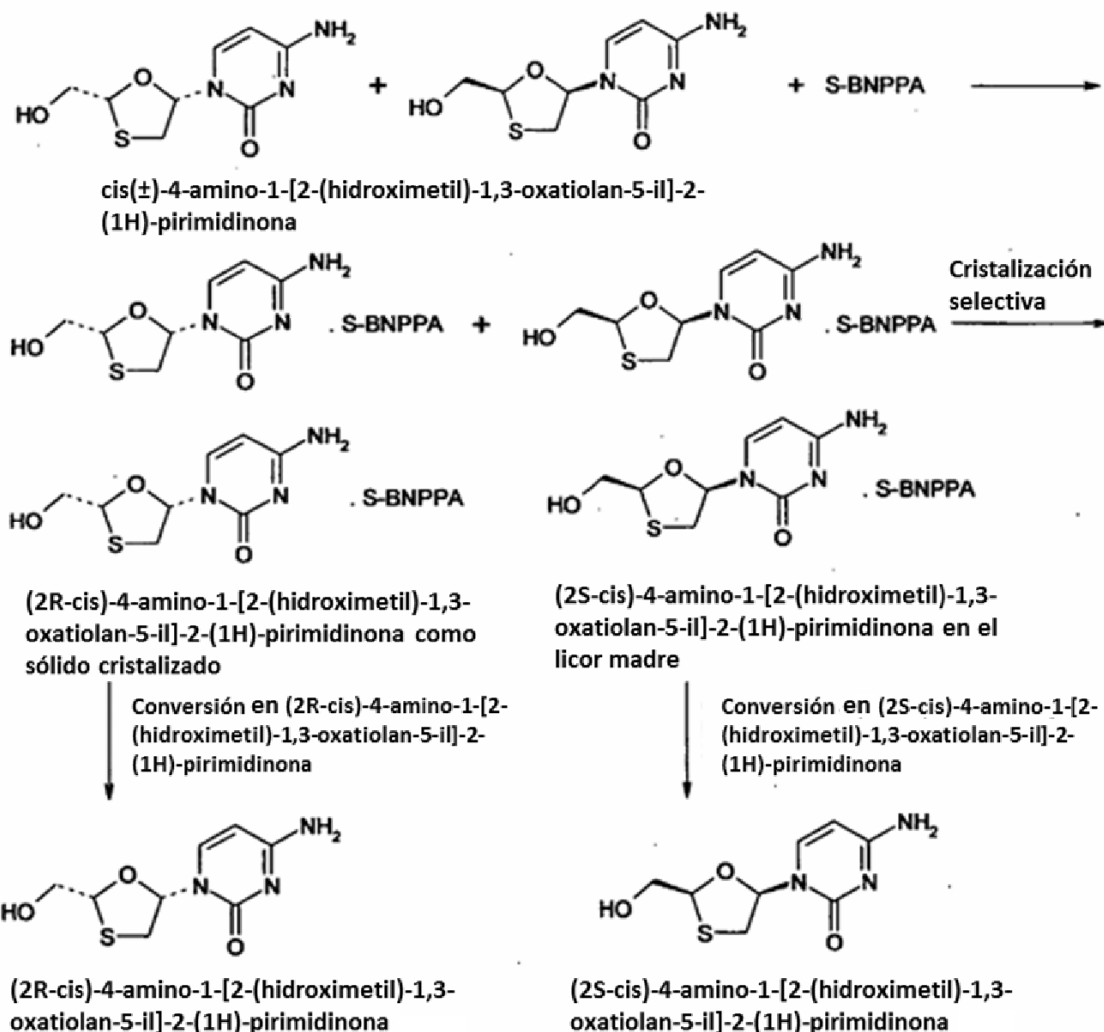
20 Los compuestos utilizados como materiales de partida, es decir, la cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o la trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona son conocidos y se pueden obtener mediante procedimientos conocidos tales como los que se han descrito en, por ejemplo, el documento US 5.047.407.

25 La invención no está restringida a compuestos perfectamente racémicos, y también se puede aplicar a la separación óptica de mezclas enantioméricas enriquecidas enantioméricamente con un enantiómero. De esta manera, la invención también sirve como purificación óptica de isómeros de la 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.

Como procedimiento preferido de la invención, la resolución de la cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona se puede llevar a cabo mediante el procedimiento que comprende:

- 30 a) hacer reaccionar la cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona con un hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo (BNPPA) quiral para obtener uno o más compuestos diastereoméricos correspondientes;
- b) cristalizar selectivamente un compuesto diastereomérico en agua o agua combinada con un disolvente miscible o no miscible con agua a un pH de 8,0 a 12,0; y
- 35 c) convertir el diastereómero o diastereómeros separados en la correspondiente (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.

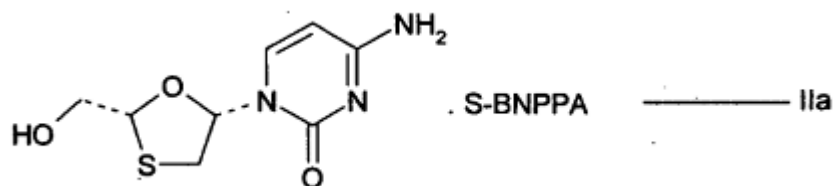
Como ejemplo específico de la resolución de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona para obtener (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, se puede representar mediante el siguiente esquema:

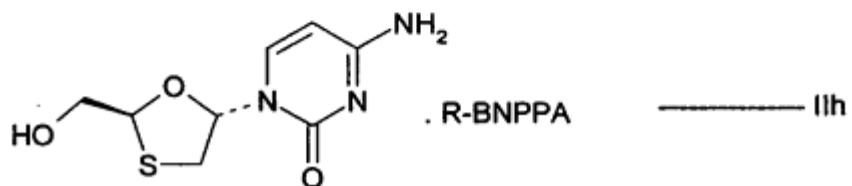
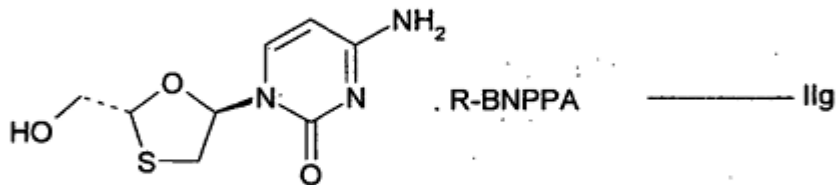
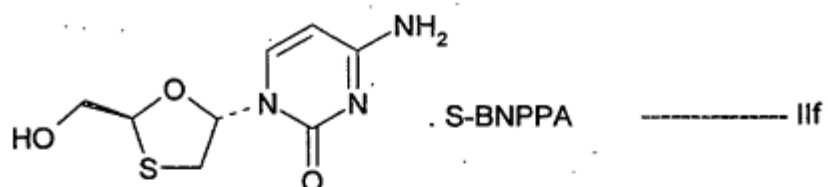
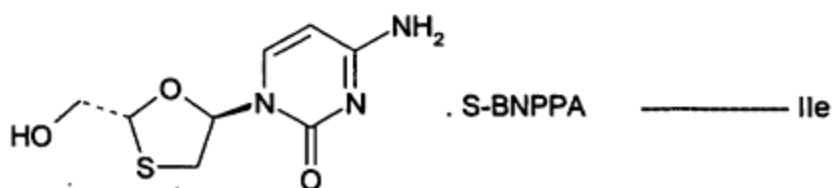
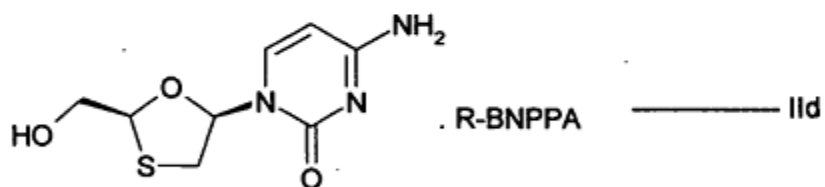
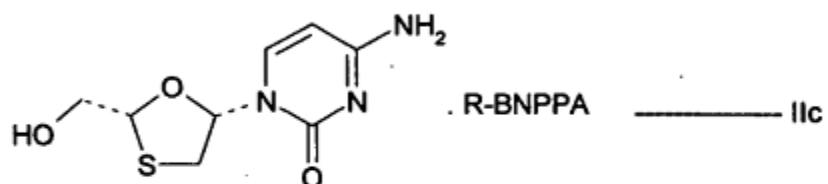
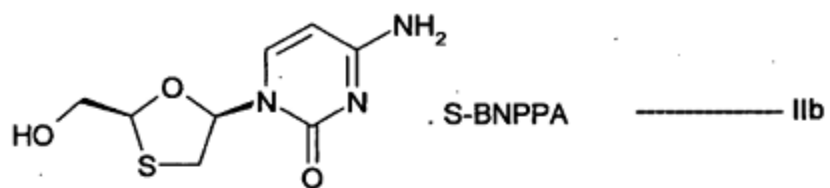


De igual forma, se puede utilizar R-BNPPA en lugar de S-BNPPA para obtener la 2S-cis-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatíolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona a partir del compuesto cristalizado y la 2R-cis-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatíolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona a partir del licor madre.

- 5 Los isómeros de la 4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatíolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona obtenidos mediante el procedimiento de la invención se pueden convertir en el otro isómero. De esta manera, por ejemplo, los isómeros cis o trans se pueden racemizar mediante el uso de un ácido o una base, o bien mediante anomerización o transglicosilación, como se ha descrito en la patente de Estados Unidos nº 6.600.044.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado de las fórmulas IIa a IIh:





La invención se describirá a continuación mediante los siguientes ejemplos, que son ilustrativos en lugar de limitantes.

Ejemplos**Ejemplo 1**

Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

- 5 Se añadieron 38 g (0,109 moles) de hidrogenofosfato de S(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en metanol (250 ml) a 60 - 65 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 2 horas.

- 10 El sólido obtenido en el paso anterior se recogió en acetato de etilo (450 ml) y agua (225 ml), el pH se ajustó a 11 mediante el uso de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 225 ml) y la masa de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 5 horas para obtener 20 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 96 %).

Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Lamivudina):

- 15 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6N, 30 ml) lentamente a una disolución de 20 g del sólido obtenido en el paso anterior en agua (200 ml) a 45 - 50 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo sólido se filtró, y la capa acuosa se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (30 %, 20 ml). El disolvente se recuperó al vacío a 40 - 45 °C, el producto obtenido se disolvió en metanol (200 ml), se filtró para eliminar las sales inorgánicas, el filtrado se concentró al vacío a 40 - 45 °C, y el sólido residual obtenido se disolvió en etanol (50 ml), se calentó a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 10 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 5 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 97,5 %).

Ejemplo 2

- 25 Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

Se añadieron 38 g (0,109 moles) de hidrogenofosfato de S(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en metanol (250 ml) a 60 - 65 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 2 horas.

- 30 El sólido obtenido en el paso anterior se recogió en agua (500 ml), el pH se ajustó a 11 mediante el uso de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 250 ml) y la masa de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 6 horas para obtener 25 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 97 %).

Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Lamivudina):

- 35 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 N, 25 ml) lentamente a una disolución de 25 g of (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo en metanol (250 ml). La masa se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se recogió y el sólido residual obtenido se disolvió en etanol (50 ml), se calentó a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 10 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 7 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 99,85 %).

Ejemplo 3

Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

- 45 Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 125 ml) y 38 g (0,109 moles) de hidrogenofosfato de S(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en agua (500 ml) a 40 - 45 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 5 horas para obtener 20 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 99 %).

- 50 Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Lamivudina):

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 N, 20 ml) lentamente a una disolución de 20 g del sólido obtenido en el paso anterior en etanol (200 ml). La masa se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se recogió, y se

disolvió en una mezcla de etanol y agua (30 ml, 1:3 en volumen), se calentó a 50 °C y el pH se ajustó a 7,5 con lejía de sosa cáustica (2 ml) a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 8 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 99,8 %).

5 Ejemplo 4

Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 125 ml) y 19 g (0,054 moles) de hidrogenofosfato de S(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en agua (500 ml) a 40 - 45 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La masa se enfrió a 20 °C, se añadió acetato de etilo (125 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 5 horas para obtener 25 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 99,6 %).

15 Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Lamivudina):

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6N, 25 ml) gota a gota a una disolución de 25 g del sólido obtenido en el paso anterior en etanol (250 ml), la masa se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y la masa se enfrió a 20° C. El sólido se recogió, y se disolvió en una mezcla de etanol y agua (38 ml, 1:3 en volumen), se calentó a 50 °C y el pH se ajustó a 7,5 con lejía de sosa cáustica (2,5 ml) a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 10 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 100 %).

Ejemplo 5

Preparación de (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de R-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

25 Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 125 ml) y 38 g (0,109 moles) de hidrogenofosfato de R(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en agua (500 ml) a 40 - 45 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar hasta 20° C y se agitó durante 1 hora. La masa se enfrió a 10 °C, se añadió acetato de etilo (125 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió, y el filtrado se guardó para un procesamiento adicional. El sólido se secó al vacío a 40 - 45 °C para obtener 25 g de (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de R-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 97,1 %).

Preparación de (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona:

35 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 N, 25 ml) gota a gota a una disolución de 25 g del sólido obtenido en el paso anterior en etanol (250 ml), la masa se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y la masa se enfrió a 20° C. El sólido se recogió y se disolvió en una mezcla de etanol y agua (38 ml, 1:3 en volumen), se calentó a 50 °C y el pH se ajustó a 7,5 con lejía de sosa cáustica (2,5 ml) a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 10 g de (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 99,8 %).

40 Preparación de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Lamivudina) a partir del filtrado:

45 El filtrado obtenido en la etapa de preparación de la (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de R-1,1'-binaftil-2,2'-diilo se concentró, y el sólido residual obtenido se disolvió en la mezcla de etanol (250 ml) y ácido clorhídrico acuoso (6N, 25 ml), la masa se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y la masa se enfrió a 20° C. El sólido se recogió, y se disolvió en una mezcla de etanol y agua (38 ml, 1:3 en volumen), se calentó a 50 °C y el pH se ajustó a 7,5 con lejía de sosa cáustica (2,5 ml) a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 10 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 99,7 %).

Ejemplo 6

50 Preparación de trans(-)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo:

Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 120 ml) y 38 g (0,109 moles) de hidrogenofosfato de S(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo a una disolución de 25 g (0,109 moles) de trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona en agua (500 ml) a 40 - 45 °C. La disolución obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió y se secó al vacío a 40 - 45 °C durante 5 horas para obtener

20 g de trans(-)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.hidrogenofosfato de S-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (Pureza quiral: 99 %).

Preparación de trans(-)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona:

5 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 N, 20 ml) lentamente a una disolución de 20 g del sólido obtenido en el paso anterior en etanol (200 ml). La masa se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se recogió, y se disolvió en una mezcla de etanol y agua (30 ml, 1:3 en volumen), se calentó a 50 °C y el pH se ajustó a 7,5 con lejía de sosa cáustica (2 ml) a 50 °C, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C, se filtró y se secó a 40 - 45 °C para obtener 8 g de trans(-)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (Pureza quiral: 99,3 %).

10 **Ejemplo 7**

Se repitió el ejemplo 4, pero se utilizaron 25 g de la mezcla de cis(±)- y trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona (1:1) en lugar de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona para obtener 4,8 g de (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2(1 H)-pirimidinona con una pureza quiral del 97,3 %.

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la resolución de cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o de trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas, que comprende:
 - 5 a) hacer reaccionar cis(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o trans(±)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona; o una mezcla de las mismas con un hidrogenofosfato de 1,1'-binaftil-2-2'-diilo (BNPPA) quiral para obtener uno o más compuestos diastereoméricos correspondientes;
 - b) cristalizar selectivamente un compuesto diastereomérico en agua o agua combinada con un disolvente a un pH de 8,0 a 12,0; y
 - 10 c) convertir el diastereómero o los diastereómeros separados en la correspondiente (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona, (2S-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona o (2R-trans)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-2-(1H)-pirimidinona.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en agua o en un disolvente o en una mezcla de los mismos.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente utilizado en el procedimiento se selecciona entre un alcohol, una cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alcohol utilizado en el procedimiento se selecciona entre metanol y etanol.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a un pH de 8,0 a 12,0.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH de la masa de la reacción se ajusta con una base o ácido en la etapa (a).
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la base es una base inorgánica o una base orgánica.
- 25 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la base inorgánica es hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos y amoníaco.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la base orgánica es trimetilamina y trietilamina.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización de la etapa (b) se lleva a cabo en agua o agua combinada con un disolvente miscible con agua o no miscible con agua.
- 30 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a un pH de 8,5 a 12,0.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH de la masa de la reacción se ajusta con una base o ácido en la etapa (b).
- 35 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la base es una base inorgánica o una base orgánica.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la base inorgánica es hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos y amoníaco.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la base orgánica es trimetilamina y trietilamina.
- 40 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de conversión de la etapa (c) se lleva a cabo en una base o un ácido.
17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el ácido es un ácido mineral o un ácido orgánico.
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el ácido mineral es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.
- 45 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el ácido orgánico es ácido acético, ácido fórmico y ácido metanosulfónico.
20. Un compuesto seleccionado entre las fórmulas IIa a IIh:

