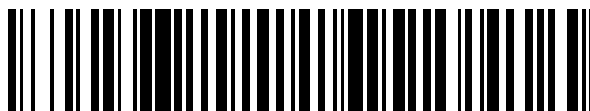


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 290**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/06** (2006.01)

**C07H 5/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2007** **E 07839369 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 2084174**

54 Título: **Preparación de nucleósidos de ribofuranosilpirimidinas**

30 Prioridad:

**10.10.2006 US 850962 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2013**

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (50.0%)**  
**c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US y**  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AXT, STEVEN D.;**  
**SARMA, KESHAB;**  
**VITALE, JUSTIN;**  
**ZHU, JIANG;**  
**ROSS, BRUCE;**  
**RACHAKONDA, SUGUNA;**  
**JIN, QINGWU y**  
**CHUN, BYOUNG-KWON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 429 290 T3

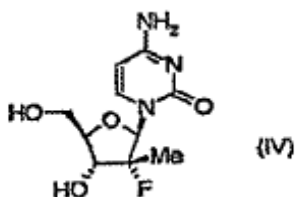
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

## Preparación de nucleósidos de ribofuranosilpirimidinas

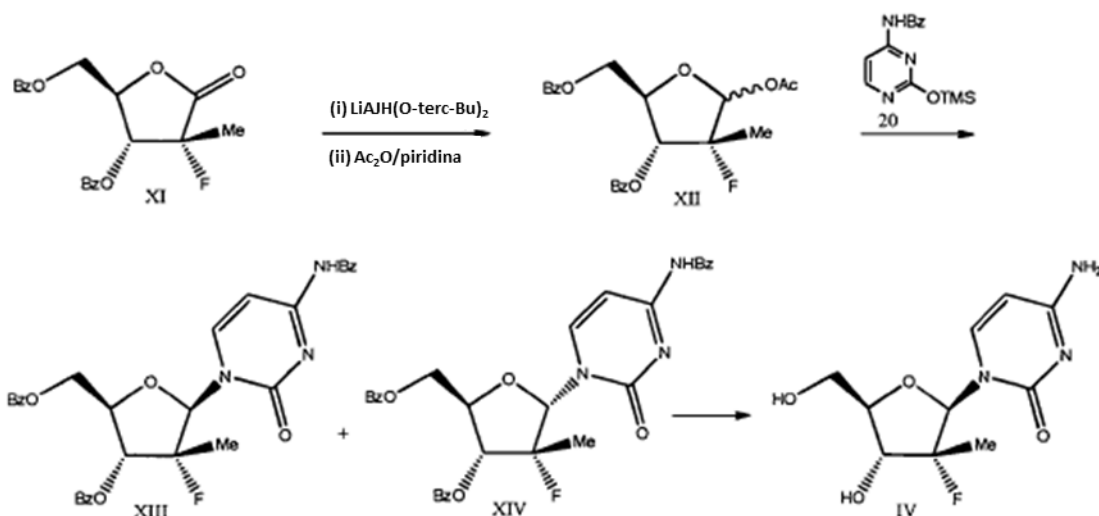
La presente solicitud fue presentada el 5 de octubre de 2007, como una solicitud de Patente Internacional PCT a nombre de PHARMASSET, INC., de Estados Unidos y de F. HOFFMANN LA-ROCHE AG, de Suiza, solicitantes a efectos de la designación para todos los países excepto los Estados Unidos, y Steven D. Axt, ciudadano estadounidense; Keshab Sarma, ciudadano estadounidense; Justin Vitale, ciudadano estadounidense; Jiang Zhu, ciudadano canadiense; Bruce Ross, ciudadano estadounidense; Suguna Rachakonda, ciudadano indio; Qingwu Jin, ciudadano chino; y Byoung-Kwon Chun, ciudadano coreano; como los solicitantes a fines de la designación únicamente de los Estados Unidos, y reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense con N° de Serie 60/850.962, presentada el 10 de octubre de 2006.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de la 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de la fórmula



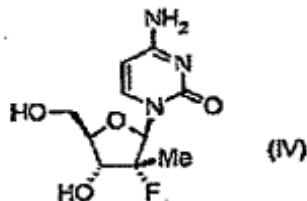
que es un potente inhibidor de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC).

La publicación PCT WO 2006/012440 da a conocer un procedimiento de acuerdo con el siguiente esquema. El procedimiento requiere la laboriosa separación de los anómeros XIII y XIV.



Un objeto

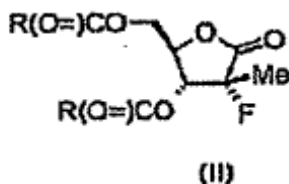
4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de la fórmula



que evite los inconvenientes conocidos en la técnica.

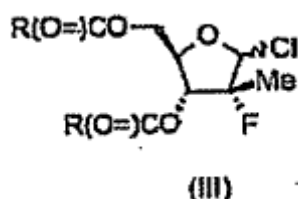
El procedimiento de la presente invención comprende

a) transformar un éster (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-4-fluoro-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il del ácido (aril)alcanoico de fórmula II



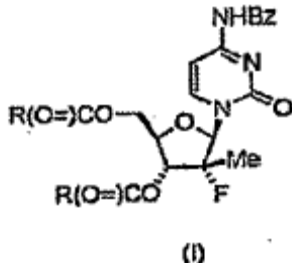
en la que R es arilo o alquilo

5 En un (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula III



en la que R es arilo o alquilo;

10 b) convertir el (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahidrofuran-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula III en un (2R,3R,4R,5R)-3-(aril)alcanoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula I



en la que R es arilo o alquilo y Bz es benzoilo y

15 c) hidrolizar el (2R,3R,4R,5R)-3-(aril)alcanoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula I para dar como resultado la 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de fórmula IV.

El término ácido (aril)alcanoico, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $\text{RCO}_2\text{H}$  en el que R es cualquiera de alquilo o arilo y estos términos se han definido en el presente documento. De manera correspondiente, el término éster (aril)alcanoico se refiere a un grupo  $\text{RCO}_2\text{R}'$  en el que R es cualquiera de alquilo o arilo. De la forma más típica, el R' representa la(s) posición(ones) 3' y/o 5' de un anillo de ribosa. Los términos "(aril)alcanoilo" y "(aril)alcanoiloxi" se refieren a los grupos  $\text{RCO}-$  y  $\text{RCOO}-$  respectivamente, en los que R es tal como se ha descrito anteriormente. El término "(aril)alcanoiloximetilo" se refiere a un grupo  $\text{RCOOCH}_2-$  en el que R es tal como se ha descrito anteriormente.

25 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento denota un resto hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono.

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo.

En una realización preferida de la presente invención, R tiene el significado de fenilo.

30 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0, un sistema informatizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura representada gráficamente y el nombre dado a dicha estructura, la estructura representada

gráficamente tendrá más peso. Además, si la estereoquímica de la estructura o de una parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o punteadas, se va a interpretar que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de esta.

- 5 La transformación de la etapa a) comprende una reducción en presencia de un agente reductor y una posterior cloración en presencia de un agente clorante.

Un agente reductor adecuado es el hidruro de sodio *bis*-(2-metoxietoxi) (2,2,2-trifluoroetoxi)aluminio que está comercialmente disponible con el nombre comercial RedAl® en forma de una disolución en tolueno.

La reducción tiene lugar normalmente en un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado de tipo diclorometano a una temperatura de reacción por debajo de 0° C, preferentemente por debajo de -5° C.

- 10 Tras finalizar la reducción, la mezcla de reacción se somete a una reacción de cloración.

El agente clorante es habitual seleccionarlo entre cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo.

Se utiliza preferentemente cloruro de sulfurilo en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio.

La etapa de cloración se lleva a cabo rápidamente a una temperatura de reacción de entre 0° C y 40° C.

- 15 El (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloxi metil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula (III) se puede separar de la mezcla de reacción aplicando las técnicas que conoce el experto en la materia.

La conversión de la etapa b) comprende hacer reaccionar el (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloxi metil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula (III) con O-trimetil silil-N4-benzoilcitosina en presencia de un ácido de Lewis.

- 20 La O-trimetil silil-N4-benzoilcitosina se puede preparar in situ haciendo reaccionar N-benzoil citosina con hexametildisilazano en presencia de sulfato de amonio en clorobenceno en condiciones de temperatura de reflujo.

Los ácidos de Lewis habituales conocidos en la técnica son adecuados para la conversión de la etapa b). Se han conseguido buenos resultados con cloruro estánnico.

- 25 La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 70° C hasta que se completa el acoplamiento.

El (2R,3R,4R,5R)-3-(aril)alcanoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula I obtenido de esta manera se puede separar de la mezcla de reacción aplicando las técnicas conocidas por los expertos en la materia.

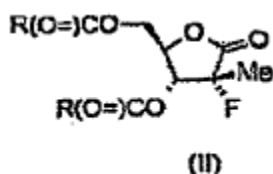
La hidrólisis de la etapa c) se lleva a cabo en presencia de una base.

- 30 Las bases adecuadas son bases orgánicas del tipo de los alcóxidos de metales alcalinos. Preferentemente, se utiliza metóxido de sodio en metanol como disolvente.

La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 50° C hasta que se completa la hidrólisis.

- 35 La 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metiltetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de la fórmula IV se puede aislar siguiendo los procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

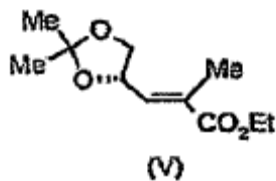
En una realización adicional de la presente invención se ha desarrollado un procedimiento para la preparación del producto de partida, el (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-4-fluoro-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula II



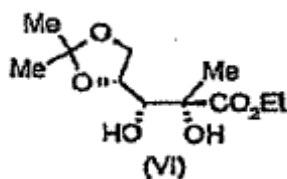
- 40 en la que R es fenilo desarrollado.

El procedimiento comprende las etapas

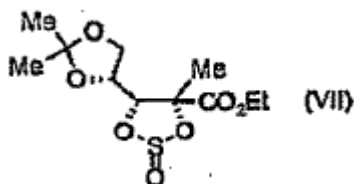
a1) transformar el éster etílico del ácido (E)-3-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2-metil-acrílico de fórmula V



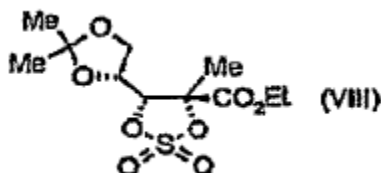
5 en el éster etílico del ácido (2S,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxi-2-metil propiónico de fórmula VI



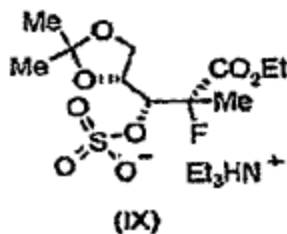
b1) convertir el éster etílico del ácido (2S,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxi-2-metil propiónico de fórmula VI en el sulfito de fórmula VII



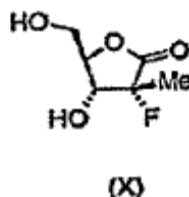
10 c1) hacer reaccionar adicionalmente el sulfito de fórmula VII con el sulfato de fórmula VIII



d1) transformar el sulfato de fórmula VIII en el sulfato de fluorohidrina de fórmula IX



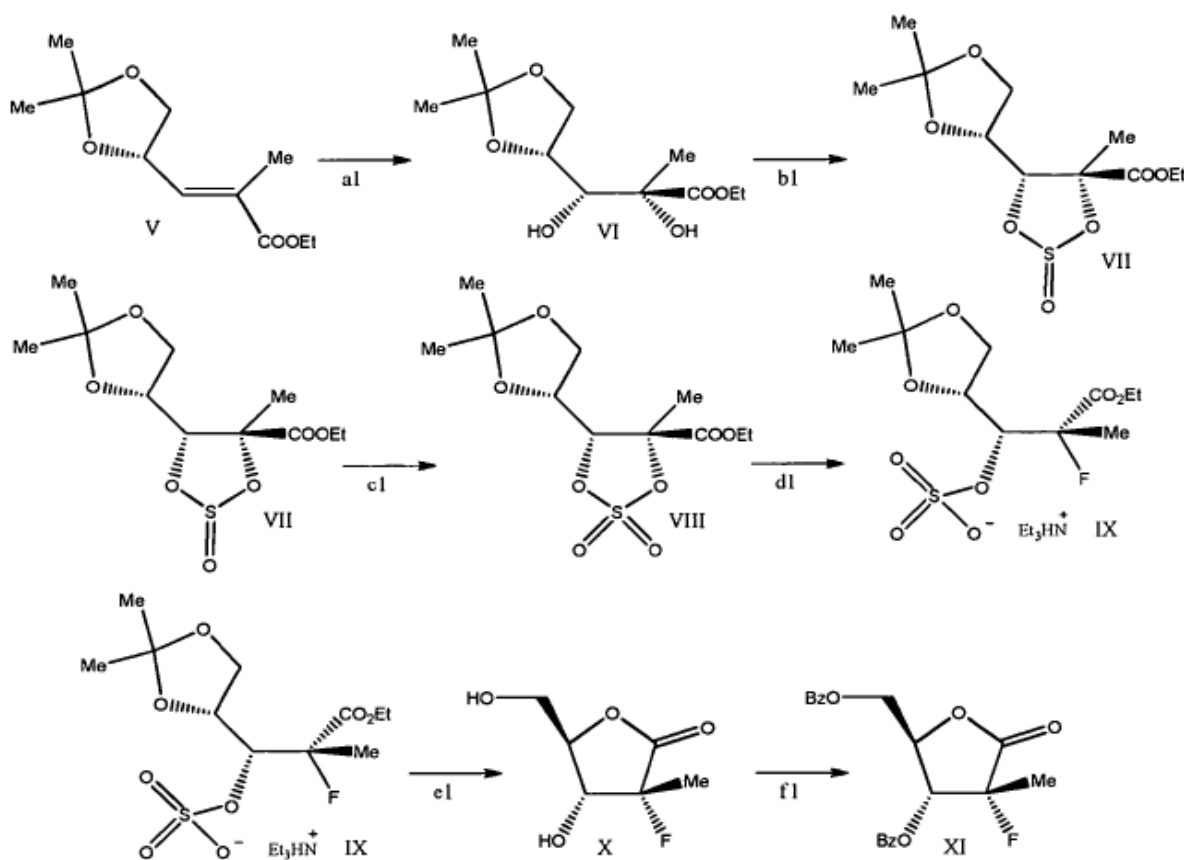
e1) descomponer el sulfato de fluorohidrina de fórmula IX en la lactona de fórmula X



y finalmente

f1) acilar la lactona de fórmula X para formar el producto final de fórmula II en el que R es fenilo.

5 El presente procedimiento se puede describir con el siguiente ESQUEMA A:



(a1) acetona- $\text{NaMnO}_4$  (ac), etilenglicol,  $\text{NaHCO}_3$  -10 a  $0^\circ\text{C}$ ; ac.  $\text{NaHSO}_3$  (desactivado); (b1) i- $\text{PrOAc}$ , MeCN, TEA,  $\text{SOCl}_2$ ; (c1) i- $\text{PrOAc}$ , MeCN,  $\text{NaOCl}$ ; (d1) TEA-3HF, TEA; (e1)  $\text{HCl}$  (ac)- $\text{BaCl}_2$ -ac; (f1)  $(\text{PhCO})_2\text{O}$ , DMAP, MeCN.

10 Se ha descubierto que la hidroxilación asimétrica en la etapa a1) se llevaba a cabo de una mejor forma con permanganato de sodio en presencia de etilenglicol, bicarbonato de sodio en acetona a una temperatura de  $-20$  a  $0^\circ\text{C}$  lo que dio como resultado el diol con un 60-64% a una escala de planta piloto. Se puede obtener el compuesto de partida (V) a partir del (1S,2S)-1,2-bis-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-il)-etano-1,2-diol (C. R. Schmid y J. D. Bryant, Jerry D., Org. Syn. 1995 72:6-13) por escisión oxidativa del diol y tratamiento del aldehído resultante con el éster etílico del ácido 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanilideno)-propiónico.

15 El sulfato cíclico (VIII) se puede preparar por ciclación del *vecinal* diol con, por ejemplo, cloruro de tionilo en la etapa b1) y oxidación del sulfito cíclico resultante (VII) en la etapa c1) para dar el sulfato (VIII) correspondiente con  $\text{NaOCl}$  en presencia de MeCN. Se ha encontrado que los sulfatos cíclicos se pueden estabilizar durante el procesamiento mediante la adición de una trialkilamina tal como TEA o DIPEA en un porcentaje molar del 2-10% con respecto al sulfato cíclico. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) mostró un cambio en el comienzo de la descomposición desde aproximadamente  $110$  a  $180^\circ\text{C}$  cuando se añadieron 3,5 moles de DIPEA a (VIII). La puesta en contacto de (VIII) con trifluorhidrato de trietilamina/TEA en la etapa d1) dio como resultado la fluorohidrina sulfatada (IX) que en

presencia de agua da lugar a la fluorohidrina (X). Se puede obtener un rendimiento mejorado de (IX) en la etapa e1) cuando se incorpora  $\text{BaCl}_2$  a la mezcla de reacción para secuestrar el sulfato liberado. En condiciones ácidas, la hidrólisis simultánea de la acetona libera un triol que cicla de forma espontánea a la  $\gamma$ -lactona (X). La puesta en contacto de (X) con anhídrido benzoico y DMAP en la etapa f1) da como resultado el dibenzoato de la lactona XI que se usa en la etapa de glicosilación.

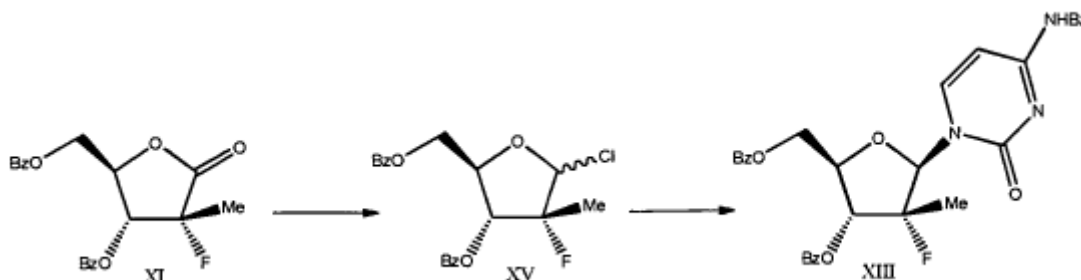
Aunque se prefiere el grupo protector benzoílo ( $R = \text{fenilo}$ ), se pueden aplicar otros grupos protectores potenciales diferentes de benzoílo sustituido seleccionados entre metoximetilo, metoxietilo, benciloximetilo, etoximetilo, tritilo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, acilo incluyendo acetilo, pivaloilo, benzoílo, toluoilo, 4-fenil benzoílo, 2-nitrobenzoílo, 3-nitrobenzoílo, o 4-nitrobenzoílo, 2-clorobenzoílo, 3-clorobenzoílo, o 4-clorobenzoílo. La base usada para la etapa f1) incluye, pero no se limita a la siguiente lista: imidazol, piridina, DMAP, TEA, DIPEA, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. El disolvente utilizado para la etapa f1) incluye, pero no se limita a acetonitrilo, piridina, DCM, cloroformo, DCE, THF.

### Ejemplos

Las abreviaturas utilizadas incluyen: 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), etanol (EtOH), acetato de etilo (EtOAc), metanol (MeOH), metilo (Me), etilo (Et), isopropanol (IPA), acetonitrilo (MeCN), fenilo (Ph), temperatura ambiente (rt o RT), trietilamina (TEA o  $\text{Et}_3\text{N}$ ), tetrahydrofurano (THF).

### Ejemplo 1

3-benzoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetil éster del ácido benzoico



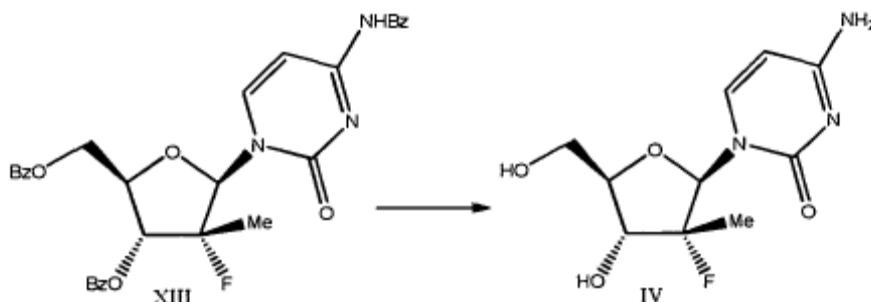
Se añadió lentamente trifluoroetanol (4,08 kg) a una disolución fría ( $-15^\circ\text{C}$ ) de disolución RED-AL® (12,53 kg) y tolueno (21,3 kg) manteniendo a la vez la temperatura de la reacción a o por debajo de  $-10^\circ\text{C}$ . Tras calentar hasta temperatura ambiente (ca.  $20^\circ\text{C}$ ), se añadió lentamente la mezcla del reactivo RED-AL® (30,1 kg de los 37,6 kg preparados) a una disolución previamente enfriada ( $-15^\circ\text{C}$ ) de dibenzoato de fluorolactona XI (10 kg) en DCM (94,7 kg) manteniendo a la vez la temperatura de la reacción a o por debajo de  $-10^\circ\text{C}$ . Tras la reducción de la lactona (controlada durante el proceso mediante HPLC), se añadieron cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio (90 g) a la mezcla de reacción. A continuación se añadió cloruro de sulfurilo (11,86 kg) manteniendo a la vez la temperatura de la reacción a o por debajo de  $0^\circ\text{C}$ . A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta  $40^\circ\text{C}$  hasta que se completó la formación de cloruro (ca. 4 h) o se calentó a temperatura ambiente ( $20$ - $25^\circ\text{C}$ ) y se agitó durante la noche (ca. 16 h). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió agua (100 l) con precaución, manteniendo a la vez la temperatura de la reacción a o por debajo de  $15^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ca. 1 h para garantizar la descomposición hidrolítica del cloruro de sulfurilo en exceso y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con una disolución diluida de ácido cítrico (preparada disolviendo 15,5 kg de ácido cítrico en 85 l de agua) y a continuación con una disolución de KOH diluida (preparada disolviendo 15 kg de KOH al 50% en 100 l de agua). A continuación se concentró la fase orgánica y se sustituyeron los disolventes por clorobenceno (2 x 150 kg) mediante una destilación de sustitución atmosférica. La disolución resultante conteniendo 30 se secó azeotrópicamente.

Una suspensión de N-benzoyl citosina (8,85 kg), sulfato de amonio (0,07 kg) y hexametildisilazano (6,6 kg) en clorobenceno (52,4 kg) se calentó a temperatura de reflujo (ca.  $135^\circ\text{C}$ ) y se agitó (ca. 1 h) hasta que la mezcla se convirtió en una disolución transparente. A continuación la mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener la *O*-trimetil silil-N4-benzoylcitosina como un jarabe líquido. La disolución anhidra de 30 en clorobenceno (tal como se ha preparado) y cloruro estánnico (282 kg) se añadieron a este concentrado. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente  $70^\circ\text{C}$  hasta que se completó la reacción de acoplamiento deseada (ca. 10 h) tal como se determinó durante el proceso mediante HPLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (121 kg). Se añadió esta disolución a una suspensión de  $\text{NaHCO}_3$  sólido (47 kg) y CELITE® (9,4 kg) en DCM (100,6 kg). La suspensión resultante se enfrió a  $10$ - $15^\circ\text{C}$ , y se añadió agua (8,4 kg) lentamente para detener rápidamente la mezcla de reacción. La suspensión resultante se calentó muy lentamente (precaución: desprendimiento de gases) a temperatura de reflujo (ca.  $45^\circ\text{C}$ ) y se mantuvo durante aproximadamente 30 min. La suspensión se enfrió a continuación hasta ca.  $15^\circ\text{C}$ , y se filtró. La torta del filtro se volvió a suspender de

forma repetida en DCM (4 x 100 l) y se filtró. El filtrado combinado se concentró a presión atmosférica (el destilado recogido en el proceso se utilizó para volver a suspender la torta del filtro) hasta que la temperatura de lote aumentó a aproximadamente 90° C y a continuación se dejó enfriar lentamente a aproximadamente -5° C. La suspensión resultante se envejeció durante al menos 2 h a -5° C. El producto precipitado se filtró y se lavó con IPA (30 kg + 20 kg) y se secó en un horno a vacío a aproximadamente 70° C para dar como resultado 8,8 kg (57,3%) de 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-metil-3,5-O-dibenzoil-β-D-ribofuranosil)-N-4-benzoilcitosina (14, N° de Registro CAS 817204-32-3) que tenía un 99,3% de pureza.

### Ejemplo 2

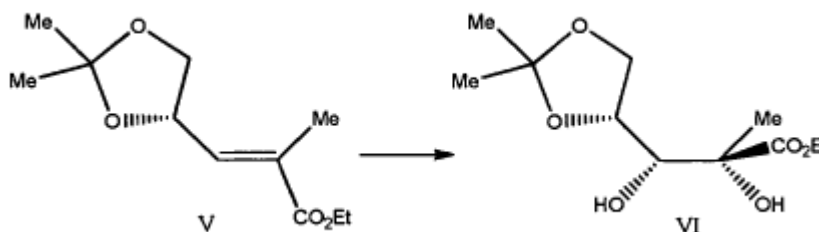
4-Amino-1-(3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroxi-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona (IV)



Una suspensión de XIII (14,7 kg) en MeOH (92,6 kg) se trató con cantidades catalíticas de metóxido de sodio metanólico (0,275 kg). La mezcla de reacción se calentó hasta ca. 50° C y se envejeció (ca. 1 h) hasta que se completó la hidrólisis. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente mediante la adición de ácido isobutírico (0,115 kg). La disolución resultante se concentró a vacío moderado y los disolventes residuales se sustituyeron por IPA (80 kg). El lote se destiló hasta un volumen de ca. 50 l. La suspensión resultante se calentó hasta ca. 80° C y a continuación se enfrió lentamente hasta ca. 5° C y se envejeció (ca. 2 h). El producto precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con IPA (16,8 kg) y se secó en un horno a 70° C a vacío para dar como resultado 6,26 kg (88,9%) de 18 que se ensayó a un 99,43% de pureza.

### Ejemplo 3

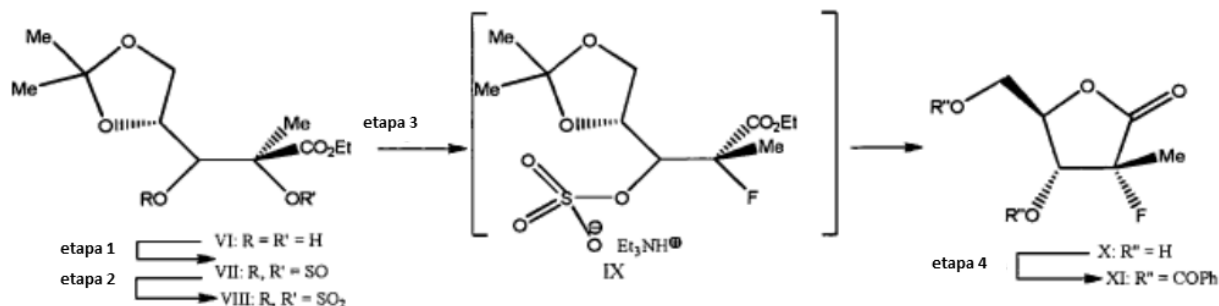
Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(4R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-2,3-dihidroxi-2-metil-propiónico (VI)



Una suspensión de V (10 kg, N° de Reg. CAS 81997-76-4), etilenglicol (11,6 kg), NaHCO<sub>3</sub> sólido (11,8 kg) y acetona (150 l) se enfrió hasta ca. -15° C. Una disolución acuosa de BaMnO<sub>4</sub> al 36% (19,5 kg) se introdujo lentamente (durante 4 h) a la suspensión manteniendo la temperatura de reacción a o por debajo de -10° C. Tras agitar durante 0,5 h a -10° C, una alícuota de la mezcla de reacción (ca. 5 ml) se inactivó rápidamente con una disolución acuosa de bisulfito de sodio al 25% (ca. 15 ml). Una parte de la suspensión resultante se filtró y se analizó mediante GC para comprobar el avance de la reacción. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó por adición lenta (durante 40 min) de una disolución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 25% enfriada (ca. 0° C) (60 l). Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara 4° C durante la inactivación. A continuación, se suspendió CELITE® (ca. 2,5 kg) en acetona (8 kg) y se añadió a la mezcla de reacción de color marrón oscuro. La suspensión resultante se envejeció a temperatura ambiente para obtener una suspensión de color castaño claro. La suspensión se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetona (3 x 39 kg). El filtrado combinado se concentró mediante destilación a vacío (un vacío de aproximadamente 24 pulgadas de Hg (ca. 810 mbar, ca. 81 kPa); la temperatura máxima en el recipiente es de 32° C) para eliminar la acetona. Se extrajo el concentrado acuoso con EtOAc (3 x 27 kg), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 l). A continuación la fase orgánica se concentró mediante destilación atmosférica y se sustituyó el EtOAc por tolueno. El volumen del lote se ajustó a ca. 20 l. Se añadió heptano (62 kg) y el lote se enfrió a ca. 27° C para iniciar la cristalización. A continuación se enfrió el lote a -10° C. Tras envejecer durante la noche a -10° C, el producto se filtró, se lavó con tolueno al 10% en heptano y se secó a 50° C a vacío para dar como resultado 6,91 kg (59,5%) de VI (CA RN 81997-76-4) como un sólido cristalino de color blanco.

**Ejemplo 4**

(3R,4R,5R)-3-Fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-dihidro-furan-2-ona (XI)



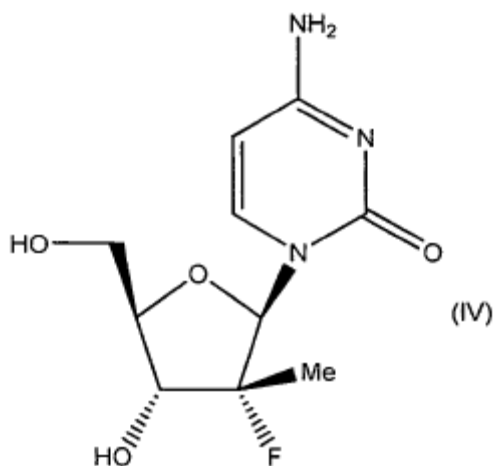
**Etapas 1 y 2** – Se llenó un recipiente limpio, seco con VI (6,0 kg), acetato de isopropilo (28,0 kg), MeCN (3,8 kg) y TEA (5,4 kg). La mezcla se enfrió a 5 – 10° C, y se añadió lentamente cloruro de tionilo (3,2 kg) enfriando la disolución para mantener la temperatura por debajo de 20° C. La mezcla se agitó hasta que no quedó material de partida (análisis mediante CG). La reacción se completó con normalidad en los 30 minutos posteriores a finalizar la adición. A la mezcla se añadió agua (9 kg) y tras agitación, la mezcla se dejó sedimentar. Se descartó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con una mezcla de agua (8 kg) y disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (4 kg). A la fase orgánica restante que contenía VII se añadió MeCN (2,5 kg) y NaHCO<sub>3</sub> sólido (3,1 kg). La suspensión resultante se enfrió a ca. 10° C. Se añadió lentamente lejía (una disolución de NaOCl, disolución acuosa al 6,89% en peso, 52,4 kg, 2 eq.) a la vez que se enfriaba para mantener la temperatura por debajo de 25° C. La mezcla se envejeció con agitación durante 90-120 min a 20-25° C, hasta que se completó la reacción (análisis mediante CG). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a ca. 10° C y a continuación se inactivó rápidamente con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15,1% p/p, 21 kg) a la vez que se enfriaba para mantener la temperatura por debajo de 20° C. La mezcla de reacción inactivada se filtró a través de un filtro de cartucho para eliminar los sólidos inorgánicos. Se dejó sedimentar el filtrado, y se separaron las fases y se descartó la fase acuosa. La capa orgánica se lavó en primer lugar con una mezcla de agua (11 kg) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4,7 kg), y a continuación con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5,1 kg). Se añadió DIPEA (220 ml) a la fase orgánica y la disolución resultante se filtró a través de CELITE® (filtro de bolsa) al interior de un tambor limpio. Se enjuagó el reactor con acetato de isopropilo (7 kg) y se transfirió el enjuague al tambor. A continuación se concentró la fase orgánica a vacío ca. 850-950 mbar (85-95 kPa) manteniendo a la vez la temperatura de la camisa del reactor a 45-50° C para dar como resultado 26 como un aceite (~ 10 l). Se añadió más DIPEA y se continuó la destilación a vacío (temperatura de la camisa 50-55° C) hasta que no se recogió más destilado (volumen del lote ca. 7 l).

**Etapas 3** – Al aceite concentrado procedente de la etapa 2 que contenía VIII se añadió TEA (2,34 kg) y trifluorhidrato de TEA (1,63 kg). La mezcla se calentó a 85° C durante 2 h. Se tomaron muestras del lote para vigilar el progreso de la reacción mediante CG. Tras completar la reacción, se añadió HCL concentrado (2,35 kg) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a ca. 90° C (recogiéndose una pequeña cantidad del destilado). La mezcla de reacción se agitó a ca. 90° C durante 30 min y a continuación se añadió una disolución acuosa de BaCl<sub>2</sub> (18,8 kg). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 90° C durante 4 h. A continuación la mezcla saturada se secó de forma azeotrópica a vacío (9-10 pulgadas de Hg) (30,51-33,9 kPa) añadiendo lentamente n-propanol (119 kg) a la vez que se eliminaba mediante destilación la mezcla azeotrópica (temperatura interna del lote ca. 85-90° C). A la suspensión resultante se añadió tolueno (33 kg) y se continuó la destilación a vacío para eliminar mediante destilación el n-propanol residual (y las trazas de agua) hasta un volumen mínimo para dar como resultado X.

**Etapas 4** – Al residuo de la etapa 3 que contenía X se añadió MeCN (35 kg) y se destilaron ca. 15 l a presión atmosférica. La mezcla de reacción se enfrió a ca. 10° C y a continuación se añadieron cloruro de benzoílo (8,27 kg) y DMAP (0,14 kg). Se añadió lentamente TEA (5,84 kg) a la mezcla de reacción a la vez que se enfriaba para mantener la temperatura por debajo de 40° C. El lote se envejeció a ca. 20° C y se vigiló el progreso de la benzilación mediante HPLC. Tras la finalización de la reacción, se añadió EtOAc (30 kg) a la mezcla y la suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un parche de CELITE® (utilizando un filtro de tipo nutcha) para eliminar las sales inorgánicas. La torta sólida se lavó con EtOAc (38 kg). El filtrado combinado y los lavados se lavaron sucesivamente con agua (38 kg), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 kg) y salmuera saturada (44 kg). La fase orgánica se filtró a través de un filtro de acabado (a través de un filtro de cartucho) y se concentró mediante un vacío suave hasta un volumen mínimo. Se añadió IPA (77 kg) al concentrado y se recogieron ca. 25 l de destilado con un vacío suave dejando que la temperatura interna del lote alcanzara ca. 75° C al final de la destilación. A continuación la disolución restante se enfrió hasta ca. 5° C durante 5 h y se envejeció opcionalmente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con IPA (24 kg) frío (ca. 5° C). El producto se secó a vacío a 60 – 70° C para dar como resultado 6,63 kg (70,7% teórico de XI que tenía un 98,2 de pureza mediante HPLC).

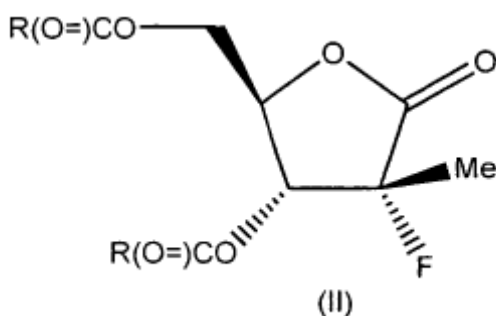
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de fórmula

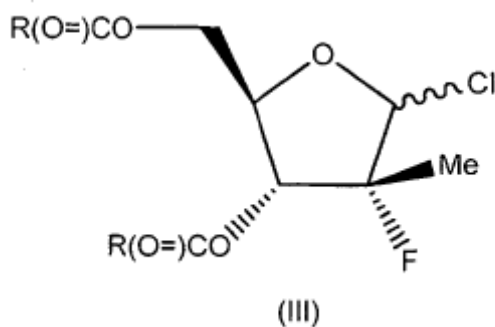


5 que comprende

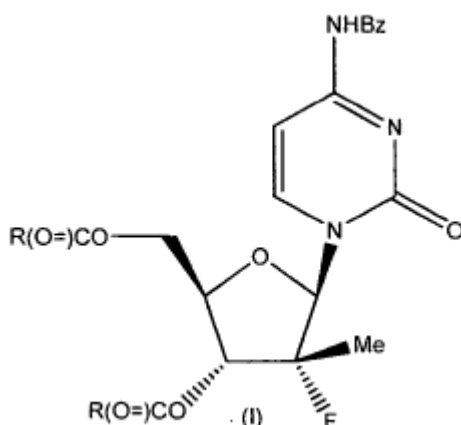
a) transformar un (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-4-fluoro-4-metil-5-oxo-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula II



10 en la que R es arilo o alquilo  
en un (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloxi metil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula III



15 en la que R es arilo o alquilo;  
b) convertir el (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloxi metil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahydro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula III en un (2R,3R,4R,5R)-3-(aril)alcanoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahydro-furan-2-ilmetil éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula I



en la que R es arilo o alquilo y Bz es benzoilo e

c) hidrolizar el (2R,3R,4R,5R)-3-(aril)alcanoiloxi-5-(4-benzoilamino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula I para dar como resultado la 4-amino-1-((2R,3R,4R, 5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-pirimidin-2-ona de fórmula IV.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** tiene el significado de fenilo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la transformación de la etapa a) comprende una reducción en presencia de un agente reductor y una posterior cloración en presencia de un agente clorante.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** el agente reductor es hidruro de bis-(2-metoxietoxi)(2,2,2-trifluoro-etoxi)aluminio y sodio

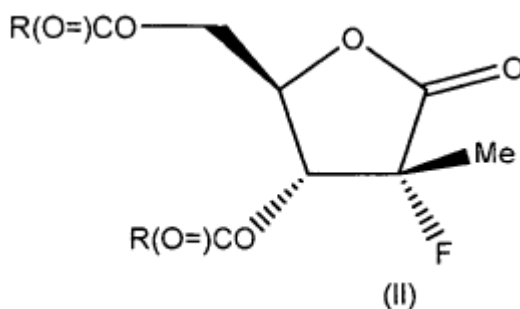
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, **caracterizado porque** el agente clorante está seleccionado entre cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** el agente clorante es cloruro de sulfurilo en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio.

7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la conversión en la etapa b) comprende hacer reaccionar el (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-5-cloro-4-fluoro-4-metil-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula III con O-trimetil silil-N4-benzoilcitosina en presencia de un ácido de Lewis.

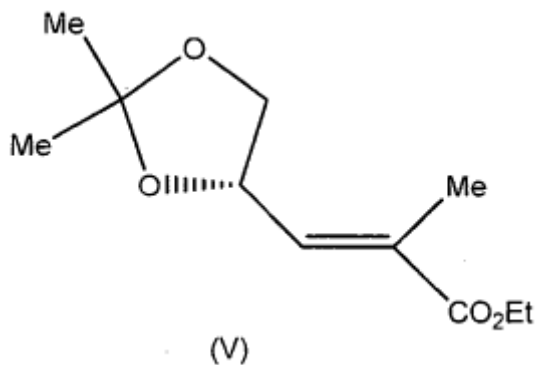
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la hidrólisis en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de una base.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende preparar un (2R,3R,4R)-2-(aril)alcanoiloximetil-4-fluoro-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (aril)alcanoico de fórmula II

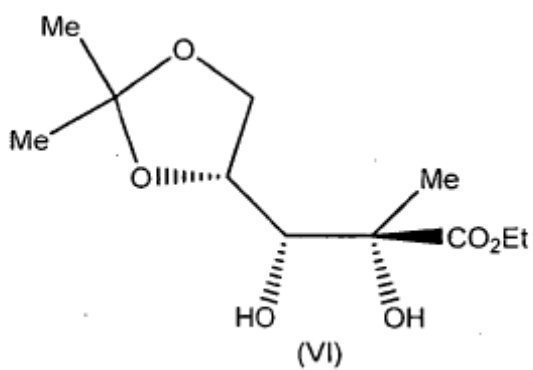


en la que R es fenilo  
que comprende las etapas de

a1) transformar el éster etílico del ácido (E)-3-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2-metilacrílico de fórmula V

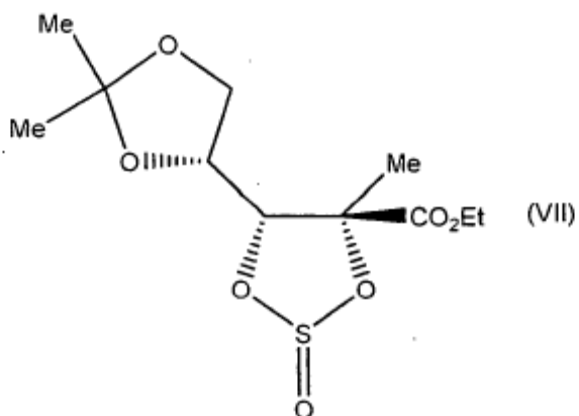


en el éster etílico del ácido (2S,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropiónico de fórmula VI

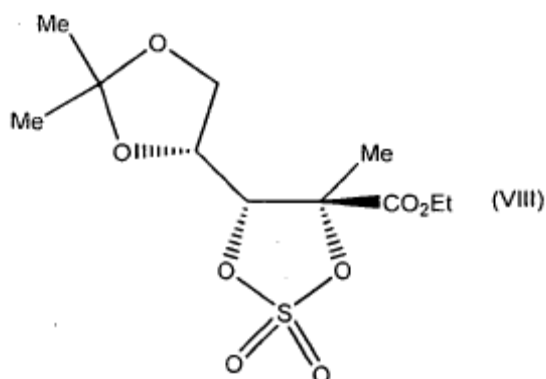


5

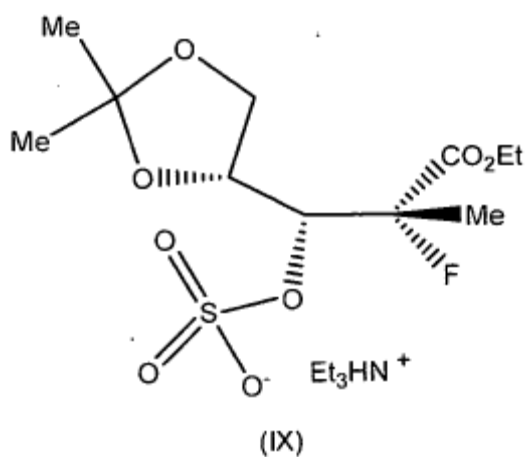
b1) convertir el éster etílico del ácido (2S,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropiónico de fórmula VI en el sulfito de fórmula VII



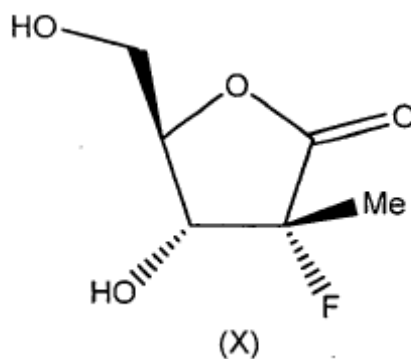
c1) hacer reaccionar de forma adicional el sulfito de fórmula VII con el sulfato de fórmula VIII



d1) transformar el sulfato de fórmula VIII en el sulfato de fluorohidrina de fórmula IX



5 e1) descomponer el sulfato de fluorohidrina de fórmula IX a la lactona de fórmula X



y, finalmente

f1) acilar la lactona de fórmula X para formar el producto final de fórmula II en el que R es fenilo.

10 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** la transformación de la etapa a1) se lleva a cabo con permanganato de sodio en presencia de etilenglicol y bicarbonato de sodio.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, **caracterizado porque** la transformación de la etapa b1) se lleva a cabo con cloruro de tionilo.

12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado porque** la transformación en la etapa c1) se lleva a cabo con hipoclorito de sodio.
13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado porque** la transformación en la etapa d1) se lleva a cabo con una trialkilamina.
- 5 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** se utiliza trialkilamina junto con trifluorhidrato de trietilamina.
15. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, **caracterizado porque** la descomposición en la etapa e1) se lleva a cabo con cloruro de bario en agua.
- 10 16. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, **caracterizado porque** la acilación 5 en la etapa f1) se lleva a cabo con anhídrido benzoico.