

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 557**

51 Int. Cl.:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 327/42 (2006.01)

C07F 9/02 (2006.01)

C07C 303/38 (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 311/29 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007** **E 07754134 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 1999133**

54 Título: **Proceso para la preparación de inhibidores de la proteasa del VIH**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 787126 P

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

21.11.2013

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY CA 94404, US

72 Inventor/es:

CRAWFORD, KENNETH R.;
DOWDY, ERIC D.;
GUTIERREZ, ARNOLD;
POLNIASZEK, RICHARD P. y
YU, RICHARD HUNG CHIU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 430 557 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

Proceso para la preparación de inhibidores de la proteasa del VIH

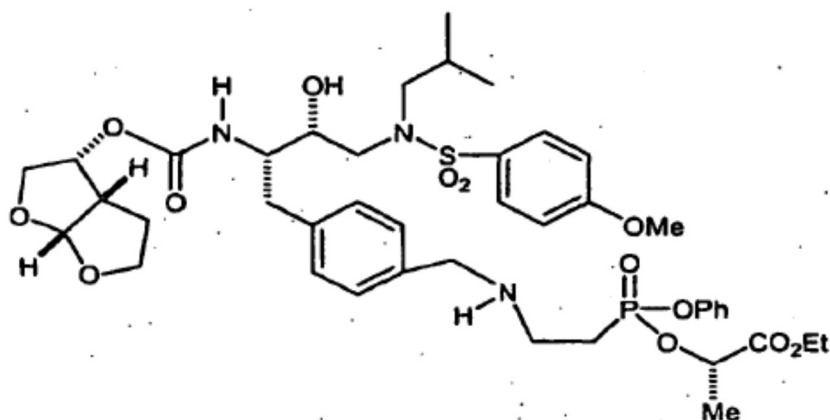
5 Campo de la invención

La invención se refiere, en general, a procesos para la preparación de compuestos antivirales con propiedades contra la proteasa del VIH. La invención se refiere a los métodos para la preparación de ésteres de aminofosfonatos de sulfonamidas y carbamatos, y productos intermedios de los mismos. La invención también se refiere a los nuevos
10 productos intermedios preparados mediante estos métodos. Los ésteres de aminofosfonatos de sulfonamidas y carbamatos preparados mediante los presentes métodos son inhibidores de la proteasa del VIH, útiles para el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA).

15 Antecedentes de la invención

El SIDA es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Aunque los fármacos dirigidos a los virus del VIH se usan ampliamente y han demostrado ser eficaces, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad. Los métodos de ensayo capaces de determinar la presencia, la ausencia o las cantidades de virus del VIH son de utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como en el diagnóstico de la presencia del
20 VIH.

Un proceso convencional para la preparación de un inhibidor de la proteasa (IP) del VIH de Fórmula I:

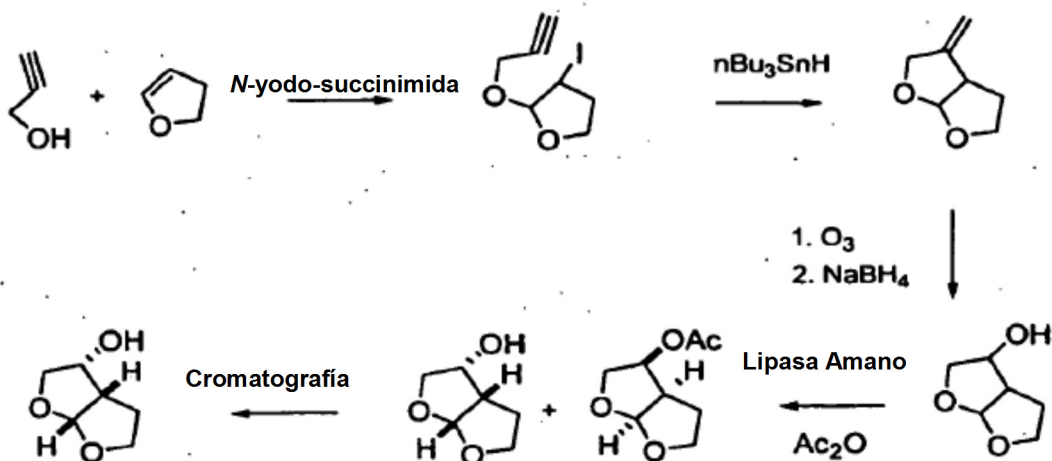


Fórmula I

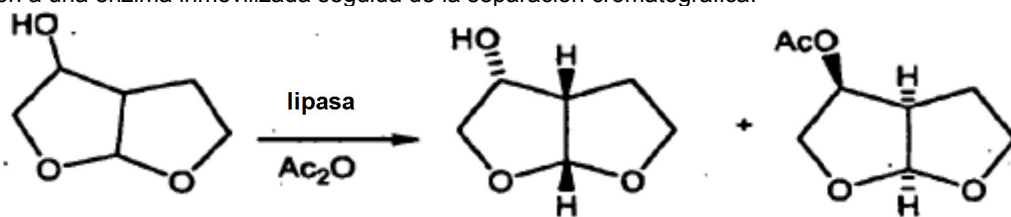
es largo, proporciona un rendimiento bajo de aproximadamente el 1 %, su reproducibilidad es variable, necesitando numerosas etapas de purificación cromatográfica, y emplea reactivos no deseables tales como ozono, cianoborohidruro de sodio e hidruro de tributilestaño. El compuesto de la Fórmula I es un inhibidor de la proteasa del
25 VIH que se ha preparado y divulgado en el documento WO2003/090690.

Los métodos para la preparación del alcohol bisfuránico intermedio usado en la síntesis del compuesto de fórmula I han sido descritos por Pezechk (Pezechk, M. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 3715.) y Ghosh (Ghosh, A. K. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2506; Ghosh A. K. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 3278; Ghosh, A. K. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 505).
30

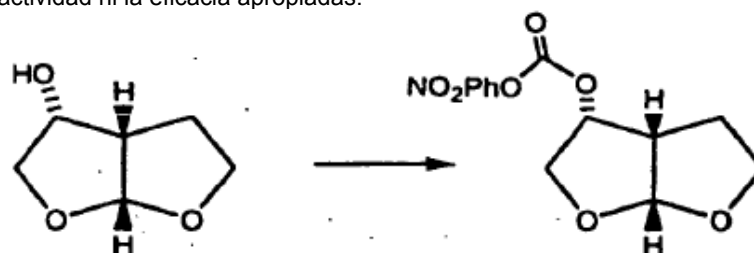
El esquema 1 muestra la síntesis de alcohol bisfuránico según Ghosh, A. K. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 505).
35

Esquema 1

Los métodos convencionales requieren múltiples etapas y el uso de reactivos tóxicos. En uno de los métodos (Ghosh, A. K. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 505), se realizó la resolución de una mezcla racémica mediante la exposición a una enzima inmovilizada seguida de la separación cromatográfica.



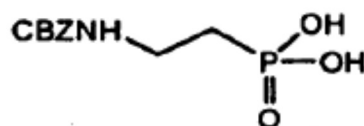
Se han preparado ésteres de carbonato reactivos a partir de alcohol bisfuránico (1) y carbonato de dipiridilo (Ghosh A. K. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 3278), y cloroformiato de *p*-nitrofenol (X. Chen *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1996, 6, 2847). Estos reactivos se acoplan con las parejas de reacción nucleófilas, pero no siempre muestran la reactividad ni la eficacia apropiadas.



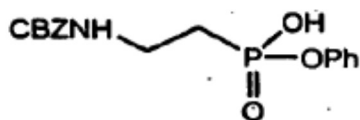
Existen métodos para la preparación de haloalcoholes quirales derivados de aminoácidos protegidos con N (Albeck, A. *et al.*, *Tetrahedron*, 1994, 50, 6333). Se conocen métodos para la conversión de tales cloroalcoholes en derivados de sulfonamida y carbamato (Malik, A. *et al.*, WO 01/46120A1). Las halohidrinatas también se pueden convertir en epóxido, y se convierten en derivados de sulfonamida y carbamato de una manera similar (documento WO 03/090690).

La preparación de derivados de carbamato de ácidos aminofosfónicos y la posterior conversión a mono- o diésteres de fosfonato se ha descrito en Yamauchi, K. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1158; Yamauchi, K. *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1986, 765.

Los diésteres de aminoetilfosfonato se pueden preparar mediante un proceso que implica la acilación de un ácido aminofosfónico con acilhaluros o cloroformiato de bencilo (CbzCl), formándose compuestos de Fórmula VII:

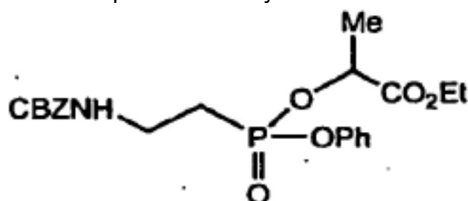
**Fórmula VII**

Los compuestos de Fórmula VII se pueden activar y condensar con fenol, formándose un compuesto de Fórmula VIII:



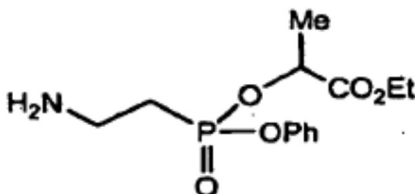
Fórmula VIII

- 5 Un compuesto de la Fórmula VIII se puede activar y condensar con un segundo alcohol o fenol para formar IX:



Fórmula IX

Un compuesto de la Fórmula IX se puede desacilar, formándose un compuesto de aminofosfonato de Fórmula X:



Fórmula X

- 10 Un compuesto de la Fórmula X se puede asilar en forma de una sal de un ácido orgánico o inorgánico.

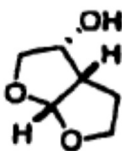
El proceso de Ghosh para el alcohol bisfuránico (Ghosh, A. K. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1995, 36, 505) requiere el uso de hidruro de tributilestaño y ozono.

- 15 La base libre de un compuesto de Fórmula I es no cristalina e higroscópica y con una estabilidad limitada en disolventes próticos.

- 20 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar síntesis de formas más estables del IP de Fórmula I. También existe la necesidad de desarrollar procesos más eficaces para la síntesis del IP de la Fórmula I.

Resumen de la invención

- 25 La invención proporciona un proceso para la preparación de un alcohol bisfuránico de la Fórmula 0:



Fórmula 0

que comprende hacer reaccionar 2,3-dihidrofurano y glicolaldehído o dímero de glicolaldehído en presencia de un catalizador de Yb, Pr, Cu, Eu o Sc.

- 30 Descripción detallada de las realizaciones a modo de ejemplo

Definiciones

- 35 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y expresiones, como se usan en la presente memoria, pretenden tener los siguientes significados:

Cuando en la presente memoria se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto del nombre comercial y el/los ingrediente/s farmacéutico/s activo/s del producto del nombre comercial.

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Los grupos químicos protectores y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores normalmente se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para potenciar la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, formar y romper enlaces químicos de una forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre la pareja de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su pareja de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

"Lantánidos" se refiere a los siguientes elementos y a sus iones: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu.

"Metales de transición" se refiere a los siguientes elementos y a sus iones: Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg.

Los ligandos que comprenden los catalizadores metálicos pueden ser quirales, aquirales o racémicos.

Esquemas y ejemplos

Los aspectos generales de estos métodos a modo de ejemplo se describen más adelante y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos opcionalmente se separa, aísla y/o purifica antes de su uso en procesos posteriores.

Las reacciones de oxidación y reducción normalmente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (de aproximadamente 20 °C), aunque para las reducciones de hidruros metálicos, con frecuencia, la temperatura se reduce hasta 0 °C a -100 °C, los disolventes son generalmente apróticos para las reducciones y pueden ser bien próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para lograr las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación normalmente se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, aunque para las condensaciones no equilibrantes controladas cinéticamente, también son comunes las temperaturas reducidas (0 °C a -100 °C). Los disolventes pueden ser bien próticos (común en las reacciones equilibrantes) o apróticos (común en las reacciones controladas cinéticamente).

Las técnicas sintéticas convencionales, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, ambientes de gas inerte) son comunes en la técnica y se aplicarán cuando sea aplicable.

Los términos "tratado", "tratar", "tratamiento" y similares, cuando se usan en relación con una operación sintética química, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, dejar reaccionar y otras expresiones comunes en el técnica para indicar que una o más entidades químicas se tratan de tal manera para convertirlas en una o más entidades químicas. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "dejar reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto uno con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en la técnica de la síntesis orgánica para indicar razonablemente que el compuesto uno se "trató", "se hizo reaccionar", "se dejó reaccionar",

etc. con el compuesto dos. Por ejemplo, "tratar" indica la manera razonable y habitual en la que se dejan reaccionar los productos químicos orgánicos. Se pretenden las concentraciones normales (0,01 M a 10 M, comúnmente, 0,1 a 1 M), las temperaturas (de -100 °C a 250 °C, comúnmente, de -78 °C a 150 °C, más comúnmente, de -78 °C a 100 °C, todavía más comúnmente, de 0 °C a 100 °C), las cubas de reacción (normalmente, vidrio, plástico, metal), los disolventes, las presiones, las atmósferas (normalmente, aire para las reacciones insensibles al oxígeno y al agua, o nitrógeno o argón para las sensibles al oxígeno o al agua), etc., a no ser que se indique lo contrario. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de la síntesis orgánica se usa en la selección de las condiciones y los aparatos para el "tratamiento" en un proceso dado. En particular, el experto habitual en la técnica de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y los aparatos razonablemente esperados para llevar a cabo con éxito reacciones químicas de los procesos descritos basados en el conocimiento de la técnica.

En cada uno de los esquemas ilustrativos puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (de aquí en adelante, se separan) en el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican una extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño, intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de alta, media y baja presión; pequeña escala analítica; cromatografía en lecho móvil simulado (SMB) y de capa fina o gruesa preparativa, así como las técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina a pequeña escala.

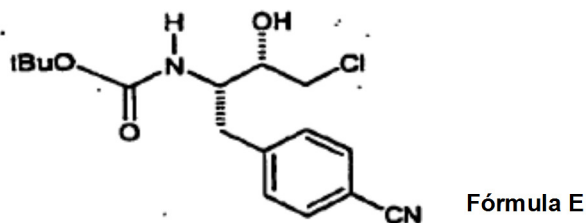
Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o volver separable de otra manera un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (UX) o similares.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante la resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos ("Stereochemistry of Carbon Compounds", 1962) por E. I. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación por cristalización fraccionada u otros métodos; (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros; y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

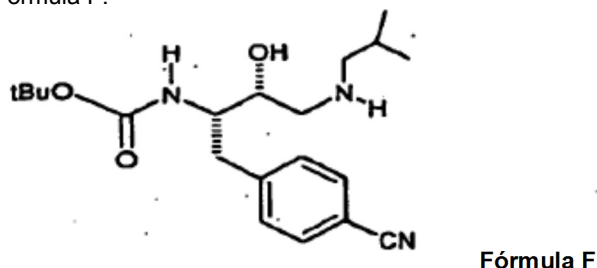
Realizaciones ilustrativas

También se divulga un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula M que comprende:

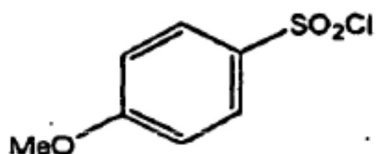
a) tratar un compuesto de Fórmula E con una amina tal como 1-amino-2-metilpropano



para formar un compuesto de Fórmula F:

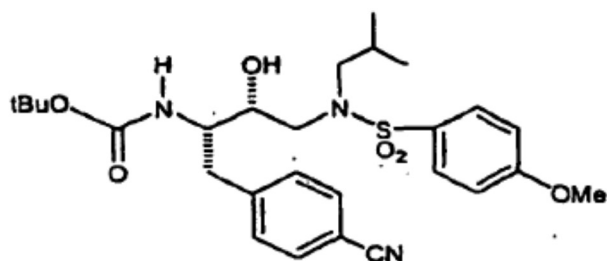


b) tratar el compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G:



Fórmula G

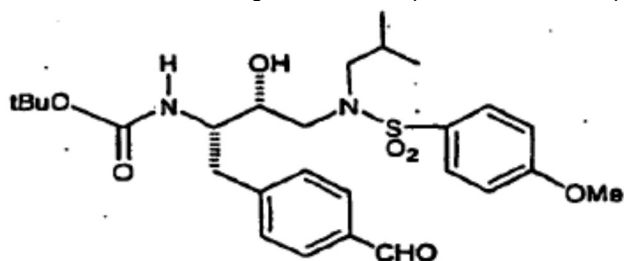
para formar un compuesto de Fórmula C:



Fórmula C

5

c) tratar el compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M:

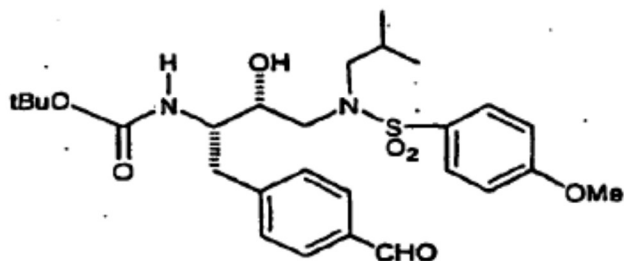


Fórmula M

10

El agente reductor típico que se puede usar para efectuar la transformación del resto nitrilo en el resto carboxaldehído se puede encontrar en Larock, Richard, C. "Comprehensive Organic Transformations" II Ed. 1999 John Wiley and Sons publisher, páginas 1271-1272.

También se divulga un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula M:

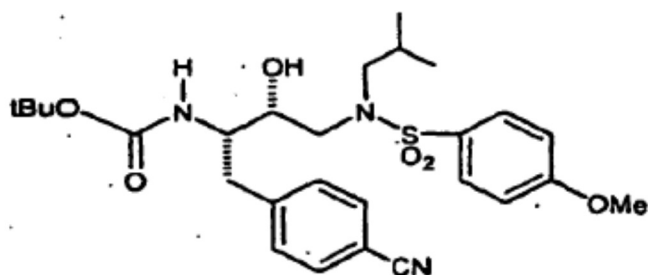


Fórmula M

15

que comprende:

tratar un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M.

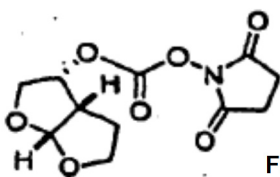


Fórmula C

En otro proceso de preparación del compuesto de Fórmula M, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio.

5 En otra realización, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula 0 que comprende además:

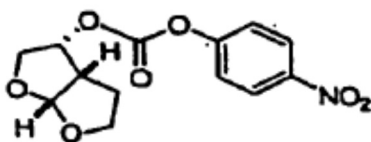
tratar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con dicarbonato de disuccinimidilo para formar un compuesto de Fórmula L1:



Fórmula L1

10 En otra realización, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula 0 que comprende además:

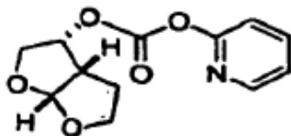
15 tratar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con carbonato de bis(*p*-nitrofenilo) o cloroformiato de *p*-nitrofenol para formar un compuesto de Fórmula L2:



Fórmula L2

20 En otra realización, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula 0 que comprende además:

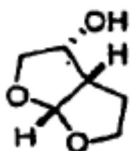
tratar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con carbonato de dipiridilo para formar un compuesto de Fórmula L3:



Fórmula L3

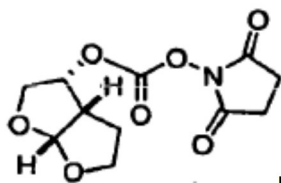
25 También se divulga un proceso para la preparación de ésteres de aminofosfonatos de sulfonamidas y carbamatos que comprende:

a) la adición de un dihidrofurano a un glicolaldehído o dímero de glicolaldehído en presencia de un catalizador de Yb, Pr, Cu, Eu o Sc para formar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0:

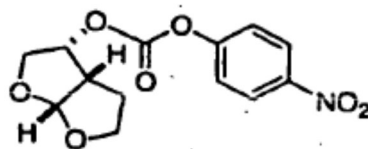


Fórmula 0

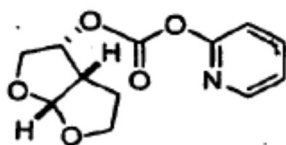
b) tratar el producto de reacción de la etapa (a) con dicarbonato de disuccinimidilo, carbonato de bis(*p*-nitro)fenilo, cloroformiato de *p*-nitrofenol o carbonato de dipiridilo para formar un compuesto de Fórmula L1, Fórmula L2, Fórmula L2 o Fórmula L3, respectivamente,



Fórmula L1



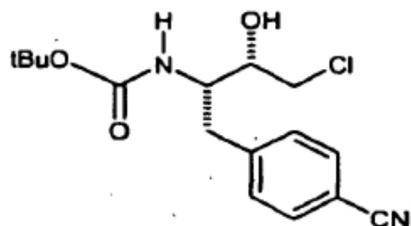
Fórmula L2



Fórmula L3

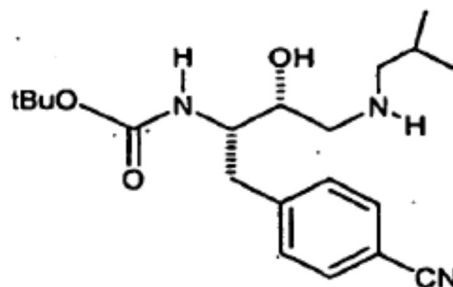
5

c) tratar un compuesto de Fórmula E con una amina



Fórmula E

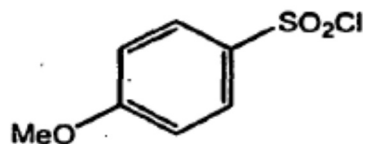
para formar un compuesto de Fórmula F:



Fórmula F

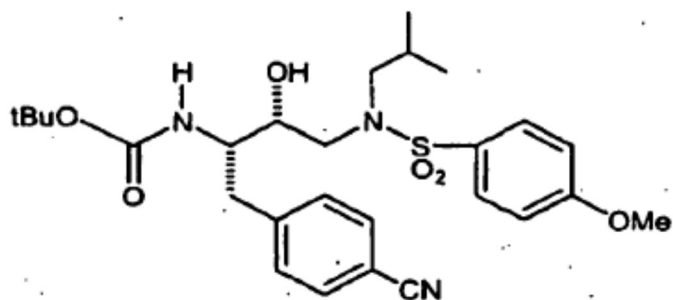
10

d) tratar un compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G



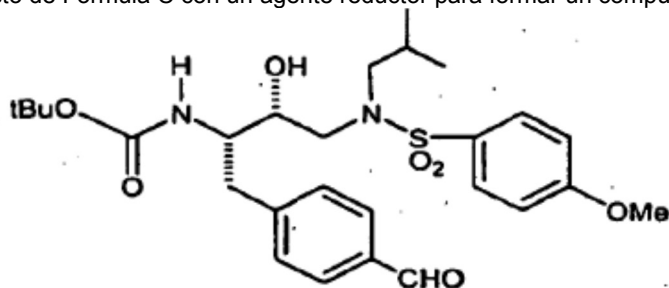
Fórmula G

para formar un compuesto de Fórmula C:



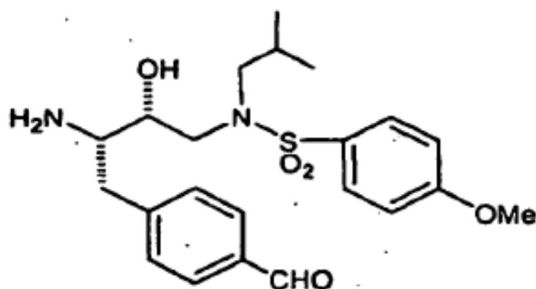
Fórmula C

e) tratar un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar un compuesto de Fórmula M:



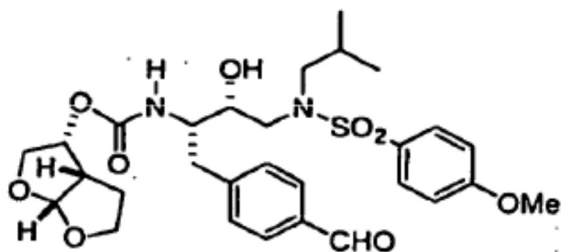
Fórmula M

5 f) desproteger un compuesto de Fórmula M con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido bromhídrico u otro ácido adecuado enumerado en "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, para formar un compuesto de Fórmula N:



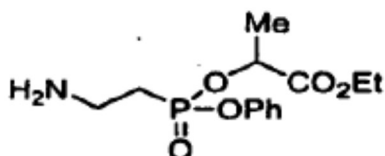
Fórmula N

10 g) tratar un compuesto de Fórmula N con un compuesto de Fórmula L, L2 o L3 para formar un compuesto de Fórmula A:



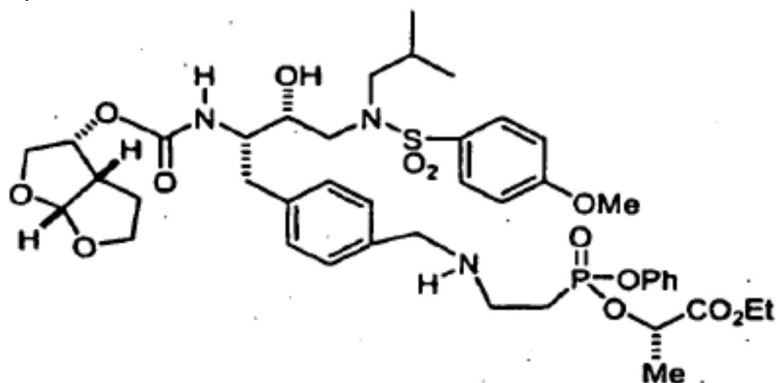
Fórmula A

h) tratar un compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula J:



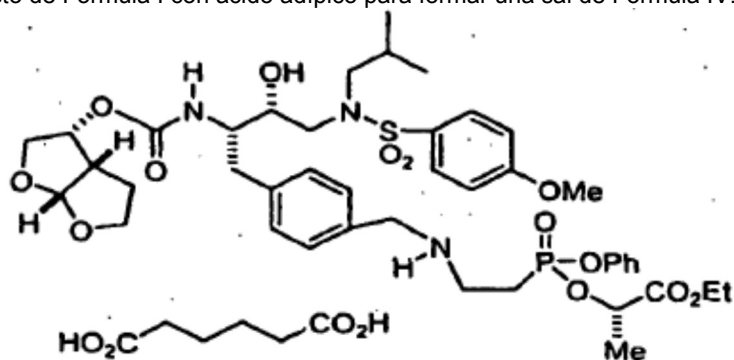
Fórmula J

para formar un compuesto de Fórmula I:



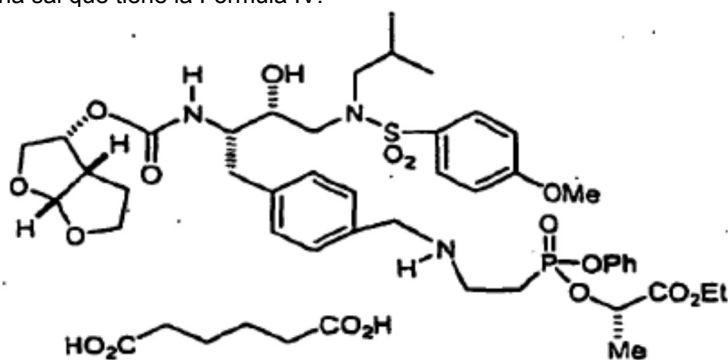
Fórmula I

i) tratar un compuesto de Fórmula I con ácido adípico para formar una sal de Fórmula IV:



Fórmula IV

5 También se divulga una sal que tiene la Fórmula IV:

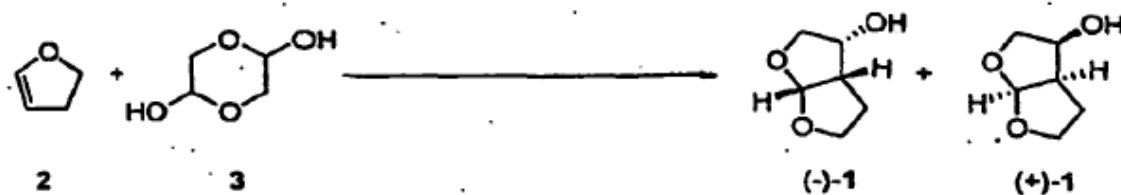


Fórmula IV

Se preparó la sal de Fórmula IV y resultó tener un punto de fusión de 118 °C-121 °C. La base libre de la sal de Fórmula IV es un inhibidor de la proteasa del VIH que se ha preparado y divulgado en el documento WO2003/090690, que se incorpora en la presente memoria por referencia. La sal de Fórmula IV también es un inhibidor de la proteasa del VIH útil para tratar pacientes infectados por el VIH.

10

Tabla 1: Catalizadores quirales en la formación de alcohol bisfuránico



Entrada	Condiciones	Catalizador	Disolvente	Conversión (%)	Análisis de CG ¹ [(-)-1 a (+)-1]
1	50 °C, 5 h	Yb(hfc) ₃ (+)	DHF	100	49 a 51
2	50 °C, 5 h	Yb(hfc) ₃ (-)	DHF	100	50 a 50
3	50 °C, 5 h	Eu(hfc) ₃ (+)	DHF	100	48 a 52
4	T.A., 20 h	Yb(fod) ₃ , S-binaftol	MTBE	100	50 a 50
5	50 °C, 5 h	Yb(tfc) ₃ (+)	DHF	100	52 a 48
6	50 °C, 5 h	Pr(tfc) ₃ (+)	DHF	100	56 a 44
7	50 °C, 2.5 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	60:40
8	30 °C, 12 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	59:41
9	50 °C, 5 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	65:35
10	T.A., 5 h	Cu[Pybox]	DHF	Polimerizado	ADN
11	50 °C, 5 h	Cu[Pybox]	DHF	Polimerizado	ADN
12	T.A., 5 h	Cu[Pybox]	DCM	< 5	ADN
13	50 °C, 5 h	Cu[Pybox]	DCM	0	ADN
14	T.A., 20 h	Cu[Pybox]	DHF/DCM	0	ADN

DHF = dihidrofrano, DCM = diclorometano, MTBE = metil-t-butiléter. ¹Los análisis de CG se realizaron mediante la derivatización del alcohol bisfuránico en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

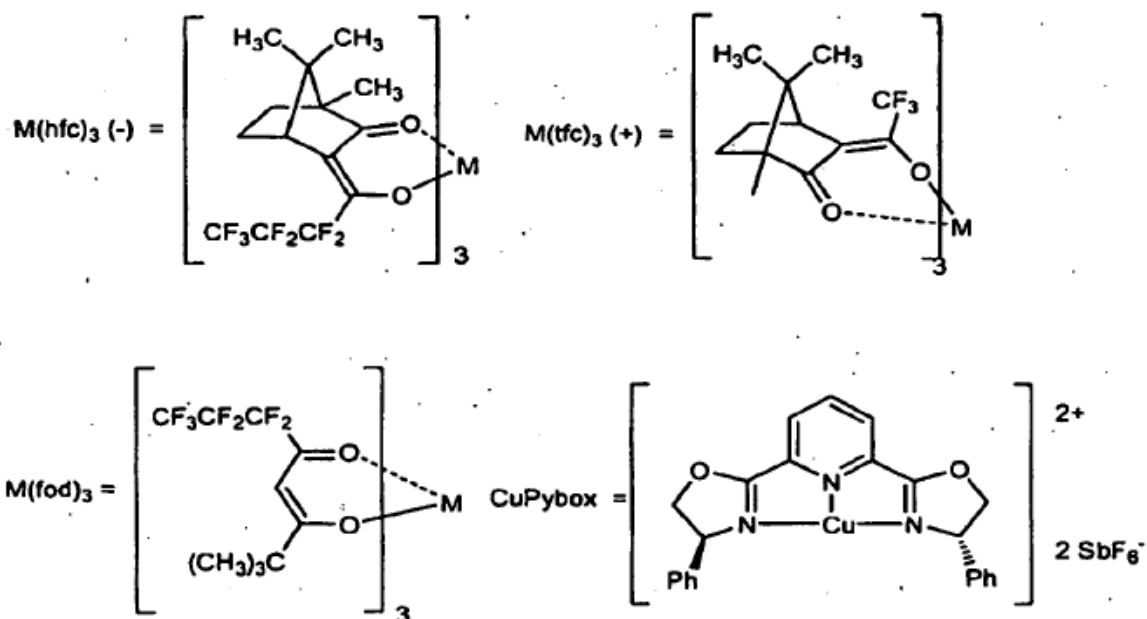
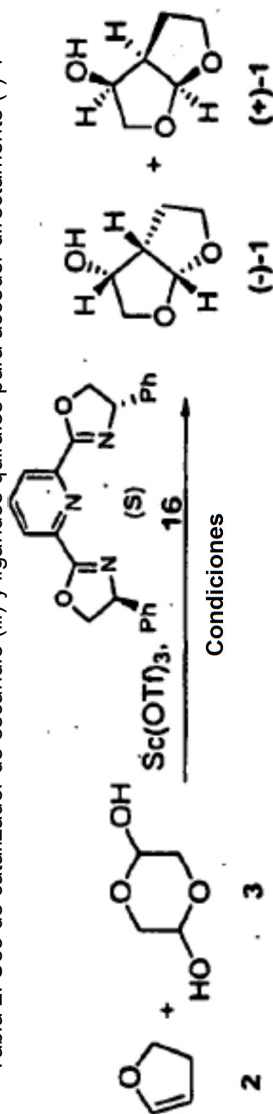


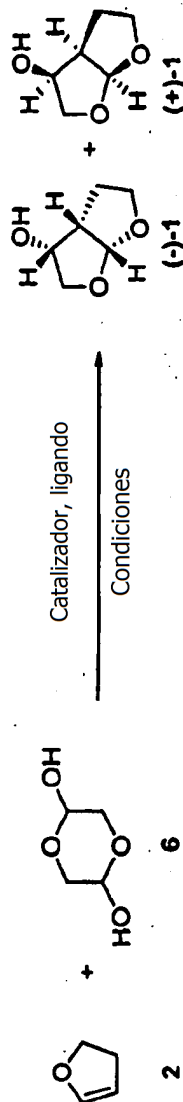
Tabla 2: Uso de catalizador de escandio (iii) y ligandos quirales para acceder directamente (-)-1



Entrada	% catalizador	del% molar ligando	Temp (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Conversión (%)	Análisis de CG ¹ [(-) a (+)]
1	3,4	7,5	T.A.	(3)5	DCM	100	79:21
2	3,4	3,6	-10 a T.A.	(3)5	DCM	100	62:38
3	20,0	21,4		(3)24	DCM	< 10	ND
4	3,4	7,6		(3)24	DCM	< 10	ND
5	3,4	7,5		(3)5	DCM	100	78:22
6	3,35	9,37	50	(3)5	DCM	< 10	ND
7	3,35	9,37		(3)5	THF	< 10	ND
8	3,35	9,37		(3)5	MTBE/DME	< 10	ND
9	3,35	9,37		(3)5	THF	100	75:25
10	3,35	9,37		(3)5	MeCN	100	74:26
11	6,7	18,74		(3)5	DCM	100	82:18
12	10,0	60,0		(3)5	DCM	100	82:18
13	6,7	18,74		(3)5	TFT	< 5	ND
14	6,7	18,74	0	(3)5	DCM	100	85:15
15	6,7	18,74	0	(3)6	CHCl_3	> 10	ND
16	6,7	18,74	-78	(3)6	DCM	0	ND
17	6,7	18,74	-20	(3)6	DCM	< 5	ND
18	6,7	18,74	0 a -5	(5)68	DCM	100	82:18

TFT = trifluorometano, DME = dimetoxietano, DCM = diclorometano,
 MTBE = metil-t-butíler, THF =tetrahydrofurano.
¹Los análisis de CG se realizaron mediante la derivatización del alcohol bisfuránico en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

Tabla 3: Uso de catalizadores y ligandos quirales para acceder directamente (-)-1



Entrada	Catalizador usado	% molar catalizador	% molar del Ligando usado	% molar del ligando	Temp (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Análisis de CG ¹ [(-) a (+)]
1	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	T.A.	(3) 24	DCM	Messy
2	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	T.A.	(3) 5	DCM	26:74
3	Yb(OTf) ₃	3,4	2	7,6	T.A.	(3) 3	DCM	50:50
4	Sc(OTf) ₃	3,4	2	12,0	T.A.	(3) 5	DCM	23:77
5	Sc(OTf) ₃	3,35	3	7,54	T.A.	(3) 5	DCM	51:49
6	Sc(OTf) ₃	3,5	4	7,5	T.A.	(3) 5	DCM	57:43
7	Cu(OTf) ₂	4,8	5	5,6	T.A.	(0,5) 3	DCM	52:48
8	Cu(OTf) ₂	5,6	5	13,97	T.A.	(3) 5	DCM	52:48
9	Yb(OTf) ₃	6,7	1	18,74	T.A.	(3) 5	DCM	61:39

¹Los análisis de CG se realizaron mediante la derivatización del alcohol bisfuránico en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

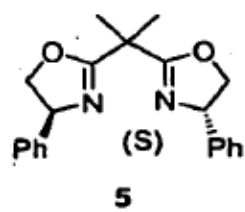
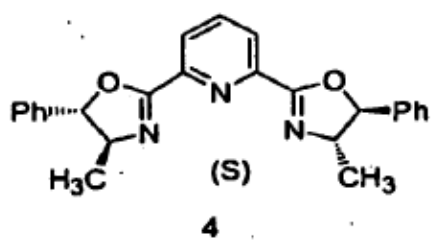
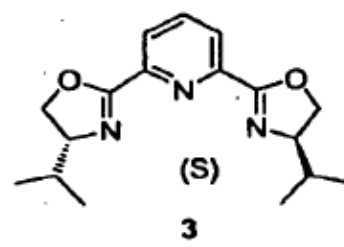
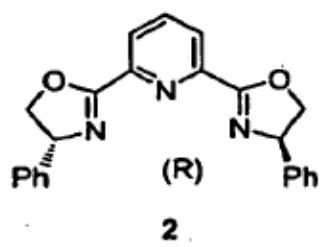
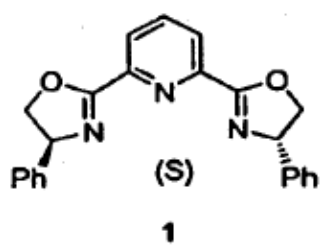
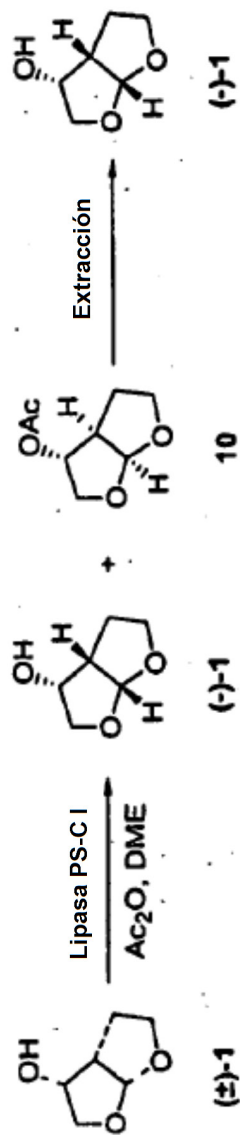
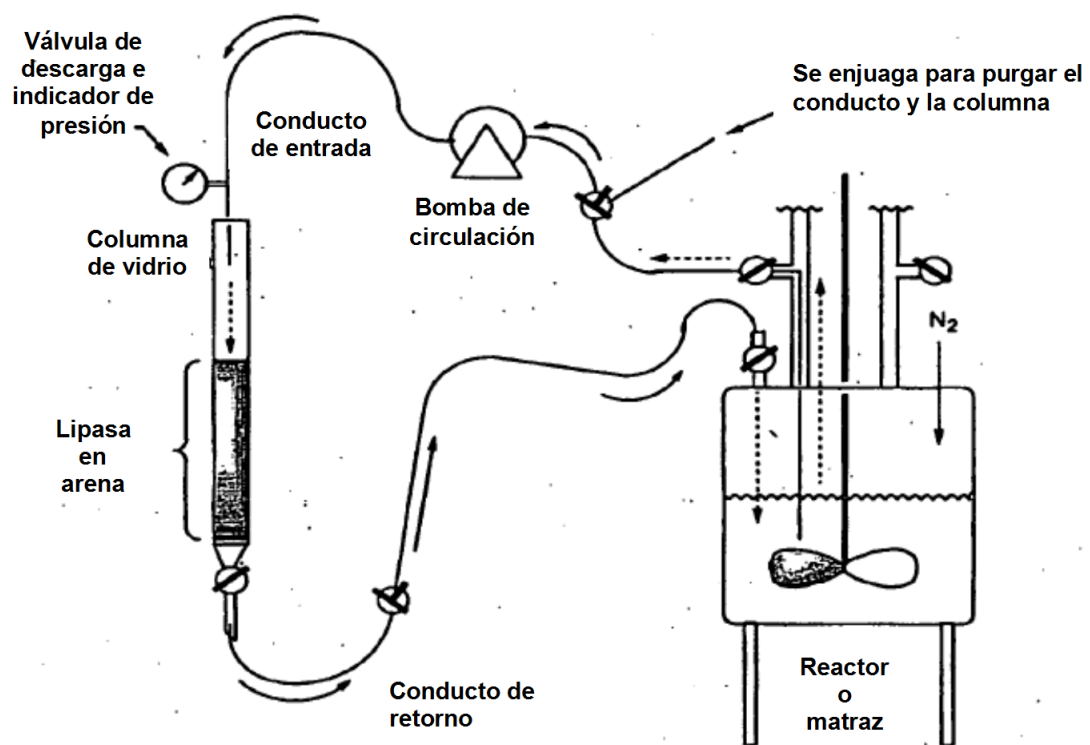


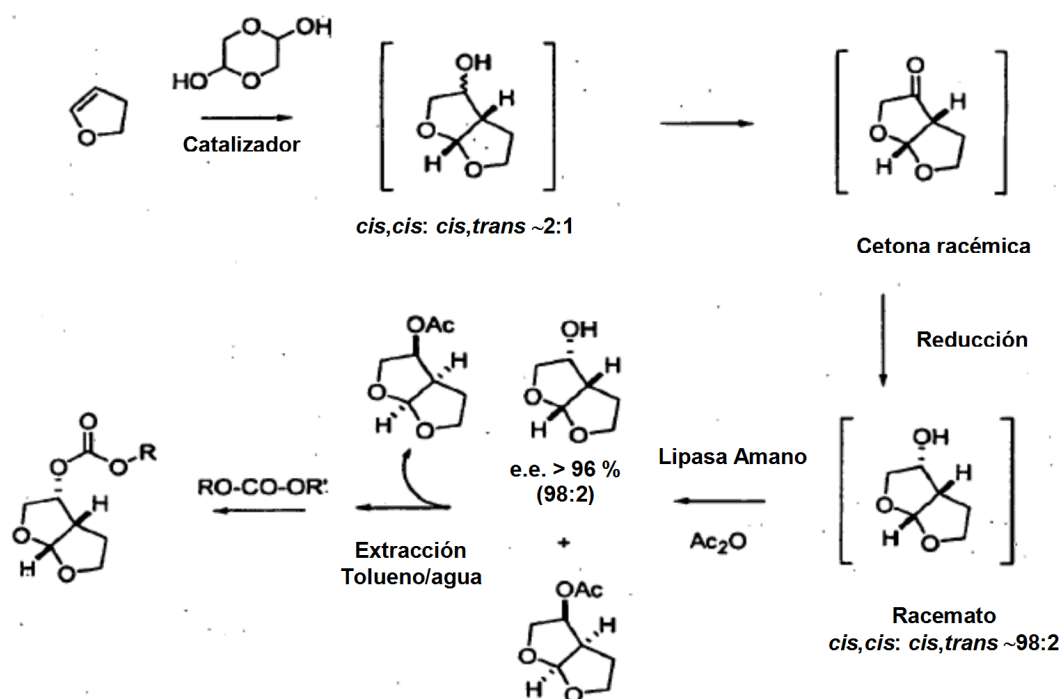
Tabla 4. Uso del método de columna para la resolución enantiomérica del (±)-alcohol bisfuránico



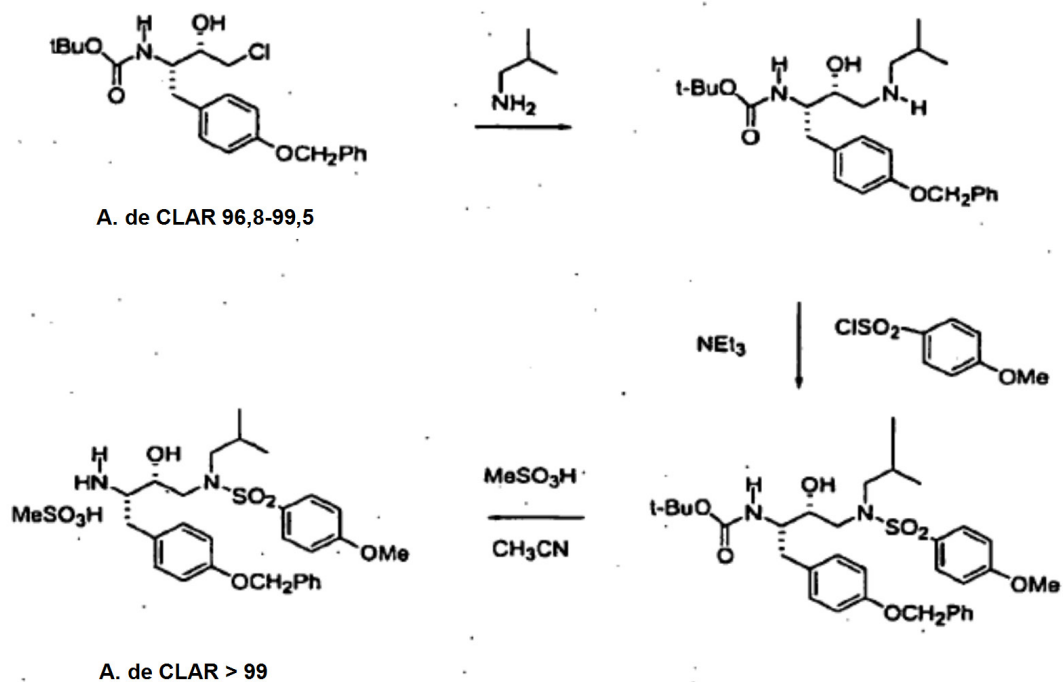
Entrada	Actividad lipasa (U/g)	Cantidad de lipasa (g)	Caudal (ml/min)	Tiempo de residencia (min)	Tiempo total (h)	Conversión* (ROAc en ROH) (10:1)	Pureza óptica (% de e.e.)	Rendimiento (%)
1	1925	18,6	17	1,8	10,5	1,5:1,0	97,2	32
2	1925	22,7	164	0,52	19,0	ND	98,2	42
3	1925	275,6	2000	0,8	14,5	1,2:1,0	97,2	33



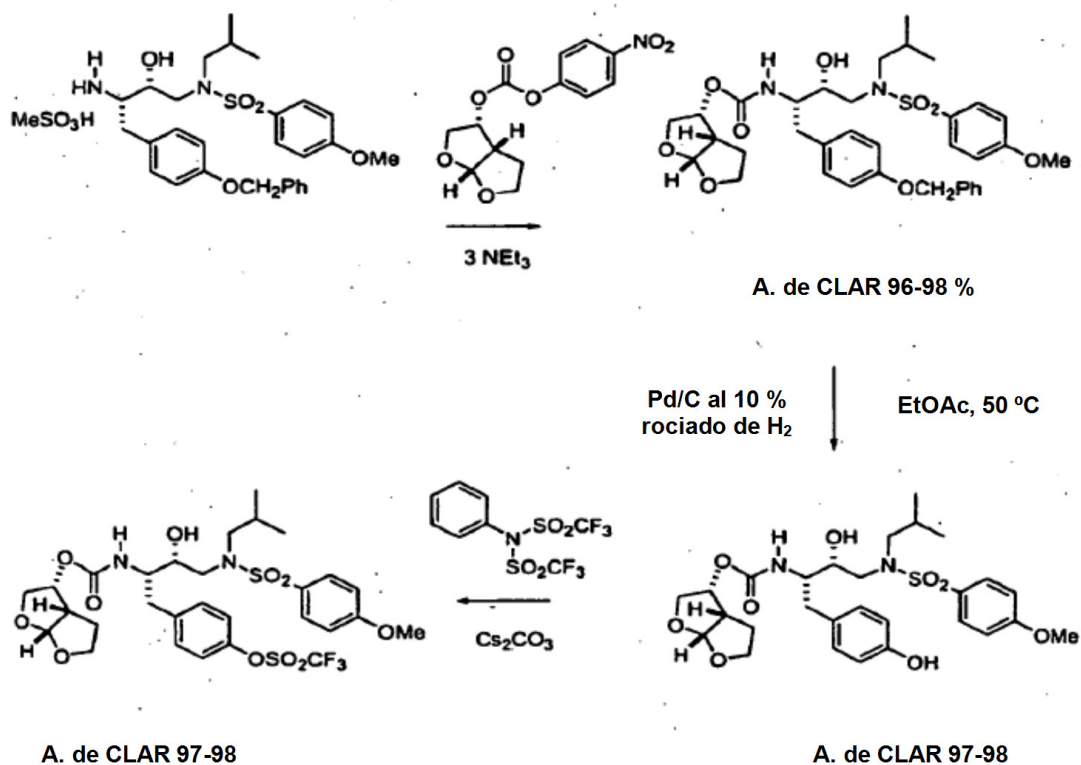
Esquema 1: Proceso usado para preparar carbonatos de bisfurano a partir de alcoholes bisfuránicos usando el nuevo proceso para la síntesis de alcoholes bisfuránicos



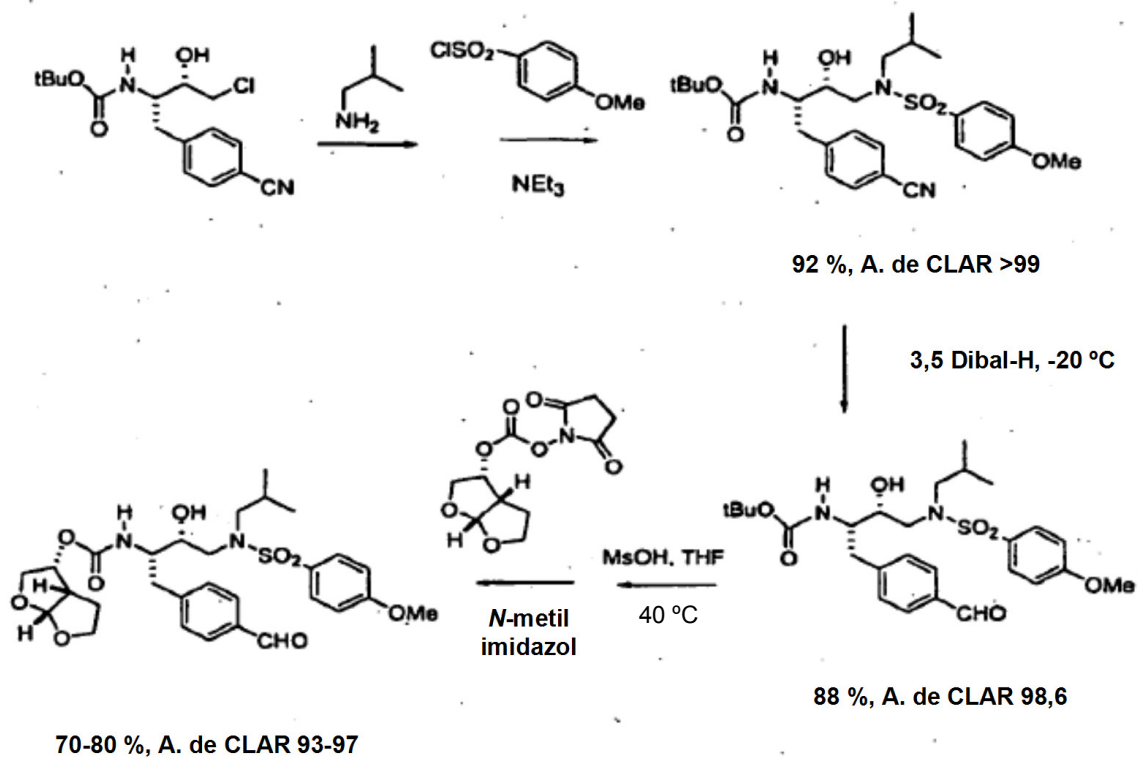
5 Esquema 2: Aminación de clorohidrinas en BOC(OBn)Tirosina



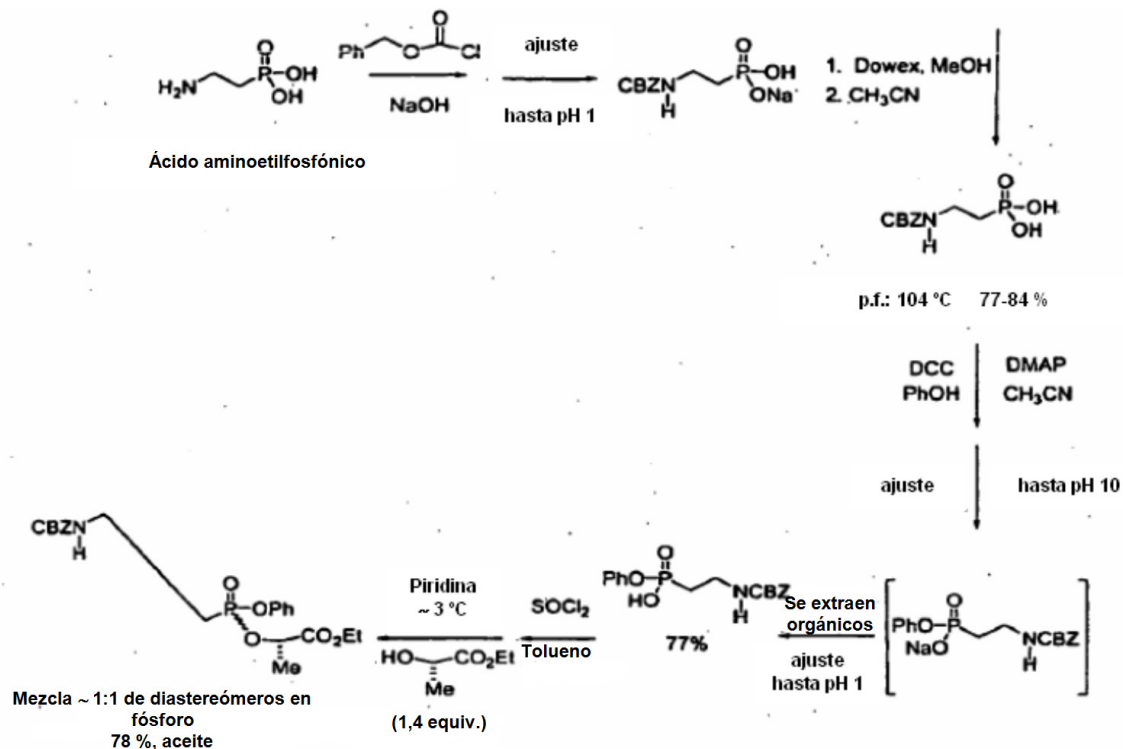
Esquema 3: Reacción del producto obtenido en el Esquema 2 con un carbonato de bisfurano obtenido según lo descrito en el Esquema 1



5 Esquema 4

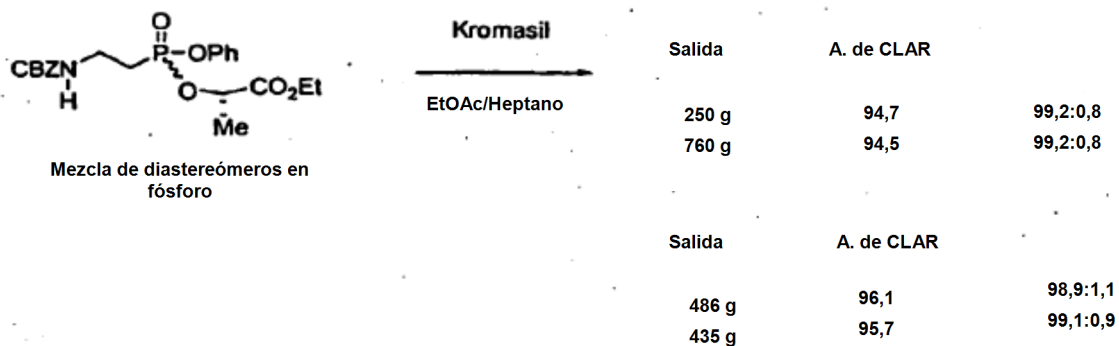


Esquema 5

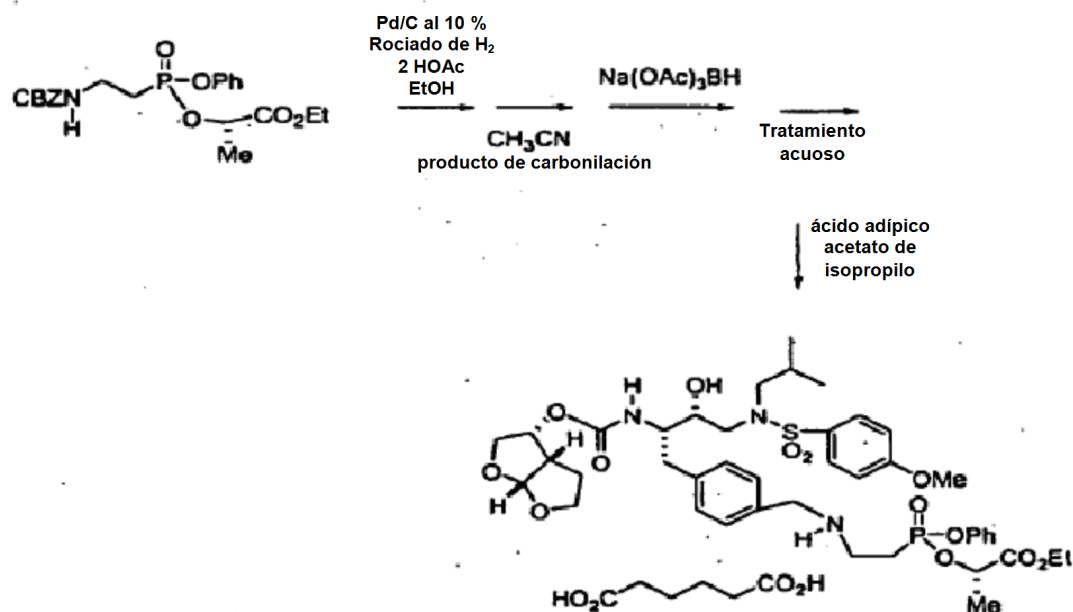


Yamanuchi, K. et al, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1158; Chapman, H. et al ; *Nucl. Nucleotid. Nucleic Acids*, 2001, 20, 621

5 Esquema 6

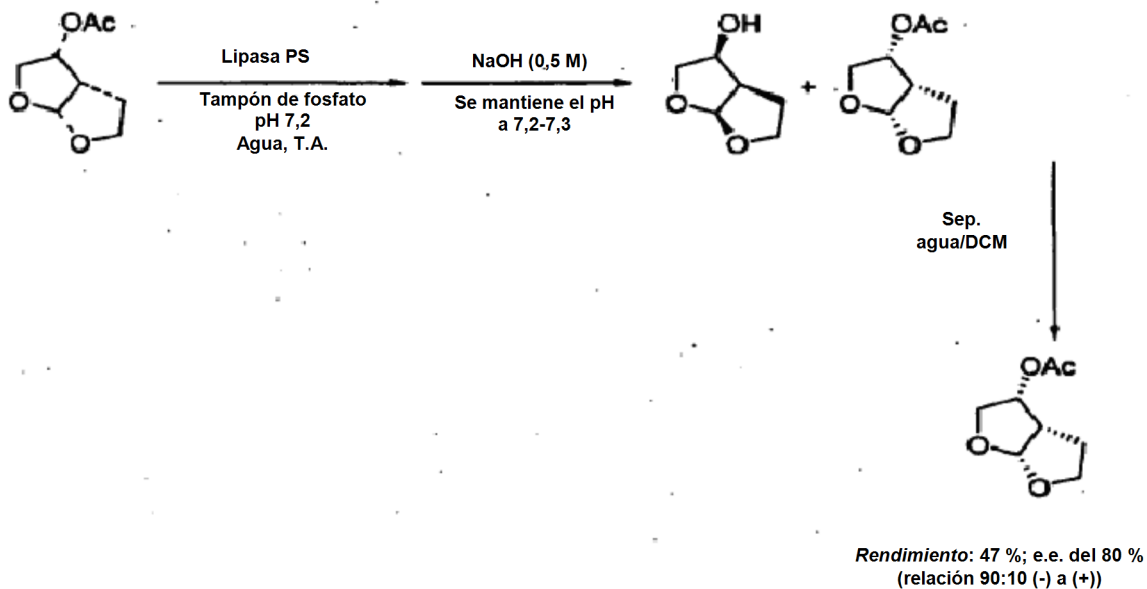


Esquema 7

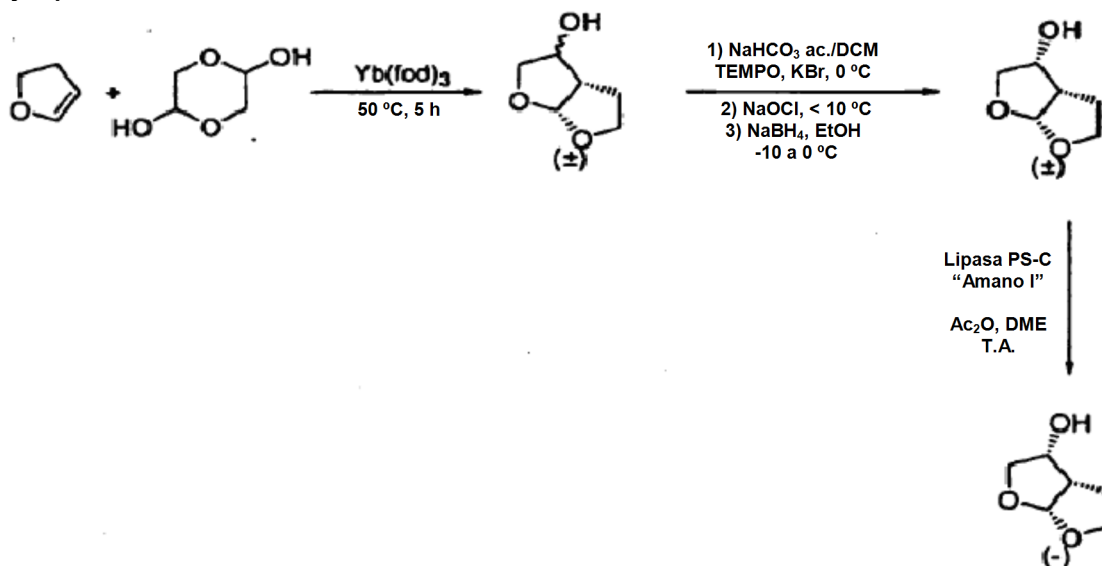


- 5 Ahora se ilustrará la invención mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Esquema 8. Hidrólisis inducida por la lipasa cinética de acetato de bisfurano

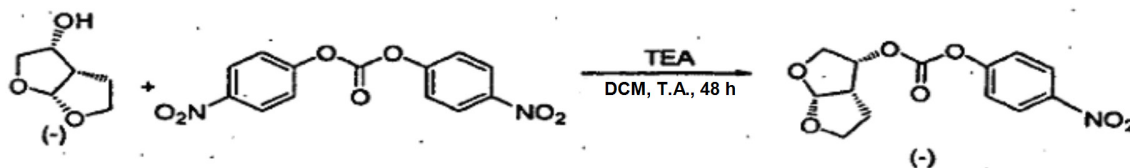


Ejemplos



Preparación de (3R, 3aS, 6aR)Hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (1)

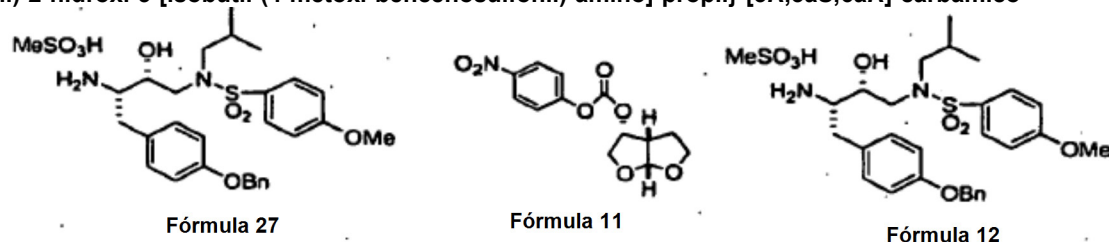
- 5 A una cuba de reacción, se carga dímero de glicolaldehído (4,45 kg), catalizador Yb(fod)_3 (0,29 kg) y dihidrofurano (20,5 kg). Se agita el contenido para mezclar y calentar hasta 50 °C durante ~5 horas. Se concentra el contenido de reacción hasta obtener un aceite en bruto, se disuelve en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 kg) y se lava con diclorometano (6 kg). Se carga diclorometano (58 kg), KBr (0,89 kg), TEMPO (0,116 kg) en la capa acuosa y se enfría la mezcla hasta 0 °C. Se añade lentamente a esta mezcla con hipoclorito de sodio (NaOCl , Cl al ~11 %, 55 kg). Una vez completada la reacción, se permite la separación de las capas orgánicas y la capa acuosa. Se lava la capa acuosa con diclorometano (29 kg). Se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua, HCl al 10 % con KI y tiosulfato de sodio al 10 %. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtran los sólidos y se enfría el filtrado hasta una temperatura inferior a 0 °C. Se añade una solución de borohidruro de sodio (0,36 kg) en etanol (7,1 kg), mientras se mantiene la temperatura del contenido de reacción por debajo de 0 °C. Una vez finalizada la reacción, se añade ácido acético (1,4 kg) y agua (13,4 kg) para inactivarla. Se concentra la mezcla por destilación al vacío. A la mezcla oleosa/semisólida en bruto resultante, se añade acetato de etilo (31 kg). Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtran los sólidos y se concentra a través de destilación al vacío para aislar (±)-1 en forma de un aceite. **Resolución enzimática.** Se carga dimetiléter de etilenglicol (DME, 14,7 kg) y anhídrido acético (4,6 kg) en el producto de aceite en bruto. Se hace circular esta solución a través de una columna rellena con una mezcla de lipasa PS-C "Amano I" (0,36 kg) y arena (6 kg). Una vez terminada la resolución enzimática, se concentra la solución a través de destilación al vacío. Se añade agua (18 kg) para disolver el producto y se lava la solución con diclorometano (28 kg). Se concentra el producto que contiene la capa acuosa mediante destilación al vacío. Se disuelve el aceite resultante en acetato de etilo (16 kg) y se seca sobre sulfato de sodio. Se puede aislar más producto volviendo a extraer la capa de diclorometano con agua varias veces. Se concentran las capas acuosas combinadas a través de destilación al vacío. Se disuelve el aceite resultante en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se filtran los sólidos. Se concentran las capas de acetato de etilo combinadas mediante destilación al vacío, proporcionando el producto, (3R, 3aS, 6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol, (-)-1, en forma de un aceite (1,6 kg, e.e. del 97 %, rendimiento del 33 %) contaminado con aproximadamente un 15 % en peso del correspondiente acetato. Datos analíticos: RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5,52 (dd, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,3 (t, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,75-1,6 (m, 1H).



Preparación de 4-Nitrofenil-carbonate de (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo

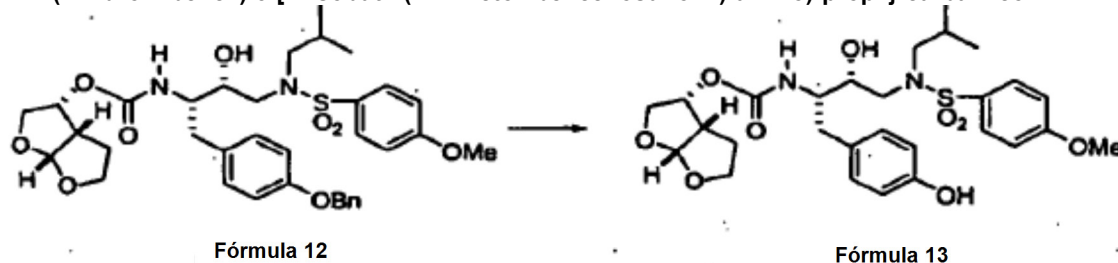
Se carga una cuba de reacción con bis(4-nitrofenil)carbonato (2,85 kg) y diclorometano (33,4 kg). Se añade a esta solución (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, (-)-1 (1,2 kg, e.e. del 98,5 %, contaminado con acetato al -36 %) disuelto en diclorometano (6,7 kg). Se carga trietilamina (1,6 kg) y se agita el contenido de la reacción resultante a 20-25 °C. Una vez terminada la reacción, se lava el contenido con agua (16,8 kg). Se separan las capas y se concentra la capa de diclorometano mediante destilación al vacío. Se disuelve el producto que contiene aceite en acetato de etilo (21,2 kg) y se lava secuencialmente con agua, solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. Se seca la capa de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se filtran los sólidos y se concentran por destilación al vacío. Se disuelve la mezcla de producto concentrado en acetato de etilo (9,3 kg) y se calienta hasta 45 °C. Se cargan hexanos (6,7 kg) lentamente y se enfría la mezcla final lentamente hasta 0 °C. Se filtra la suspensión resultante para aislar **12**. Se lava la torta sólida con una solución de acetato de etilo y hexanos (1:1 v/v, 5,3 kg). Se seca el producto hasta obtener un peso constante, proporcionando 1,5 kg de **12** (55 %) en forma de un sólido blanquecino. Se puede obtener más producto mediante la concentración de las aguas madre mediante destilación al vacío y repitiendo el procedimiento de cristalización. Datos analíticos: RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,3 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 5,8 (d, 1H), 5,3-5,2 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-3,9 (m, 3H), 3,25-3,1 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 1H); Análisis de CLAR = 98,5 %.

Procedimiento para la Fórmula 12, hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-iléster de ácido {(2*S*,3*R*)-1-(4-benciloxi-bencil)-2-hidroxi-3-[isobutil-(4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-propil}-[3*R*,3*aS*,6*aR*]-carbámico



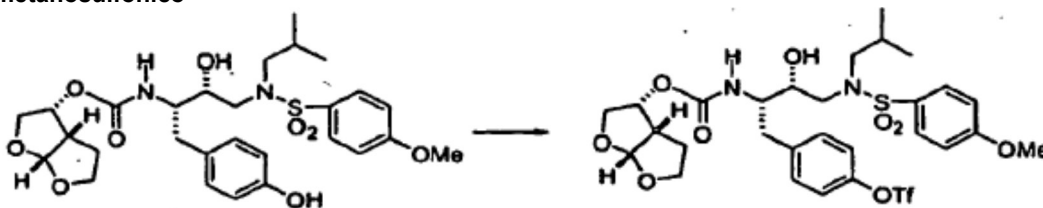
Se carga un matraz con Fórmula 27 (1,3 kg), seguida de Fórmula 12 (0,65 kg) y acetato de etilo (7,2 kg), y se agita, y se añaden trietilamina (0,65 kg) y dimetilaminopiridina (24 g) y se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se lava la mezcla de reacción secuencialmente con agua (8 kg), NaHCO₃ saturado acuoso (8 l) y HCl acuoso diluido (8 l) y salmuera (8 l). Se carga la mezcla de reacción con carbón activado (0,13 kg), se agita durante varias horas, se filtra a través de celite y se aclara con acetato de etilo. Se añade heptano (6 l), se agita la mezcla durante varias horas y se recoge el producto mediante filtración, y se aclara con EtOAc/heptano (1:1). Se seca el producto hasta obtener un peso constante, proporcionando 1 kg of Fórmula 12 (70 %) en forma de un sólido blanquecino, p.f.: 127,5 °C, pureza según CLAR: 98,4. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,7-7,75 (d, 2H), 7,26-7,48 (m, 5H), 7,12-7,20 (d, 2H), 6,96-7,03 (d, 2H), 6,85-6,94 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,3 (d ancho, 1H), 5,01 (s, 2 H), 4,96-5,06 (ancho, 1H), 3,63-3,96 (m, 7H), 3,84 (s, 3H), 2,62-3,20 (m, 7H), 1,8-1,95 (m, 1H), 1,40-1,69 (m, 2H), 0,95 (dd, 6H).

Procedimiento para la Fórmula 13, hexahidro-[3*R*,3*aS*,6*aR*]-furo[2,3-*b*]furan-3-iléster de ácido {[1*S*,2*R*]-2-hidroxi-1-(4-hidroxi-bencil)-3-[*N*-isobutil-(*N*-4-metoxibencenosulfonil)-amino]-propil}-carbámico



Se carga un matraz con Fórmula 12 (1 kg) y se purga con nitrógeno. Se añade paladio sobre carbón activado, 10 % en peso, húmedo, (0,2 kg), se purga el matraz con nitrógeno, y se añade acetato de etilo (10 l) y se calienta la mezcla hasta 50 °C para rociar hidrógeno en la mezcla de reacción durante 2,5 h hasta que se completa la reacción. Se rocía nitrógeno en la mezcla y luego se filtra a través de celite en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se aclara con acetato de etilo. Se concentra el filtrado hasta 2,5 l y se añade heptano (7,5 l) a la solución caliente. Se enfría la suspensión resultante en un baño con hielo, se recoge y se lava con *n*-heptano, y se seca hasta obtener un peso constante, proporcionando la Fórmula 13 en forma de un sólido, 0,82 kg; p.f.: dos endotermias a 98,2 y 133,8 °C, pureza según CLAR: 97,4 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,61-7,75 (d, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,91-6,99 (d, 2H), 6,63-6,79 (d, 2H), 5,62 (d, 2H), 5,51 (s ancho, 1H), 4,96-5,09 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,98 (m, 6H), 2,62-3,18 (m, 7H), 1,42-1,91 (m, 3H), 0,78-0,95 (dd, 6H).

Procedimiento para la Fórmula 14, 4-(2S,3R)-{2-([2R,3S]-hexahidro-furo[2,3-b]furan-(3R)-3-iloxicarbonilamino)-3-hidroxi-4-[N-isobutil-(N-4-metoxibencenosulfonil)-amino]-butil}-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico

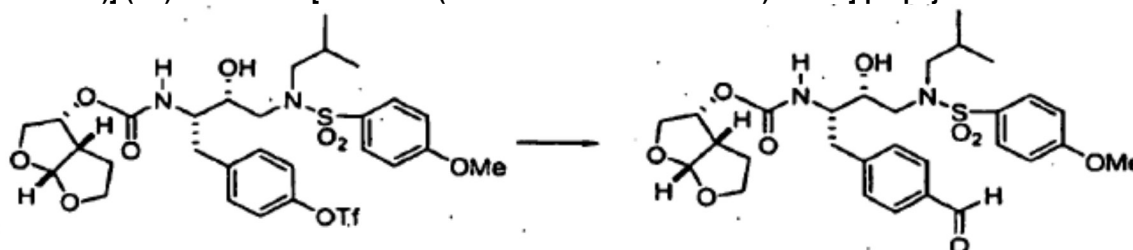


Fórmula 13

Fórmula 14

- 5 Se cargaron la Fórmula 13 (0,82 kg) y diclorometano (8 kg) en un matraz, y se calentaron lentamente para disolver la Fórmula 13. Se cargó un matraz separado con *N*-feniltriflimida (0,61 kg) y diclorometano (0,61 kg), y se calentó suavemente, obteniéndose una solución. Se transfirió una solución de agente de inflado a la solución que contenía la Fórmula 13 y se añadió carbonato de cesio (0,55 kg) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante varias horas hasta que la reacción se hubo completado. Se añadió agua (4 kg), se separaron las capas, se volvió a extraer la capa acuosa con diclorometano y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y se concentró hasta un pequeño volumen y se diluyó secuencialmente con metil-*terc*-butiléter (7 l) y heptano (16 l), y se agitó a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido que se recogió y se secó hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 14 en forma de un sólido, 0,68 kg, p.f. 133,7 °C; RMN de ¹⁹F (CDCl₃)-73,5 ppm, pureza según CLAR del 97,2 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,70-7,78 (d, 2H), 7,29-7,38 (d, 2H), 7,16-7,23 (d, 2H), 6,96-7,06 (d, 2H), 5,67 (d, 1H), 4,95-5,04 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-4,01 (m, 7H), 2,78-3,21 (m, 7H), 1,51-1,90 (m, 3H), 0,87-0,97 (dd, 6H).

Procedimiento para la Fórmula 15, [3R,3aS,6aR]-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iléster de ácido {(1S, 2R)-[1-(4-Formil-bencil)]-(2R)-2-hidroxi-3-[N-isobutil-(N-4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-propil}-carbámico

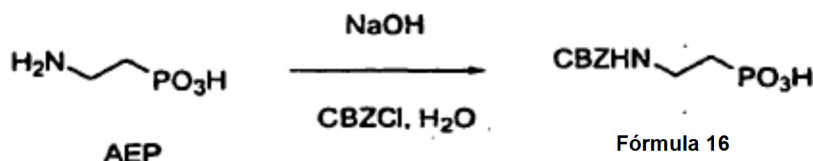


Fórmula 14

Fórmula 15

- 20 Se carga un matraz con Fórmula 14 (0,15 kg) seguida de Pd(OAc)₂ (0,06 kg), dppp (0,1 kg), dimetilformamida (1,9 kg), y se vacía secuencialmente al vacío y se purga con nitrógeno varias veces y para después calentar en atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de 60 a 65 °C, y se añade cloruro de litio (3 g). Se calienta la mezcla a 65-70 °C y se rocía la mezcla con monóxido de carbono durante 30 minutos. Se carga trietilamina (86 g) en la solución, tras lo que se añade lentamente trietilsilano (0,05 kg). Se mantiene la reacción a 65-70 °C en una atmósfera de CO hasta que la reacción se completa. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (1,8 kg) y se lava con agua (4 kg). Se vuelve a extraer el acetato de etilo con agua (1 kg) y se vuelven a extraer las capas acuosas combinadas con acetato de etilo (0,5 kg). Se lavan los extractos combinados de acetato de etilo con agua varias veces y se filtra el acetato de etilo a través de celite, se diluye con acetonitrilo (0,2 kg). Se añaden HF (48 % en agua, 0,23 kg) y NaHCO₃ saturado (3 kg), se separa la mezcla de reacción y se desecha la capa acuosa. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se calienta el filtrado hasta una temperatura de 50-55 °C, se trata con trimercaptotriazina (23 g) durante varios minutos, se añade carbón activado (10 g), se calienta la mezcla a 50-55 °C durante al menos 30 minutos, se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho corto de celite. Se lava el filtrado con NaHCO₃ saturado (0,7 kg), se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra, y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Se recogen las fracciones que contienen la Fórmula 15 deseada y se concentran, proporcionando un sólido blanco que se recrystaliza disolviéndolo en dimetiléter de etilenglicol a temperatura elevada y con la adición lenta de heptano seguida de enfriamiento a temperatura ambiente. La recogida del sólido por filtración, el lavado con heptano y el secado hasta obtener un peso constante proporcionan la Fórmula 15 en forma de un sólido blanco, 72 %, 0,125 kg, p.f. 140,2 °C, pureza según CLAR del 98,3 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 9,98 (s, 1H), 7,80-7,85 (d, 2H), 7,67-7,76 (d, 2H), 7,39-7,45 (d, 2H), 6,95-7,04 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,96-5,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,64-4,02 (m, 7H), 2,75-3,21 (m, 7H), 1,72-1,89 (m, 1H), 1,42-1,70 (m, 2H), 0,84-0,98 (dd, 6H).

45

Procedimiento para la Fórmula 16, Ácido 2-(*N*-benciloxicarbamoil)-aminoetilfosónico

Se carga un matraz con agua desionizada (9 kg), se vuelve inerte, se agitó y se carga con hidróxido de sodio (2,7 kg) en porciones para mantener la temperatura por debajo de 35 °C.

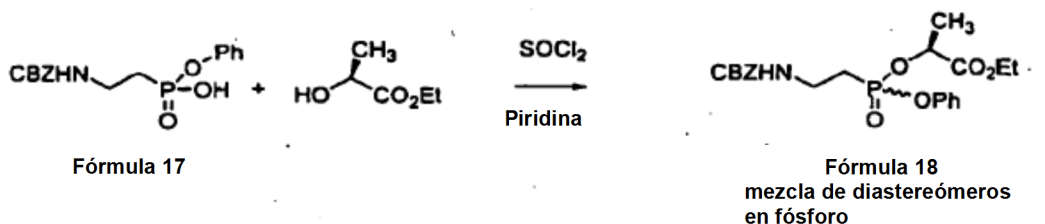
Se carga ácido aminoetilfosónico (AEP, 3 kg) en partes en el matraz. Se añade cloroformiato de bencilo (5,6 kg) en varias porciones controlando la temperatura a aproximadamente entre 40 °C. Se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas hasta que la reacción se completa. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo (porciones de 16 kg). Se acidifica la capa acuosa con HCl concentrado hasta pH 1-3 y se macera durante varias horas. Se recoge el sólido y se lava con acetonitrilo (2,3 kg). Luego se carga el sólido y metanol (9,6 kg) en un matraz y se tratan con resina Dowex (8,7 kg) que se ha lavado previamente con agua y metanol. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se filtra y se aclara con metanol (3 kg). Se concentra el filtrado hasta obtener un aceite espeso, se diluye con acetonitrilo y se forma un azeótropo repetidas veces con acetonitrilo hasta eliminar el metanol residual. Luego se diluye la solución con acetonitrilo, se calienta hasta obtener una solución, se filtra y se deja enfriar gradualmente hasta la temperatura del baño de hielo.

Se recoge el sólido y se seca hasta un peso constante, proporcionando 4,8 kg de la Fórmula 16 (CBZ-AEP), 77 %, p.f. 107 °C, RMN de ^{31}P (D_2O) 26,6 ppm. RMN de ^1H (D_2O) 7,2-7,36 (s ancho, 5H), 4,95 (s ancho, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 1,78-1,94 (m, 2H).

Procedimiento para la Fórmula 17, Fenil-2-(*N*-benciloxicarbamoil)-aminoetilfosfonato

Se agitaron CBZ-AEP (2,5 kg) y acetonitrilo (3,1 kg) y se calentaron hasta 60-65 °C.

En un matraz separado, se calentaron fenol (4,5 kg) y acetonitrilo (3,5 kg), proporcionando una solución y se cargó esta solución en la mezcla de CBZ-AEP y se agitó hasta que se obtuvo una solución. En esta solución, se cargó una suspensión de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1,4 kg) en acetonitrilo (3,1 kg). En un matraz separado, se cargaron acetonitrilo (0,8 kg) y diciclohexilcarbodiimida (3 kg). Se añadió esta solución de DCC a la solución caliente de AEP. Tan pronto como se completó la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante varias horas hasta que se completó la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró, y se concentró el filtrado y se diluyó con agua (20 l) y NaOH acuoso. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo (13,5 l). Se acidificó la fase acuosa a pH 1,0 mediante la adición de HCl 6 M, se recogió el sólido resultante y se volvió a suspender con agua (19 l) y se volvió a recoger, y se secó hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 17 en forma de un sólido blanco, 2,47 kg, p.f. 124 °C, pureza según CLAR del 99,2 %; RMN de ^{31}P (CDCl_3) 29,8 ppm (~ 90 %) y 28,6 ppm (~ 10 %) debido a los rotámeros del grupo funcional carbamato. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,05-7,40 (m, 10H), 5,10 (s ancho, 2H), 3,41-3,59 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 2H).

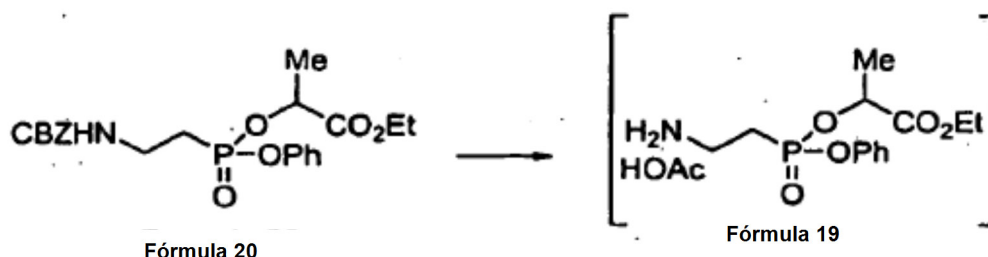
Procedimiento para la Fórmula 18, (etil(*S*)-2-propionil)-2-(*N*-benciloxicarbamoil)-aminoetilfosfonato de fenilo

Se cargó la Fórmula 17 (4,8 kg) en el reactor junto con tolueno (24 kg) y DMF (4 g). Se calentó la mezcla hasta 70 °C. Se añadió SOCl_2 con el tiempo, mientras se mantenía la temperatura interna del contenido a 67-72 °C, y se agitó la reacción a 75 °C hasta que la reacción se hubo completado. Se enfrió la solución hasta 45 °C y se concentró al

vacío hasta aprox. la mitad del volumen. En un reactor separado, se preparó una solución seca de (S)-lactato de etilo (1,9 kg), tolueno (15 kg) y piridina (1,5 kg), y se enfrió hasta -1 °C. Se añadió la solución cloridato lentamente mientras se mantenía una temperatura interna de -3 a 3 °C y, a continuación, se calentó la solución resultante hasta 20 °C y se agitó hasta que la reacción se hubo completado. Se añadió la reacción a una solución de ácido cítrico ac al 10 % (10 kg), se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con NaH₂PO₄ ac. al 10 % (10 kg). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro (5 kg), se concentró y se evaporó en acetato de etilo (4 kg) hasta obtener un aceite viscoso que se purificó haciéndolo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (9,2 kg) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Se combinaron las fracciones que contenían la Fórmula 17 y se concentraron hasta proporcionar un aceite. Se intercambió el disolvente por evaporación dos veces con acetonitrilo (2 x 3 kg), proporcionando un líquido espeso (4,7 kg, 80 %) con pureza según CLAR del 98 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros (corregida para el cloruro de bencilo).

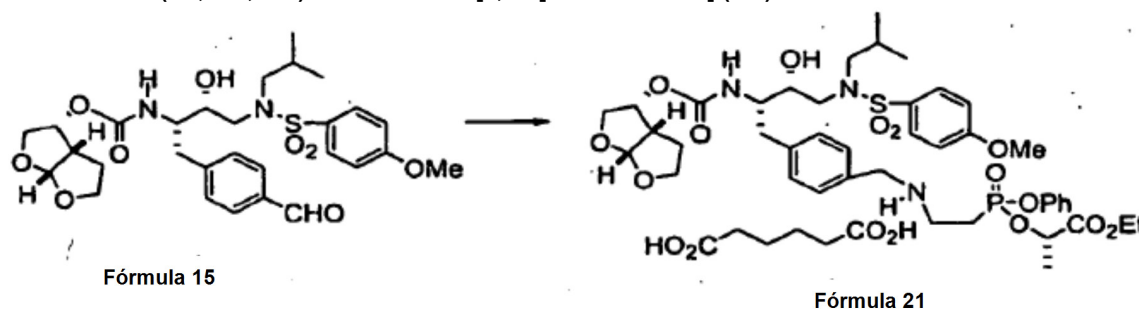
Se separó la mezcla de isómeros en gel de sílice Chromasil, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. El isómero deseado de Fórmula 20 mostró los siguientes datos físicos: Aceite; RMN de ³¹P (CDCl₃) 26,1 (~90 %) y 25,4 (~10 %) debido a los rotámeros del grupo funcional de carbamato; RMN de ¹H (CDCl₃) 7,24-7,4 (m, 8H), 7,14-7,21 (m, 2H), 5,65 (s ancho, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,02-5,06 (m, 1H), 4,12-4,17 (c, 2H), 3,52-3,70 (m, 2H), 2,15-2,36 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,22 (t, 3H).

Procedimiento para la Fórmula 19, sal acetato de (etil(S)-2-propionil)-2-amino-etilfosfonato de fenilo



Se carga un matraz con paladio sobre carbón activado, 10 % en peso, húmedo (0,28 kg), ácido acético (0,15 l) y la Fórmula 20 (0,56 kg) y etanol (5,6 l), y se rocía el matraz con nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. Se rocía hidrógeno en la mezcla de reacción durante varias horas hasta que se consume el material de partida. Se rocía nitrógeno en la mezcla de reacción durante 60 minutos y se filtra la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con alcohol etílico (2 l). Se concentra el filtrado a temperatura ambiente hasta un volumen pequeño, se diluye con acetonitrilo (5,6 l), se concentra hasta la mitad del volumen y se trata con carbón activado (0,3 kg), se filtra a través de celite y se lava con acetonitrilo (2,5 l). Se evapora el filtrado a temperatura ambiente, y se diluye con acetonitrilo y se evapora. Se repite esto varias veces para eliminar todo el etanol y el agua y, finalmente, se concentra la solución hasta obtener un pequeño volumen y se almacena a 5 °C. La evaporación de una parte alícuota proporcionó rendimiento. Aceite: 90 %, 0,49 kg, RMN de ³¹P (CDCl₃) 25,2. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento para la Fórmula 21, sal hexanodioato de 2-[(2S,3R)-4-[(4-metoxibenceno)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-3-(hidroxi)butil]-[[(fenoxi)etiléster de ácido 2-(2R)propiónico)oxi]fosfinil]etilamin]bencil]-[ácido carbámico-(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]turan-3-iléster] (1:1)



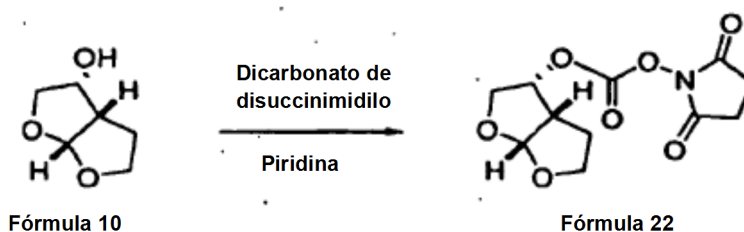
Se carga un matraz con Fórmula 15 (0,5 kg), acetonitrilo (1,6 l) y una solución de Fórmula 19 (0,46 kg) en acetonitrilo (1 l), seguida de acetonitrilo (2,4 l). Se agita la mezcla a temperatura ambiente varias horas. Se añade NaBH(OAc)₃ (0,27 kg) en porciones a lo largo del tiempo a temperatura ambiente para mantener una temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción varias horas hasta que la reacción se completa. Se añade celite (0,24 kg), y se filtra y lava la mezcla de reacción con acetonitrilo y acetato de isopropilo. Se concentra el filtrado hasta un volumen pequeño y se diluye con acetato de isopropilo (12,5 l) y se lava consecutivamente con NaHCO₃ saturado tres-cuatro veces (porciones de 7,5 l) y salmuera (3,8 l), se seca la solución orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra hasta un volumen pequeño, se diluye con acetato de isopropilo y se elimina el agua azeotrópicamente. Se diluye la solución con acetonitrilo, se calienta y se añade ácido adípico (0,13 kg). Se enfría gradualmente la solución,

y se recoge el sólido y se aclara con acetato de isopropilo, proporcionando la Fórmula 21 en forma de un sólido, 0,69 kg, 79 %, p.f.: 119 °C. Pureza según CLAR del 95,3 %. Los datos espectrales coincidieron con los de un patrón de referencia: RMN de ^{31}P (acetona- d_6) 27,6; RMN de ^{13}C (acetona- d_6) ppm 173,4; 170; 162,6; 155,0; 150,4; 137,9; 137,4; 130,7; 129,3; 129,2; 129,1; 127,6; 124,5; 120,4; 113,9; 108,9; 72,7; 72,6; 70,4; 70,4; 68,6; 60,7; 57,8; 55,6; 54,9; 52,8; 52,3; 45,1; 42,1; 34,9; 32,6; 26,5; 26,5; 25,4; 24,0; 19,2; 18,6; 13,1; RMN de ^1H (acetona d_6) ppm 7,80 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,04 (dc, 1H), 4,95 (ddd, 1H), 4,14 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (s ancho, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,97 (dt, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,89 (d, 3H); IR (KBr) cm^{-1} 3.354; 3.424; 3.300-2.400 (br); 2.959; 1.755; 1.703; 1.599; 1.497; 1.308; 1.343; 1.152; 991; 950.

Procedimiento para la Fórmula 21b, sal butanodioato de 2-[(2S,3R)-4-[[[(4-metoxibenceno)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-3-(hidroxi)butil]-[[[(fenoxi)etiléster de ácido 2-(2R)-propiónico)oxi]fosfinil]etilamin]bencil]-[ácido carbámico-(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iléster] (1:1)

Preparada por disolución de 7,8 g de la base libre de Fórmula 29 mediante la agitación en acetato de isopropilo caliente (~ 200 ml), la carga de ácido succínico (1 equivalente) y tras obtener la solución, se enfría gradualmente la solución hasta la temperatura ambiente y después se enfría en un baño de hielo durante varios minutos, se recoge el producto y se enjuaga con acetato de isopropilo, y se seca hasta obtener un peso constante, proporcionando la sal succinato de la Fórmula 21b, 7,7 g, 86 %, pureza según CLAR del 98,6 %, p.f.: 106,5 °C; RMN de ^{13}C (CDCl_3) 129,8; 129,4; 129,2; 124,9; 120,3; 114,1; 109,0; 70,9; 72,7; 71,4; 70,33; 70,28; 69,34; 69,30; 61,3; 56,51; 56,47; 55,3; 54,95; 52,24; 52,22; 51,74; 51,72; 44,93; 42,42; 30,65; 24,84; 24,79; 26,48; 25,42; 19,7; 19,6; 19,24; 13,7. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,75-7,79 (d, 2H), 7,38-7,43 (d, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,24-7,29 (d, 2H), 7,15-7,20 (t, 1H), 6,98-7,05 (4H), 5,63 (d, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,84-4,92 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H); 3,79-3,92 (50 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,22-3,56 (m, 4H), 2,96-3,02 (m, 2H), 2,51-2,83 (m, 10H), 1,74-1,82 (m, 2H); 1,6 (d, 3H), 1,46-2,01 (3H), 1,21 (t, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,63 (d, 3H).

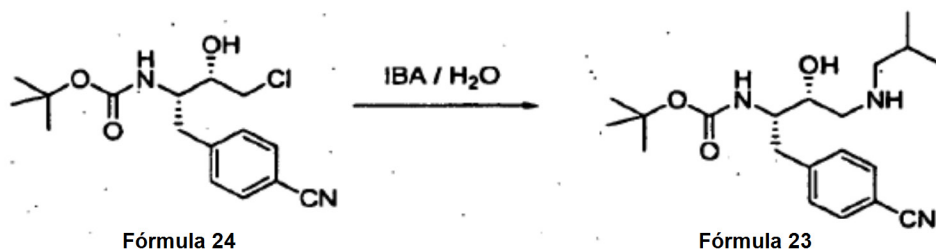
Procedimiento para la Fórmula 22



Se carga un matraz con 14,8 g de disuccidimidilcarbonato, CH_2Cl_2 (25 ml), 5,0 g de Fórmula 10 en forma de una solución en CH_2Cl_2 (20 ml), y piridina (7,8 ml). Se calienta la solución a reflujo suave durante varias horas hasta que la reacción se completa. Se retira el calor y se añade agua (35 ml), se agita la mezcla varias veces y se separan las capas. Se lava la fase orgánica secuencialmente con agua (35 ml) y salmuera (30 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se vuelve a disolver el residuo en diclorometano CH_2Cl_2 (13 ml) con calentamiento, y se añade heptano (10 ml) a la solución caliente. Se enfría la mezcla gradualmente hasta aproximadamente 10 °C, se filtra el sólido, se enjuaga con heptano y se seca hasta obtener un peso constante, proporcionando ~8,9 g, 87,5%.

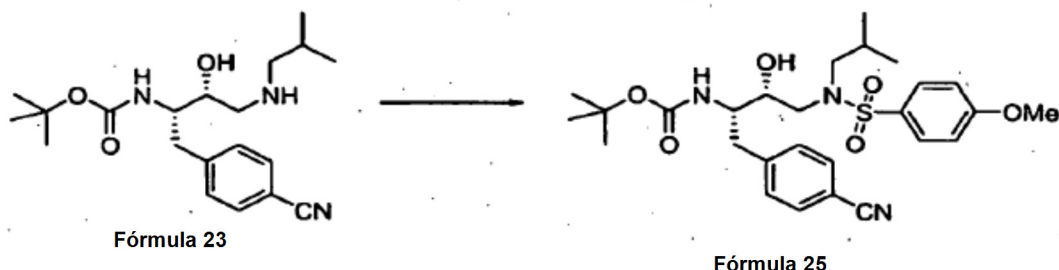
Se carga un matraz con Fórmula 22 en bruto (106g), carbón activado (23g) y tolueno (5,7 kg). Tras agitar durante 2 h, se filtra la mezcla a través de celite y se separa el filtrado por evaporación, proporcionando 100 g (recuperación del 94,3 %) de la Fórmula 22 en forma de un sólido blanquecino. Se carga un matraz con Fórmula 22 (12 g) de Fórmula 22 y acetona (24g), y se calienta hasta 52 °C, obteniéndose una solución. Se añade heptano (60 g) a la solución caliente en agitación. Se enfría la mezcla durante dos horas hasta aproximadamente 10 °C, se recoge el sólido, se lava con acetona:heptano (3:1) y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 22, 11,4 g, recuperación del 95 %, en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) 5,75 (d, 1H), 5,21-5,30 (dd, 1H), 3,90-4,16 (m, 4H), 3,07-3,18 (m, 1H), 2,85 (s, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H).

Preparación de la Fórmula 24



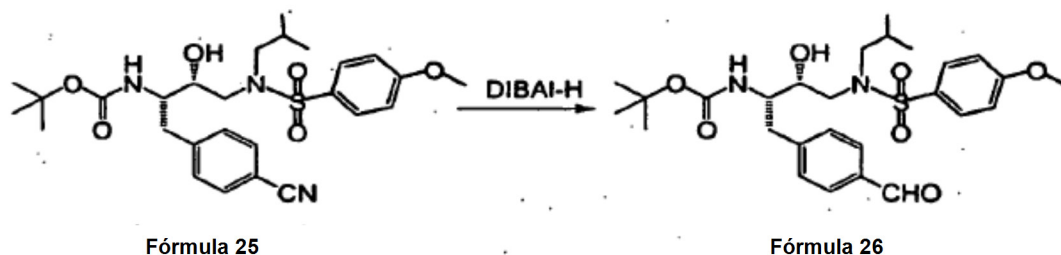
Se carga un matraz con Fórmula 24 (10 g), agua potable (7,5 g, 13,5 equiv.) e isobutilamina (22,08 g, 9,8 equiv.), se calienta la mezcla espesa hasta ~60 °C, y se agita a esta temperatura hasta que se completa la reacción. Se carga la mezcla de reacción con 100 ml de agua potable durante ~30 minutos mientras se mantiene la temperatura interna a > 55 °C. Se enfría la mezcla hasta 5 °C durante 1,5 horas, y se mantiene a esta temperatura durante otros 30 minutos más. Se filtra la suspensión, se lava con 20 ml de agua potable, y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 23, 10,94 g; 98,4 %, pureza según CLAR del 97,9 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,55-7,62 (d, 2H), 7,32-7,38 (d, 2H), 4,62-4,72 (s ancho, 1H), 3,78-3,90 (m ancho, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,08-3,16 (dd, 1H), 2,63-2,90 (m, 3H), 2,42 (d, 2H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,93 (d, 6H).

Preparación de la Fórmula 25



Se carga un matraz con Fórmula 23 (10,5 g), diclorometano (63 ml) y trietilamina (3,1 g, 1,05 equiv.), y se añade una solución de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (6,1 g, 1,02 equiv.) en diclorometano (18 ml) durante ~10 minutos, manteniendo la temperatura interna a < 25 °C durante la adición. Una vez completada la reacción (~2 h a temperatura ambiente), se añade HCl 1 M acuoso (5 ml), se agita durante 5 min y se separan las capas. Se añade NaHCO₃ acuoso 1 M (5 ml) a la fase orgánica y se agita la mezcla durante 5 min, se separan las capas y se concentra la fase orgánica hasta obtener una espuma. Se disuelve el producto en bruto en 200 ml de EtOH a 65 °C, se añade agua (120 ml) durante ~45 minutos, mientras se mantiene la temperatura interna a > 57 °C, y se enfría la mezcla gradualmente hasta 10 °C durante aproximadamente 4,5 horas. Se filtra la suspensión y se lava con 50 ml de EtOH acuoso al 30 %, y se seca el producto hasta un peso constante, proporcionando 14,5 g, 94 %, pureza según CLAR del 99,86 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,70-7,76 (d, 2H), 7,55-7,64 (1,35 (s, 9H), (d, 2H), 7,36-7,43 (d, 2H), 6,96-7,04 (d, 2H), 4,63-4,72 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,90 (m, 2H), 3,04-3,18 (m, 3H), 2,79-3,01 (m, 3H), 1,78-1,92 (m, 1H), 1,62 (s ancho, 1H), 0,85-0,95 (dd, 6H).

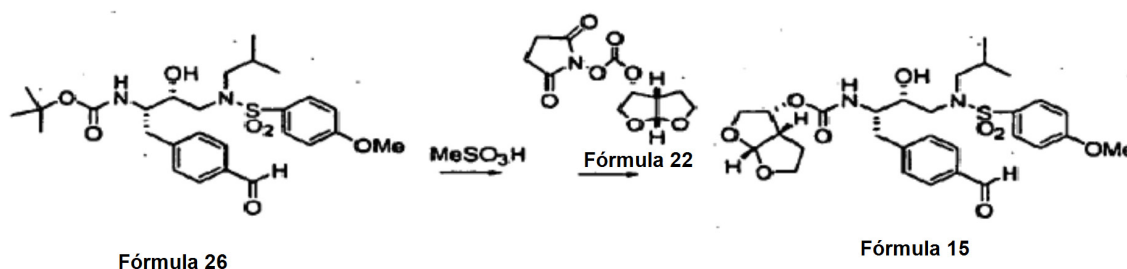
Procedimiento para la Fórmula 26



Se carga un matraz con Fórmula 25 (35 g), tolueno (525 ml), se vuelve inerte y se enfría hasta -20 °C. Se añade una solución de DIBAL-H 1,5 M en tolueno (154 ml 1,5 M, 3,5 equiv.) gradualmente, manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Se agita la reacción durante varias horas a esta temperatura hasta que se completa. Se carga gradualmente metanol (9,3 ml, 3,5 equiv.), seguido de THF (88 ml), y se calienta la mezcla por encima de 0 °C. Se

añade ácido cítrico acuoso (220 ml de 40 % (p/p) de ácido cítrico, 7 equiv.) diluido con 130 ml de agua) durante 5 minutos y luego se calienta la mezcla a ~60 °C durante aproximadamente 1 hora. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se separan las capas y se añade la capa orgánica a 175 ml de HCl 1 M y 35 ml de agua. Se aclara el embudo de decantación con 105 ml de THF. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se diluye con THF (35 ml), se separa, se combina la capa orgánica con 35 ml de NaHCO₃ 1 M y se agita durante 30 minutos. Se separaron las capas, se filtraron a través de una capa de sulfato de magnesio anhidro (aproximadamente 2 g) y se aclararon con tolueno (35 ml). Se concentra la solución y se forma un azeótropo con tolueno tres veces para disminuir el THF residual. Se ajusta el volumen final hasta aproximadamente 275 ml y se calienta la suspensión ~65 °C para obtener una solución. Se añade gradualmente heptano (132 ml) y luego se enfría gradualmente la mezcla durante 4 h hasta la temperatura ambiente. Se filtra el producto, se lava con tolueno:heptano (2:1), y se seca hasta obtener un peso constante, proporcionando la Fórmula 26, 31 g, 88 %, p.f.: 120,5 °C, pureza según CLAR del 99,6 %. RMN de ¹H (CDCl₃) 10,0 s, 1H), 7,80-7,85 (m, 4H), 7,27-7,50 (d, 2H), 7,09-7,10 (d, 2H), 5,99-6,07 (d ancho, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,93 (m, 3H), 3,41-3,51 (dd, 1H), 3,24-3,34 (dd, 1H), 2,79-3,05 (m, 5H), 1,29 (s, 9H), 0,87-0,93 (dd, 6H).

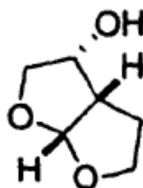
Procedimiento para la Fórmula 15, [3*R*,3a*S*,6a*R*]-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-iléster de ácido {(1*S*,2*R*)-[1-(4-formil-bencil)]-(2*R*)-2-hidroxi-3-[*N*-isobutil-(*N*-4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-propil}-carbámico



Se carga un matraz con Fórmula 26 (2,0 g) y 20 ml de THF. Se añadió ácido metanosulfónico en gotas a la solución. Se calienta la solución hasta 40 °C hasta que se completa la desprotección. Se enfrió la solución hasta 20 °C y se añadió *N*-metilimidazol (2,39 g) al reactor. Luego se cargó la Fórmula 22 (1,52 g) y se calentó la reacción hasta 50 °C hasta que se completó la reacción. Se cargó acetato de etilo (150 ml) y se lavó secuencialmente la solución con ácido cítrico ac. 0,5 M (20 g), NaH₂PO₄ ac. al 10 % (20 g), NaHCO₃ sat. (20 g), y NaH₂PO₄ ac. al 10 % (20 g). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro (2 g), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite viscoso que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Se combinaron las fracciones que contenían la Fórmula 15 deseada y se concentraron, proporcionando un sólido blanco. 95 %, 2,13 g, pureza según CLAR del 97 %.

REIVINDICACIONES

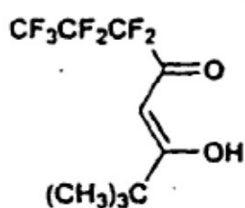
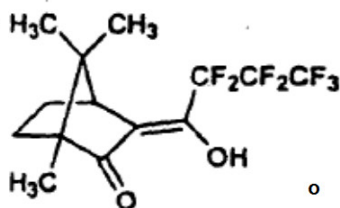
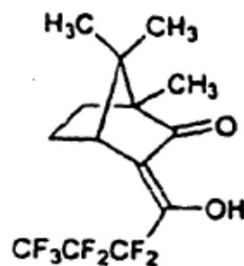
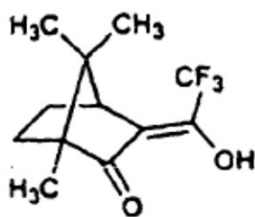
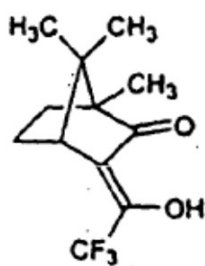
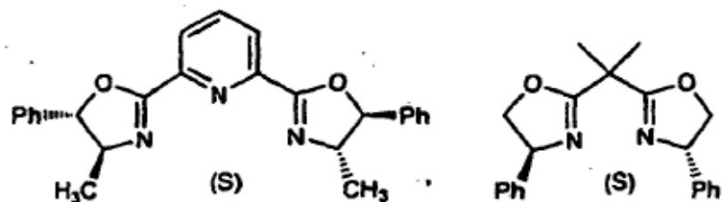
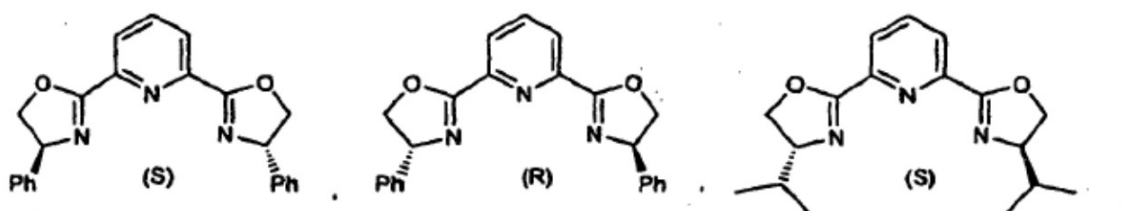
1. Un proceso para la preparación de un alcohol bisfuránico de la Fórmula 0:



Fórmula 0,

5 que comprende hacer reaccionar 2,3-dihidrofurano y un glicolaldehído o dímero de glicolaldehído en presencia de un catalizador de Yb, Pr, Cu, Eu o Sc.

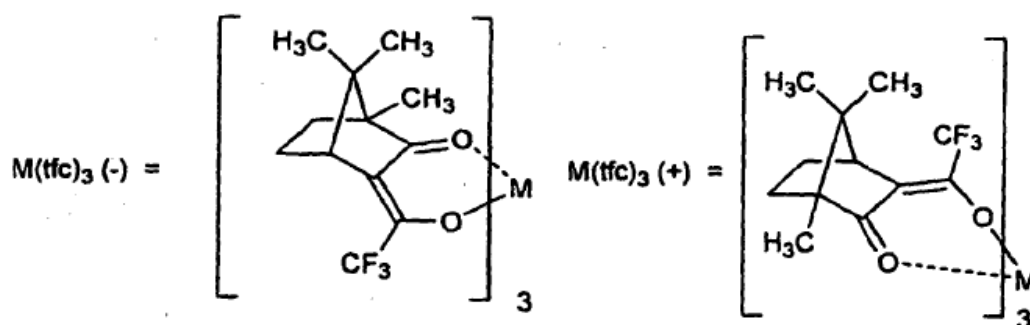
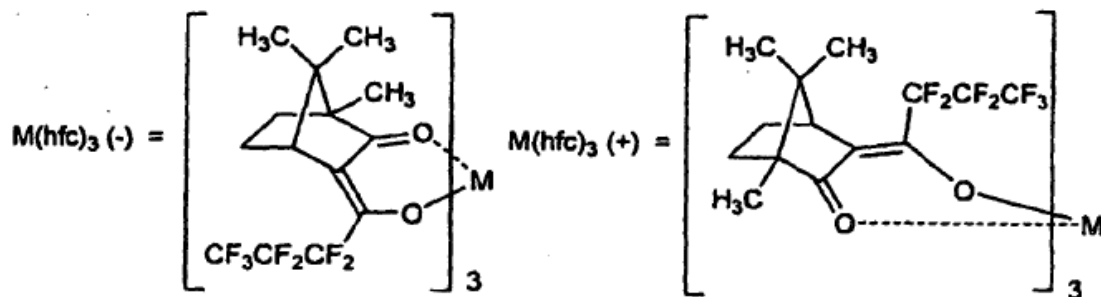
2. El proceso de la reivindicación 1, donde el catalizador comprende Yb, Pr, Cu, Eu o Sc formando un complejo con un ligando seleccionado de entre:



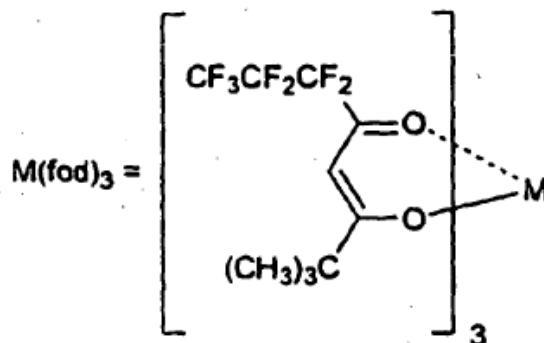
10

donde Ph es fenilo.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde el catalizador es $\text{Yb}(\text{hfc})_3(+)$, $\text{Yb}(\text{hfc})_3(-)$, $\text{Eu}(\text{hfc})_3(+)$, $\text{Eu}(\text{hfc})_3(-)$, $\text{Yb}(\text{fod})_3(+)$ y S-Binaftol, $\text{Yb}(\text{tfc})_3(+)$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ y (S)-pybox, y $\text{Pr}(\text{tfc})_3(+)$ donde



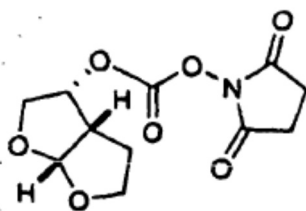
5 y



donde M representa Yb, Pr, Cu, Eu o Sc.

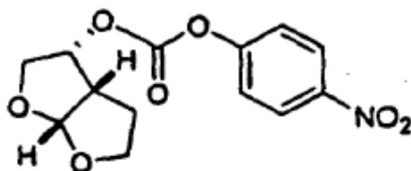
- 10 4. El proceso de la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C.
5. El proceso de la reivindicación 1 que se lleva a cabo en presencia de un disolvente.
- 15 6. El proceso de la reivindicación 5, donde el disolvente es un disolvente aprótico polar.
7. El proceso de la reivindicación 6, donde el disolvente es metil-*t*-butiléter, diclorometano o una mezcla de los mismos.
- 20 8. El proceso de la reivindicación 1 que se lleva a cabo en presencia de 2,3-dihidrofurano en exceso como disolvente.
9. El proceso de la reivindicación 1, donde el catalizador comprende Se.
10. El proceso de la reivindicación 1, donde el catalizador comprende Yb.
- 25 11. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además:

(i) combinar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con dicarbonato de disuccinimidilo para formar un compuesto de Fórmula L1:



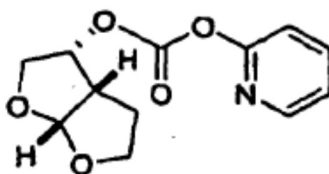
Fórmula L1;

5 (ii) combinar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con carbonato de bis(*p*-nitro)fenilo o cloroformiato de *p*-nitrofenol para formar un compuesto de Fórmula L2:



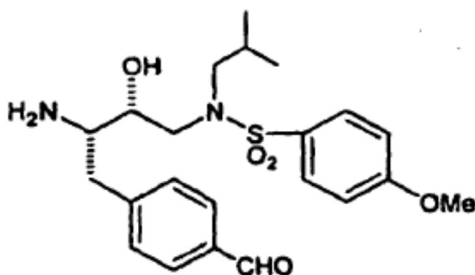
Fórmula L2;

o
(iii) combinar el alcohol bisfuránico de Fórmula 0 con carbonato de dipiridilo para formar un compuesto de Fórmula L3:



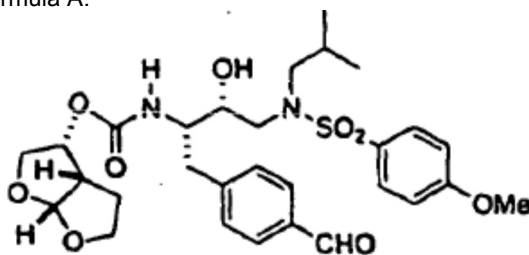
Fórmula L3.

10 12. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además combinar el compuesto de Fórmula L1, L2 o L3 con un compuesto de Fórmula N:



Fórmula N,

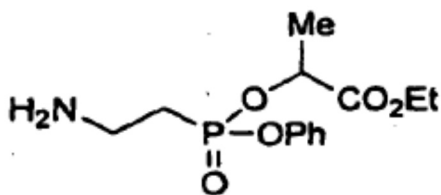
para formar un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A,

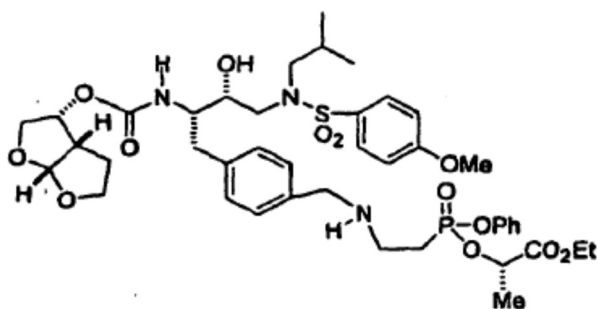
15 donde Me es metilo.

13. El proceso de la reivindicación 12, que comprende además combinar el compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula J:



Fórmula J,

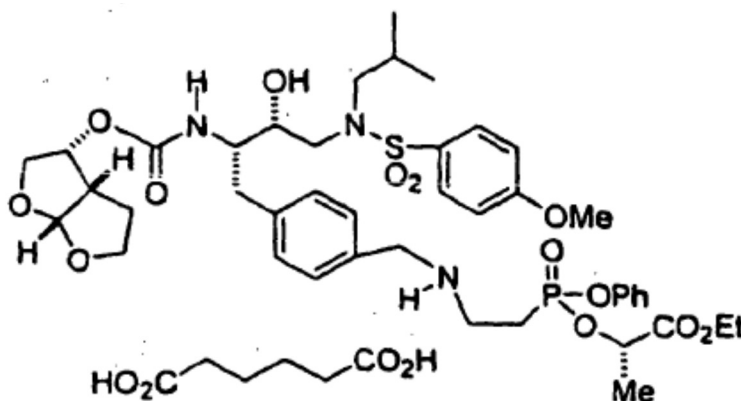
5 para formar un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I,

donde Me es metilo; Et es etilo; y Ph es fenilo.

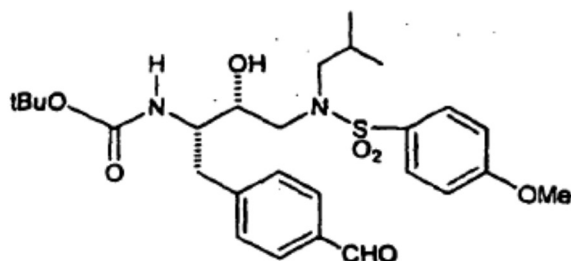
10 14. El proceso de la reivindicación 13, que comprende además combinar el compuesto de Fórmula I con ácido adípico para formar una sal de Fórmula IV:



Fórmula IV,

donde Me, Et y Ph están definidos cada uno de manera independiente igual que en la reivindicación 13.

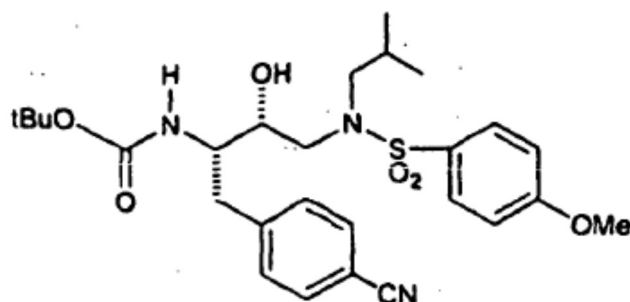
15 15. El proceso de la reivindicación 12, donde el compuesto de Fórmula N se prepara mediante la desprotección de un compuesto de Fórmula M:



Fórmula M.

16. El proceso de la reivindicación 15, donde la desprotección se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula M con un agente de desprotección que se selecciona de entre ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido bromhídrico.

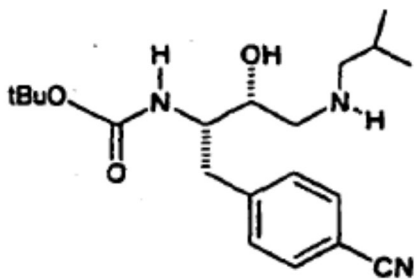
17. El proceso de la reivindicación 15, donde el compuesto de Fórmula M se prepara mediante la reducción de un compuesto de Fórmula C:



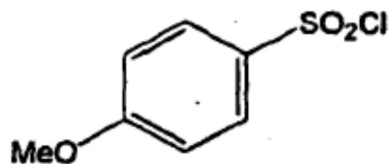
Fórmula C.

18. El proceso de la reivindicación 17, donde la reducción se realiza mediante la puesta en contacto del compuesto de Fórmula C con un agente reductor que es hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trisacetoxi-borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triisopropoxi-borohidruro de potasio o hidruro de diisobutil-aluminio.

19. El proceso de la reivindicación 17, donde el compuesto de Fórmula C se prepara mediante la combinación de un compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G:

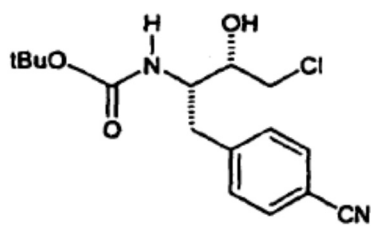


Fórmula F



Fórmula G.

20. El proceso de la reivindicación 19, donde el compuesto de Fórmula F se prepara mediante la combinación de un compuesto de Fórmula E con una amina:



Fórmula E.

21. El proceso de la reivindicación 20, donde la amina es

