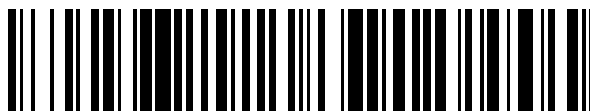


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 631**

51 Int. Cl.:

C07H 3/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2005** **E 05756716 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013** **EP 1781677**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de D-eritro-2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa**

30 Prioridad:

23.07.2004 KR 2004057711

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

27.11.2013

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, JAEHEON;
PARK, GHA-SEUNG;
LEE, MOONSUB;
KIM, CHEOL-KYONG;
LEE, JAE-CHUL;
CHANG, YOUNG-KIL y
LEE, GWAN-SUN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 431 631 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de D-eritro-2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa

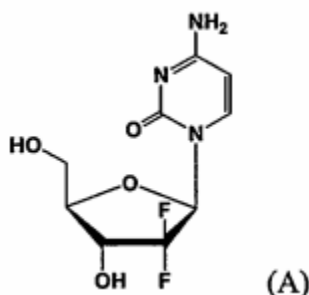
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para preparar derivados de D-eritro-2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa altamente puros.

10 **Antecedentes de la invención**

D-eritro-2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa es un intermediario importante usado en la preparación de la gemcitabina de fórmula (A), un agente para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

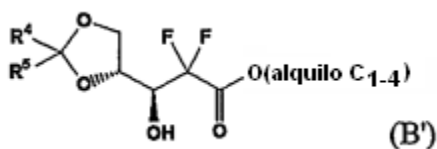
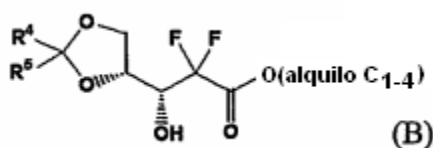
15



Dado que la gemcitabina es un enantiómero eritro que tiene el resto 3-hidroxi orientado hacia abajo (opuesto al grupo 5-hidroxi con respecto al lugar del anillo de tetrahidrofurano), en la preparación de gemcitabina es importante desarrollar un método para preparar compuestos eritro de 1-oxoribosa que tienen el grupo 3-hidroxi orientado hacia abajo.

La patente US 4526988 describe un método para preparar un compuesto eritro de 1-oxoribosa a través de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,2-dialquildioxoran-4-il)propionato de alquilo, una mezcla 3:1 de enantiómero 3R-hidroxi de fórmula (B) y enantiómero 3S-hidroxi de fórmula (B'):

25



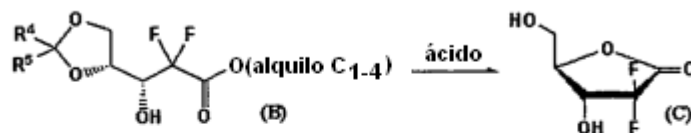
30

en las cuales,
R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃.

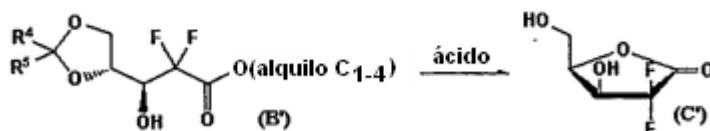
Sin embargo, dicho método implica una etapa poco económica de aislamiento solamente del enantiómero 3R-hidroxi de fórmula (B) a partir de la mezcla de los compuestos (B) y (B') para preparar selectivamente el derivado eritro deseado de 1-oxoribosa, debido a que los compuestos (B) y (B') producen el compuesto eritro de fórmula (C) y el compuesto treo de fórmula (C'), respectivamente, tal como se muestra en el Esquema de Reacción A y B.

35

Esquema de Reacción A



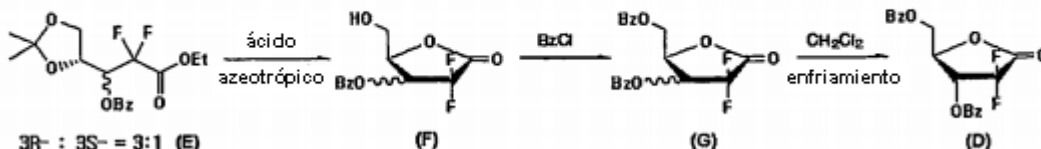
Esquema de Reacción B



Además, el método también presenta el problema de que necesita un tiempo de reacción largo, casi de cuatro días a temperatura ambiente.

Al mismo tiempo, las Patentes US 4965374; US 5223608; y US 5434254 describen un método para obtener un enantiómero eritro de fórmula (D), tal como se muestra en el Esquema de Reacción C, mediante (i) hidrólisis y destilación azeotrópicamente de un éster 3-benzoiloxipropionato de fórmula (E) (una mezcla 3:1 de los enantiómeros 3R y 3S) para obtener un compuesto de lactona de fórmula (F); (ii) protección del grupo 5-hidroxil del compuesto de fórmula (F) con benzoilo para obtener un compuesto 3,5-dibenzoiloxi de fórmula (G); y (iii) enfriamiento del compuesto de fórmula (G) a -5 ~ -10 °C para precipitar solamente el enantiómero eritro de fórmula (D).

Esquema de Reacción C

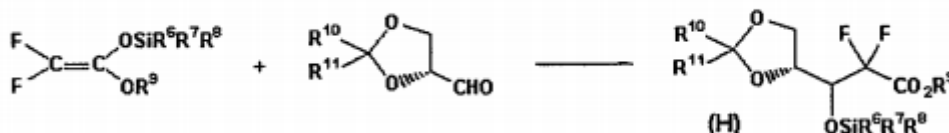


en el cual, Bz es benzoilo.

Sin embargo, el método anterior es poco económico debido a su bajo rendimiento global de aproximadamente un 25 % y el uso de un ácido trifluoroacético caro y tóxico en una cantidad de exceso en el procedimiento de hidrólisis.

Además, las Patentes US 5428176 y US 5618951 enseñan un método para preparar un éster del ácido 2,2-difluoro-β-sililoxi-1,3-dioxolano-4-propiónico de fórmula (H) que tiene un alto contenido de enantiómero 3R-sililhidroxil haciendo reaccionar un acetal de 2,2-difluoroceteno sililo con un derivado de gliceraldehído en un disolvente tal como 1,3-dimetilpropileno urea (DMPU), tal como se muestra en el Esquema de Reacción D.

Esquema de Reacción D



en el cual, R⁶ a R⁹ son alquilo; y R¹⁰ y R¹¹ son alquilo C₁₋₃.

Sin embargo, este método también requiere un procedimiento poco económico de cromatografía en columna para aislar el enantiómero 3R a partir de la mezcla de los enantiómeros.

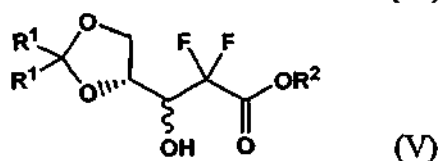
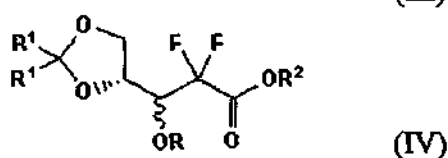
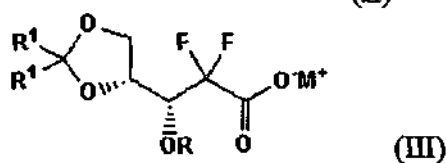
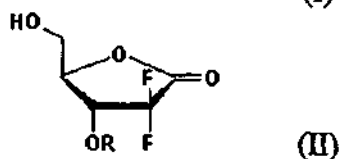
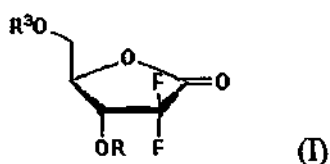
Por consiguiente, los presentes inventores se han esforzado en desarrollar un método eficaz para preparar de forma selectiva compuestos de 1-oxoribosa que tienen una estructura eritro, y han encontrado inesperadamente un método nuevo, eficaz para preparar 2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa altamente pura que tiene una estructura eritro.

Explicación de la invención

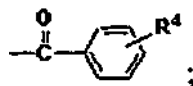
Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método eficaz para preparar de forma selectiva derivados de 2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa que tienen una estructura eritro.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un compuesto de enantiómero 3R que se puede usar en forma de un intermediario en dicho método.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un derivado de 2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa de fórmula (I), que comprende las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un derivado de bifenilcarbonylo para obtener un compuesto de fórmula (IV) que tiene el grupo 3-hidroxi protegido con un grupo bifenilcarbonylo; (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una base en un disolvente mixto que comprende esencialmente agua para obtener un enantiómero 3R-carboxilato de fórmula (III); (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un ácido para obtener un derivado de 5-hidroxi-1-oxoribosa de fórmula (II); y (iv) proteger el grupo 5-hidroxi del compuesto de fórmula (II) con R^3 :

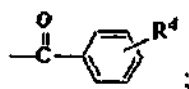


en el cual, R es



R^1 es metilo o etilo;

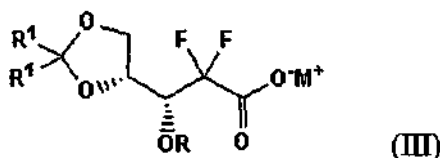
R^2 es alquilo C_{1-3} ; R^3 es benzoílo o



R^4 es fenilo o fenilo sustituido; y

M es amonio (NH_4), sodio o potasio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un enantiómero de 3R-carboxilato de fórmula (III):



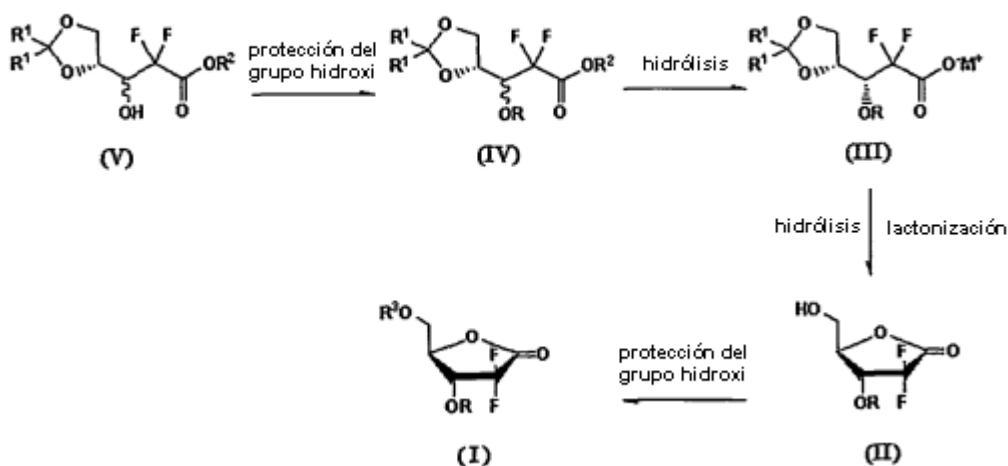
en la cual, R, R¹, y M tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

5 Descripción detallada de la invención

En el método de la invención, cada uno de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) son una mezcla de los enantiómeros 3R y 3S de una relación dada.

10 El método de la invención se resume en el Esquema de Reacción I.

Esquema de Reacción I



en las cuales, R, R¹, R², R³ y M tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

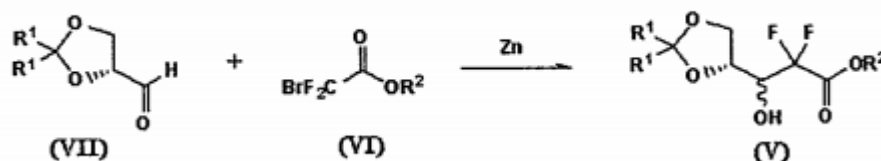
En el Esquema de Reacción I, un derivado de 2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa de fórmula (I) se puede preparar con un alto rendimiento mediante protección del grupo 3-hidroxi del compuesto de fórmula (V) con un grupo bifenilcarbonilo para obtener un compuesto de fórmula (IV); hidrólisis del compuesto de fórmula (IV) con una base para obtener una sal de 3R-carboxilato de fórmula (III), en la cual el enantiómero 3R de fórmula (III) se puede aislar a partir de la mezcla resultante de los enantiómeros 3R y 3S ya que solamente se obtiene el enantiómero 3R en forma de un sólido; desprotección del grupo dioxolano del compuesto de fórmula (III) con un ácido para obtener un derivado de ácido carboxílico, y lactonización del derivado de ácido carboxílico con eliminación por destilación de agua para obtener una 5-hidroxi-1-oxoribosa de fórmula (II) que tiene una estructura eritro; y protección del grupo 5-hidroxi del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con un método convencional.

El método de la invención se caracteriza por el hecho de que es posible obtener de forma selectiva el enantiómero de 3R-carboxilato de fórmula (III) mediante protección del grupo 3-hidroxi del compuesto de fórmula (V) con un grupo bifenilcarbonilo, y obtener el derivado de 1-oxoribosa de fórmula (I) que tiene una estructura eritro deseada de la misma.

Dado que el compuesto de fórmula (III) se puede obtener de forma selectiva en forma de un sólido en el método de la invención, se puede aislar fácilmente usando un simple procedimiento de filtración sin llevar a cabo una cromatografía en columna u otros procedimientos de purificación poco económicos. Por consiguiente, el uso del compuesto de fórmula (II) como un intermediario es la única característica del método de la invención que es adecuada para una producción a gran escala del derivado de 1-oxoribosa.

El compuesto de fórmula (V) usado como un material de partida en el método de la invención se puede preparar mediante un método convencional que se describe en las Patentes US 4526988; US 4965374; US 5223608; y US 5434254, tal como se muestra en el Esquema de Reacción II.

Esquema de Reacción II

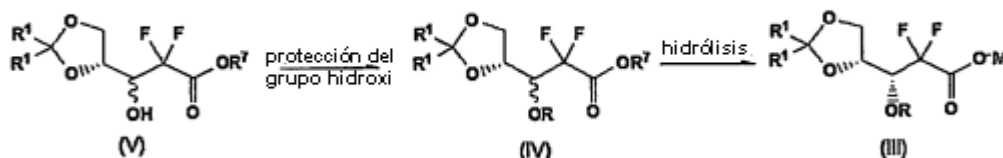


en las cuales, R, R^1 y R^2 tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

- 5 En el Esquema de Reacción II, el compuesto de fórmula (V), una mezcla 3:1 de los enantiómeros 3R y 3S, se puede preparar mezclando un cetónido aldehído de fórmula (VII) con un compuesto difluoro de fórmula (VI), y permitiendo que la mezcla experimente reacción de Reformatsky usando cinc.

10 Además, un 3R-carboxilato de fórmula (III) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (V), tal como se muestra en el Esquema de Reacción III.

Esquema de Reacción III



en las cuales, R, R^1 y R^2 y M tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

- 15 En el Esquema de Reacción III, el 3R-carboxilato de fórmula (III) se puede obtener en forma de un sólido mediante; (i) protección del grupo 3-hidroxi del compuesto de fórmula (V) con un grupo protector bifenilcarbonilo para obtener el compuesto de fórmula (IV); e (ii) hidrolizando el compuesto de fórmula (IV) con una base.
- 20 En el método de la invención, el grupo protector usado en la etapa (i) puede ser un grupo bifenilcarbonilo que es un grupo benzoílo sustituido con anillo de benceno; opcionalmente el anillo de benceno está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, carboalcoxi, toluoilo, nitro, alcoxi, alquilo y dialquilamino. Los ejemplos representativos de bifenilcarbonilo incluyen tales como 2-fenilbenzoílo (2-bifenilcarbonilo), 4-fenilbenzoílo (4-bifenilcarbonilo) y fenilbenzoílo sustituido en la posición 2- (o 4-), preferentemente 2-fenilbenzoílo y 4-fenilbenzoílo.
- 25

La hidrofobicidad aumentada debido a los dos anillos de benceno del grupo bifenilcarbonilo hace posible separar el 3R-carboxilato de fórmula (III) en forma de un sólido incluso en el agua o en el disolvente mixto que contiene agua.

- 30 Por otro lado, en el caso de usar un grupo benzoílo convencional como un grupo protector de hidroxilo, es imposible obtener una sal de 3R-carboxilato en forma de un sólido en el agua o en el disolvente mixto que contiene agua.

En contraste, en el caso de introducir un grupo protector hidroxilo convencional tal como 1-naftoílo, 2-naftoílo, pivaloílo o acetilo para el grupo 3-hidroxi del compuesto de fórmula (V), es muy difícil aislar de forma selectiva el 3R-carboxilato de fórmula (III) en forma de un sólido a partir de la mezcla de reacción resultante.

35

El compuesto a base de bifenilcarbonilo usado en la etapa (i) se puede seleccionar entre el grupo que consiste en bifenilcarbonilo (o bifenilcarbonilo sustituido) cloruro, bromuro, cianuro o azida, que se puede obtener en el mercado o sintetizar químicamente de acuerdo con métodos convencionales.

40

Además, la base usada en el procedimiento de neutralización de la etapa (i) se puede seleccionar entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropilamina y metilpiperidina, preferentemente trietilamina; un catalizador usado en la acilación puede ser 4-dimetilaminopiridina o 4-pirolidinopiridina; y la acilación se puede llevar a cabo de -25 a 50°C .

45

En la hidrólisis de la etapa (ii), la base se puede seleccionar entre el grupo que consiste en amoníaco gaseoso, amoníaco acuoso, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido potásico y una mezcla de los mismos, preferentemente bicarbonato potásico, que se puede usar en una cantidad de 1 equivalente o superior, preferentemente que varía entre 1,5 y 5 equivalentes en base al compuesto de fórmula (IV).

50

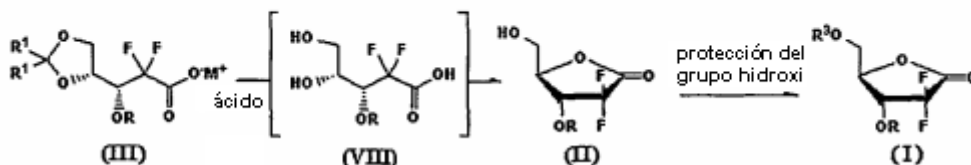
Además, el disolvente mixto que comprende esencialmente agua puede ser una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de tetrahidrofurano y metanol; y el agua se puede usar en una cantidad que varía de 3 a 15 ml, preferentemente de 5 a 11 ml, y el disolvente orgánico, de 3 a 30 ml, preferentemente de 6 a 18 ml, en base a 1,0 g del compuesto de fórmula (IV). La hidrólisis se puede llevar a cabo de 5 a 50 °C, preferentemente de 10 a 30 °C de 30 min a 2 horas.

El compuesto de fórmula (III) se puede aislar fácilmente a partir de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (ii), mediante eliminación del disolvente orgánico a una presión reducida, y filtrando la mezcla resultante; o mediante extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, y recristalización del producto en un disolvente mixto que comprende esencialmente agua.

En el método de la invención, el 3R-carboxilato de fórmula (III) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (V) con un alto rendimiento de un 60 a un 70 % a través de una sal de potasio o de sodio, o aproximadamente un 40 % cuando se usa una sal de amonio como una base en la etapa (ii). Además, el compuesto de fórmula (III) obtenido en el método de la invención tiene un contenido de 3R-carboxilato superior a un 99,7 % mientras que el contenido de 3S-carboxilato es inferior a un 0,3 % (en consecuencia, el valor de e.e de más de un 99,4 %).

El compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura eritro se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (III) de una manera altamente enantioselectiva, tal como se muestra en el Esquema de Reacción IV.

Esquema de Reacción IV



en las cuales, R , R^1 , R^3 y M tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

En el Esquema de Reacción IV, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar (iii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un ácido en un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura eritro como resultado de llevar a cabo la cascada de reacciones que comprenden la neutralización del carboxilato, eliminación del grupo protector de isoalquilideno para producir un ácido diol carboxílico de fórmula (VII), y lactonización del compuesto de fórmula (VII); y (iv) protección del grupo 5-hidroxilo del compuesto de fórmula (II) con un grupo protector que contiene un anillo de benceno hidrofóbico.

El ácido usado en la etapa de la invención (iii) puede ser un ácido fuerte que tenga un valor de pK_a que varíe de -10,0 a 2,0, que se puede seleccionar entre el grupo que consiste en un ácido inorgánico tal como HCl de 1 a 12 N y H_2SO_4 de 1 a 9 N, y un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, preferentemente HCl 12 N y ácido trifluoroacético, más preferentemente HCl 12 N; usado en una cantidad que varía de 1 a 2 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 1,5 equivalentes en base al compuesto de fórmula (III).

Al mismo tiempo, el producto de reacción de la etapa (iii) se puede regular de modo que comprenda de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 2 a 5 equivalentes de agua en base al compuesto de fórmula (III), por ejemplo, mediante adición de una solución acuosa a ello, por ejemplo, un ácido inorgánico acuoso que tiene una concentración apropiada, o un disolvente acuoso tal como etanol al 95 %, para eliminar de forma eficaz el grupo isoalquilideno. El disolvente usado en la etapa (iii) se puede seleccionar entre el grupo que consiste en acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etanol, metanol e isopropanol, preferentemente acetonitrilo.

La etapa (iii) se puede llevar a cabo a una temperatura de reflujo del disolvente de 4 a 8 horas para eliminar el grupo isoalquilideno; y la mezcla resultante se puede mezclar con un disolvente tal como benceno y tolueno, y destilar azeotrópicamente para eliminar el agua a partir de la mezcla de reacción para obtener el compuesto lactonizado de fórmula (II).

En la etapa (iv), el grupo protector se puede seleccionar entre el grupo que consiste en benzoílo, fenilbenzoílo y benzoílo sustituido, preferentemente 2-fenilbenzoílo, 4-fenilbenzoílo y fenilbenzoílo sustituido en la posición 2- (o 4-).

Además, la etapa (iv) se puede llevar a cabo después de aislar el compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa (iii), o llevar a cabo sin dicho procedimiento de aislamiento *in situ*. El procedimiento *in situ* es preferente.

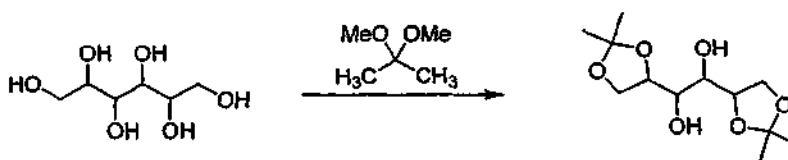
El compuesto de fórmula (I) obtenido en el método de la invención presenta una alta pureza de aproximadamente un 99 % del compuesto de 1-oxoribosa que tiene la estructura eritro deseada.

Además, el método de la invención tiene un rendimiento total de un 45 a un 50 %, que se mejora en más de un 20 % con relación a los métodos convencionales.

Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Preparación 1: Preparación de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxoran-4-il)propionato (compuesto de fórmula (V))

Etapas 1: Preparación de 1,2-bis-(2,2-dimetil-1,3-dioxoran-4-il)-etano-1,2-diol

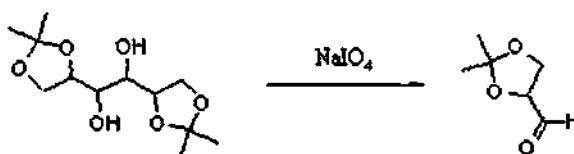


100 g de d-manitol se mezclaron con 160 ml de 2,2-dimetoxipropano, 240 ml de 1,2-dimetiletanodiol y 0,1 g de SnCl_2 anhidro, la mezcla se calentó hasta que se obtuvo una solución homogénea, y se calentó a reflujo durante 30 min, y se añadieron 0,2 ml de piridina a ello. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se destiló a una presión reducida para eliminar el disolvente. 700 ml de cloruro de metilo se añadieron al residuo y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró a través de 10 g de celite a temperatura ambiente, y el filtrado se destiló a una presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se recrystalizó en 1 l de hexano, se filtró, y se secó para obtener 72,4 g (rendimiento de un 50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 2,52 (d, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,04-4,14 (m, 4H).

Punto de fusión (p.f.): 119 ~ 121 °C.

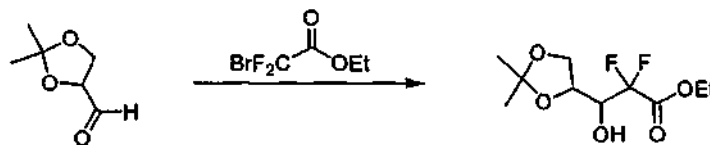
Etapas 2: Preparación de 2,2-dimetil-[1,3]-dioxorano-4-carbaldehído



72,4 g del compuesto obtenido en la Etapa 1 se disolvieron en 724 ml de cloruro de metilo, y se añadieron a ello 30 ml de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se enfrió en un baño de agua, y 118 g de metaperyodato sódico se añadieron a ello en pequeñas porciones durante un periodo de 20 min mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC), se añadieron a la mezcla de reacción 36 g de sulfato de magnesio anhidro, y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se filtró y se destiló a una presión reducida a 30 °C para eliminar el disolvente, y el residuo se sometió adicionalmente a destilación a presión atmosférica a 55 °C para eliminar completamente el disolvente. El residuo de reacción se destiló a 10 torr, a aproximadamente 40 °C para obtener 61,6 g (rendimiento de un 86 %) del compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 4,07~4,19 (m, 2H), 4,35~4,40 (m, 1H), 9,71 (s, 1H).

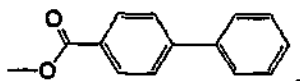
Etapa 3: Preparación de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxoran-4-il)propionato de etilo



13 g de cinc se añadieron a 26 ml de tetrahidrofurano, se añadieron a ello 0,51 ml de dibromoetano, y la mezcla se mantuvo a 60 °C durante 1 min. Se añadieron a ello 0,76 ml de clorotrimetilsilano a 40 °C, y se permitió que la mezcla reaccionara durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, una solución preparada a partir de 25,5 ml de bromodifluoroacetato de etilo, 30,8 g del compuesto obtenido en la etapa 2 y 39 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota a ello, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de añadir 65 ml de éter dietílico y 260 g de hielo a ello, 260 ml de HCl 1 N se añadieron a ello y se agitó hasta que el hielo se fundió totalmente. La fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 90 ml de éter dietílico, la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con porciones de 65 ml de NaCl y bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Después de eliminar el disolvente, el residuo se destiló a 10 torr para obtener 28,9 g (57 %) del compuesto del título (R:S = 3:1) a 130 ~ 134 °C en forma de un líquido incoloro.

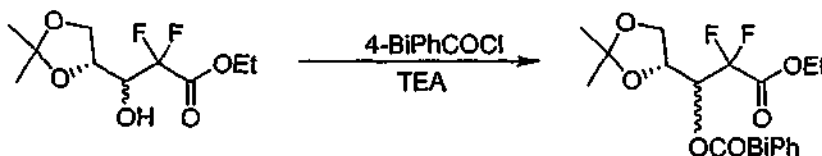
RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,31~1,52 (m, 9H), 2,67 (s, 1H, (R)-OH), 2,90 (d, 1H, (S)-OH), 3,7~4,4 (m, 6H).

En los siguientes Ejemplos, el término "-OCOBiPh" o "BiPhOCO-" se refiere a



Los análisis por HPLC de los compuestos de fórmulas (I) y (III) se llevaron a cabo con una columna YMC pack pro C18 RS (4,6 x 150 mm, 5 µm) usando una mezcla de un tampón y acetonitrilo (65:35, v/v) (para el compuesto de fórmula (III)) o acetonitrilo al 80 % (para el compuesto de fórmula (I)) como eluyente. El tampón se preparó por mezcla de 7,0 g de NaClO₄, 1,74 g de K₂HPO₄ y 1 l de agua, y añadiendo H₃PO₄ a ello hasta un pH de 2,75.

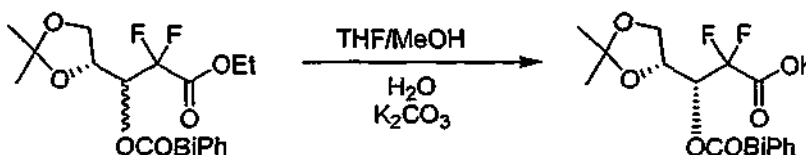
Ejemplo 1: Preparación de 2,2-difluoro-3-(4-bifenilcarbonil)oxi-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxoran-4-il)propionato de etilo (el compuesto de fórmula (IV); R = 4-bicarbonilo)



50,0 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 se añadieron a 500 ml de cloruro de metileno, 42 ml de trietilamina y 51,1 g de cloruro de 4-bifenilcarbonilo se añadieron a ello, y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de añadir 360 ml de HCl 1 N a ello, la fase orgánica se lavó sucesivamente con porciones de 180 ml de agua, bicarbonato sódico saturado y NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se filtró, y se destiló a una presión reducida para obtener 83,7 g (rendimiento de un 98 %) del compuesto del título en forma de un líquido de color crema.

RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,25~1,74 (m, 9H), 4,11~4,19 (m, 2H), 4,30~4,36 (m, 2H), 4,56~4,58 (m, 2H), 5,72~5,83 (ddd, 1H x 1/3), 5,88~6,02 (ddd, 1H x 2/3), 7,42~7,53 (m, 3H), 7,63~7,73 (dd, 4H), 8,15~8,17 (d, 2H).

Ejemplo 2: Preparación de 2,2-difluoro-3R-(4-bifenilcarbonil)oxi-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxoran-4-il)propionato de potasio (el compuesto de fórmula (III); R = 4-bifenilcarbonilo)



Método A

83,8 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron a 1,4 l de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (2:3, v/v), y 107 g de carbonato potásico disuelto en 750 ml de agua se añadieron a ello. La mezcla se agitó durante 30 min, y se mantuvo a una presión reducida para eliminar el disolvente orgánico. Después de filtrar, el sólido se añadió a 100 ml de éter, se agitó, se filtró, se lavó con éter, y se secó para obtener 60,1 g (rendimiento de un 70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

HPLC: 99,86 % de isómero R, 0,11 % de isómero S.

RMN (300 MHz, DMSO): 1,07 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 3,99 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 5,88 (ddd, 1H), 7,38–7,54 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,07 (d, 2H).

Método B

94,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron a 600 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1, v/v), y 54,4 g de carbonato potásico disuelto en 500 ml de agua se añadieron a ello. La mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó dos veces con porciones de 500 ml de hexano, se extrajo con 500 ml de acetato de etilo, y se mantuvo a una presión reducida para eliminar el disolvente. El sólido resultante se mezcló con 100 ml de agua y 300 ml de alcohol i-propílico, se calentó hasta que se disolvió, y 700 ml de alcohol i-propílico se añadieron a ello. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir la recrystalización de sólidos, que se filtraron, se lavó con alcohol i-propílico, y se secó para obtener 62,5 g (rendimiento de un 65 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

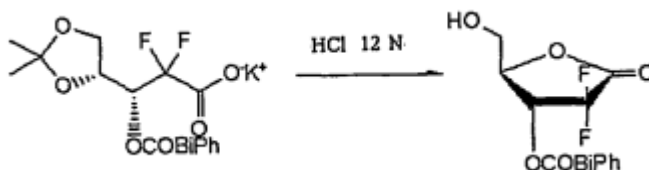
HPLC: 99,91 % de isómero R, 0,06 % de isómero S.

RMN (300 MHz, DMSO): 1,07 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 3,99 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 5,88 (ddd, 1H), 7,38–7,54 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,07 (d, 2H).

Ejemplo 3: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulosa-5-benzoil-3-(4-fenil)benzoato (el compuesto de fórmula (I); R = 4-bifenilcarbonilo, R³ = benzoílo)

Método A: Preparación por aislamiento de cada producto de cada etapa

Etapas 1: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulosa-3-(4-fenil)benzoato (el compuesto de fórmula (II); R = 4-bifenilcarbonilo)

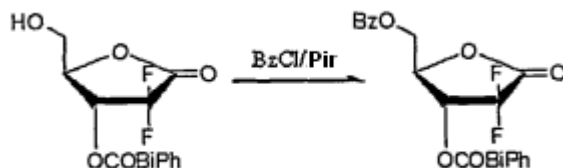


10 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 se dispersaron en 60 ml de acetonitrilo, 2,5 ml de HCl 12 N se añadieron a ello, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. 60 ml de tolueno se añadieron a ello, y la mezcla de reacción se destiló para eliminar el disolvente. Este procedimiento se repitió dos veces. 100 ml de éter se añadieron al residuo, se filtró para eliminar KCl, y se destiló a una presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se añadió a 50 ml de éter, y 100 ml de hexano se añadieron a ello para inducir la recrystalización de un sólido. El sólido se recuperó por filtración (el primer lote de sólido); y el filtrado se destiló a una presión reducida, y se sometió a una segunda etapa de recrystalización usando 20 ml de éter y 50 ml de hexano para obtener a un segundo lote de sólido. Los sólidos se combinaron, y se secaron a vacío para obtener 5,9 g (rendimiento de un 75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,8–2,4 (s a, 1H), 3,78–4,02 (dd, 1H), 4,11–4,13 (dd, 1H), 4,71–4,73 (m, 1H), 5,79–5,87 (m, 1H), 7,44–7,54 (m, 3H), 7,64–7,66 (d, 2H), 7,21–7,75 (d, 2H).

Punto de fusión (p.f.): 107 - 111 °C.

Etapla 2: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulosa-5-benzoil-3-(4-fenil)benzoato



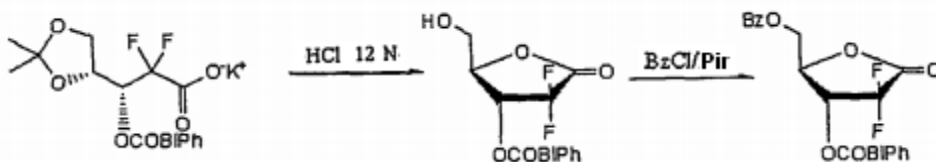
5 15,0 g del compuesto obtenido en la Etapa 1 se añadieron a 150 ml de cloruro de metileno, 6,9 ml de piridina se añadieron gota a gota a ello con agitación a temperatura ambiente, y 7,4 ml de cloruro de benzoílo disuelto en 40 ml de cloruro de metileno se añadieron a ello lentamente mientras que se mantenía la temperatura de 5 a 10 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 7 horas, 105 ml de HCl 1 N se añadieron a ello para neutralizar la piridina en la mezcla, y se añadió agua a ello para inducir la separación de una fase orgánica. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con porciones de 100 ml de bicarbonato sódico saturado y NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. La solución restante se mantuvo a una presión reducida para obtener un sólido de color crema. El sólido se recrystalizó en una mezcla de éter y hexano (5:1, v/v) para obtener 16,8 g (rendimiento de un 86 %) del compuesto del título.

15 RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,90~4,75 (ddd, 2H), 5,10 (dd, 1H), 5,87 (ddd, 1H), 7,65~7,50 (m, 5H), 7,78~7,67 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,23 (d, 2H).

Punto de fusión (p.f.): 130 - 131 °C.

20 Pureza por HPLC: 99,21 % (no se encontró isómero treo).

Método B: Preparación *in situ*



25 232 ml de acetonitrilo se mezclaron con 38,8 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 y 9,2 ml de HCl 12 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de añadir 464 ml de tolueno a ello, la mezcla de reacción se destiló para eliminar agua y acetonitrilo hasta que la temperatura fue superior a 100 °C. El concentrado resultante se filtró y se mantuvo a una presión reducida para obtener un sólido con forma de espuma. El sólido se disolvió en 300 ml de acetato de etilo, 14 ml de piridina se añadieron a ello con agitación, y 15 ml de cloruro de benzoílo disuelto en 75 ml de acetato de etilo se añadieron a ello. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas, y 210 ml de HCl 1 N se añadieron a ello para neutralizar la piridina. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con porciones de 150 ml de agua, bicarbonato sódico saturado y NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, y se mantuvo a una presión reducida para obtener un sólido de color crema. El sólido se recrystalizó en una mezcla de éter y hexano (5:1, v/v) para obtener 28,4 g (rendimiento de un 72 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,90~4,75 (ddd, 2H), 5,10 (dd, 1H), 5,87 (ddd, 1H), 7,65~7,50 (m, 5H), 7,78~7,67 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,23 (d, 2H).

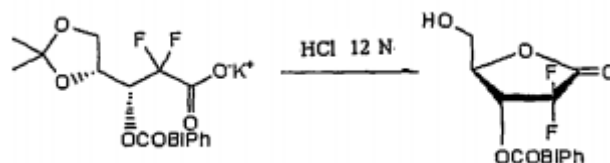
40 Punto de fusión (p.f.): 130 - 131 °C.

Pureza por HPLC: 99,05 % (No se detectó isómero treo)

45 **Ejemplo 4: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulosa-3,5-di-(4-fenil)benzoato (el compuesto de fórmula (I); R y R³ = 4-bicarbonilo)**

Método A: Preparación por aislamiento de cada producto de cada etapa

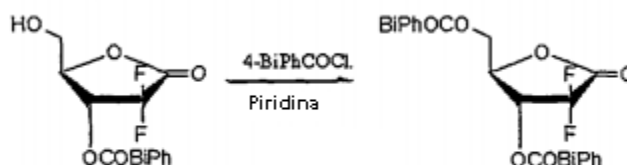
50 Etapa 1: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulosa-3-(4-fenil)benzoato (el compuesto de fórmula (II); R = 4-bifenilcarbonilo)



El procedimiento de la Etapa 1 del Método A del Ejemplo 2 se repitió para obtener el compuesto del título (rendimiento de un 75 %).

5

Etapa 2: Preparación de D-eritro-2-desoxi-2,2-difluoro-pentofuranos-1-ulos-3,5-di-(4-fenil)benzoato



20 g del compuesto obtenido en la Etapa 1 se añadieron a 300 ml de cloroformo, 9,5 ml de piridina se añadieron a ello con agitación a temperatura ambiente, y 10,1 ml de cloruro de benzoilo disuelto en 55 ml de cloroformo se añadieron a ello. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas, y la piridina restante se neutralizó usando 140 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con porciones de 150 ml de agua, bicarbonato sódico saturado y NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, y se mantuvo a una presión reducida para obtener un sólido de color crema. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de acetato y hexano (3:1, v/v) para obtener 21,8 g (rendimiento de un 72 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,72~4,79 (m, 2H), 5,03 (c, 1H), 5,84~5,76 (m, 1H), 7,48~7,44 (m, 6H), 7,72~7,60 (m, 8H), 8,15~8,07 (m, 4H)

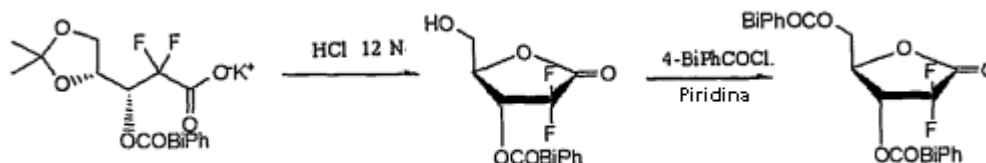
20

Punto de fusión (p.f.): 137 ~ 139 °C

Pureza por HPLC: 98,95 % (No se detectó isómero treo)

25

Método B: Preparación *in situ*



40,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 se añadieron a 240 ml de acetonitrilo, 10 ml de HCl 12 N se añadieron a ello, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de añadir 250 ml de tolueno a ello, la mezcla de reacción se destiló para eliminar agua y acetonitrilo, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se mantuvo a una presión reducida para obtener 5-hidroxi-1-oxoribosa en forma de un intermediario. El intermediario se disolvió en 480 ml de acetato de etilo, una mezcla de 21,8 ml de piridina y 39 g de cloruro de 4-bifenilcarbonyl se añadió a ello, y se permitió la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. 320 ml de HCl 1 N se añadieron a la mezcla de reacción para neutralizar la piridina restante; la fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con porciones de 160 ml de agua, bicarbonato sódico saturado y NaCl, se secó, y se filtró. El filtrado se mantuvo a una presión reducida para eliminar el disolvente, y el residuo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1, v/v) para obtener 31,9 g (rendimiento de un 65 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

35

RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,72~4,79 (m, 2H), 5,03 (c, 1H), 5,84~5,76 (m, 1H), 7,48~7,44 (m, 6H), 7,72~7,60 (m, 8H), 8,15~8,07 (m, 4H).

40

Punto de fusión (p.f.): 137 ~ 139 °C

45

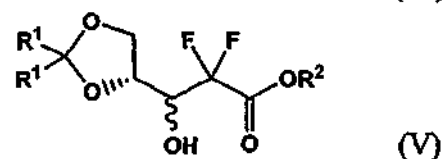
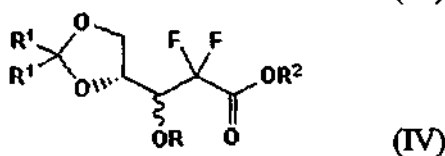
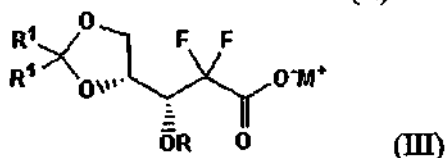
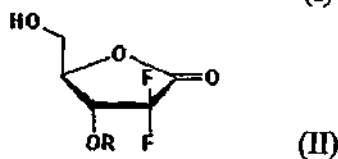
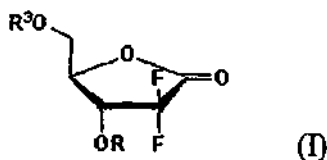
Pureza por HPLC: 98,33 (No se detectó isómero treo)

Mientras que la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se debería reconocer que los expertos en la materia pueden hacer diversas modificaciones y cambios a la invención que también entran dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

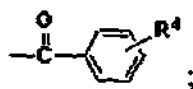
1. Un método para preparar un derivado de 2,2-difluoro-2-desoxi-1-oxoribosa de fórmula (I), que comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un derivado de bifenilcarbonilo para obtener un compuesto de fórmula (IV) que tiene el grupo 3-hidroxi protegido con un grupo bifenilcarbonilo;
- (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una base en un disolvente mixto que comprende esencialmente agua para obtener un enantiómero de 3R-carboxilato de fórmula (III);
- (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un ácido para obtener un derivado de 5-hidroxi-1-oxoribosa de fórmula (II); y
- (iv) proteger el grupo 5-hidroxi del compuesto de fórmula (II) con R^3 :



en las cuales,

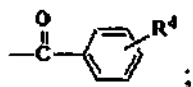
R es



R^1 es metilo o etilo;

R^2 es alquilo C_{1-3} ;

R^3 es benzoílo o



R^4 es fenilo o fenilo sustituido; y

M es amonio (NH_4), sodio o potasio.

2. El método de la reivindicación 1, en el cual el grupo bifenilcarbonilo de la etapa (i) es 2-bifenilcarbonilo o 4-bifenilcarbonilo.

3. El método de la reivindicación 1, en el cual el disolvente mixto que comprende esencialmente agua usado en la etapa (ii) es una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol,

isopropanol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de los mismos.

4. El método de la reivindicación 1, en el cual la base usada en la etapa (ii) se selecciona entre el grupo que consiste en amoníaco gaseoso, amoníaco acuoso, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido potásico y una mezcla de los mismos.

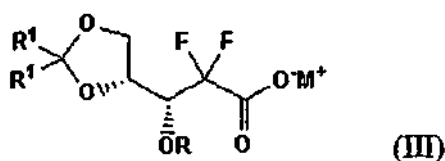
5. El método de la reivindicación 4, en el cual la base usada en la etapa (ii) es carbonato potásico.

6. El método de la reivindicación 1, en el cual el ácido usado en la etapa (iii) se selecciona entre el grupo que consiste en HCl de 1 a 12 N, H₂SO₄ de 1 a 9 N, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico.

7. El método de la reivindicación 6, en el cual el ácido usado en la etapa (iii) es HCl 12 N.

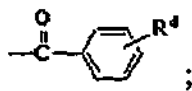
8. El método de la reivindicación 1, en el cual el ácido usado en la etapa (iii) se usa en una cantidad que varía de 1,1 a 1,5 equivalentes en base al compuesto de fórmula (II).

9. Un enantiómero de 3R-carboxilato de fórmula (III):



en la cual,

R es



R¹ es metilo o etilo;

R⁴ es fenilo o fenilo sustituido; y

M es amonio (NH₄), sodio o potasio.