

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 102**

51 Int. Cl.:

C07D 411/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005** **E 05714624 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013** **EP 1866303**

54 Título: **Proceso y procedimientos para la preparación de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2014

73 Titular/es:

SHIRE CANADA INC. (100.0%)
2250 ALFRED-NOBEL BOULEVARD, SUITE 500
VILLE ST-LAURENT, QC H4S 2C9, CA

72 Inventor/es:

CIMPOIA, ALEX y
SIMION, DAN.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 446 102 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 y procedimientos para la preparación de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano ópticamente activo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere al campo de la preparación de compuestos ópticamente activos, particularmente a la preparación de nucleósidos de oxatiolano ópticamente activos.

ANTECEDENTES

[0002] Se ha encontrado que las clases de compuestos conocidos como 1,3-oxatiolanos 2-sustituidos-4-sustituidos tienen una potente actividad antivírica. En particular, se ha encontrado que estos compuestos actúan como potentes inhibidores de la replicación de VIH-1 en linfocitos T durante un periodo de tiempo prolongado con menos efectos secundarios citotóxicos que los compuestos conocidos en la técnica. Se ha encontrado también que estos compuestos son activos contra cepas de VIH resistentes a 3TC. Estos compuestos son también útiles en la profilaxis y el tratamiento de infecciones por virus de la hepatitis B.

[0003] El cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano puede producirse mediante los procedimientos descritos por Mansour y col., "AntiHuman Immunodeficiency Virus and Anti-Hepatitis-B Virus Activities and Toxicities of the Enantiomers of 2'-Deoxy-3'-oxa-4'-thiacytidine and Their 5-Fluoro Analogues in vitro", *J. Med. Chem.*, (1995), vol. 38, nº 1, pág. 1-4, así como la patente US 6.228.860 o *Nucleosides and Nucleotides*, (1995) 14(3-5), pág. 627-735.

[0004] Típicamente, cuando se desean compuestos en forma de enantiómeros únicos, pueden obtenerse mediante resolución de la mezcla de los dos enantiómeros cis por HPLC quiral o mediante síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o cualquier intermedio conveniente. Puede encontrarse una revisión completa de la tecnología conocida en "Enantiomers, Racemates and Resolutions" de J. Jacques, A. Collet y S.H. Wilen (John Wiley & Sons, 1981). Como alternativa, los compuestos o cualquier intermedio conveniente pueden resolverse mediante resolución enzimática con una enzima adecuada tal como citidina desaminasa o degradación enzimática selectiva de un derivado adecuado. Véase, por ejemplo, Storer y col., "The resolution and Absolute Stereochemistry of the Enantiomers of cis-1[2(Hidroximetil)-1,3-Oxathiolan-5-yl]Cytosine (BCH-189): Equipotent Anti-HIV Agents", *Nucleosides & Nucleotides*, 12(2), 225-236 (1993).

[0005] Otro proceso conocido como resolución mediante la formación de compuestos diastereoméricos requiere la intervención de agentes quirales. Al contrario que los enantiómeros, los diastereómeros pueden tener propiedades fisicoquímicas significativamente diferentes que pueden permitir la separación entre sí. Una variación de dicha técnica implica la formación y separación de sales diastereoisoméricas entre una sustancia racémica y un ácido o base de resolución ópticamente activo. Pasteur reseñó por primera vez la resolución de un racémico usando una base ópticamente activa (Pasteur, L., *C.R Acad. Sci.* (1853) 37, pág.162; Pasteur, L., *Ann. Chim (Paris)* (1853) 3, 38, pág. 437). Se estudió una resolución usando cantidades no estequiométricas de agentes quirales por Marckwald 1896, designada posteriormente como "procedimiento de mitad de la cantidad" (Marckwald, W., *Ber.* (1896), 29, pág. 42; Marckwald, W., *Ber.* (1896), 29, pág. 43). Se mejoró el proceso para la resolución de ácido tartárico mediante cristalización de su sal de cinchonina por Marckwald usando solo la mitad de la cinchonina necesaria para la formación de la sal tartrato. La resolución está basada en la separación de uno de los diastereómeros y uno de los enantiómeros en lugar de la separación de las dos sales diastereoisoméricas formadas en cantidades iguales. Cuando se usa el procedimiento de mitad de la cantidad, se neutraliza parcialmente el racemato por el agente de resolución ópticamente activo. En el proceso descrito por Pope y Peachey (Pope, W.J., Peachey, S.J. J, *Chem. Soc.* (1899) 75, pág. 1066), se neutraliza el exceso de racemato no neutralizado por el agente de resolución mediante la adición de la cantidad necesaria de ácido o base aquiral (dependiendo de si el agente de resolución era un ácido o una base).

[0006] El documento US 2003/013880 A1 se refiere a un proceso para la recuperación de nucleósidos de cis-1,3-oxatiolano a partir de sus isómeros trans indeseados.

[0007] Bayley, C.R. y Vaidya, N.A. (en: "Resolution of Racemates by Diastereomeric Salt formation"; capítulo 2 en: Collins, A.N., Sheldrake, G.N., Crosby, J.: "Chirality in Industry" 1992, John Wiley & Sons Ltd., pág. 69-77) discuten la aplicación industrial de la cristalización diastereoisomérica y las variables que afectan a la separación de

enantiómeros.

[0008] Wang y col., *Tetrahedron Letters*, vol. 35, nº 27, pág. 4739-4742, 1994, describen la síntesis de análogos nucleosídicos quirales y mencionan la resolución de enantiómeros por HPLC quiral.

5

[0009] El documento WO 95/29176 se refiere a enantiómeros individuales de 1,3-oxatíolanos sustituidos en cis. La separación de enantiómeros individuales puede conseguirse mediante resolución de la mezcla de dos enantiómeros cis (mediante HPLC quiral) o mediante síntesis estereoespecífica (véase la página 13, líneas 5-8).

10 **[0010]** Belleau, B. y col., *Bioorg. Meth. Chem. Let.*, vol. 3, nº 8, 1993, pág. 1723-1728 describen una clase novedosa de análogos nucleosídicos de 1,3-oxatíolano que tienen una potente actividad anti-VIH.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 **[0011]** En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para producir cis-2-hidroximetil-4-(citósina-1'-il)-1,3-oxatíolano cristalino ópticamente activo que comprende:

a) hacer reaccionar cis-2-hidroximetil-4-(citósina-1'-il)-1,3-oxatíolano con un ácido quiral y un ácido aquiral, produciendo una sal diastereomérica y una sal enantiomérica;

20

b) recuperar dicha sal diastereomérica;

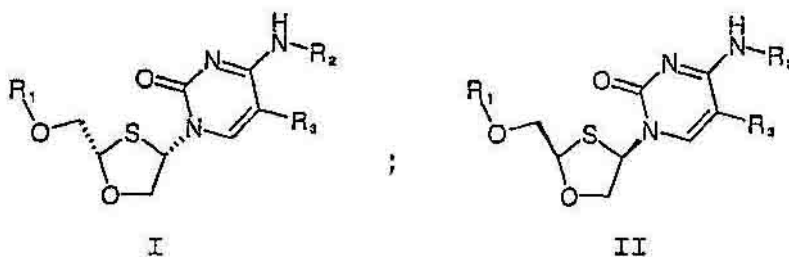
c) convertir dicha sal diastereomérica en cis-2-hidroximetil-4-(citósina-1'-il)-1,3-oxatíolano ópticamente activo,

25 en el que dicho ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, y

en el que dicha sal diastereomérica es (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citósina-1'-il)-1,3-oxatíolano. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona adicionalmente sales de cis-2-hidroximetil-4-(citósina-1'-il)-1,3-oxatíolano novedosas.

30

[0012] Se da a conocer adicionalmente un proceso para producir el compuesto de fórmula I o II ópticamente activo:



35

en la que:

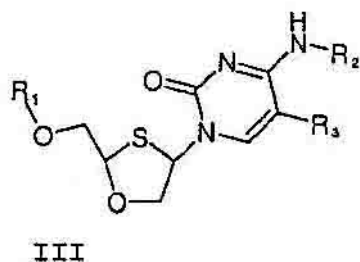
R_1 es H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , arilalquilo C_{6-12} (por ejemplo, arilalquilo C_{7-12}), (CO)-alquilo C_{1-6} , (CO)O-alquilo C_{1-6} , (CO)-arilo C_{6-12} o (CO)-arilalquilo C_{6-12} (por ejemplo, (CO)-arilalquilo C_{7-12});

40

R_2 es H, alquilo C_{1-6} o CO- R_5 ; en la que R_5 es H o alquilo C_{1-6} ;

R_3 es H, alquilo C_{1-6} , bromuro, cloruro, fluoruro, yoduro o CF_3 ; que comprende:

45 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III en configuración cis:

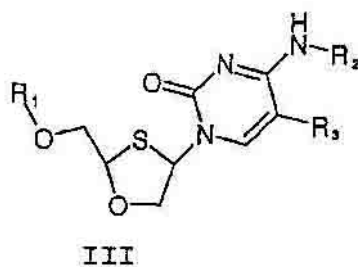


con un ácido quiral, produciendo dos sales diastereoméricas;

5 b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

c) convertir dicha sal diastereomérica en dicho compuesto ópticamente activo.

10 **[0013]** Se da a conocer también un procedimiento para la resolución de un compuesto de fórmula III en configuración cis:



en la que:

15

R₁ es H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilalquilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, arilalquilo C₇₋₁₂), (CO)-alquilo C₁₋₆, (CO)O-alquilo C₁₋₆, (CO)O-arilo C₆₋₁₂ o (CO)-arilalquilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, (CO)-arilalquilo C₇₋₁₂);

R₂ se elige de H, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ y CO-R₅;

20

en la que R₅ es H o alquilo C₁₋₆;

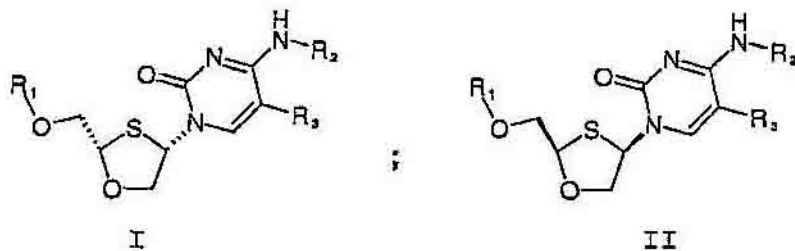
R₃ es H, alquilo C₁₋₆, bromuro, cloruro, fluoruro, yoduro o CF₃; que comprende:

25 a) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con un ácido quiral, produciendo dos sales diastereoméricas;

b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

c) convertir dicha sal diastereomérica en el compuesto de fórmula I o II:

30



[0014] Se da a conocer también un proceso para producir cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo, que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un ácido quiral con cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, produciendo dos sales diastereoméricas;
- b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;
- 10 c) convertir dicha sal diastereomérica en dicho cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo.

[0015] Se da a conocer también un proceso para producir (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano que comprende:

- 15 a) hacer reaccionar cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con la mitad de la cantidad molar de un ácido quiral, produciendo sustancialmente sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, siendo dicha relación molar con respecto a cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;
- b) recuperar dicha sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;
- 20 c) convertir dicha sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano en dicho (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0016] Se da a conocer también un proceso para producir cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo, que comprende:

- 25 a) hacer reaccionar cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral y un ácido aquiral, produciendo sustancialmente una sal diastereomérica y sustancialmente una sal enantiomérica;
- 30 b) recuperar dicha sal diastereomérica;
- c) convertir dicha sal diastereomérica en cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo.

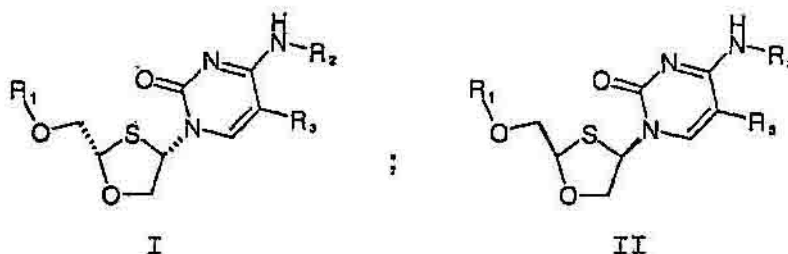
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 35 **[0017]** Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para producir cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo que comprende:

- 40 a) hacer reaccionar cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral y un ácido aquiral, produciendo una sal diastereomérica y una sal enantiomérica;
- b) recuperar dicha sal diastereomérica;
- 45 c) convertir dicha sal diastereomérica en cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo, en el que dicho ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, y en el que dicha sal diastereomérica es (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona adicionalmente sales novedosas de cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0018] Se describe adicionalmente un proceso para producir el compuesto de fórmula I o II ópticamente activo:

55



en la que:

- 5 R_1 es H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-12} , arilalquilo C_{6-12} (por ejemplo, arilalquilo C_{7-12}), (CO)-alquilo C_{1-6} , (CO)O-alquilo C_{1-6} , (CO)-arilo C_{6-12} o (CO)-arilalquilo C_{6-12} (por ejemplo, (CO)-arilalquilo C_{7-12});

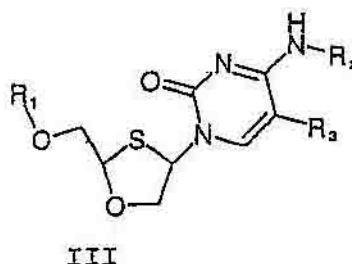
R_2 es H, alquilo C_{1-6} o CO- R_5 ;

- 10 en la que R_5 es H o alquilo C_{1-6} ;

R_3 es H, alquilo C_{1-6} , bromuro, cloruro, fluoruro, yoduro o CF_3 ; que comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III en configuración cis:

15



con un ácido quirál, obteniéndose dos sales diastereoméricas;

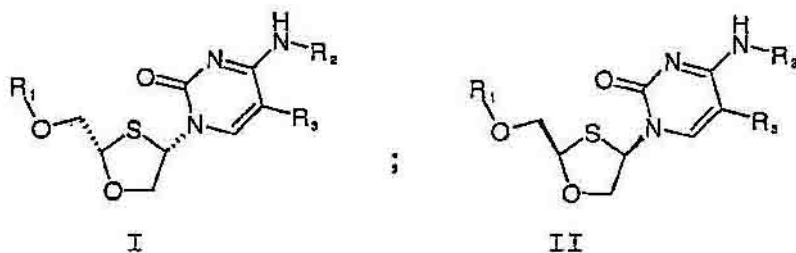
- 20 b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

- c) convertir dicha sal diastereomérica en dicho compuesto ópticamente activo.

[0019] El alcance de la presente invención incluye un proceso como se describe anteriormente en el que el
25 rendimiento global del enantiómero deseado es mayor o igual a 25 % (100 g de racemato producirían al menos 25 g del enantiómero deseado).

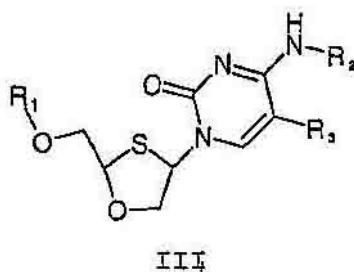
[0020] Una realización de la presente invención se refiere a un proceso que genera un producto final que está
sustancialmente en forma de un enantiómero individual. Adicionalmente, una realización de la presente invención
30 incluye un proceso descrito anteriormente que da como resultado un producto que tiene un exceso enantiomérico de 99 % o más.

[0021] Se da a conocer también un proceso para producir un compuesto de fórmula I o II ópticamente activo:



en la que: R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente, que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III en configuración cis:



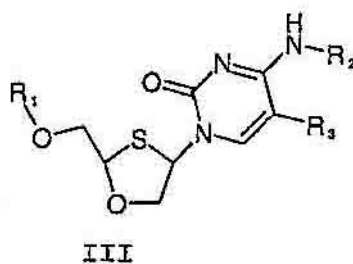
con un ácido quiral, produciendo dos sales diastereoméricas;

10

b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

c) convertir dicha sal diastereomérica en el compuesto ópticamente activo.

- 15 **[0022]** Se da a conocer también un procedimiento para la resolución de un compuesto de fórmula III en configuración cis:



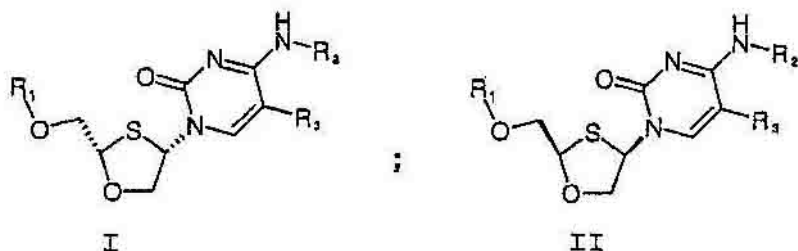
20 en la que: R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente, que comprende:

a) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con un ácido quiral, produciendo dos sales diastereoméricas;

b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

25

c) convertir dicha sal diastereomérica en un compuesto de fórmula I o II:



[0023] Se da a conocer también que R_1 es H, alquilo C_{1-6} , (CO)-alquilo C_{1-6} , (CO)O-alquilo C_{1-6} o (CO)-arilo C_{6-12} .

5

[0024] Se da a conocer también que

R_1 es H, (CO)-alquilo C_{1-6} o (CO)-arilo C_{6-12} ,

10 R_1 es H,

R_1 es (CO)-arilo C_{6-12} .

[0025] Se da a conocer adicionalmente también que

15

R_2 es H o alquilo C_{1-6} ,

R_2 es CO- R_5 , en la que R_5 es H o alquilo C_{1-6} ,

20 R_2 es formilo o acetilo.

[0026] Se da a conocer también que R_3 es H, alquilo C_{1-6} o fluoruro.

En realizaciones adicionales:

25

R_3 es H o fluoruro,

R_3 es H,

30 R_3 es fluoruro.

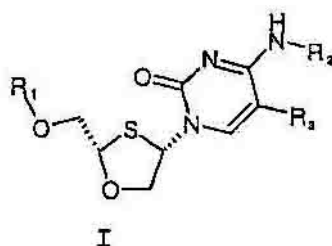
[0027] Se da a conocer también que el ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-L-málico.

35 **[0028]**

Se da a conocer también que el ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico.

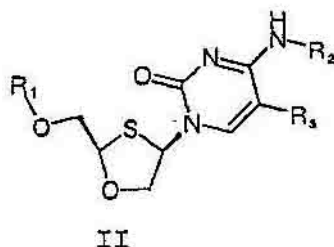
[0029]

Se da a conocer también que el compuesto ópticamente activo es



40

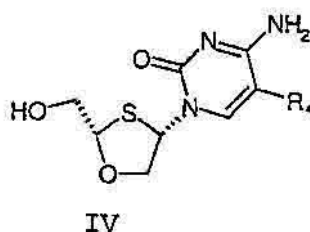
[0030] Se da a conocer también que el compuesto ópticamente activo es



[0031] Se da a conocer también que las dos sales diastereoméricas comprenden una primera sal
5 diastereomérica más soluble y una segunda sal diastereomérica menos soluble.

[0032] Se da a conocer también que la etapa b) descrita anteriormente comprende adicionalmente recuperar una segunda sal diastereomérica.

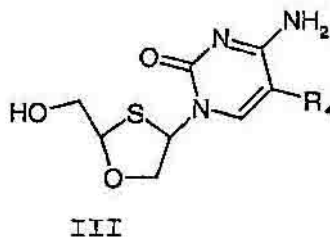
10 **[0033]** Se da a conocer también un proceso para producir el compuesto de fórmula IV ópticamente activo:



en la que:

15 R_4 es H o fluoruro; que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III en configuración cis:



20

con un ácido quiral seleccionado de ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-L-málico, produciendo dos sales diastereoméricas;

25 b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

c) convertir dicha sal diastereomérica en dicho compuesto ópticamente activo.

[0034] Se da a conocer también un proceso para producir cis-2-hidroximetil-4-(citosa-1'-il)-1,3-oxatiolano
30 ópticamente activo, que comprende:

a) hacer reaccionar un ácido quiral con cis-2-hidroximetil-4-(citosa-1'-il)-1,3-oxatiolano, produciendo dos sales diastereoméricas;

b) recuperar sustancialmente una sal diastereomérica;

c) convertir dicha sal diastereomérica en dicho cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo.

5 **[0035]** Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo es cristalino.

[0036] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo es el enantiómero (-).

10

[0037] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo es el enantiómero (+).

[0038] Se da a conocer también que el ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-L-málico.

15

[0039] Se da a conocer también que el ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico.

[0040] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 60 % o más.

20

[0041] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 70 % o más.

[0042] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 80 % o más.

25

[0043] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 90 % o más.

30

[0044] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 95 % o más.

[0045] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 98 % o más.

35

[0046] Se da a conocer también que el cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo tiene un exceso enantiomérico de 99 % o más.

[0047] Se da a conocer también un proceso para producir sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, que comprende:

40

a) hacer reaccionar cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral, produciendo sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano y sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;

45

b) recuperar dicha sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0048] Se da a conocer también que dicha etapa b) comprende adicionalmente recuperar la sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

50

[0049] Se da a conocer también que dicha sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano contiene menos de 30 % de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0050] Se da a conocer también que:

55

la sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano contiene menos de 20 % de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroxitimetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;

la sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano contiene menos de 10 % de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;

la sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano contiene menos de 5 % de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;

la sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano contiene menos de 1 % de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;

10 la sal de ácido quiral de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano está esencialmente exenta de sal de ácido quiral de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0051] Se da a conocer también que el proceso comprende adicionalmente recristalizar dicha sal de adición de ácido de resolución quiral de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

15

[0052] Se da a conocer también que dicho ácido quiral está en relación molar estequiométrica con respecto a cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0053] Se da a conocer también que dicho ácido quiral está en relación molar no estequiométrica con respecto a cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0054] En una realización del proceso según la reivindicación 1 del conjunto de reivindicaciones adjuntas, se hace reaccionar cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con la mitad de la cantidad molar de un ácido quiral, siendo dicha relación molar con respecto a cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

25

[0055] En una realización, dicha etapa a) comprende adicionalmente añadir la mitad de la cantidad molar de un ácido aquiral, produciendo sustancialmente sal de ácido aquiral de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, siendo dicha relación molar con respecto a cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

30 [0056] Se da a conocer también que dicho ácido quiral es ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-L-málico.

[0057] En una realización, dicho ácido quiral es ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico.

35 [0058] En una realización, dicho ácido aquiral es ácido clorhídrico.

[0059] Se da a conocer también que se proporciona un proceso para producir cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano cristalino ópticamente activo, que comprende:

40 a) hacer reaccionar cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral y un ácido aquiral, produciendo sustancialmente una sal diastereomérica y sustancialmente una sal enantiomérica;

b) recuperar dicha sal diastereomérica;

45 c) convertir dicha sal diastereomérica en cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo.

[0060] Una realización del proceso de la presente invención genera un rendimiento global mayor o igual al 25 % del enantiómero deseado.

50 [0061] Una realización adicional del proceso de la presente invención genera el enantiómero deseado con un exceso enantiomérico de 95 % o más.

[0062] Otra realización del proceso de la presente invención genera un rendimiento global mayor o igual a 25 % del enantiómero deseado y un exceso enantiomérico de 99 % o más.

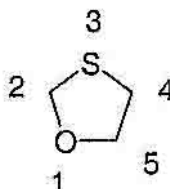
55

[0063] En una realización, dicha sal diastereomérica es (1R)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0064] Se da a conocer también que dicha sal enantiomérica es la sal de ácido clorhídrico de (+)-cis-2-

hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.

[0065] Un "anillo de oxatolano" es cualquier anillo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido que tiene un átomo de oxígeno en posición 1 y un átomo de azufre en posición 3 del anillo como se ilustra a 5 continuación:



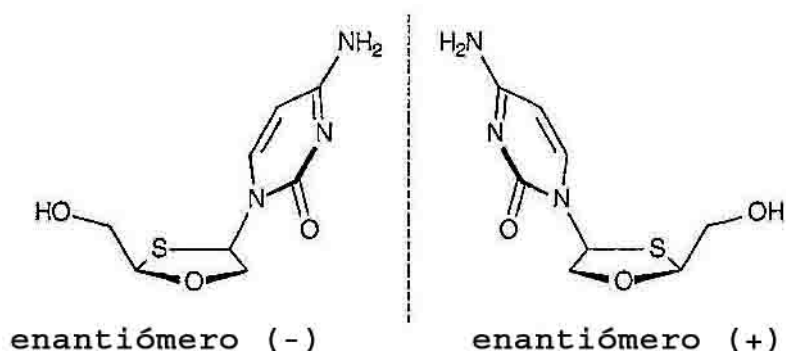
[0066] Resultara evidente para un especialista en la técnica que las condiciones de reacción descritas en 10 estos ejemplos pueden modificarse y seguir consiguiéndose resultados exitosos.

[0067] Típicamente, pueden variar disolventes, temperatura y tiempo de reacción. Un disolvente adecuado permitirá que el proceso ocurra en las condiciones de reacción sin afectar adversamente a la reacción. El disolvente puede ser uno o más disolventes y puede ser orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 15 diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, hexano, pentano, espíritu etéreo, éter etílico), agua o acuoso/orgánico (por ejemplo, metanol-agua, isopropanol-agua). Los disolventes pueden estar también presentes a diversas relaciones (por ejemplo, 1:1, 2:1, 5:1, 10:1 o 1:1:1, 1:2:1).

[0068] La temperatura puede variar y permitirá que ocurra el proceso en las condiciones de reacción. La 20 temperatura adecuada proporcionará el producto deseado sin afectar adversamente a la reacción.

[0069] Se apreciará por un especialista en la técnica que es un periodo adecuado de tiempo el tiempo para obtener una transformación química suficiente del material de partida, obtener la pureza deseada o el rendimiento deseado del producto de reacción o una combinación de los mismos. La reacción puede controlarse típicamente, si 25 se desea, por cromatografía en capa fina, absorción de luz (por ejemplo, UV) del medio de reacción, cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

[0070] El cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano existe en forma de enantiómeros que pueden estar a 30 diversas relaciones.



[0071] Por ejemplo, los enantiómeros pueden estar presentes como racemato (concretamente en 35 proporciones iguales) o cualquier relación alternativa de los enantiómeros, tales como por ejemplo 1:1, 2:1, 5:1, 10:1, 100:1 o 1:2, 1:5, 1:10, 1:100. Las referencias de aquí en adelante en la presente memoria a cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano según la invención incluyen todas dichas posibles relaciones de enantiómeros.

[0072] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un especialista en la técnica a la que

pertenece esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

5 **[0073]** Como se usa en esta solicitud, el término “alquilo” representa un resto hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitro, nitroso, sulfato, éster sulfato, sulfonato, éster sulfonato, éster fosfonato, amida, alquilo C₁₋₆, aralquilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, aralquilo C₇₋₁₂), arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-oxilo, aril C₆₋₁₂-oxilo, C(O)-alquilo C₁₋₆, C(O)-arilo C₆₋₁₂, C(O)-aralquilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, C(O)-aralquilo C₇₋₁₂), heterociclo que tiene 3-10 miembros de anillo, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o
10 guanido. Los ejemplos útiles de alquilo incluyen isopropilo, propilo, etilo, metilo, hexilo o ciclopropilo, que en cada caso está no sustituido o sustituido una o más veces, por ejemplo, con halógeno, nitro, nitroso, sulfato, sulfonato, amida, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o guanido. El término alquilo se pretende que incluya también alquilo en que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazado por un halógeno, preferiblemente fluoro (por ejemplo, CF₃- o CF₃CH₂-).

15 **[0074]** El término “arilo” representa un resto carbocíclico que contiene al menos un anillo de tipo bencenoide que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitro, nitroso, sulfato, éster sulfato, sulfonato, éster sulfonato, éster fosfonato, amida, alquilo C₁₋₆, aralquilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-oxilo, aril C₆₋₁₂-oxilo, C(O)-alquilo C₁₋₆, C(O)-arilo C₆₋₁₂, C(O)-aralquilo C₆₋₁₂, heterociclo que tiene 3-10 miembros de anillo, hidroxilo, amino,
20 éster, ciano, azido, amidino o guanido. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo, que en cada caso están no sustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo, con halógeno, nitro, nitroso, sulfato, sulfonato, amida, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o guanido.

[0075] El término “aralquilo” representa un grupo arilo ligado al átomo adyacente por un alquilo. Los ejemplos
25 útiles incluyen bencilo que está no sustituido o sustituido una o más veces, por ejemplo, con halógeno, nitro, nitroso, sulfato, sulfonato, amida, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o guanido.

[0076] El término “heterociclo” representa un resto cíclico saturado o insaturado en el que dicho resto cíclico está interrumpido por al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno), que puede estar
30 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitro, nitroso, sulfato, éster sulfato, sulfonato, éster sulfonato, éster fosfonato, amida, alquilo C₁₋₆, aralquilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, alquil C₁₋₆-oxilo, aril C₆₋₁₂-oxilo, C(O)-alquilo C₁₋₆, C(O)-arilo C₆₋₁₂, C(O)-aralquilo C₆₋₁₂, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o guanido. Se entiende que el término anillo heterocíclico representa un anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo bicíclico). Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, epóxido, furano, benzofurano, isobenzofurano, oxatiolano, ditiolano,
35 dioxolano, pirrol, pirrolidina, imidazol, piridina, pirimidina, indol, piperidina, morfolina, tiofeno y tiomorfolina, que en cada caso está no sustituido o sustituido una o más veces, por ejemplo, con halógeno, nitro, nitroso, sulfato, sulfonato, amida, hidroxilo, amino, éster, ciano, azido, amidino o guanido.

[0077] El término “independientemente” significa que un sustituyente puede ser igual o tener una definición
40 diferente para cada elemento.

[0078] El término “ópticamente activo” significa que el exceso enantiomérico es mayor de 0.

[0079] La pureza óptica es numéricamente equivalente al “exceso enantiomérico”. El término “exceso enantiomérico” o “ee” se define como un valor porcentual (%) como sigue: [fracción molar (enantiómero principal) – fracción molar (enantiómero minoritario)] x 100. (Por ejemplo, un ee de 99 % representa una relación de 99,5 % de un enantiómero y 0,5 % del enantiómero opuesto).

[0080] El término “ácido quiral” significa un compuesto ácido ópticamente activo capaz de formar un
50 diastereómero con un compuesto de fórmula III, tal como 2-hidroxiometil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen, sin limitación: ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido O,O'-di-p-toluoltartárico, ácido 2-nitrotartarílico, ácido mandélico, ácido málico, ácido 2-fenoxipropiónico, ácido 10-canforsulfónico, ácido hidratrópico, N-acetil-leucina, ácido N-(α-metilbencil)succinámico, ácido N-(α-metilbencil)ftámico, ácido 3-bromocanfor-9-sulfónico, ácido canfor-3-sulfónico, ácido quínico, ácido di-O-isopropiliden-2-oxo-L-gulónico, lasalocida, ácido 1,1'-binaftil-2,2-fosfórico, ácido colestenosulfónico. Los ejemplos adicionales incluyen ácido (1R)-
55 (-)-10-canforsulfónico, ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico, ácido (+)-L-tartárico y ácido (-)-L-málico.

[0081] Un especialista en la técnica entenderá que el término “ácido aquiral” incluye una variedad de ácidos tales como ácidos inorgánicos (por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, HBF₄); ácidos sulfónicos (por ejemplo,

metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, p-hidroxitoluenosulfónico, sulfanílico, p-clorobencenosulfónico); ácidos acéticos sustituidos (por ejemplo, glicólico, cloro-, dicloro-, tricloroacético); ácidos policarboxílicos y oxiácidos (por ejemplo, succínico, adípico, maleico, fumárico, cítrico y pirúvico).

- 5 **[0082]** Se describen también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Se entiende por el término "sales farmacéuticamente aceptables" las sales derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, cisteico y bencenosulfónicos. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo magnesio), amonio y NR_4^+ (en que R es alquilo C_{1-4}).

15 **[0083]** Dowex® Marathon A-OH es una marca de DOW Chemical Company.

[0084] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos como se describen en la tabla 1:

20

TABLA 1

	(1R)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano
	(1R)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano
	(1S)-(+)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano
	(1S)-(+)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano

EJEMPLOS

25

[0085] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar diversas realizaciones de la presente invención y no serán considerados como limitantes del alcance.

Ejemplo 1: Cribado de agentes de resolución quiral

30

Condiciones experimentales:

- [0086]** Se combinan 100 mg de cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con 1 equivalente del agente de resolución en 1 ml de disolvente (95 % de etanol- 5 % de agua). Se aísla el sólido y se pesa. Un ensayo significativo requiere que el peso de los cristales no supere el 50 % de la cantidad de diastereómero global. Si no se satisface esta condición, se cambia la cantidad o tipo de disolvente.

TABLA 2

Agente de resolución quiral	Sin cristal observado	Cristal observado
Ácido (-)-L-málico		X
Ácido (-)-L-láctico	X (aceite)	
Ácido (+)-L-tartárico		X
Ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico		X
Ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico		X

10

Ejemplo 2: Experimentos de resolución

Condiciones experimentales generales:

- [0087]** Se disolvieron cis-2-hidroxitil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano y un ácido quiral con agitación en un disolvente a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50 °C, y se enfriaron entonces aproximadamente a temperatura ambiente a aproximadamente 50 °C, y se enfrió entonces a una temperatura de entre temperatura ambiente y -10 °C durante 2-4 horas. Se recogió el producto sólido por filtración. Se determinó la composición por HPLC quiral, se preparó el tampón acuoso diluyendo 0,5 ml de trietilamina en 1 l de agua de HPLC y se ajustó el pH a 6,88 con ácido acético glacial. Se preparó la fase móvil combinando el tampón acuoso y metanol a una relación de 90:10 y se retiró el gas. Se usaron las siguientes condiciones:

Columna: Astec Cyclobond I 2000 RSP, 5 µm, 250 x 4,5 mm.

- 25 Columna de protección: Astec Cyclobond I 2000 RSP, 20 x 4,0 mm flujo: 0,6 ml/min.

Preparación de muestra: preparar disolución 0,5 mg/ml en fase móvil.

Volumen de inyección: 5 µl.

30

Modo: isocrático.

Tipo de detector de UV-Vis: 270 nm.

- 35 Temperatura de columna: 0 °C.

Tiempo de proceso: 40 min.

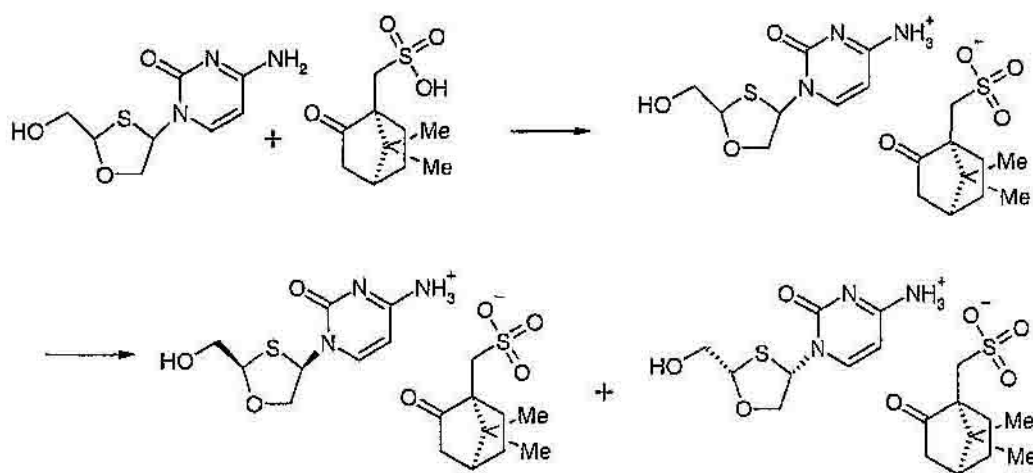
TABLA 3

40

	Agente de resolución quiral/ácido aquiral	Disolvente	Condiciones experimentales	Relación enantiomérica (% de rendimiento)
1*	Ácido L-tartárico (0,5 eq)/HCl (0,5 eq.)	Alcohol isopropílico y agua 1:1 (v/v)	Escala de 100 g. Agitación magnética	45,2:52,1 (63 %)
2*	Ácido (R)-canforsulfónico (0,5 eq)/HCl (0,5 eq.)	Alcohol isopropílico y agua 1:1 (v/v)	Escala de 5 g. Calentado a 50 °C para disolver sólidos. Agitación magnética	92,4:7,6 (36 %)
3*	Ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico (0,25 eq)/HCl (0,5 eq.)	Agua	Escala de 5 g. Agitación magnética	47,6:45,7 (41,7 %)

	eq.)			
4	Ácido (<i>R</i>)-canforsulfónico 5 eq)/HCl (0,5 eq.)	Alcohol isopropílico y agua 1:1 (v/v)	Escala de 25 g. Agitación magnética	90,9:9,1 (52,6 %)
5	Ácido (<i>R</i>)-canforsulfónico (0,5 eq)/HCl (0,5 eq.)	Agua-metanol a 17 % de agua en metanol (v/v)	Escala de 5 g. Calentado a reflujo. Agitación magnética	78,7:21,3 (72 %)
6*	Ácido (<i>R</i>)-canforsulfónico (1 eq)/sin ácido aquiral	Alcohol isopropílico y agua 1:1 (v/v)	Escala de 5 g. Calentado a 50 °C para disolver sólido. Agitación magnética	53,6: 46,4 (60,6%)
*Ejemplos de referencia:				

Esquema 1



5

Ejemplo 3: Resolución óptica de sal diastereomérica de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano (ejemplo de referencia)

[0088] Se disolvieron cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano (1,03 g, 4,3 mmol) y ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico (1,03 g, 4,3 mmol) en 32 ml de alcohol isopropílico y agua 1:1 (v/v) a 50 °C. Se enfrió la disolución a 0 °C. Se filtró el sólido, proporcionando 0,55 g de cristales secos. Se determinó por HPLC que la composición diastereomérica era 87:13 de [sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano : sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano].

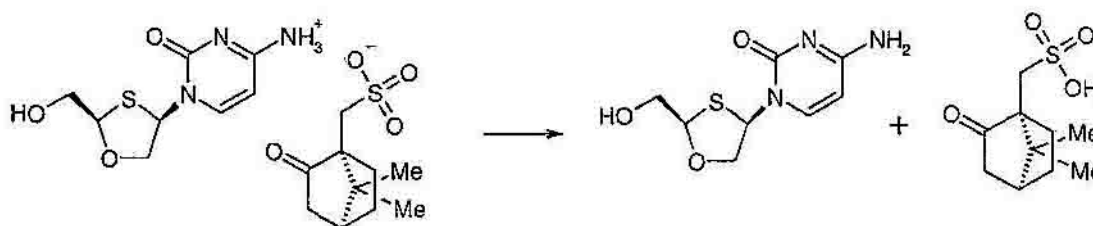
[0089] Se concentraron las aguas madre hasta sequedad dando 1,38 g de sólidos secos con una composición diastereomérica de 35:65 de [sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano : sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano]. Se analizó la composición como se muestra en el ejemplo 2.

Ejemplo 4: Recristalización para aumentar la relación diastereomérica de sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con respecto a sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano (ejemplo de referencia)

[0090] Se disolvió la sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano generada en la entrada 4 de la tabla 3 del ejemplo 2, que tiene una relación enantiomérica de 90,9:9,1 de [sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano : sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano], en alcohol isopropílico-agua 1:1 (v/v) a 70 °C. Después de enfriar, se recuperaron los cristales con un rendimiento de 76 % y una relación enantiomérica de 99,1: 0,9 de [sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano : sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano].

Ejemplo 5: Resolución óptica de sal diastereomérica a escala de kilogramo

- [0091]** Se introdujo una mezcla de isopropanol (2274 kg), agua destilada (2905 kg) y cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano (193,7 kg) en el reactor (modelo R06 5700L GLMS). Se introdujo ácido clorhídrico diluido (preparado en forma de 41,57 kg en 380 kg de agua), seguido de ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico (100 kg). Se ajustó la temperatura de la suspensión densa resultante a 50 °C y se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Se enfrió entonces la disolución aproximadamente a -10 °C (-13 °C a -7 °C) y se agitó durante 4-6 horas.
- [0092]** Se filtró la suspensión densa resultante, aclarando con 60 l de 1:1 de alcohol isopropílico y agua (v/v). Se seca el producto con una relación enantiomérica de 91:9 de [sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de [(-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano : sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato) de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano].
- [0093]** Se añaden isopropanol (228 kg) y agua (291 kg) al producto bruto húmedo y se ajustó entonces la temperatura de la disolución resultante a 70 °C y se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Se calienta la suspensión densa y se agita hasta que se disuelven todos los sólidos. Se enfría entonces la disolución a aproximadamente 22 °C (de 19 °C a 25 °C) y entonces a 0 °C (de -3 °C a 3 °C).
- [0094]** Se filtra la suspensión densa resultante, aclarando con dos porciones de 70 l de 1:1 de alcohol isopropílico y agua (v/v). Se seca por centrifugación el producto hasta que el flujo de filtrado esencialmente se detiene. 90,8 kg de producto recuperado (87 % de rendimiento, corregido para la pérdida al secar una muestra) con una pureza enantiomérica mayor de 98 %.

Esquema 2**Ejemplo 6: Retirada de ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico de la sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano (ejemplo de referencia)**

- [0095]** Se disuelve sal (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatiolano (90,8 kg) en metanol (601 kg) calentando la mezcla a 40 °C y agitando hasta conseguir una disolución.
- [0096]** Se circula la disolución caliente a través de una columna de intercambio iónico que contiene Dowex® Marathon A-OH (133,6 kg) y metanol (200 kg), manteniendo la temperatura a 40 °C hasta que no se detecta ácido canforsulfónico residual por análisis de RMN y el pH es mayor de 7 (medido usando papel de pH humedecido con agua).
- [0097]** Se filtra el eluyente y se aclara con metanol (200 kg).
- [0098]** Se concentra parcialmente el filtrado a vacío hasta aproximadamente 140 l.
- [0099]** Se enfría el concentrado aproximadamente a -10 °C durante 1 hora y se agita. Se filtra la suspensión densa resultante y se aclara con 2 porciones de 18 kg de metanol frío (-10 °C). Se seca el producto a vacío con calentamiento a 35-40 °C.
- [0100]** Los ejemplos precedentes pueden repetir con éxito similar sustituyendo por los reactantes y/o condiciones operativas descritos genérica o específicamente en esta invención aquellos usados en los ejemplos precedentes.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano cristalino ópticamente activo, que comprende:
5
a) hacer reaccionar cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano con un ácido quiral y un ácido aquiral, produciendo una sal diastereomérica y una sal enantiomérica;
b) recuperar dicha sal diastereomérica;
10
c) convertir dicha sal diastereomérica en cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano ópticamente activo, en el que dicho ácido quiral es ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico y
15 en el que dicha sal diastereomérica es (1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano se hace reaccionar con la mitad de la cantidad molar de un ácido quiral, siendo dicha relación molar con respecto a cis-20 2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.
3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa a) se añade la mitad de la cantidad molar de ácido aquiral, produciendo sustancialmente la sal de ácido aquiral de (+)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, siendo dicha relación molar con respecto a cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.
25
4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho ácido aquiral es ácido clorhídrico.
5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente de la reacción
30 es acuoso/orgánico, seleccionado de metanol-agua e isopropanol-agua.
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el enantiómero deseado se genera con un rendimiento global mayor o igual a 25 %.
7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el enantiómero deseado se genera con un exceso enantiomérico de 95 % o más.
35
8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el enantiómero deseado se genera con un rendimiento global mayor o igual a 25 % y un exceso enantiomérico de 99 % o más.
40
9. Un compuesto seleccionado de:
(1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;
45 (1*S*)-(+)-10-canforsulfonato de (-)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano;
(1*R*)-(-)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano; o
(1*S*)-(+)-10-canforsulfonato de (+)-cis-2-hidroxi metil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.