

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 540**

51 Int. Cl.:

**C07D 327/04** (2006.01)

**C07D 411/04** (2006.01)

**C07D 473/00** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.1999 E 10181678 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2322518**

54 Título: **Método de fabricación de nucleósidos de 1,3-dioxolano y 1,3-oxatolano**

30 Prioridad:

**12.08.1998 US 96214 P**

**04.03.1999 US 122841 P**

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

**09.06.2015**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)**

**333 Lakeside Drive**

**Foster City, CA 94404, US y**

**EMORY UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CLEARY, DARRYL;**

**SORIA, JOSE;**

**PAINTER, GEORGE R.;**

**LIOTTA, DENNIS C.;**

**ALMOND, MERRICK y**

**SZNAIDMAN, MARCOS L.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 537 540 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).

**Método de fabricación de nucleósidos de 1,3-dioxolano y 1,3-oxatiolano****DESCRIPCIÓN****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El éxito de los diversos nucleósidos sintéticos tales como AZT, D4T, DDI y DDC en inhibir la replicación del VIH *in vivo* o *in vitro* condujo a los investigadores a finales de los años 80 a diseñar y probar nucleósidos que sustituyen el átomo de carbono en la posición 3' del nucleósido con heteroátomo. Norbeck, et al., desvelaron que la ( $\pm$ )-1- [cis-(2,4)-2-(hidroximetil)-4-dioxolanil]timina (denominada ( $\pm$ )-dioxolano-T) presenta una modesta actividad contra el VIH (CE<sub>50</sub> de 20  $\mu$ M en células ATH8) y no es tóxica para células de control sin infectar a una concentración de 200  $\mu$ M. Tetrahedron Letters 30 (46), 6246, (1989). La publicación de solicitud de patente europea nº 337 713 y la patente de EE.UU. nº 5.041.449, asignada a BioChem Pharma, Inc., desvelan 2-sustituido-4-sustituido-1,3-dioxolanos racémicos que presentan actividad antiviral. Las solicitudes publicadas PCT números PCT US91/09124 y PCT US93/08044 desvelan nucleósidos de  $\beta$ -D-1,3-dioxolanilo aislados para el tratamiento de infección por el VIH. El documento WO 94/09793 desvela el uso de nucleósidos de  $\beta$ -D-1,3-dioxolanilo aislados para el tratamiento de infección por el VHB.

El documento PCT publicado US95/11464 desvela que la (-)-(2S,4S)-1-(2-hidroximetil-1,3-dioxolan-4-il)citosina es útil en el tratamiento de tumores y otra proliferación celular anormal.

La patente de EE.UU. nº 5.047.407 y la publicación de solicitud de patente europea nº 0 382 526, también asignada a BioChem Pharma, Inc., desvelan que varios nucleósidos de 2-sustituido-5-sustituido-1,3-oxatiolano racémicos tienen actividad antiviral, y específicamente informan que la mezcla racémica de 2-hidroximetil-5-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (denominado en lo sucesivo BCH-189) tiene aproximadamente la misma actividad contra el VIH que AZT, con menos toxicidad. El enantiómero (-) de BCH-189 (patente de EE.UU. nº 5.539.116 a Liotta, et al.), conocido como 3TC, se vende ahora comercialmente para el tratamiento del VIH en seres humanos en los Estados Unidos. Véase también el documento EP 513 200 B1.

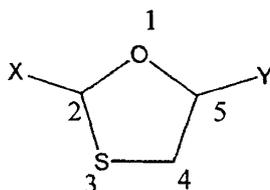
También se ha desvelado que cis-2-hidroximetil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano ("FTC") tiene una potente actividad contra el VIH. Véase Schinazi, et al., "Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl]Cytosine" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, noviembre de 1992, página 2423-2431. Véanse también las patentes de EE.UU. nº 5.814.639; 5.914.331; 5.210.085; patente de EE.UU. nº 5.204.466, documentos WO 91/11186 y WO 92/14743.

Debido a la importancia comercial de los nucleósidos de 1,3-oxatiolano, se han descrito varios procesos para su producción en las patentes y bibliografía científica. Deben considerarse tres aspectos clave de la síntesis durante el diseño del proceso. Primero, el esquema de reacción debe proporcionar una ruta eficaz para la estructura de anillo de 1,3-oxatiolano, preferentemente, con grupos sustituyentes en su sitio para su uso en reacciones posteriores. Segundo, el esquema de reacción debe proporcionar un medio eficaz para condensar el anillo de 1,3-oxatiolano con una base adecuadamente protegida, que, en el caso de 3TC es citosina y en el caso de FTC es 5-fluorocitosina. Tercero, la reacción debe ser estereoselectiva, es decir, debe proporcionar el enantiómero de elección. Los sustituyentes en los carbonos quirales (la base de purina o de pirimidina especificada (denominada el sustituyente C5)) y CH<sub>2</sub>OH (denominado el sustituyente C2) de los nucleósidos de 1,3-oxatiolano pueden estar tanto en *cis* (en el mismo lado) como en *trans* (en lados opuestos) con respecto al sistema de anillo de oxatiolano. Tanto los racematos *cis* como *trans* consisten en un par de isómeros ópticos. Por tanto, cada compuesto tiene cuatro isómeros ópticos individuales. Los cuatro isómeros ópticos se representan por las siguientes configuraciones (cuando se orienta el resto de oxatiolano en un plano horizontal de forma que los restos -S-CH<sub>2</sub>- esté atrás): (1) *cis* (también denominado  $\beta$ ), con ambos grupos "arriba", que es la configuración L-*cis* que se produce naturalmente (2) *cis*, con ambos grupos "abajo", que es la configuración  $\beta$ -*cis* que no se produce naturalmente; (3) *trans* (también denominada la configuración a) con el sustituyente C2 "arriba" y el sustituyente C5 "abajo"; y (4) *trans* (con el sustituyente C2 "abajo" y el sustituyente C5 "arriba". Los dos enantiómeros *cis* juntos se denominan una mezcla racémica de enantiómeros  $\beta$ , y los dos enantiómeros *trans* se denominan una mezcla racémica de enantiómeros  $\alpha$ . En general, es bastante convencional que pueda separarse el par de isómeros ópticos racémicos *cis* del par de isómeros ópticos racémicos *trans*. Es un reto significativamente más difícil separar u obtener de otro modo los enantiómeros individuales de la configuración *cis*. Para 3TC y FTC, la configuración estereoquímica deseada es el isómero  $\beta$ -L.

**Rutas para producir el anillo de 1,3-oxatiolano**

A continuación se facilita el esquema de numeración para el anillo de 1,3-oxatiolano.

65



5

10 Kraus, et al., ("Synthesis of New 2,5-Disubstituted 1,3-Oxathiolanes. Intermediates in Nucleoside Chemistry",  
 Synthesis, páginas 1046-1048 (1991)) describen los problemas asociados a la reacción de un aldehído de un  
 glioxilato o ácido glicólico con ácido mercaptoacético en tolueno en presencia de ácido p-toluenosulfónico. Kraus  
 observa que un requisito para el éxito de esta reacción es que los derivados glicólicos que existen en la forma de  
 15 hidrato tienen que convertirse en el aldehído libre por eliminación azeotrópica de agua con tolueno antes de la  
 ciclocondensación. Después, para completar la reducción de tanto las funciones lactona como ácido carboxílico,  
 tuvieron que emplearse diferentes reactivos reductores catalíticos. Falló la reducción con borohidruro de sodio, y el  
 complejo de borano-sulfuro de metilo (BMS) solo fue capaz de reducir la función ácido carboxílico. Cuando se  
 aumentó la temperatura, o se usó un gran exceso de BMS, se produjo la apertura de anillo, conduciendo a material  
 20 polimérico. La reducción de la 2-carboxi-1,3-oxatiolano-5-ona con hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en  
 tolueno dio una mezcla de productos. El hidruro de tributilestano no dio reducción. Finalmente, cuando la reducción  
 se realizó sobre las lactonas protegidas, no fue posible aislar el compuesto deseado, independientemente de las  
 condiciones reductoras catalíticas.

25 Debido a estas dificultades, Kraus, et al. propusieron una reacción que implicó la ciclocondensación de glioxilatos  
 anhidros con acetal dietílico de 2-mercaptoacetaldehído a reflujo en tolueno para producir derivados de 5-etoxi-1,3-  
 oxatiolano que podrían reducirse con BMS dando el 2-hidroximetil-1,3-oxatiolano correspondiente con un  
 rendimiento del 50 %, que después de la benzoilación proporcionaron una mezcla de 2-benzoiloximetil-5-etoxi-1,3-  
 oxatiolano cis y trans. Este proceso también se describe en la patente de EE.UU. nº 5.047.407.

30 La patente de EE.UU. nº 5.248.776 desvela un método para la producción de nucleósidos de  $\beta$ -L-1,3-oxatiolano  
 enantioméricamente puros a partir de 1,6-tioanhidro-L-gulosa.

La patente de EE.UU. nº 5.204.466 desvela una ruta para preparar el anillo de 1,3-oxatiolano mediante la reacción  
 de ácido mercaptoacético (ácido tioglicólico) con un glucoaldehído para formar 2-(R-oxi)-metil-5-oxo-1,3-oxatiolano.

35

La patente de EE.UU. nº 5.466.806 describe un proceso para preparar un 2-hidroximetil-5-hidroxi-1,3-oxatiolano  
 mediante la reacción del dímero de mercaptoacetaldehído con un compuesto de fórmula  $R_wOCH_2CHO$  bajo  
 condiciones neutras o básicas, en el que  $R_w$  es un grupo protector de hidroxilo. Véase también McIntosh, et al., "2-  
 40 Mercaptoaldehyde dimers and 2,5-dihydrothiophenes from 1,2-oxathiolan-5-ones", Can. J. Chem. Vol 61, 1872-1875  
 (1983).

Belleau, et al., desvelaron un método para preparar un nucleósido de 1,3-dioxolano mediante la degradación  
 oxidativa de ácido L-ascórbico. Belleau, et al., "Oxidative Degradation of L-ascorbic Acid Acetals to 2',3'-Dideoxy-3'-  
 Oxaribofuranosides. Synthesis of Enantiomerically Pure 2',3'-Dideoxy-3'-Oxacytidine Stereoisomers as Potential  
 45 Antiviral Agents", Tetrahedron Letters, vol 33, nº 46, 6949-6952 (1992).

La patente de EE.UU. nº 5.204.466 desvela la preparación de un anillo de 1,3-oxatiolano mediante ozonólisis de un  
 éter o éster alílico que tiene la fórmula  $CH_2=CHCH_2OR$ , en la que R es un grupo protector, para formar un  
 glucoaldehído que tiene la fórmula  $OHCH_2OR$ , y añadir ácido tioglicólico al glucoaldehído para formar una lactona  
 de fórmula 2-(R-oxi)-metil-5-oxo-1,3-oxatiolano.

50

### Rutas para condensar el 1,3-oxatiolano con la base protegida

La patente de EE.UU. nº 5.204.466 desvela un método para condensar un 1,3-oxatiolano con una base de pirimidina  
 protegida usando cloruro de estaño como ácido de Lewis, que proporciona P-estereoselectividad prácticamente  
 completa. Véase también Choi, et al., "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the  
 synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues", J. Am Chem. Soc. 1991, 213, 9377-9379. El uso de  
 cloruro de estaño crea residuos y productos secundarios no deseables durante la reacción que son difíciles de  
 60 eliminar.

60

Varias patentes de EE.UU. desvelan un proceso para la preparación de nucleósidos de 1,3-oxatiolano mediante la  
 condensación de un producto intermedio de 1,3-oxatiolano que tienen un éster quiral en la posición 2 del anillo, con  
 una base protegida en presencia de un ácido de Lewis basado en silicio. El éster en la posición 2 debe entonces  
 reducirse al grupo hidroximetilo correspondiente para proporcionar el producto final. Véanse las patentes de EE.UU.  
 65 nº 5.663.320; 5.864.164; 5.693.787; 5.696.254; 5.744.596; y 5.756.706.

La patente de EE.UU. nº 5.763.606 desvela un proceso para producir predominantemente nucleósidos de 1,3-oxatiolano de ácido cis-2-carboxílico o tiocarboxílico que incluye acoplar una base de purina o de pirimidina previamente sililada deseada con un producto intermedio bicíclico en presencia de un ácido de Lewis.

5 La patente de EE.UU. nº 5.272.151 describe un proceso para la preparación de nucleósidos de 1,3-dioxolano que incluye hacer reaccionar un 2-O-prottegido-5-O-acilado-1,3-dioxolano con una base de purina o de pirimidina protegida con oxígeno o nitrógeno en presencia de un catalizador de titanio.

10 Choi, et al., "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues", J. Am Chem. Soc. 1991, 213, 9377-9379, informaron que el no acoplamiento del 1,3-oxatiolano con base de pirimidina protegida se produce con  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , o  $\text{TiCl}_2(\text{O-isopropilo})_2$  (véase la nota a pie de página 2). Choi también informó que la reacción entre acetatos de 1,3-oxatiolano anoméricos con citosina sililada y prácticamente cualquier ácido de Lewis común distinto de cloruro de estaño produjo la formación de mezclas inseparables de anómeros N-glucosilados.

15 La patente de EE.UU. nº 5.922.867 desvela un método para preparar un nucleósido de dioxolano que incluye glucosilar una base de purina o de pirimidina con un 2-oximetil protegido-4-halo-1,3-dioxolano.

### Rutas para proporcionar el nucleósido de 1,3-oxatiolano en la estereoconfiguración deseada

20 La patente de EE.UU. nº 5.728.575 reivindica el método para obtener 3TC y FTC mediante resolución enzimática del nucleósido racémico protegido en 5'-acilo usando esterasa de hígado de cerdo, lipasa pancreática porcina o subtilisina. La patente de EE.UU. nº 5.539.116 reivindica 3TC, el producto del proceso de resolución de la patente '575.

25 La patente de EE.UU. nº 5.827.727 a Liotta reivindica el método para obtener 3TC y FTC mediante desaminación estereoselectiva usando citidina desaminasa.

30 La patente de EE.UU. nº 5.892.025 a Liotta, et al. reivindica un método para la resolución de la combinación de los enantiómeros de cis-FTC pasando el cis-FTC a través de una columna quiral  $\beta$ -ciclodextrina acetilada.

La patente de EE.UU. nº 5.663.320 reivindica un proceso para producir un producto intermedio de 1,3-oxatiolano quiral que incluye resolver el producto intermedio racémico con un auxiliar quiral.

35 En vista de la importancia de los nucleósidos de 1,3-oxatiolano en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la producción de nucleósidos de 1,3-oxatiolano que pueda usarse a escala de fabricación.

### RESUMEN DE LA INVENCÓN

40 La presente invención proporciona un proceso para preparar un nucleósido de 1,3-oxatiolano que comprende hacer reaccionar un 5-O-prottegido-2-hidroxiometil protegido-1,3-oxatiolano con una base de purina o de pirimidina sililada protegida en presencia de  $(\text{Cl})_3\text{Ti}$ (isopropóxido).

45 El 5-O-prottegido-2-hidroxiometil protegido-1,3-oxatiolano puede ser un derivado de 5-acetiloxi.

En realizaciones de la presente invención, la base es una purina.

En otras realizaciones de la presente invención, la base es una pirimidina.

50 En la presente invención, la base puede ser una citosina sililada.

En la presente invención, la base puede seleccionarse de 6-alkilpurina,  $\text{N}^6$ -alkilpurina,  $\text{N}^6$ -acilpurina,  $\text{N}^6$ -bencilpurina, 6-halopurina,  $\text{N}^6$ -purina acetilénica,  $\text{N}^6$ -hidroxialquilpurina, 6-tioalquilpurina,  $\text{N}^4$ -alkil-pirimidina,  $\text{N}^4$ -acilpirimidina, 4-halopirimidina,  $\text{N}^4$ -pirimidina acetilénica, 4-amino-pirimidina,  $\text{N}^4$ -acilpirimidina, 4-hidroxialquilpirimidina, 4-tioalquilpirimidina, timina, citosina, 6-azapirimidina, 6-azacitosina, 2-mercaptopirimidina, 4-mercaptopirimidina, uracilo,  $\text{C}^5$ -alkilpirimidina,  $\text{C}^5$ -bencilpirimidina,  $\text{C}^5$ -halopirimidina,  $\text{C}^5$ -vinilpirimidina,  $\text{C}^5$ -pirimidina acetilénica,  $\text{C}^5$ -acilpirimidina,  $\text{C}^5$ -hidroxialquilpurina,  $\text{C}^5$ -amidopirimidina,  $\text{C}^5$ -cianopirimidina,  $\text{C}^5$ -nitropirimidina,  $\text{C}^5$ -aminopirimidina,  $\text{N}^2$ -alkilpurina,  $\text{N}^2$ -alkil-6-tiopurina, 5-azacitosina, 5-azauracilo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, 5-fluorocitosina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina y 2,6-dicloropurina.

En la presente invención, la base puede seleccionarse de citosina, 5-fluorocitosina, uracilo, timina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina y 2,6-dicloropurina.

65 En la presente invención, la base puede ser 5-fluorocitosina.

Se proporcionan procesos para la preparación de nucleósidos de 1,3-oxatiolano que incluyen métodos eficaces para la preparación del anillo de 1,3-oxatiolano y posterior condensación del 1,3-oxatiolano con una base de pirimidina o de purina. Usando los procesos descritos en el presente documento, el compuesto puede proporcionarse como un enantiómero aislado.

Se ha descubierto que puede prepararse 2-[R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>]-1,3-oxatiolanil-5-ona con alto rendimiento haciendo reaccionar directamente un acetal de fórmula (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>CHR en la que R es -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>1</sup>), y R<sup>1</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, alcarilo, alquilheteroarilo o alquilheterocíclico, o aralquilo, con ácido mercaptoacético en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de un ácido prótico o de Lewis en un disolvente orgánico con una cantidad mínima de agua. Alternativamente, puede usarse el precursor de aldehído (OH)<sub>2</sub>CHR o (R<sup>1</sup>O)(OH)CHR. El acetal también puede usarse como una mezcla del hemiacetal, el monómero de acetal o productos de condensación superiores de los mismos. Haciendo reaccionar el ácido mercaptoacético directamente con el acetal se reducen los productos secundarios, que aumentan la pureza del producto y rendimiento de este material de partida. El acetal se produce convenientemente, como un ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol de diéter con cloruro de n-butirilo.

Puede prepararse (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>CHR por cualquier ruta apropiada y, por ejemplo, por tanto (i) reacción de un compuesto de fórmula OH-CH<sub>2</sub>-C=C-CH<sub>2</sub>-OH con RC(O)Cl para formar RC(O)OCH<sub>2</sub>C(H)=C(H)OC(O)R, que se ozoniza o se escinde de otro modo para formar el compuesto deseado; como (ii) reducción de (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>CHC(O)H para formar (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH, que se hace reaccionar con ClC(O)R para formar el compuesto deseado.

En otra ruta alternativa, se hace reaccionar HC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>1</sup> con ácido mercaptoacético para formar el anillo de 1,3-oxatiolano deseado. Puede prepararse HC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>1</sup> por cualquier ruta apropiada y, por ejemplo, por los métodos A y B ilustrados en la Figura 2.

El 5-(grupo protector de O)-2-hidroximetil protegido-1,3-oxatiolano o su derivado de 5-acetiloxi puede condensarse con una base de pirimidina o de purina sililada protegida, que incluye citosina o 5-fluorocitosina, usando un ácido de Lewis tal como cloruro de estaño, (Cl)<sub>3</sub>Ti(isopropóxido), triflato de trimetilsililo, yoduro de trimetilsililo, u otro ácido de Lewis conocido por catalizar la condensación, que incluye aquellos ácidos de Lewis descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.663.320; 5.864.164; 5.693.787; 5.696.254; 5.744.596; y 5.756.706 para proporcionar el nucleósido correspondiente con alta β-selectividad. Es sorprendente que (Cl)<sub>3</sub>Ti(isopropóxido) sea útil como catalizador para la condensación del 1,3-oxatiolano con la base protegida, dado que se ha informado que el no acoplamiento del 1,3-oxatiolano con base de pirimidina protegida se produce con HgCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>AlCl o TiCl<sub>2</sub>(O-isopropilo)<sub>2</sub>.

En una realización de la presente divulgación, el ácido mercaptoacético se sustituye con ácido glicólico en presencia de un ácido de Lewis para formar el 1,3-dioxolano correspondiente, que puede condensarse con una base de purina o de pirimidina para proporcionar un nucleósido de 1,3-dioxolano. Se prefiere realizar la ciclocondensación de un acetal (o aldehído) con ácido glicólico en presencia de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro-eterato de dietilo en vez de un ácido prótico tal como ácido p-toluenosulfónico.

Según la presente divulgación se ha descubierto que puede producirse un nucleósido de 1,3-oxatiolano: (i) preparando un 5-halo-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano; y (ii) haciendo reaccionar el 5-halo-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano con una base de purina o de pirimidina protegida a baja temperatura, y preferentemente inferior a 25 grados Celsius, y más preferentemente inferior a 10 grados Celsius. Fue sorprendente que la reacción de condensación pudiera llevarse a cabo eficazmente sin la ayuda de un ácido de Lewis. En una realización preferida de la divulgación, el halógeno en la posición 5 del oxatiolano es un sustituyente de cloro. La reacción normalmente produce una mezcla de anómeros β y α que debe separarse. El anómero β normalmente se produce en exceso con respecto al anómero α. La separación de los anómeros β y α puede efectuarse por cualquier método conocido, que incluye cristalización fraccionada, cromatografía (aquiral o quiral), o la preparación y separación de derivados diaestereoméricos. En una realización de la divulgación, un 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano racémico se clora a baja temperatura (por ejemplo, 0 grados Celsius), y a continuación se condensa con una base protegida tal como 5-fluorocitosina o citosina, para producir una mezcla de diaestereómeros (con el compuesto β normalmente en exceso significativo). En otra realización de la divulgación, un 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano quiral se clora y a continuación se hace reaccionar con una base protegida. Puede usarse cualquier 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano que proporcione el producto deseado. Ejemplos no limitantes de restos acilo apropiados incluyen, pero no se limitan a acetato, propionato, butirato, benzoato, p-metoxibenzoato y p-(t-butil)-benzoato. La reacción de halogenación puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico útil, que incluye tolueno, cloroformo, ácido acético, tetrahidrofurano, éter, benceno, etc. La relación anómérica de α con respecto a β producida en la reacción de condensación puede afectarse por el disolvente seleccionado para su uso en la reacción. Pueden probarse fácilmente diversos disolventes orgánicos para seleccionar aquel disolvente que proporcione el rendimiento óptimo del producto deseado.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una ilustración de un método para la preparación de un nucleósido de 1,3-oxatiolano según la presente divulgación, que incluye preparar 2-(R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>)-1,3-oxatiolanil-5-ona haciendo reaccionar un acetal

de fórmula  $(R^1O)_2CHR$  en la que R es  $-(CH_2-O-C(O)R^1)$ , con ácido mercaptoacético.

La Figura 2 es una ilustración esquemática de cuatro métodos alternativos (A-D) para la preparación de un anillo de 1,3-oxatiolano según la presente divulgación.

La Figura 3 es una ilustración esquemática de la preparación de enantiómeros de nucleósido de 1,3-oxatiolano usando resolución pre- y pos-acoplamiento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporciona un proceso para la preparación de nucleósidos de 1,3-oxatiolano que incluye métodos eficaces para la preparación del anillo de 1,3-oxatiolano y posterior condensación del 1,3-oxatiolano con una base de pirimidina o de purina.

Se ha descubierto que la 2-[ $R^1C(O)OCH_2O$ ]-1,3-oxatiolanil-5-ona puede prepararse con alto rendimiento haciendo reaccionar directamente un acetal de fórmula  $(alquilO)_2CHR$ , en la que R es  $-(CH_2-O-C(O)R^1)$ , y  $R^1$  es alquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo, alquilheteroarilo o aralquilo, con ácido mercaptoacético en presencia de un ácido prótico o de Lewis en un disolvente orgánico con una cantidad mínima de agua. El acetal puede usarse como una mezcla del hemiacetal, el monómero de acetal o productos de condensación superiores de los mismos. Haciendo reaccionar el ácido mercaptoacético directamente con el acetal se reducen los productos secundarios, que aumentan la pureza y rendimiento del producto de este material de partida.

El 5-(grupo protector de O)-2-hidroxiometil protegido-1,3-oxatiolano o su derivado de 5-acetiloxi puede condensarse con una base de pirimidina o de purina sililada protegida, que incluye citosina o 5-fluorocitosina, usando un ácido de Lewis tal como cloruro de estaño,  $(Cl)_3Ti$ (isopropóxido), triflato de trimetilsililo, yoduro de trimetilsililo, u otro ácido de Lewis conocido por catalizar la condensación, que incluye aquellos ácidos de Lewis descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.663.320; 5.864.164; 5.693.787; 5.696.254; 5.744.596; y 5.756.706 para proporcionar el nucleósido correspondiente con alta  $\beta$ -selectividad. Es sorprendente que el  $(Cl)_3Ti$ (isopropóxido) sea útil como catalizador para la condensación del 1,3-oxatiolano con la base protegida, dado que se ha informado que el no acoplamiento del 1,3-oxatiolano con base de pirimidina protegida se produce con  $HgCl_2$ ,  $Et_2AlCl$  o  $TiCl_2(O-isopropilo)_2$ .

En una realización de la divulgación, el ácido mercaptoacético se sustituye con ácido glicólico para formar el 1,3-dioxolano correspondiente, que puede condensarse con una base de purina o de pirimidina para proporcionar un nucleósido de 1,3-dioxolano. Se prefiere realizar la ciclocondensación de un acetal (o aldehído) con ácido glicólico en presencia de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro-eterato de dietilo en vez de un ácido prótico tal como ácido p-toluenosulfónico.

Según la presente divulgación se ha descubierto que puede producirse un nucleósido de 1,3-oxatiolano: (i) preparando un 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano y (ii) haciendo reaccionar el 5-halo-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano con una base de purina o de pirimidina protegida a baja temperatura, y preferentemente inferior a 25 grados Celsius, y más preferentemente inferior a 10 grados Celsius. Fue sorprendente que la reacción de condensación pudiera llevarse a cabo eficazmente sin la ayuda de un ácido de Lewis. En una realización preferida de la divulgación, el halógeno en la posición 5 del oxatiolano es un sustituyente de cloro. La reacción normalmente produce una mezcla de anómeros  $\beta$  y  $\alpha$  que debe separarse. El anómero  $\beta$  normalmente se produce en exceso con respecto al anómero  $\alpha$ . La separación de los anómeros  $\beta$  y  $\alpha$  puede efectuarse por cualquier método conocido, que incluye cristalización fraccionada, cromatografía (aquiral o quiral), o la preparación y separación de derivados diaestereoméricos. En una realización de la divulgación, un 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano racémico se clora a baja temperatura (por ejemplo, 0 grados Celsius), y a continuación se condensa con una base protegida tal como 5-fluorocitosina o citosina, para producir una mezcla de diaestereómeros (con el compuesto  $\beta$  normalmente en exceso significativo). En otra realización de la divulgación, un 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano quiral se clora y a continuación se hace reaccionar con una base protegida. Puede usarse cualquier 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano que proporcione el producto deseado. Ejemplos no limitantes de restos acilo apropiados incluyen, pero no se limitan a, acetato, propionato, butirato, benzoato, p-metoxibenzoato y p-(t-butil)-benzoato. La reacción de halogenación puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico útil, que incluye tolueno, cloroformo, ácido acético, tetrahidrofurano, éter, benceno, etc. La relación anomérica de  $\alpha$  con respecto a  $\beta$  producida en la reacción de condensación puede afectarse por el disolvente seleccionado para su uso en la reacción. Pueden probarse fácilmente diversos disolventes orgánicos para seleccionar aquel disolvente que proporcione el rendimiento óptimo del producto deseado.

El 5-acilado-2-oximetil protegido-1,3-oxatiolano seleccionado puede halogenarse, por ejemplo, con un derivado de 5-cloro, 5-bromo o 5-yodo usando métodos conocidos.

Fases estacionarias quirales para la cromatografía quiral se describen en varios textos, que incluyen, por ejemplo, Stradi, et al., *Analytical Enantioseparations, Polysaccharides and their derivatives as chiral stationary phases*. Perkin Elmer, 1992.

En lugar del grupo 5-acilo puede usarse cualquier otro grupo saliente que pueda ser desplazado y sustituido con halógeno, y preferentemente cloruro. Ejemplos son alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, azido e isocianato.

## I. Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término “enantiómero aislado” se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos aproximadamente del 95 % al 100 %, o más preferentemente, más del 97 % de un único enantiómero de ese nucleósido.

El término base de purina o de pirimidina incluye, pero no se limita a, 6-alquilpurina y N<sup>6</sup>-alquilpurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas, N<sup>6</sup>-bencilpurina, 6-halopurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-acilpurina, N<sup>6</sup>-hidroxialquilpurina, 6-tioalquilpurina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>4</sup>-alquilpirimidinas, N<sup>4</sup>-acilpirimidinas, 4-halopirimidinas, N<sup>4</sup>-pirimidinas acetilénicas, 4-amino y N<sup>4</sup>-acilpirimidinas, 4-hidroxialquilpirimidinas, 4-tioalquilpirimidinas, timina, citosina, 6-azapirimidina, que incluye 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, C<sup>5</sup>-alquilpirimidinas, C<sup>5</sup>-bencilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-acilpirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquilpurina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-aminopirimidina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Pueden protegerse grupos oxígeno y nitrógeno funcionales en la base según sea necesario o se desee. Grupos protectores adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo. Bases preferidas incluyen citosina, 5-fluorocitosina, uracilo, timina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina y 2,6-dicloropurina.

El término alquilo, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, normalmente de C<sub>1</sub> a C<sub>18</sub>, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ácido carboxílico o éster, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegido según sea necesario, como se conoce para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991, incorporado por este documento por referencia.

El término “protegido”, como se usa en el presente documento, y a menos que se defina de otro modo, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o de fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros fines. Se conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y de nitrógeno para aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica. Grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Greene, et al., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991, incorporado por este documento por referencia.

El término arilo, como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y preferentemente fenilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegidos, según sea necesario, como se conoce para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991.

El término alcarilo o alquilarilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo.

El término aralquilo o arilalquilo se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término halógeno, como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término acilo se refiere a un resto de fórmula -C(O)R' en la que R' es alquilo; arilo, alcarilo, aralquilo, heteroaromático, heterocíclico, alcoxialquilo que incluye metoximetilo; arilalquilo que incluye bencilo; ariloxialquilo tal como fenoximetilo; arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o el residuo de un aminoácido.

Como se usa en el presente documento, un grupo saliente significa un grupo funcional que se escinde de la molécula con la que está unida bajo condiciones apropiadas.

El término heteroarilo o heterocíclico, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto cíclico que incluye al menos un azufre, oxígeno o nitrógeno en el anillo. Ejemplos no limitantes son furilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, piridazinilo, pirazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo y pteridinilo. Grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en la base heterocíclica pueden protegerse según sea necesario o se desee. Grupos protectores adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o

más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ácido carboxílico o éster, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegidos, según sea necesario, como se conoce para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, segunda edición, 1991, incorporado por este documento por referencia.

El término alquilheteroarilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un sustituyente de heteroarilo.

## II. Preparación del anillo de lactona de 1,3-oxatiolano

La Figura 1 ilustra una ruta para llevar a cabo el proceso desvelado. Se hace reaccionar 2-buteno-1,4-diol con un cloruro de ácido carboxílico u otro precursor de éster para proporcionar un diéster de 2-buteno-1,4-diol. La selección del cloruro de ácido carboxílico u otro precursor de éster estará gobernada por el grupo deseado en la posición 2 del anillo de 1,3-oxatiolano resultante. Por ejemplo, si se hace reaccionar cloruro de butirilo con 2-buteno-1,4-diol, en la 2-[R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>O]-1,3-oxatiolanil-5-ona resultante, R<sup>1</sup> será propilo. En otras realizaciones, el cloruro de ácido carboxílico u otro precursor de éster está seleccionado de forma que R<sup>1</sup> sea alquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo, alquilheteroarilo o aralquilo.

En la segunda etapa de la reacción, el 2-buteno-1,4-diéster se escinde, preferentemente por ozonólisis, para proporcionar un acetal de fórmula (alquilO)<sub>2</sub>CHR en la que R es -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>1</sup>), y R<sup>1</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, alcarilo, alquilheteroarilo o aralquilo. Las reacciones de ozonólisis normalmente se llevan a cabo a temperaturas muy bajas, normalmente, -70 °C o menos. Llevando a cabo la reacción a una mayor temperatura, quizás -10 °C, no se necesitan reactores de baja temperatura especializados. La reacción que proporciona acetales puede realizarse en una variedad de disolventes alcohólicos con o sin co-disolventes tales como diclorometano. El disolvente alcohólico preferido es metanol. Las reacciones de ozonólisis se extinguen frecuentemente con sulfuro de dimetilo, sin embargo, se ha encontrado que el uso de tiourea proporciona el producto deseado con mayor pureza.

Alternativamente, puede prepararse un acetal de fórmula (alquilO)<sub>2</sub>CHR, en la que R es (CH<sub>2</sub>OC(O)R') y R' es alquilo, arilo, heteroarilo, alquilheteroarilo o aralquilo, por acilación de (alquilO)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH con un haluro o anhídrido de ácido apropiado en presencia de una base tal como trietilamina.

En una etapa clave del proceso, el acetal se hace reaccionar a continuación directamente con ácido mercaptoacético en presencia de un ácido prótico o de Lewis en un disolvente orgánico con una cantidad mínima de agua. El acetal puede usarse como una mezcla del hemiacetal, el monómero de acetal o productos de condensación superiores de los mismos. Cualquier ácido prótico o ácido de Lewis que proporcione los resultados deseados es apropiado para su uso en este proceso. Se ha encontrado que la ciclocondensación de un acetal con ácido mercaptoacético proporciona eficazmente un 1,3-oxatiolano. En cambio, la ciclocondensación de un aldehído con ácido mercaptoacético es frecuentemente problemática, proporcionando rendimientos mucho menores del 1,3-oxatiolano deseado contaminado con aldehído sin reaccionar, además de subproductos de aldehído.

En la siguiente etapa, el 2-hidroximetil protegido-5-oxo-1,3-oxatiolano se resuelve por varios métodos disponibles que se conocen en la técnica. El sustituyente en 2 puede seleccionarse basándose en la facilidad de resolución en esta etapa. El grupo, por ejemplo, puede ser uno conocido por escindirse estereoselectivamente por una enzima. La patente de EE.UU. n.º 5.204.466 a Liotta, et al., describe un método para resolver el oxatiolano por hidrólisis estereoselectiva enzimática usando lipasa pancreática porcina, subtilisina o esterasa de hígado de cerdo. La patente de EE.UU. n.º 5.663.320 reivindica un proceso para producir un producto intermedio de 1,3-oxatiolano quiral que incluye resolver el producto intermedio racémico con un auxiliar quiral. El documento WO 91/17159 desvela el uso de columnas quirales de triacetato de celulosa o β-ciclodextrina para separar los enantiómeros de los nucleósidos de 1,3-oxatiolano.

El enantiómero (2R) aislado deseado del 2-hidroximetil protegido-5-oxo-1,3-oxatiolano, que en el caso de 3TC y FTC proporciona el β-L-enantiómero, se reduce al compuesto 5-O-protegido correspondiente, por ejemplo, el 5-acetato, usando un agente reductor, preferiblemente hidruro de tri-terc-butoxialuminio y litio.

La Figura 2 ilustra cuatro realizaciones adicionales (métodos A-D) para preparar el anillo de 1,3-oxatiolano. Como un ejemplo ilustrativo no limitante del método A en la Figura 2, puede prepararse butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo por un proceso de cuatro etapas que no requiere la purificación de los productos intermedios. En una primera etapa, se prepara butanoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo a partir de solcetal y cloruro de n-butililo en metil t-butil éter, DMAP y trietilamina. A continuación, el butanoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo se pone en disolución con resina Dowex 50W X8-100 H<sup>+</sup> en metanol, dando butanoato de 2,3-dihidroxipropilo. A continuación, el diol resultante se hace reaccionar con una disolución de peryodato de sodio en agua destilada para producir butanoato de 2-oxoetilo. Usando butanoato de 2-oxoetilo, el butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo puede prepararse mediante reacción con ácido mercaptoacético como p-TsOH.H<sub>2</sub>O en acetonitrilo. El butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo puede convertirse en su derivado de 5-acetiloxi haciendo reaccionar con hidruro de tri-t-butoxialuminio y litio en THF.

Un ejemplo no limitante usando el método B en la Figura 2 para obtener el butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo o su derivado de 5-acetiloxi es hacer reaccionar 1,2-dihidroxietano con cloruro de n-butililo en trietilamina. Esta reacción produce butanoato de 2-hidroxietilo, que se hace reaccionar adicionalmente con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en DCM seco, seguido de DMSO y trietilamina para producir butanoato de 2-oxietilo. El butanoato de 2-oxietilo puede convertirse en el derivado de 5-acetiloxi de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo por el proceso descrito anteriormente, o puede convertirse en butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo haciendo reaccionar con ácido mercaptoacético y CSA en DCM seco.

Como ejemplo no limitante usando el método C en la Figura 2, puede obtenerse butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo o el derivado de 5-acetiloxi del mismo a partir del proceso que incluye hacer reaccionar butanoato de 2,2-dietoxietilo en DCM y tratar con TFA y agua. Esta reacción da 2-oxoetilbutanoato, que puede hacerse reaccionar con ácido mercaptoacético en CSA y DCM para producir el butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo deseado, o con 1,4-ditiano-2,5-diol en THF para obtener el derivado de 5-acetiloxi.

El método D en la Figura 2 es similar al método descrito anteriormente ilustrado en la Figura 1.

Estas etapas se entienden más completamente por referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

### 20 Ejemplo 1

A un reactor de 200 galones equipado con un sistema de refrigeración eficiente se cargó metil terc-butilo éter (MtBE, 278 l), DMAP (391 g, 3,2 moles), trietilamina (102,3 l, 74,4 kg, 736,2 moles) y 2-buteno-1,4-diol (26,4 l, 28,2 kg, 320 moles). Se puso en marcha el agitador y la temperatura de la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 4 °C. Se añadió cloruro de butirilo (69,6 l, 71,5 kg, 672 moles) a la mezcla de reacción a una tasa tal que se mantuviera la temperatura del lote por debajo de 20 °C. El clorhidrato de trietilamina precipita durante la adición y la mezcla de reacción se convierte en una suspensión espesa, pero móvil. El análisis de cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción (placa de gel de sílice; Analtech n° 02521, eluida con 9:1 de hexano/EtOAc, y visualizada con tinción con PMA) indicó que la reacción estaba completa después de agitar durante una hora adicional después de completarse la adición. Se añadió agua (120 l) al reactor, y la mezcla resultante se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Las fases se separaron. Se comprobó la fase inferior (acuosa) por análisis de CCF para la ausencia de producto (si el producto está presente, guardar la fase para la futura recuperación de producto). La fase orgánica superior se lavó con agua (72 l), bicarbonato potásico acuoso saturado (72 l), se comprobó para asegurar que la fase acuosa de salida fuera básica, se evaporó, a presión reducida, proporcionando 69,4 kg de 2-buteno-1,4-dibutirato (rendimiento del 95 %) como un aceite dorado pálido. El espectro de RMN estuvo de acuerdo con un espectro de referencia.

### Ejemplo 2 Ozonólisis del hemiacetal metílico de butirato de 2-oxoetilo

A un matraz redondo de tres bocas de 12 l equipado con un agitador mecánico, termómetro de inmersión, burbujeador de salida de gas lleno de aceite y un tubo de entrada de ozono se cargó 2-buteno-1,4-dibutirato (1005,0 g, 4,4 moles) y metanol (5 l). Se puso en marcha el generador de ozono Ozonia CFS-2, 1200 vatios, 1 atmósfera de oxígeno, flujo 1 m<sup>3</sup>/h, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/metanol a -20 °C. Se burbujó ozono en la disolución. La temperatura de la mezcla ascendió a -10 °C durante la adición de ozono. Después de dos horas, el análisis de cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción (placa de gel de sílice, Analtech n° 02521, eluida con 9:1 de hexano/EtOAc y visualizada con tinción con PMA) mostró la desaparición completa del material de partida. La mezcla de reacción agitada se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se enfrió de nuevo a -20 °C. Se añadió tiourea (170 g, 2,23 moles, Johnson Matthey I0B16) en porciones de 17 gramos durante 1,5 horas. La temperatura de la mezcla ascendió a 0 °C. Una hora después de la adición completa de tiourea, el análisis de cromatografía en capa fina y de RMN <sup>1</sup>H mostró la desaparición completa del ozónido. La mezcla se enfrió de nuevo a -20 °C y se filtró. El filtrado se evaporó proporcionando 1,5 kg del hemiacetal metílico de butirato de 2-oxoetilo (rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo pálido. El espectro de RMN estuvo de acuerdo con un espectro de referencia.

### 55 Ejemplo 3 Preparación de 2-butiriloximetil-1,3-oxatiolan-5-ona

A un matraz redondo de 72 l equipado con un agitador mecánico, termómetro de inmersión, entrada de nitrógeno, embudo de adición con compensación de presión y cabeza de destilación se cargó tolueno (31 l, Fisher) y hemiacetal metílico de butirato de 2-oxoetilo (10 kg, 9,3 kg reales que corrigen el MeOH residual). Este material de partida es en realidad una mezcla del acetal, hemiacetal, dímero y trímero. Se puso en marcha el agitador y se añadió gota a gota ácido mercaptoacético (4,5 l, 64,7 moles) mediante el embudo de adición durante dos horas. La temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 28 °C durante la adición. El análisis de cromatografía de capa fina de la mezcla de reacción (placa de gel de sílice; Analtech n° 02521, eluida con 7:3 de hexano/EtOAc y visualizada con tinción con PMA) indicó que el material de partida se consumió cuando se terminó la adición. La mezcla se calentó a 85 °C (temperatura interna). El destilado (5 l de una mezcla de tolueno y metanol acuoso) se recogió por encima de 75 °C (temperatura de la cabeza). El análisis de cromatografía de capa fina de la mezcla de reacción

(placa de gel de sílice; Analtech nº 02521, eluida con 7:3 de hexano/EtOAc y visualizada con tinción con PMA) indicó que la reacción estaba completa después de ocho horas de calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se bombeó lentamente en un reactor de 100 l que contenía 16 l de disolución acuosa saturada de bicarbonato potásico agitada. La mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se detuvo y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se lavó con 6 l de disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se pasó a través de un destilador de película agitada Pope Scientific de 2 pulgadas (temperatura de la columna a 90 °C, 0,5 mm de vacío, a una tasa de aprox. 0,5 kg por hora). Las impurezas de baja ebullición quedaron en el matraz de destilado mientras que el producto se recogió en el fondo del matraz. El rendimiento fue 5,8 kg (53,8 %). Este material fue el 92 % puro por análisis de CG (columna de goma de metilsilicona HP-1, gas portador de nitrógeno a 50 ml/min, detector de ionización de llama: 280 °C, 65 °C mantenidos durante 1 min, a continuación rampa a 12,5 °C/min hasta 250 °C y mantenidos durante 1 min, volumen de inyección: 1-2 µl de una disolución de EtOAc). El espectro de RMN estuvo de acuerdo con un espectro de referencia.

#### Ejemplo 4 Preparación de 5-acetoxi-2-butiloximetil-1-3-oxatiolano

Un matraz redondo de cuatro bocas de 50 l equipado con un agitador mecánico superior, dos burbujeadores de N<sub>2</sub>, un tapón y un termopar/termopozo se cargó con THF anhidro (4,1 l, Aldrich). A éste se añadió lentamente, en porciones de 100 g, pellas de hidruro de litio y aluminio (334 g; 8,8 moles; lote Aldrich nº 04414KR). Esta suspensión se diluyó adicionalmente con una cantidad adicional de THF (4,1 l) y se dejó con agitación durante 15 horas. La temperatura después de la adición ascendió inicialmente a 37 °C y con el tiempo se enfrió a 22 °C. La mezcla gris resultante se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/MeOH. El tapón se sustituyó con un embudo de adición con compensación de presión de 5 l y se cargó con una mezcla de terc-butanol (2,0 kg; 2,6 l; 27,6 moles) y THF (600 ml). Esta mezcla se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 2,5 horas. La temperatura de reacción se aumentó a 15,9 °C durante la adición. Se retiró el baño de refrigeración y se sustituyó con un baño de agua caliente, calentando la temperatura de reacción a 33 °C. Esta temperatura se mantuvo durante 1,5 horas o hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se enfrió a -6 °C usando un baño de hielo/MeOH. Al embudo de adición se cargó una mezcla de 2-butiloximetil-1,3-oxatiolan-5-ona [1410,6 g; 6,9 moles y THF (350 ml)]. Esta mezcla se añadió lentamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La reacción se dejó con agitación durante 1,5 horas, momento en el que se inactivó una alícuota (cinco gotas de mezcla de reacción) con anhídrido acético/4-dimetilaminopiridina y se diluyó con acetato de etilo (aprox. 1 ml). El análisis de CG de la mezcla de alícuotas (columna de goma de metilsilicona HP-, gas portador de nitrógeno a 50 ml/min, detector de ionización de llama: 280 °C, 65 °C mantenidos durante 1 min, luego rampa a 12,5 °C/min a 250 °C y mantenidos durante 1 min; volumen de inyección: 1 µl de la mezcla de reacción extinguida) no mostró más lactona de partida (RT = 7,4 minutos). El baño de refrigeración se reposo con mezcla nueva de hielo/MeOH y la reacción se enfrió a -9,0 °C. A la mezcla de reacción verdosa resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (42 g; 0,35 moles) en una porción. Al embudo de adición se cargó anhídrido acético (7065,5 g; 6,5 l; 69,0 moles) en porciones. Éste se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 1,5 horas manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción verdosa resultante se dejó con agitación durante 13 horas, mientras que se calentaba gradualmente hasta 19 °C. El análisis de CG (columna de goma de metilsilicona HP-, gas portador de nitrógeno a 50 ml/min, detector de ionización de llama; 280 °C, 65 °C mantenidos durante 1 min, luego rampa a 12,5 °C/min a 250 °C y mantenidos durante 1 min. Volumen de inyección: 1 - 2 µl de la mezcla de reacción) mostró que la reacción estaba completa (formación de dos nuevos picos a RT= 8,4 y 8,6 minutos).

La mezcla de reacción naranja parduzca se diluyó con acetato de etilo (13 l). La mitad de la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (7,5 cm de espesor en un embudo de mesa de 18 pulgadas). La filtración avanzó extremadamente lentamente. Se añadió Celite (1,5 kg) a la segunda mitad de la mezcla de reacción. Ésta se dejó con agitación durante cuatro horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite usando el mismo protocolo que antes. La filtración avanzó suavemente. Los filtrados combinados se transfirieron a un matraz de fondo de goteo de 72 l equipado con un agitador mecánico superior. A éste se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 l). La mezcla bifásica resultante se agitó durante una hora, momento en el que las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico adicional (10 l), seguido de disolución acuosa saturada de cloruro sódico (20 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (3,0 kg) usando un agitador relámpago para agitar la suspensión. Se eliminó el sulfato de magnesio por filtración a vacío y el filtrado se evaporó a vacío (baño de agua a 35 °C) proporcionando un líquido rojo. Éste se concentró adicionalmente usando una bomba de alto vacío (23 mm de Hg; 40 °C) durante 1,5 horas que proporcionó el 5-acetoxi-butiloximetil-1,3-oxatiolano en bruto como un aceite rojo (1483,0 g; rendimiento del 87 %).

Se disolvió una porción de 10 g del 5-acetoxi-butiloximetil-1,3-oxatiolano en bruto en hexano (100 ml, 10 volúmenes) y se agitó vigorosamente hasta que quedó una pequeña porción de aceite rojo sobre el fondo del matraz. A esta mezcla con agitación se añadió gel de sílice (2 g) y esta mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite dando un filtrado amarillo pálido. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó 5-acetoxi-butiloximetil-1,3-oxatiolano como un aceite amarillo (7,7 g; recuperación del 77 %). Aunque se eliminaron las impurezas del nivel inicial por CCF, el análisis de CG no cambió.

**Ejemplo 5 Condensación de 5-acetoxi-butiloximetil-1,3-oxatiolano con 5-fluorocitosina usando yodotrimetilsilano como ácido de Lewis (ejemplo de referencia)**

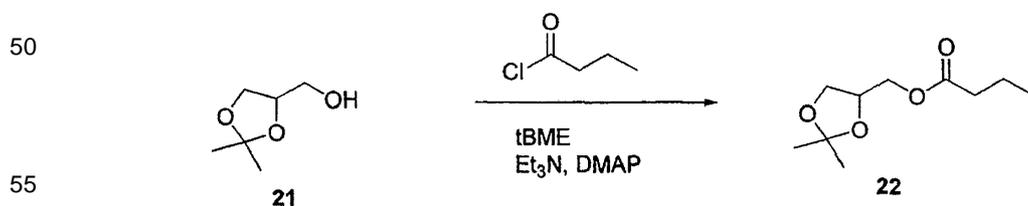
Se cargó un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, tapón y un condensador de reflujo enfriado con agua acoplado con un burbujeador de nitrógeno con 5-fluorocitosina (51,6 g, 0,40 moles), hexametildisilazano (665 ml, 3,10 moles) y sulfato de amonio (2,0 g). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h, tras lo cual se observó la formación de un sólido blanco sobre la pared interna del condensador. Se dejó enfriar la disolución amarilla resultante a temperatura ambiente, momento en el que se formó un sólido blanco en la disolución de reacción. El hexametildisilazano en exceso se eliminó a presión reducida mientras que se mantenía una atmósfera inerte. A este sólido blanco se añadió cloruro de metileno (890 ml), produciendo una disolución amarilla clara. El recipiente de reacción se equipó con un termopar/termopozo, una cabeza de Claisen acoplada con un embudo de adición con compensación de presión y un burbujeador de nitrógeno. La disolución de reacción se enfrió a -5 °C en un baño de hielo-metanol, momento en el que una disolución de acetato de oxatiolano (175,6 g (62 % pura por CG), 0,41 moles) en cloruro de metileno (300 ml) se transfirió en porciones al embudo de adición y posteriormente se añadió a la mezcla de reacción en un modo gota a gota durante 45 minutos. La temperatura de la disolución de reacción se mantuvo entre -5 °C y 0 °C. Tras la adición, el embudo de adición se aclaró con 100 ml de cloruro de metileno y éste se añadió a la mezcla de reacción. Se transfirió una disolución de yodotrimetilsilano (89,0 ml, 0,62 moles) en cloruro de metileno (150 ml) al embudo de adición y posteriormente se añadió a la mezcla de reacción durante 45 minutos, manteniéndose la temperatura interna de la mezcla entre -5 °C y 0 °C. Se observó cierta formación de humo blanco durante la adición inicial, pero ésta se disipó pronto hacia el fin de la adición. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente a la que se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y las fases resultantes se fraccionaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida dando 228 g de un semisólido amarillo-marrón. El análisis de HPLC mostró una mezcla 1:1 aproximada de anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Se recrystalizó una porción de este material en tolueno dando una clara separación de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ .

**Ejemplo 6 Eliminación de grupo protector de butirato**

Se disolvió una mezcla de 8,0 g (25 mmoles) del éster de butirato (SA.494.89.1) en 160 ml de metanol, se inició la agitación vigorosa y la disolución se sumergió en un baño de hielo/agua. Después de 10 min, esta disolución se trató con 6,4 g de resina de intercambio de anión fuertemente básico (OH-) bDOWEX SBR (Sigma cat nº 1-9880, p. 1803). Después de agitar durante 3 h, se retiró el baño y la agitación continuó hasta que el análisis de CCF reveló el consumo completo del material de partida. La mezcla se diluyó con 100 ml de metanol y se filtró. La resina se lavó con 100 ml de metanol y la disolución combinada se concentró dando un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituró con 20 ml de acetato de etilo frío y el sólido resultante se secó dando 5,0 g (81 %) de 9/152-15 como un sólido blanquecino.

Debe observarse que la resina debe lavarse exhaustivamente con metanol, y luego secarse antes de uso. Un buen sistema de CCF para esta reacción es 15 % de metanol/85 % de cloroformo.

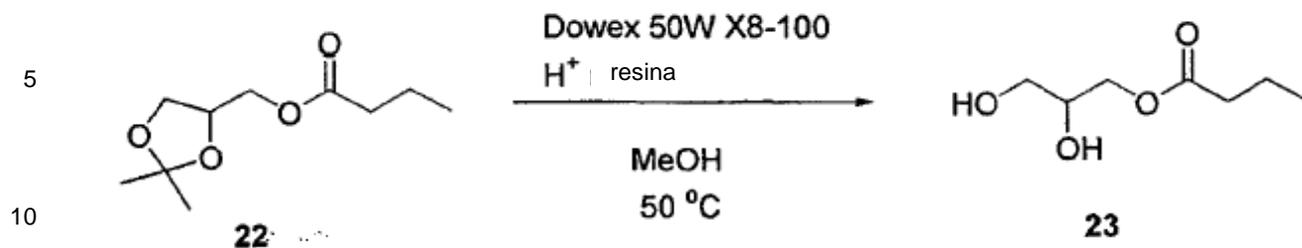
Alternativamente, puede eliminarse el éster de butirato tratando el éster con amina primaria o secundaria en un disolvente de alcohol. Las aminas preferidas son amoniaco y butilamina y el disolvente preferido es metanol.

**Ejemplo 7 Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (25) y butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (26) a partir de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol****Síntesis de butanoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (22)**

A una disolución bien agitada de solcetal (**21**, 62,6 ml, 500 mmoles), Et<sub>3</sub>N (83,6 ml, 600 mmoles) y DMAP (5 g, 40,9 mmoles) en terc-butil metil éter (11) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de n-butililo (52,4 ml, 500 mmoles) durante un periodo de 75 minutos. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 5 horas adicionales. La mezcla se diluyó con AcOEt (11), se lavó con agua (11), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando **22** (104,6 g, 500 mmoles, 100 %) como un aceite. El material se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

65

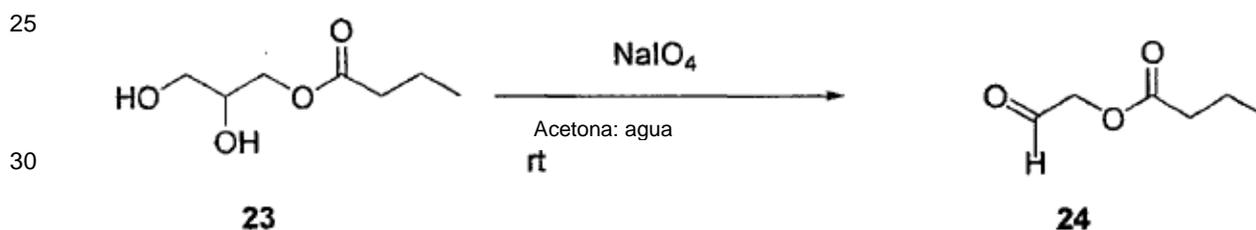
**Síntesis de 2,3-dihidroxi-propilo butanoato de (23)**



15 Se calentó una disolución de **22** (50,6 g, 250 mmoles), y resina Dowex 50W X8-100 H<sup>+</sup> (76,5 g) en MeOH (500 ml), a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la resina se lavó con MeOH (1 x 200 ml). Se combinaron las fracciones de metanol y se concentraron a vacío. El producto en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice usando acetato de etilo:hexanos (1:1) como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío proporcionando **23** (32,8 g, 200 mmoles, 81 %) como un aceite. El material se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20

#### Síntesis de butanoato de 2-oxoetilo (**24**)

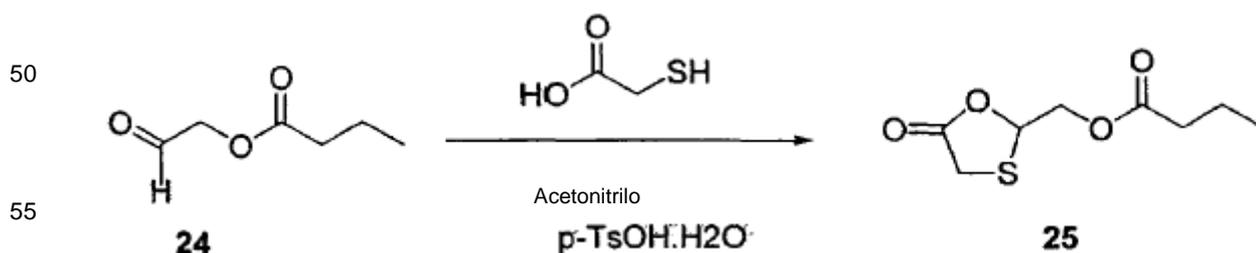


35 Se preparó una disolución de peryodato de sodio (89,4 g, 418 mmoles) en agua destilada (450 ml) calentando la mezcla a 45 °C durante aproximadamente 20 minutos. Esta disolución se añadió gota a gota durante un periodo de 60 minutos a una disolución del diol **23** (30,8 g, 190 mmoles) en acetona (225 ml). Una vez se completa la adición, la mezcla se agita 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La acetona se elimina usando un evaporador rotatorio (la temperatura del baño no debe superar 35 °C). La mezcla de reacción se diluye con agua (250 ml) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 250 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con agua (250 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan (no se dejó que la temperatura del baño superara 35 °C), proporcionando **24** (20,5 g, 157 mmoles, 83 %) como un aceite. El producto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

40

45

#### Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatolan-2-il)metilo (**25**)

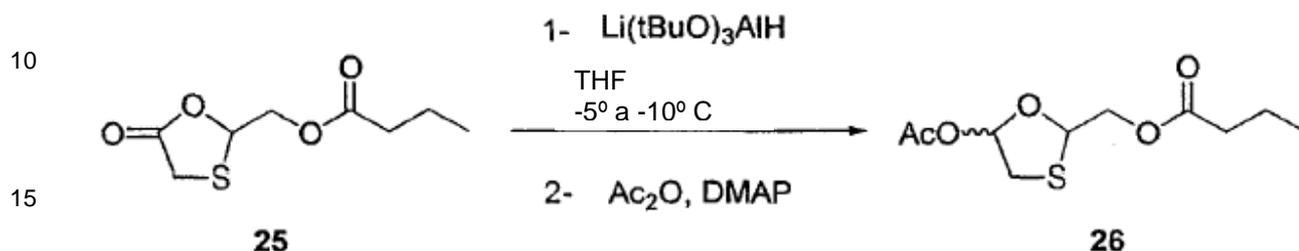


60 Se calentó a reflujo una disolución de **24** (3,90 g, 0,030 moles), ácido mercaptoacético (3,32 g, 0,036 moles) y p-TsOHH<sub>2</sub>O (0,28 g, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (600 ml) durante 3,5 horas. Durante el periodo de reflujo, se drenaron cuatro porciones de 25 ml cada una de una trampa de Dean-Stark (para eliminar el azeótropo de agua-acetonitrilo). El análisis de la disolución de reacción por CCF (6:1 1 hexano:AcOEt) reveló un nuevo componente y sin aldehído sin reaccionar (visualizado por tinciones con PMA y 2,4-DNP). La disolución de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> concentrado (50 ml) y AcOEt (75 ml); la porción acuosa se extrajo con AcOEt adicional (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El material en bruto

65

(6 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (125 gramos de gel de sílice con 20 % de acetato de etilo en hexano). Se obtuvo el compuesto **25** (3,27 g, 16 mmoles, 53 %) como un aceite: CCF (3:1 de hexano:AcOEt)—una mancha con  $R_f = 0,41$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )—compatible con la estructura; espectro de masas (FAB)— $m/z = 205,1$  ( $M+1$ ).

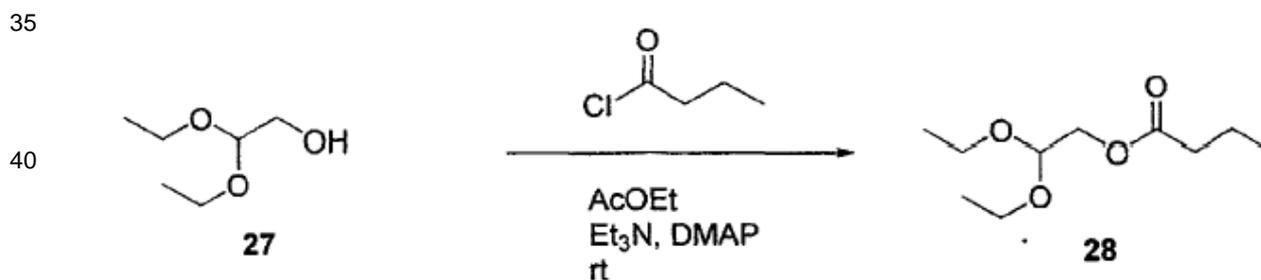
#### 5 Síntesis de butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**26**)



20 A una disolución de **25** (0,50 g, 2,5 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a -5 a -10 °C se añadió una disolución de hidruro de tri-*t*-butoxialuminio y litio 1,0 M en THF (2,7 ml) por bomba de jeringa durante 2 horas, mientras que la temperatura se mantuvo a -5 a -10 °C. Tras completarse de adición, la disolución se dejó reposar a 3 °C durante 18 horas, y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron DMAP (1,7 mmoles, 0,20 g) y anhídrido acético (25,0 mmoles, 2,4 ml) y la disolución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se añadió  $\text{NaHCO}_3$  concentrado (25 ml). Después de agitar durante 1 hora, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de AcOEt. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron proporcionando producto en bruto (0,77 g). Después de la cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice con 20 % de acetato de etilo en hexano), el compuesto **26** (0,50 g, 2,0 mmoles, 80 %) se aisló como un aceite: CCF (25 % acetato de etilo:hexano)—una mancha con  $R_f = 0,51$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )—compatible con la estructura.

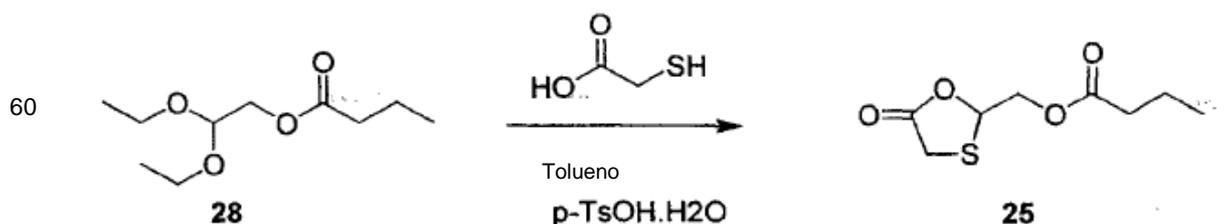
#### 30 Ejemplo 8 Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**25**) a partir de (2,2-dietoxi etanol) (**27**)

##### Síntesis de butanoato de 2,2-dietoxietilo (**28**)



50 A una disolución bien agitada de **27** (Lancaster 6282, 13,4 g, 100 mmoles), DMAP (61 mg, 0,5 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (16 ml, 11,64 g, 115 mmoles) en EtOAc (50 ml) a 0 °C se añadió lentamente cloruro de *n*-butirilo (10,90 ml, 11,19 g, 105 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con más EtOAc (50 ml), y se lavó sucesivamente con:  $\text{NaHCO}_3$  concentrado (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **28** (21,5 g, 100 mmoles, 100 %) como un líquido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

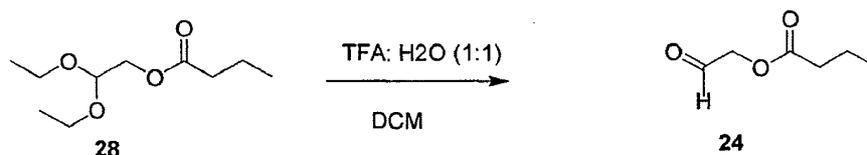
##### 55 Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**25**)



Una disolución bien agitada de **28** (6,13 g, 30 mmoles), ácido mercaptoacético (4,14 g, 3,13 ml, 45 mmoles) y p-TsOH-H<sub>2</sub>O (60 mg, 0,31 mmoles) en tolueno seco se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó ocasionalmente con una trampa de Dean-Stark, y se añadió tolueno seco nuevo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 ml) y se lavó sucesivamente con: NaHCO<sub>3</sub> concentrado (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **25** (5,2 g, 25,5 mmoles, 85 %) como un líquido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

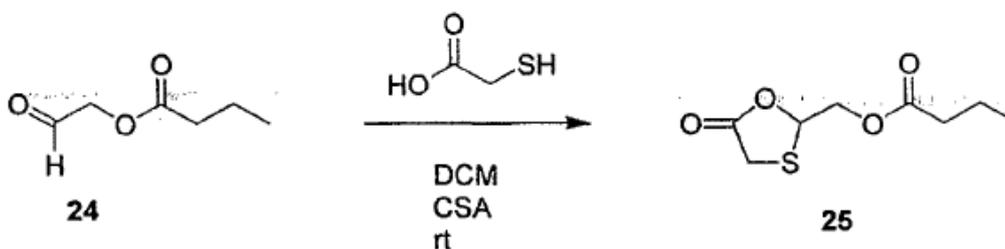
**Ejemplo 9 Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (25) y butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (26) a partir de (2,2-dietoxi etanol) (27) mediante butanoato de 2,2-dietoxietilo (28) y butanoato de 2-oxoetilo (24)**

**Síntesis de butanoato de 2-oxoetilo (24)**



Se trató una disolución bien agitada de **28** (8,16 g, 40 mmoles) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente con TFA (44,4 g, 30 ml, 390 mmoles) y agua (7,2 g, 7,2 ml, 400 mmoles). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la disolución se evaporó a 35 °C. A continuación se co-evaporó con hexano varias veces para eliminar las trazas de TFA. El compuesto **24** (5,2 g, 40 mmoles, 100 %) se obtuvo como un líquido incoloro, y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

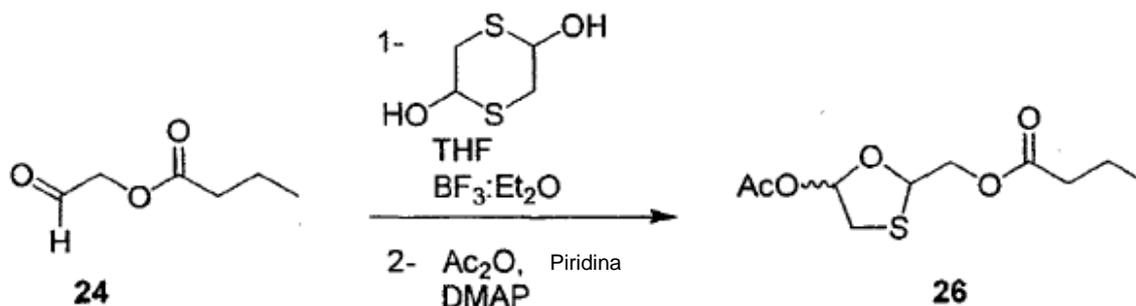
**Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (25)**



A una suspensión bien agitada de **24** (1,3 g, 10 mmoles) y CSA (116 mg, 0,50 mmoles) en DCM seco (10 ml) se añadió lentamente una disolución de ácido mercaptoacético (2,76 g, 2,08 ml, 30 mmoles) en DCM seco (5 ml). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación.

La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó sucesivamente con: NaHCO<sub>3</sub> concentrado (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **25** (0,9 g, 4,4 mmoles, 44 %) como un jarabe incoloro.

**Síntesis de butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (26)**

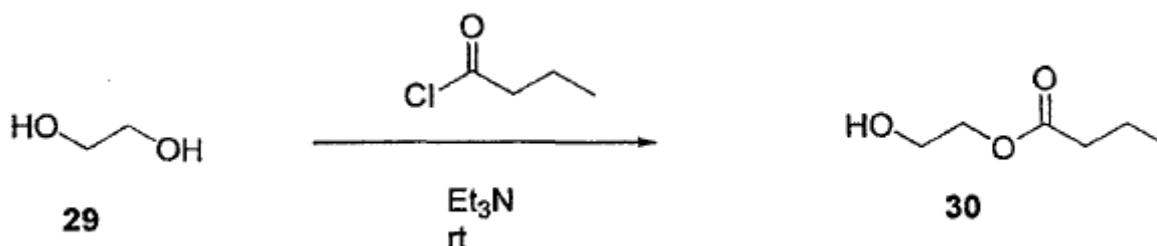


A una disolución bien agitada de **24** (2,6 g, 20 mmoles) y 1,4-ditiano-2,5-diol (1,68 g, 11 mmoles) en THF seco (10

ml) se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (312 mg, 278  $\mu\text{l}$ , 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y a la disolución restante se añadió: piridina seca (2,3 g, 2,4 ml, 29 mmoles), DMAP (18 mg, 0,15 mmoles) y luego  $\text{Ac}_2\text{O}$  (30 g, 2,77 ml, 29 mmoles). La disolución se agitó 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 8 % de HCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con: 8 % de HCl, salmuera,  $\text{NaHCO}_3$  concentrado y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **26** (3,5 g, 14 mmoles, 70 %, 60 % puro) como un jarabe amarillento.

#### Ejemplo 10 Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**25**) y butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**26**) a partir de 1,2-dietanol (**29**)

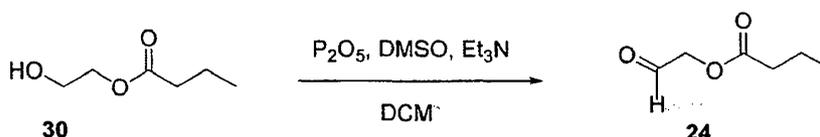
##### Síntesis de butanoato de 2-hidroxietilo (**30**)



A una disolución bien agitada de **29** (834 g, 750 ml, 13,5 moles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (116 g, 160 ml, 1,15 moles) a 0 °C se añadió lentamente cloruro de n-butirilo (122 g, 120 ml, 1,15 moles). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas.

La disolución se diluyó con salmuera (1,5 l) y se agitó durante una hora adicional. A continuación se extrajo con heptano (3 x 700 ml) para eliminar el diéster. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua para eliminar el etilenglicol restante (**29**), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto **30** (39,7 g, 0,3 moles, 26 %).

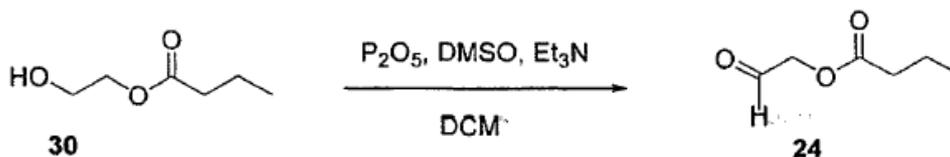
##### Síntesis de butanoato de 2-oxoetilo (**24**)



A una suspensión mecánicamente agitada de  $\text{P}_2\text{O}_5$  (42,53 g, 150 mmoles) en DCM seco (100 ml) a 0 °C se añadió lentamente **30** (11,0 g, 83 mmoles), seguido de DMSO (13 g, 11,8 ml, 166 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 1,5 h. A continuación se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadió lentamente  $\text{Et}_3\text{N}$  (42 g, 58 ml, 416 mmoles).

A continuación, la reacción se dejó con agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo HCl 1,0 M (60 ml) a 0 °C, y se dejó con agitación durante 30 minutos a 0 °C. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (2 x 250 ml), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **24** (6,60 g, 51 mmoles, 61 %) como un líquido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

##### Síntesis de butanoato de (5-oxo-1,3-oxatiolan-2-il)metilo (**25**)

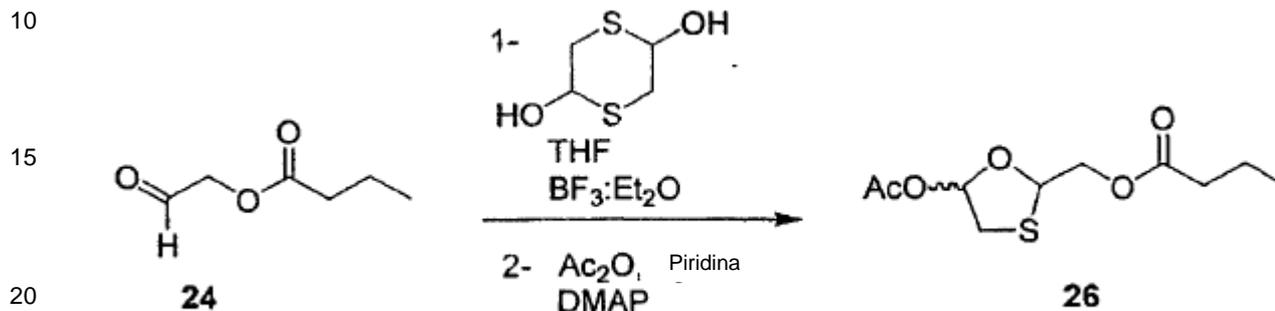


A una suspensión bien agitada de **24** (1,3 g, 10 mmoles) y CSA (116 mg, 0,50 mmoles) en DCM seco (10 ml) se añadió lentamente una disolución de ácido mercaptoacético (2,76 g, 2,08 ml, 30 mmoles) en DCM seco (5 ml). La

reacción se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas con agitación.

La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó sucesivamente con: NaHCO<sub>3</sub> concentrado (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **25** (1,4 g, 6,8 mmoles, 68 %) como un jarabe amarillo.

### Síntesis de butanoato de (5-acetiloxi-1,3-oxatolano-2-il)metilo (**26**)



25

30

A una disolución bien agitada de **24** (2,6 g, 20 mmoles) y 1,4-ditiano-2,5-diol (1,68 g, 11 mmoles) en THF seco (10 ml) se añadió BF<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O (312 mg, 278 µl, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y a la disolución restante se añadió: piridina seca (2,3 g, 2,4 ml, 29 mmoles), DMAP (18 mg, 0,15 mmoles) y luego Ac<sub>2</sub>O (30 g, 2,77 ml, 29 mmoles). La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 8 % de HCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con: 8 % de HCl, salmuera, NaHCO<sub>3</sub> concentrado y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó proporcionando **26** (4,75 g, 19 mmoles, 95 %, 95 % puro) como un jarabe amarillento.

### III. Acoplamiento de 1,3-oxatolano con base protegida

#### Ejemplo 11 Acoplamiento de 1,3-oxatolano con base protegida con TiCl<sub>3</sub>(OiPr)

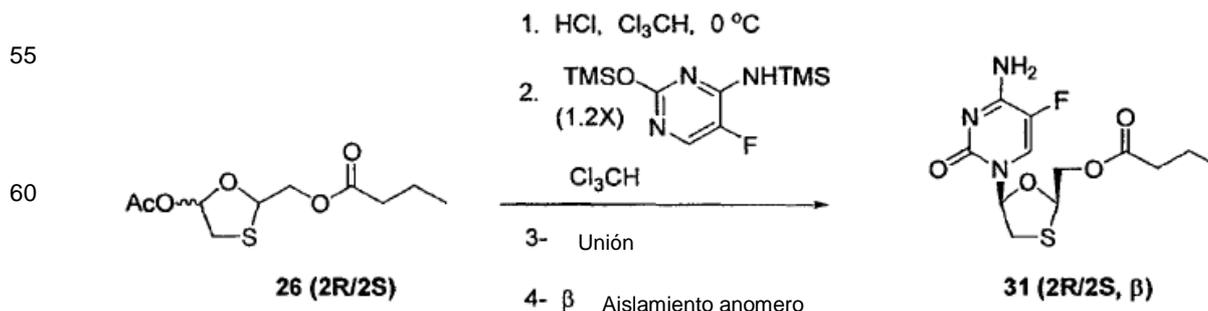
35

40

45

Se disolvió el acetato protegido (150 mg, 0,604 mmoles, 1 eq) en 1,5 ml de diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón. En un recipiente bajo argón diferente, citosina bis-sililada (154 mg, 0,604 mmoles, 1 eq) disuelta en 1,5 ml de diclorometano anhidro se mezcló con 1 equivalente de TiCl<sub>3</sub>(OiPr) recientemente preparado (a partir de 0,75 eq de TiCl<sub>4</sub> como disolución 1 M en diclorometano y 0,25 eq de Ti(OiPr)<sub>4</sub> puro, ambos disponibles de Aldrich). La disolución de complejo de la base y TiCl<sub>3</sub>(OiPr) se añadió gota a gota al acetato y la disolución transparente ligeramente amarilla resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 min, después de lo cual se añadieron lentamente 0,6 ml de TiCl<sub>4</sub> (disolución 1 M en diclorometano de Aldrich). La disolución roja resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, seguido de la adición de 1 ml de hidróxido de amonio. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró a través de gel de sílice, usando 4:1 de hexano:acetato de etilo y 9:1 de acetato de etilo:etanol como eluyentes, proporcionando una espuma blanca que después del análisis de resonancia magnética nuclear se correspondió principalmente con el análogo de nucleósido protegido, 3TC. En una realización alternativa, otros ácidos de Lewis tales como triflato de trimetilsililo y yodotrimetilsilano o una mezcla de ambos podrían usarse en la etapa de acoplamiento.

#### Ejemplo 12 Síntesis de butanoato de [5-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1,3-oxatolano-2-il]metilo (2R/2S,β) [**31**(2R/2S,β)]



Cloración del acetato racémico: Se burbujeó gas HCl en una disolución de 26 (**2R/2S**) (49,6 g, 0,2 moles) en  $\text{Cl}_3\text{CH}$  (0,5 l) a 0 °C, durante un periodo de 75 minutos. La disolución amarilla oscura homogénea se dejó con agitación durante 30 minutos, tras lo cual se añadió tolueno (100 ml), y esta disolución se concentró a sequedad a presión reducida a 48 °C. Esta caza de tolueno se repitió dos veces. El aceite en bruto resultante se diluyó con  $\text{Cl}_3\text{CH}$  (100 ml) y esta disolución se usó para el acoplamiento (véase más adelante).

Sililación de 5-fluorocitosina: Una suspensión de 5-fluorocitosina (30,96 g, 0,24 moles), sulfato de amonio (1 g) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (100 ml, 0,48 moles) en  $\text{Cl}_3\text{CH}$  (0,5 l) se sometió a reflujo durante 4 horas, tras lo cual se obtuvo una disolución homogénea. Esta disolución se enfrió a temperatura ambiente.

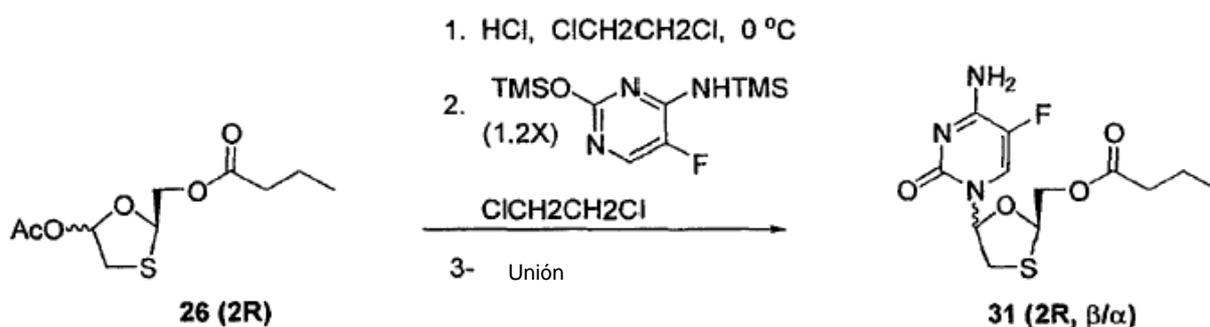
Acoplamiento de 5-fluorocitosina sililada con cloruro racémico: A la disolución de la 5-fluorocitosina sililada se añadió una disolución del cloruro racémico. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con EtOAc (300 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  concentrado (300 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez con DCM (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y evaporaron a sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el material deseado **31 (2R/2S)** (48,8 g, 77 %) como una mezcla 3,5 : 1 de anómeros  $\beta$  :  $\alpha$  (ABC).

Aislamiento del anómero  $\beta$ : Se añadió la mezcla de anómeros 3,5 : 1 (48,8 g) a EtOAc (290 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 10 minutos, tras lo cual se obtuvo una disolución homogénea. Se retiró el baño de aceite y la disolución se sembró con el anómero  $\beta$  (10 mg). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales blancos resultantes se recogieron por filtración proporcionando el compuesto **31 (2R/2S)** (25,4 g, 52 % de recuperación de la recristalización) como una mezcla 97 : 3 de anómeros  $\beta$  :  $\alpha$  (ABC) por HPLC.

Oxoacetatos distintos de butirato, tales como benzoato, p-metoxibenzoato y p-(t-butil)-benzoato, se acoplaron con 5-fluorocitosina sililada por el mismo procedimiento que antes dando los productos correspondientes como mezclas 2,2 : 1, 2,2 : 1 y 2 : 1 de anómeros  $\beta$  :  $\alpha$  (ABC), respectivamente.

Puede usarse cualquier disolvente orgánico apropiado, que incluye tolueno, cloroformo, ácido acético, THF, éteres, benceno y otros disolventes comunes, en la reacción de cloración. No se observó efecto obvio de los disolventes sobre la cloración o estereoselectividad de los productos finales. Sin embargo, la estereoselectividad de la reacción de acoplamiento de oxoacetatos con 5-fluorocitosina sililada se afectó enormemente por los disolventes. La relación de anómeros  $\beta$  :  $\alpha$  (ABC) fue 3,0-5,0 : 1 cuando la reacción de acoplamiento anterior se llevó a cabo en cloroformo, mientras que 2,8 : 1 en tolueno.

**Ejemplo 13 Síntesis de butirato de [5-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1,3-oxatiolan-2-il]metilo (2R,  $\beta/a$ ) [31 (2R,  $\beta/a$ )] (ejemplo de referencia)**



55

60

1- Cloración de acetato quiral: A una disolución que contiene acetato quiral 26 (2,7 g, 8,0 mmoles) [74 % de ABC por CG] en 1,2-dicloroetano (40 ml) a 0 °C se añadió una disolución de HCl (16 mmoles) en 1,2-dicloroetano (26 ml). Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió más HCl (8 mmoles) en 1,2-dicloroetano (13 ml). Esta disolución se agitó durante 1 hora, y se trató adicionalmente con HCl (16 mmoles) en 1,2-dicloroetano (26 ml) y se agitó durante 1 hora. Tras el consumo del acetato, la disolución se desgasificó vigorosamente con nitrógeno durante 0,25 horas y se guardó bajo nitrógeno a 0 °C hasta que se necesitó.

65

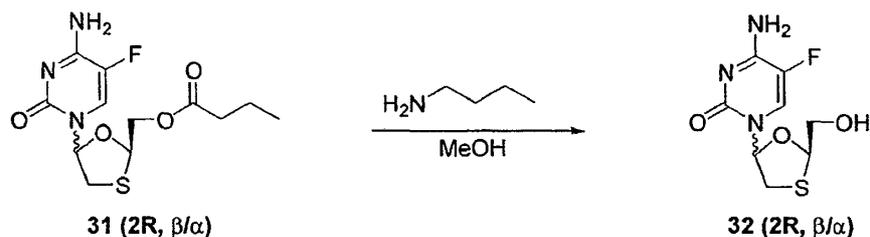
2- Sililación de 5-fluorocitosina: Una suspensión compuesta de 5-fluorocitosina (1,55 g, 12,0 mmoles), sulfato de amonio (155 mg) y 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (7,6 ml, 36 mmoles) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas (después de aproximadamente 1 hora, la mezcla se había convertido en una disolución homogénea amarilla pálida). Tras completarse, la disolución se enfrió a 0 °C y se guardó bajo nitrógeno hasta que se necesitó

3- Acoplamiento de 5-fluorocitosina sililada con cloruro quiral: La disolución de cloruro generada

anteriormente se añadió cuidadosamente, bajo nitrógeno, a la base siliada. La mezcla turbia resultante se calentó a reflujo y se mantuvo durante 2 horas. La disolución amarilla pálida homogénea se enfrió a  $ta$  y se extinguió con  $\frac{1}{2}$  volumen de  $\text{NaHCO}_3$  concentrado. Después del fraccionamiento, la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida dando 2,5 gramos de un aceite marrón viscoso. Este aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 5 % de  $\text{EtOH}:\text{DCM}$  dando **31 (2R)** (1,9 g, 76 %) como una mezcla 60 : 40 de anómeros  $\beta : \alpha$ . Los intentos por separar los anómeros mediante cristalización fraccionada fueron insatisfactorios.

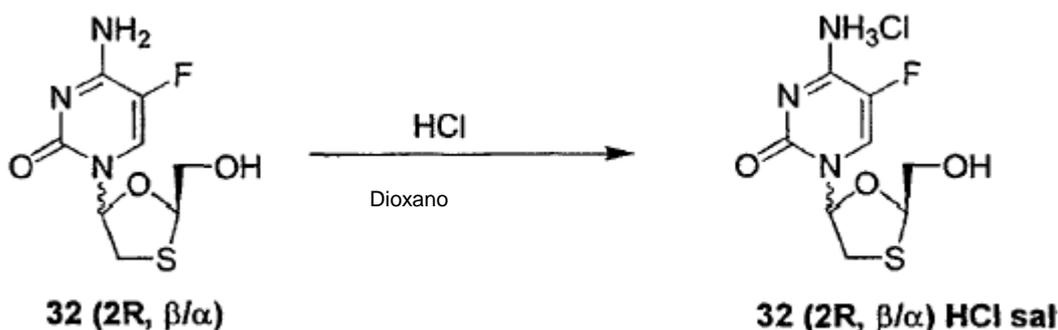
#### Ejemplo 14

#### Síntesis de 4-amino-5-fluoro-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-2(1H)-pirimidinona (2R, $\beta/\alpha$ ) [**32 (2R, $\beta/\alpha$ )**]



Se agitó una disolución de **31 (2R,  $\beta/\alpha$ )** (29,61 g, 93,3 mmoles) y n-butilamina (30 ml, 304 mmoles) en MeOH (400 ml) 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío. Se añadió EtOAc (3 x 400 ml) y se eliminó a vacío. A continuación se añadió MeOH (250 ml) y se eliminó a vacío. El producto en bruto se trituró con DCM (250 ml), se filtró y se lavó con más DCM (2 x 100 ml). El producto, un sólido de color tostado, se secó en una estufa de vacío a  $45^\circ\text{C}$  durante 1 hora proporcionando **32 (2R)** (18 g, 72 mmoles, 77 %) como una mezcla 60 : 40 de anómeros  $\beta : \alpha$ . El material se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Los intentos por separar los anómeros mediante cristalización fraccionada fueron insatisfactorios.

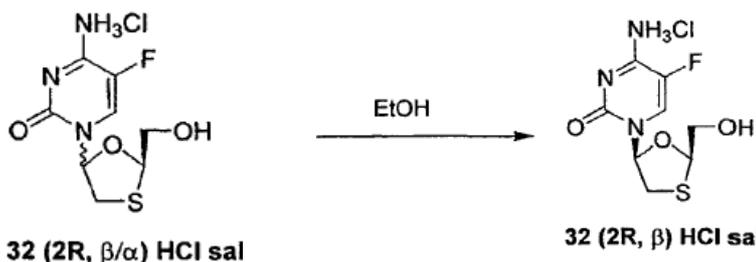
#### Formación de la sal de HCl $\alpha:\beta$ (-)-FTC [sal de HCl de **32 (2R, $\beta/a$ )**]



Se disolvió una mezcla de (-)-FTC [**32 (2R,  $\beta/a$ )**] (60 : 40 de una mezcla de anómeros  $\beta : \alpha$ , 3,0 g) en metanol (30 ml), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con una disolución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (3,3 ml [1,1x]). La disolución se agitó durante 20 minutos, y posteriormente se concentró a sequedad proporcionando un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 15

#### Recristalización de la sal de HCl $\alpha:\beta$ (-)-FTC [sal de HCl de **32 (2R, $\beta/a$ )**]





**Reivindicaciones**

- 5 1. Un proceso para preparar un nucleósido de 1,3-oxatiolano que comprende hacer reaccionar un 5-O-protegido-2-hidroximetil protegido-1,3-oxatiolano con una base de purina o de pirimidina sililada protegida en presencia de (Cl)<sub>3</sub>Ti(isopropóxido).
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el 5-O-protegido-2-hidroximetil protegido-1,3-oxatiolano es un derivado de 5-acetiloxi.
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es una purina.
4. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es una pirimidina.
- 15 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es citosina sililada.
- 20 6. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es 6-alkilpurina, N<sup>6</sup>-alkilpurina, N<sup>6</sup>-acilpurina, N<sup>6</sup>-bencilpurina, 6-halopurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-hidroxialquilpurina, 6-tioalquilpurina, N<sup>4</sup>-alkil-pirimidina, N<sup>4</sup>-acilpirimidina, 4-halopirimidina, N<sup>4</sup>-pirimidina acetilénica, 4-amino-pirimidina, N<sup>4</sup>-acilpirimidina, 4-hidroxialquilpirimidina, 4-tioalquilpirimidina, timina, citosina, 6-azapirimidina, 6-azacitosina, 2-mercaptopirimidina, 4-mercaptopirimidina, uracilo, C<sup>5</sup>-alkilpirimidina, C<sup>5</sup>-bencilpirimidina, C<sup>5</sup>-halopirimidina, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-acilpirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquilpurina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-aminopirimidina, N<sup>2</sup>-alkilpurina, N<sup>2</sup>-alkil-6-tiopurina, 5-azacitosina, 5-azauracilo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, 5-fluorocitosina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina o 2,6-dicloropurina.
- 25 7. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es citosina, 5-fluorocitosina, uracilo, timina, adenina, guanina, xantina, 2,6-diaminopurina, 6-aminopurina, 6-cloropurina o 2,6-dicloropurina.
- 30 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es 5-fluorocitosina.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



FIG. 2

