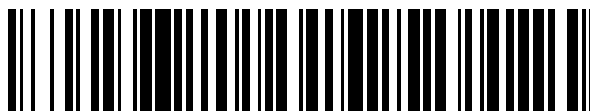


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 154**

51 Int. Cl.:

C07D 411/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008** **E 08800068 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2190839**

54 Título: **Un procedimiento para la resolución quirral de 1,3-oxatiolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4**

30 Prioridad:

28.09.2007 AU 2007905335
19.10.2007 US 981252 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2015

73 Titular/es:

AVEXA LIMITED (100.0%)
576 SWAN STREET
RICHMOND, VIC 3121, AU

72 Inventor/es:

EPA, WIDANAGAMAGE RUWANSIRI;
MARCUCCIO, SEBASTIAN MARIO y
DEADMAN, JOHN JOSEPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 542 154 T3

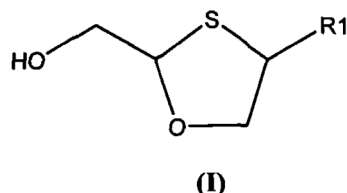
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Un procedimiento para la resolución quiral de 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4

CAMPO DEL INVENTO

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la resolución quiral de 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4, y a derivados de los mismos de la fórmula general (I):



El presente invento se refiere también a nuevos derivados de 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4.

ANTECEDENTES

Se ha encontrado que ciertas clases de compuestos conocidos como 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4, en particular unos derivados de compuestos análogos a pirimidina nucleósidos, tienen una potente actividad antivírica. En particular, se ha encontrado que estos compuestos actúan como potentes agentes inhibidores de la replicación del VIH-1 en linfocitos T durante un prolongado período de tiempo con menos efectos colaterales citotóxicos que los compuestos conocidos en la especialidad (véase por ejemplo la referencia de Belleau y colaboradores (1993) *Bioorg.Med.Chem.Lett.* Vol. 3, nº 8, 1723-1728). Se ha encontrado también que estos compuestos son activos contra unas cepas del VIH que son resistentes contra 3TC (véanse, por ejemplo, las referencias de Taylor y colaboradores (2000) *Antiviral Chem.Chemother.* Vol.11, nº 4, 291-301; y Stoddart y colaboradores (2000) *Antimicrob. Agenst Chemother.* Vol. 44, nº 3, 783-786). Estos compuestos son también útiles en la profilaxia y el tratamiento de unas infecciones que son causadas por el virus de la hepatitis B. Estos compuestos se pueden producir de acuerdo con los métodos que se describen en los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 92/08717, WO 95/29176, WO 02/102796 y WO 2006/096954.

Los compuestos de la familia de los 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4 contienen dos centros quirales. Los compuestos que contienen dos centros quirales pueden existir en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros en donde la configuración en los dos centros quirales es (R,R) o (R,S) o (S,R) o (S,S). Las formas (R,R) y (S,S) son conocidas como unos enantiómeros cis puesto que ellas son imágenes especulares no superponibles una sobre otra y las formas (R,S) y (S,R) son conocidas como los enantiómeros trans por la misma razón. Típicamente, para un uso terapéutico en seres humanos se requiere usualmente aislar el compuesto solamente en una de las formas estereoisómeras, también conocida como una forma pura quiralmente. Puede ocurrir que la síntesis de un único estereoisómero se pueda conseguir a partir de un material de partida con un único centro quiral en una forma pura enantioméricamente o como un compuesto intermedio apropiado.

Pro ejemplo, el cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano se puede producir por los métodos que han sido descritos por Mansour y colaboradores, "Anti-Human 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" [Actividades anti-virus de la inmunodeficiencia humana y anti-virus de la hepatitis B y toxicidades in vitro de los enantiómeros de la 2'-desoxi-3'-oxa-4'-tiacitidina y sus compuestos análogos fluorados en posición 5], *J. Med. Chem.*, (1995), Vol. 38, nº 1, 1-4, así como los métodos que se divulgan en la patente de los EE.UU. US nº 6.228.860, Nucleosides and Nucleotides [Nucleósidos y nucleótidos], (1995) 14(3-5) 627-735 y en la referencia de Caputo y colaboradores en *Eur.j.Org.Chem.* (1999) Vol. 6, 1455-1458.

Sin embargo, los métodos de síntesis no siempre forman los nuevos centros quirales de una manera estereoespecífica sino que en vez de ello proporcionan una relación conocida como el exceso enantiomérico (ee):

$$ee = \frac{[(\% \text{ del isómero deseado}) - (\% \text{ del isómero opuesto})]}{\text{suma (de los isómeros deseado + opuesto)}}$$

Cuando unos compuestos se desean en una forma única, por ejemplo si solamente están presentes los dos enantiómeros (R, R) y (S, S) cis, se puede obtener una única forma que es o bien la forma (R, R) o la (S, S), por

resolución de la mezcla de los dos enantiómeros cis mediante una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) quiral. Una recopilación de esta tecnología se puede encontrar en la referencia de "Enantiomers, Racemates and Resolutions" [Enantiómeros, racematos y resoluciones] de J. Jacques, A. Collet & S.H. Wilen (John Wiley & Sons, 1981).

- 5 Alternativamente, ciertos compuestos o cualquier compuesto intermedio conveniente se pueden resolver mediante un catabolismo enantioselectivo mediado enzimáticamente con una enzima apropiada tal como la citidina desaminasa o mediante una degradación enzimática selectiva de un apropiado derivado (véase por ejemplo la referencia de Storer y colaboradores, "The resolution and Absolute Stereochemistry of the Enantiomers of cis 1[2(Hydroxomethyl)-1,3-Oxathiolan-5-Yl]Cytosine (BCH-189): Equipotent Anti-HIV Agents", [La resolución y la estereoquímica absoluta de los enantiómeros de la cis 1[2-(hidroxometi)-1,3-oxatiolano-il]citosisina (BCH-189) agentes anti-VIH equipotentes] *Nucleosides & Nucleotides*, (1993) 12(2), 225-236).

La reacción de una mezcla racémica de un compuesto con un ácido o una base resolvente ópticamente activo/a se puede usar también para la resolución enantiomérica del compuesto. Por ejemplo, el documento WO 2006/096954 divulga un método para la preparación de cis 1,3-oxatiolanos ópticamente activos. El método implica: (a) hacer reaccionar un compuesto de 1,3-oxatiolano en la configuración cis con un ácido quiral para producir dos sales diastereoisómeras; (b) recuperar una de las dos sales diastereoisómeras; y (c) desalinizarlo para eliminar el ácido quiral. Los ácidos quirales preferidos incluyen el (+)-L-ácido tartárico, el (1R)-(-)-10-ácido canfosulfónico, el (-)-ácido 2,3-dibenzoil-tartárico o el (-)-L-ácido málico. El método describe también la adición de un ácido aquiral conjuntamente con el ácido quiral para producir las dos sales diastereoisómeras. Sin embargo, una desventaja que se presenta con el método del documento WO 2006/096954, es la etapa de formación de sales. Esta etapa requiere el uso de unos reactivos ácidos quirales y en algunos casos también ácidos aquirales. La etapa de formación de sales requiere también la introducción de una adicional etapa de desalinización para obtener el deseado producto cis ópticamente activo.

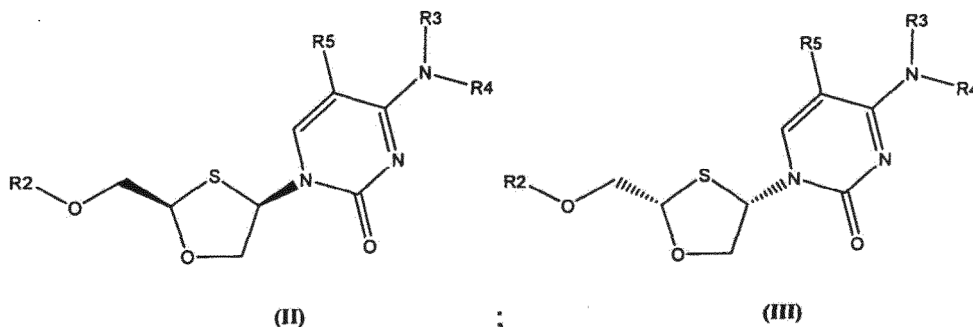
El uso de unos reactivos adicionales tales como unos ácidos quirales, y de unas etapas suplementarias en un procedimiento, tal como la etapa de desalinización que se requiere en el método del documento WO 2006/096954, resulta indeseable en un sistema comercial, puesto que ellos y ellas se suman a los costos de producción, así como también aumentan el período de tiempo de producción del producto deseado. Por lo demás, con cada etapa adicional en un procedimiento, existe el potencial de una recuperación ineficaz del producto definitivo final, debida a las pérdidas que se producen con cada etapa del procedimiento.

Los autores del presente invento han encontrado que mediante la elección correcta de unos grupos R2, R3 y R4, se puede obtener un compuesto ópticamente activo de la fórmula general (II) o (III) mediante una recrystalización selectiva. Los autores del presente invento han encontrado también que el disolvente de recrystalización elegible se selecciona sobre la base de unos grupos R2, R3 y R4. El presente invento evita las etapas de salinización y desalinización que se requieren en los métodos anteriores y proporciona un procedimiento más simple y más eficaz para producir unos cis-1,3-oxatiolanos ópticamente activos. En un aspecto particularmente preferido, el invento proporciona una vía para separar un diastereoisómero indeseado, tal como el diastereoisómero trans, y aumentar la pureza óptica del isómero cis mediante una recrystalización. El presente invento proporciona también nuevos derivados de 1,3-oxatiolanos que están sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4.

SUMARIO DEL INVENTO

De acuerdo con un primer aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II), que comprende las etapas de:

- (a) formación de un 1,3-oxatiolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R₆;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

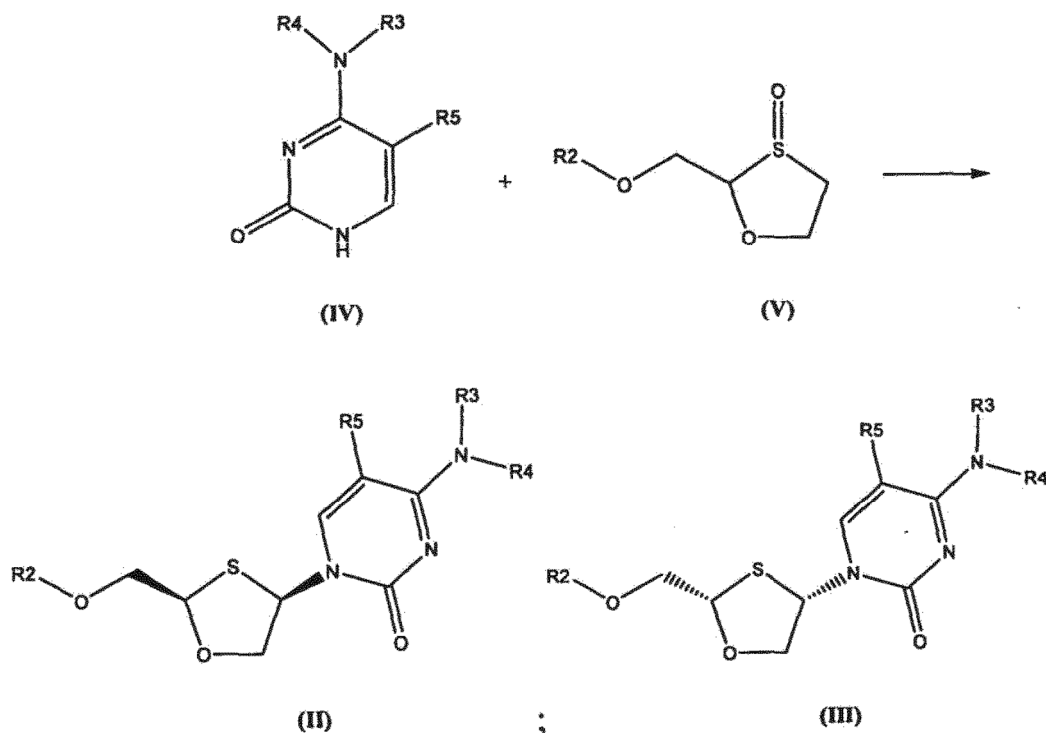
R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

- 10 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

De acuerdo con un segundo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

- 15 (a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R₆;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

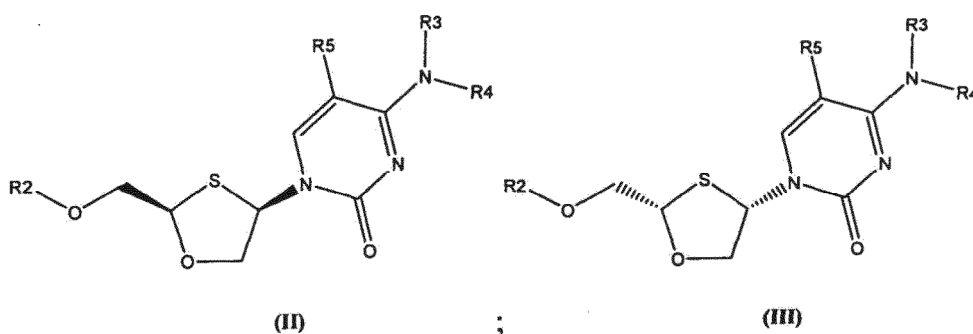
en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

- 5 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida R6 es fenilo.

De acuerdo con un tercer aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- 10 (a) formación de un 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

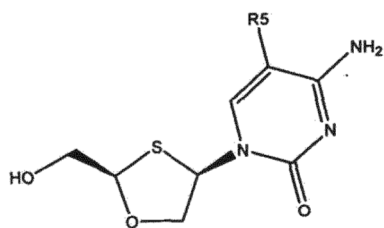
- 15 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

- 20 R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

- (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.
- 25 (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):

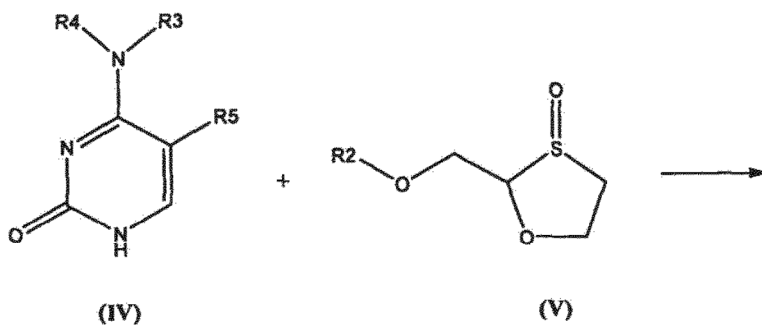


(VI)

En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

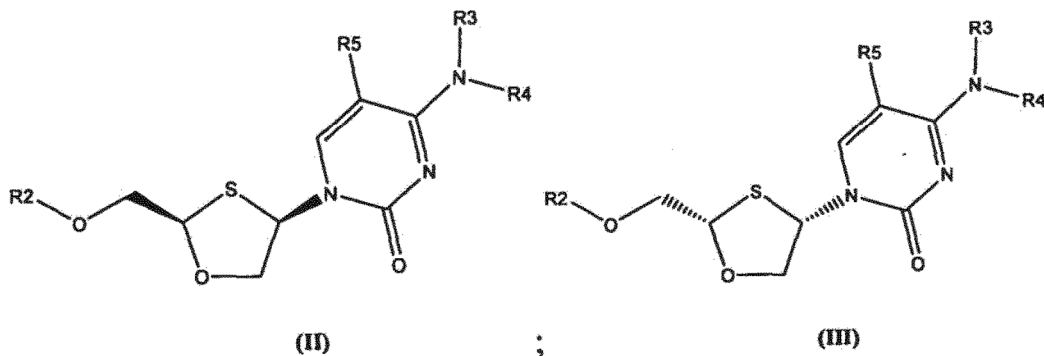
De acuerdo con un cuarto aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- 5 (a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



(IV)

(V)



(II)

(III)

en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

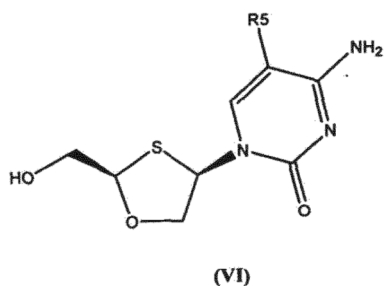
R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

- 15 R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

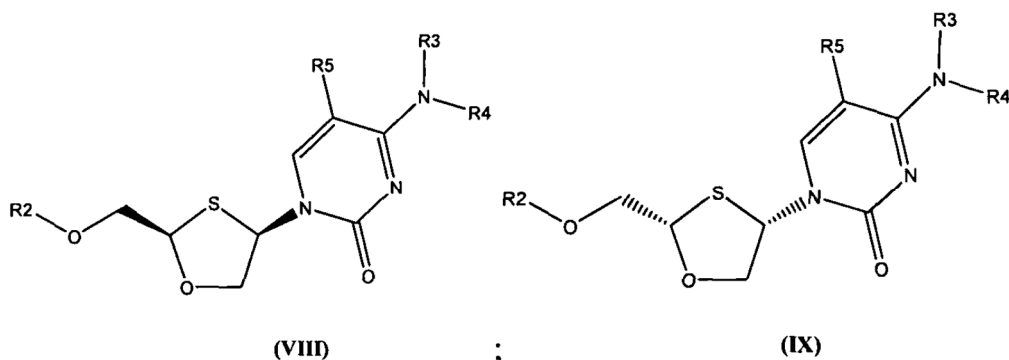
en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee;

- (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆;
- 5 (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

En un quinto aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX)



10

en donde

15

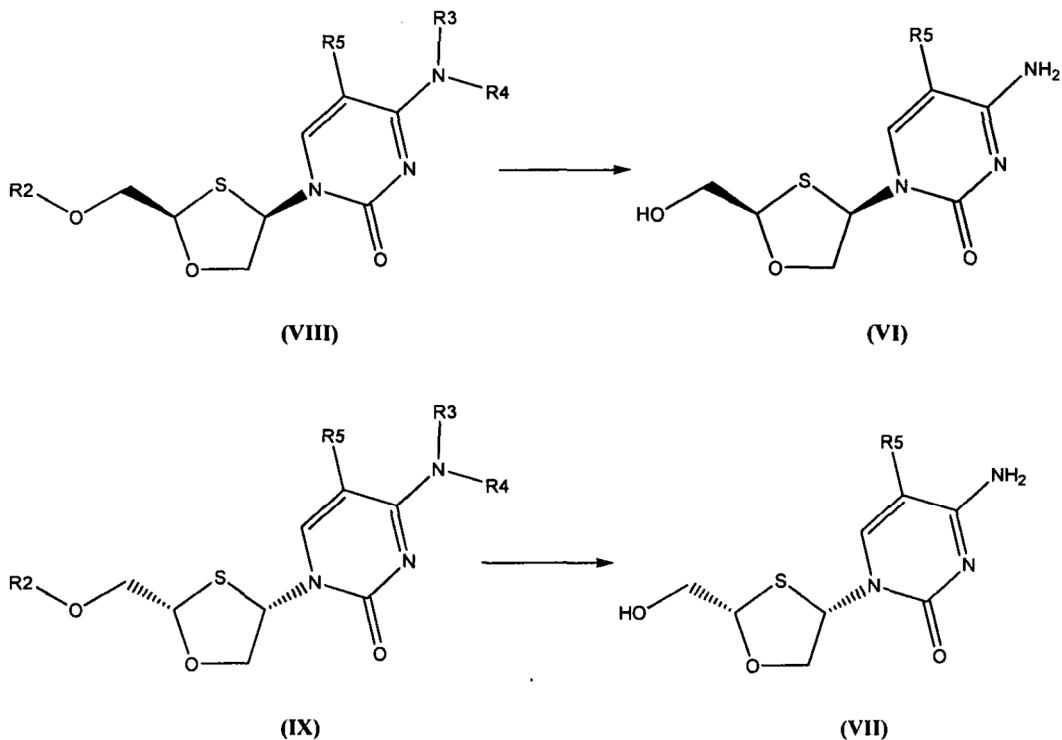
R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector siliilo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R7, R8 y R9 se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y de que cuando R4 es H, R3 no ha de ser H; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

En un sexto aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) a partir de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX), respectivamente, que comprende la etapa de:

- 5 (a) una desprotección de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX) para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) respectivamente:



en donde

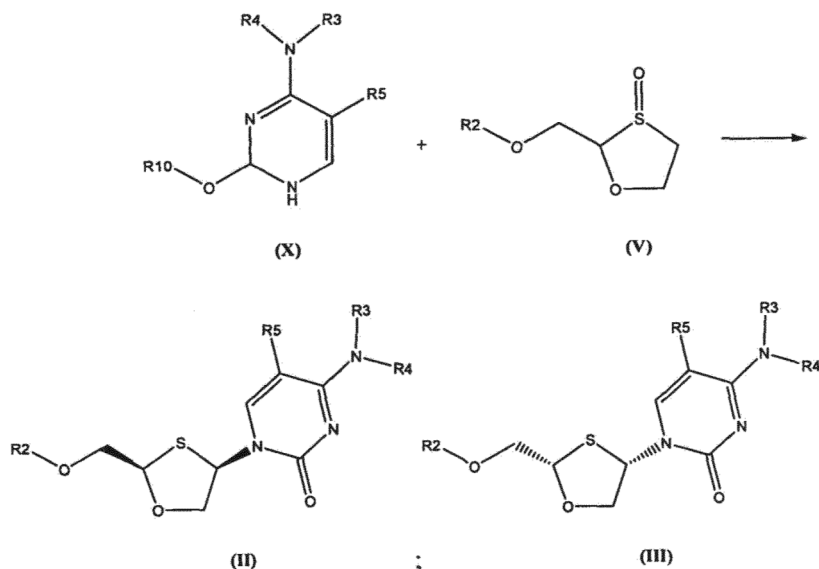
10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y de que cuando R4 es H, R3 no ha de ser H; y

15 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

De acuerdo con un séptimo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

- 5 (a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂;

- 15 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

R10 es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ como se ha definido anteriormente; y

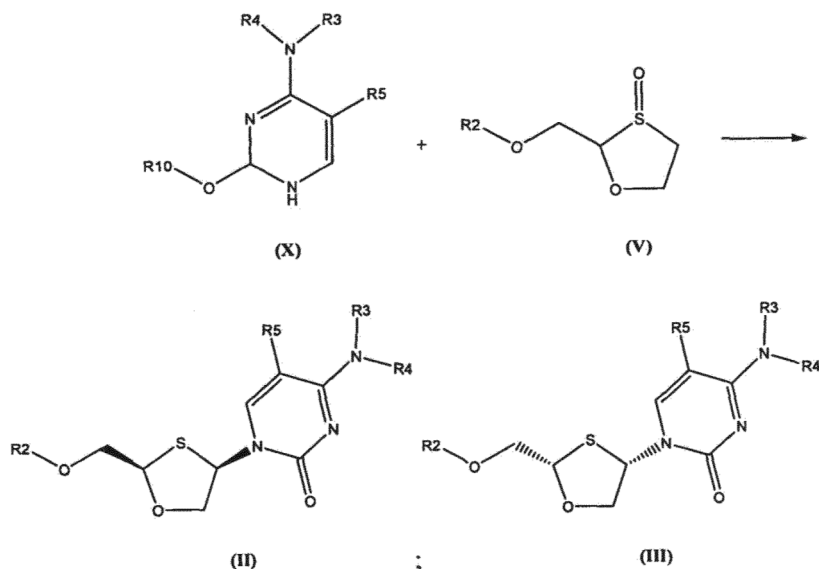
en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

- (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

- 20 En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

De acuerdo con un octavo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- 5 (a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

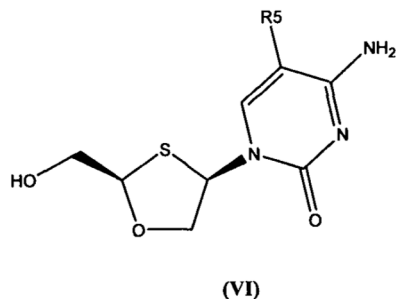
- 15 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

R10 es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ como se ha definido anteriormente; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

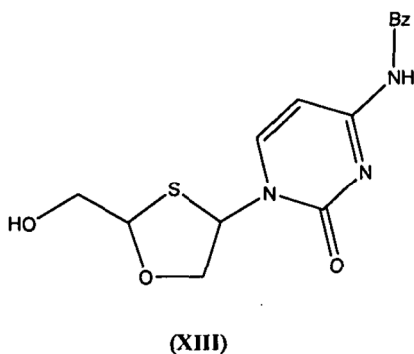
- 20 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆:

- (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



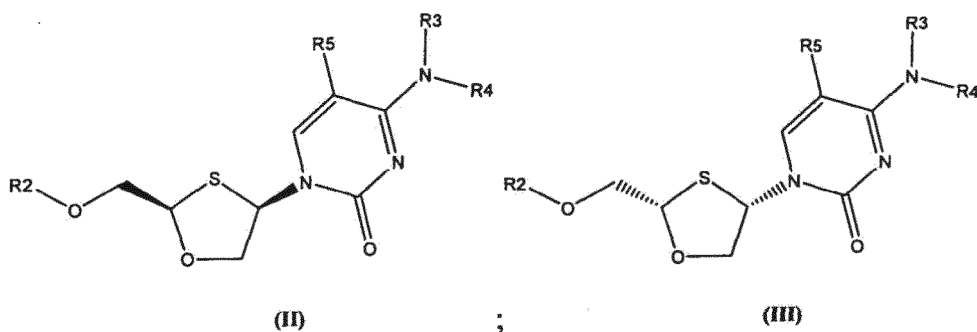
En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

- 5 De acuerdo con un noveno aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula (XIII) y los diastereoisómeros del mismo:



De acuerdo con un décimo aspecto el presente invento proporciona un procedimiento para separar un compuesto de la fórmula general (II) a partir de un compuesto de la fórmula general (III), que comprende las etapas de:

- 10 (a) disposición de una mezcla de 1,3-oxatíolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III) :



en donde

- 15 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector siliilo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R7, R8 y R9 se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

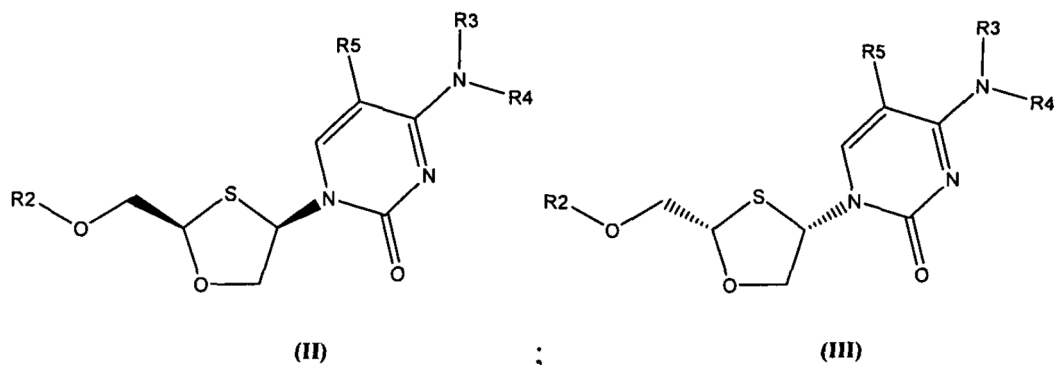
- 5 (b) una separación del compuesto de la fórmula general (II) con respecto del compuesto de la fórmula general (III) por recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

El presente invento se describirá ahora sin ninguna limitación haciendo referencia a las formas de realización preferidas.

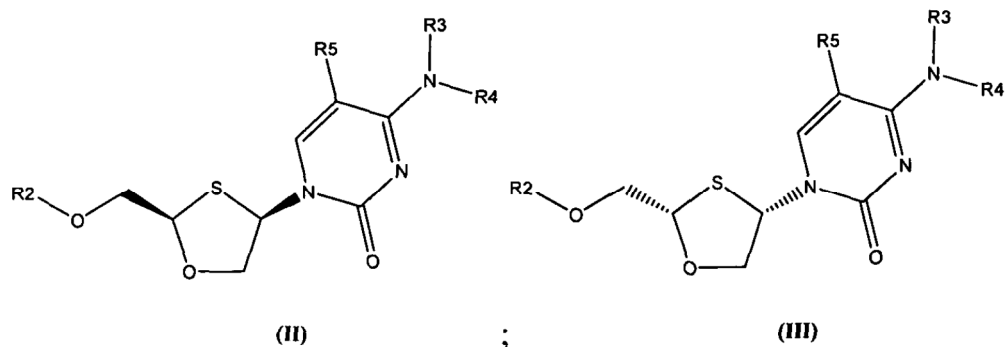
El presente invento proporciona de manera ventajosa un procedimiento para obtener un compuesto ópticamente activo de la fórmula general II o III mediante una recristalización selectiva.



15

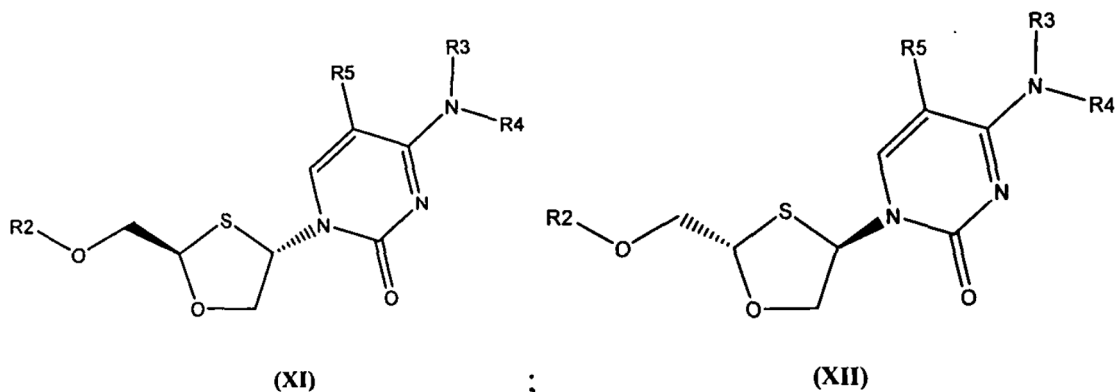
Los compuestos de la fórmula general (II) o (III) se pueden recristalizar selectivamente a partir de una mezcla de los dos isómeros cis o de una mezcla de los cuatro estereoisómeros, siendo éstos los dos isómeros cis (II) y (III) y los dos isómeros trans (XI) y (XII) como siguen:

isómeros cis:



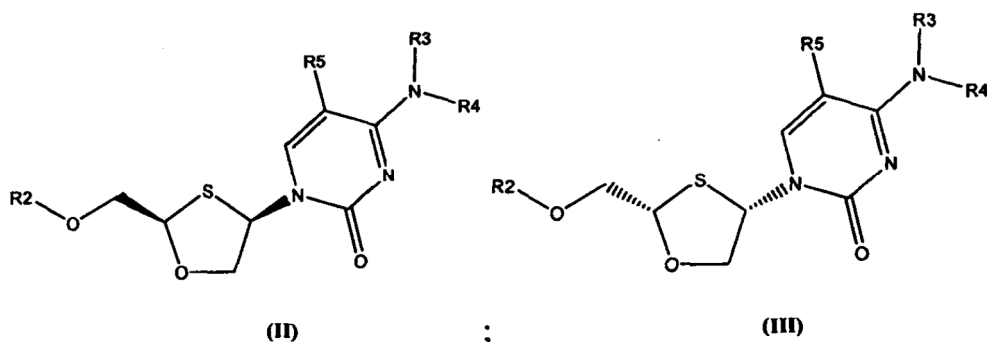
20

isómeros trans:



De acuerdo con un primer aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

- 5 (a) formación de un 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III)



en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

- 15 R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

- (b) una recrystalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

- 20 De manera preferible, R2 es un grupo acilo, de manera incluso más preferible un grupo benzoílo o un grupo acetilo.

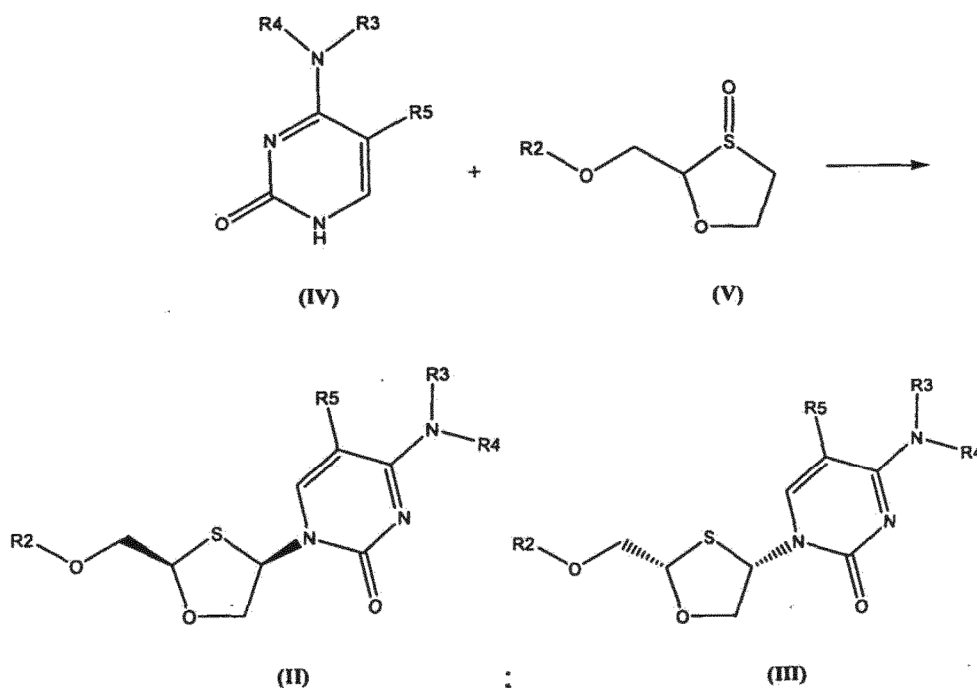
De manera preferible R3 y R4 se seleccionan cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y cuando R4 es H, R3 no ha de ser H.

De manera preferible R5 es H o F

De manera preferible, el grupo sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ se selecciona entre el conjunto que se compone de trimetilsililo (TMS), terc.-butildifenilsililo (TBDPS), terc.-butildimetilsililo (TBDMS/TBS), tri-iso-propilsililo (TIPS) y trietilsililo (TES).

De acuerdo con un segundo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

(a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

R₂ es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R₆;

R₆ es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R₅ es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

(b) una recrystalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida, R₆ es fenilo.

De manera preferible, R₂ es un grupo acilo, de manera incluso más preferible un grupo benzoílo o un grupo acetilo.

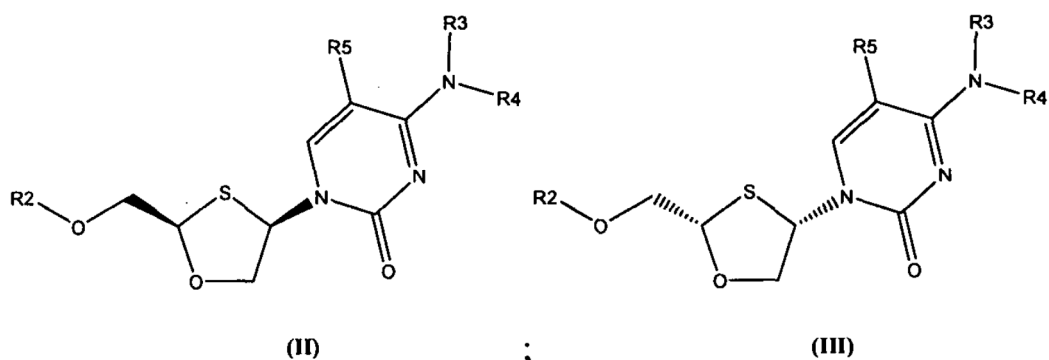
De manera preferible R₃ y R₄ se seleccionan cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R₃ es H, R₄ no ha de ser H y cuando R₄ es H, R₃ no ha de ser H.

De manera preferible R5 es H o F

De manera preferible, el grupo sililo de la fórmula general SiR7R8R9 se selecciona entre el conjunto que se compone de trimetilsililo (TMS), terc.-butildifenilsililo (TBDPS), terc.-butildimetilsililo (TBDMS/TBS), tri-iso-propilsililo (TIPS) y trietilsililo (TES).

- 5 De acuerdo con un tercer aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- (a) formación de un 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III)



10 en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR7R8R9 en donde R7, R8 y R9 se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

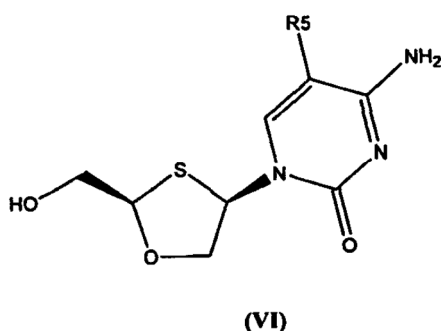
15 R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

20 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

(c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

De manera preferible, R2 es un grupo acilo, de manera incluso más preferible un grupo benzoílo o un grupo acetilo.

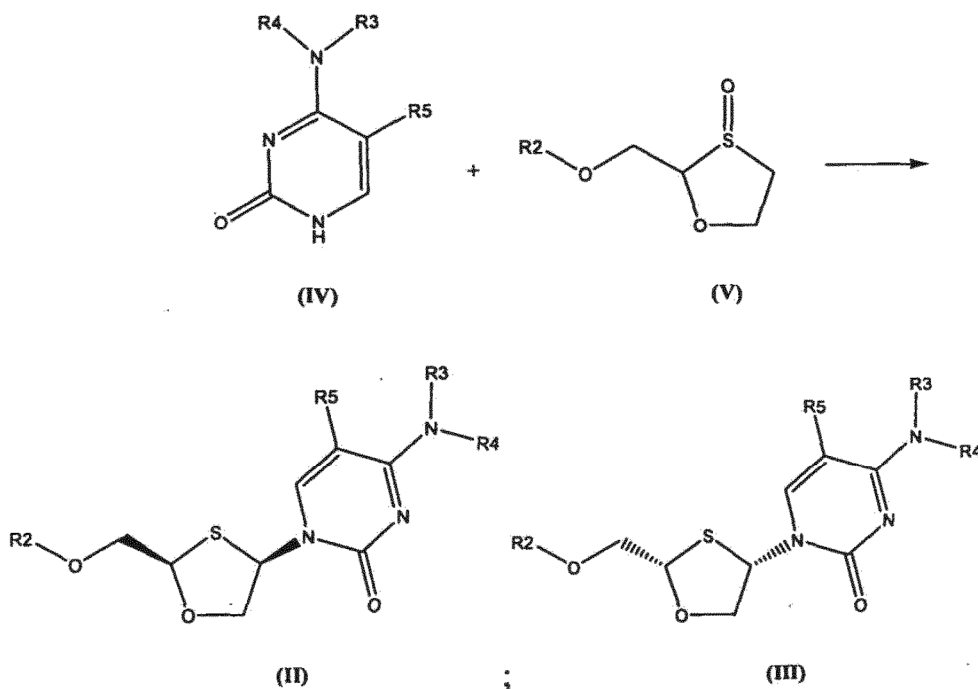
De manera preferible R3 y R4 se seleccionan cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y cuando R4 es H, R3 no ha de ser H.

De manera preferible R5 es H o F

De manera preferible, el grupo sililo de la fórmula general SiR7R8R9 se selecciona entre el conjunto que se compone de trimetilsililo (TMS), terc.-butildifenilsililo (TBDPS), terc.-butildimetilsililo (TBDMS/TBS), tri-iso-propilsililo (TIPS) y trietilsililo (TES).

10 De acuerdo con un cuarto aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

(a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



15 en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR7R8R9 en donde R7, R8 y R9 se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

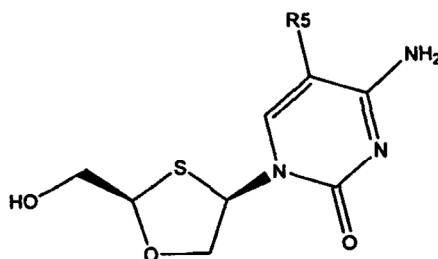
20 R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

- (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆; y
(c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



(VI)

En una forma de realización particularmente preferida, R₆ es fenilo.

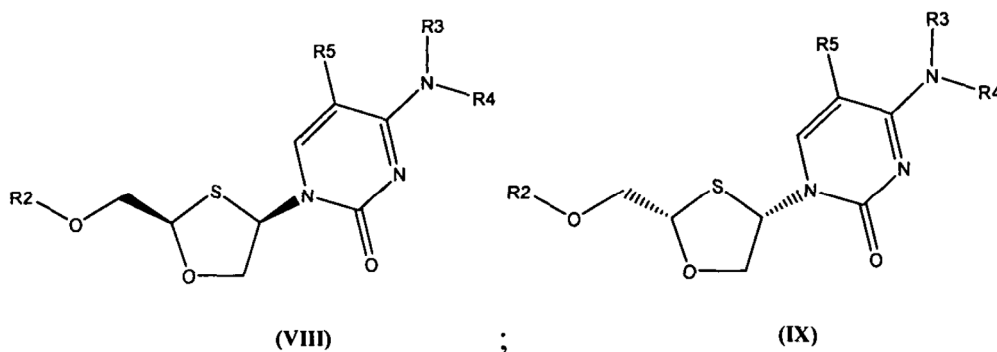
De manera preferible, R₂ es un grupo acilo, de manera incluso más preferible un grupo benzoilo o un grupo acetilo.

De manera preferible R₃ y R₄ se seleccionan cada uno de ellos individualmente entre H o benzoilo, con la condición de que cuando R₃ es H, R₄ no ha de ser H y cuando R₄ es H, R₃ no ha de ser H.

De manera preferible R₅ es H o F.

De manera preferible, el grupo sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ se selecciona entre el conjunto que se compone de trimetilsililo (TMS), terc.-butildifenilsililo (TBDPS), terc.-butildimetilsililo (TBDMS/TBS), tri-iso-propilsililo (TIPS) y trietilsililo (TES).

En un quinto aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX):



en donde

R₂ es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R₃ y R₄ se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoilo, con la condición de que cuando R₃ es H, R₄ no ha de ser H y cuando R₄ es H, R₃ no ha de ser H; y.

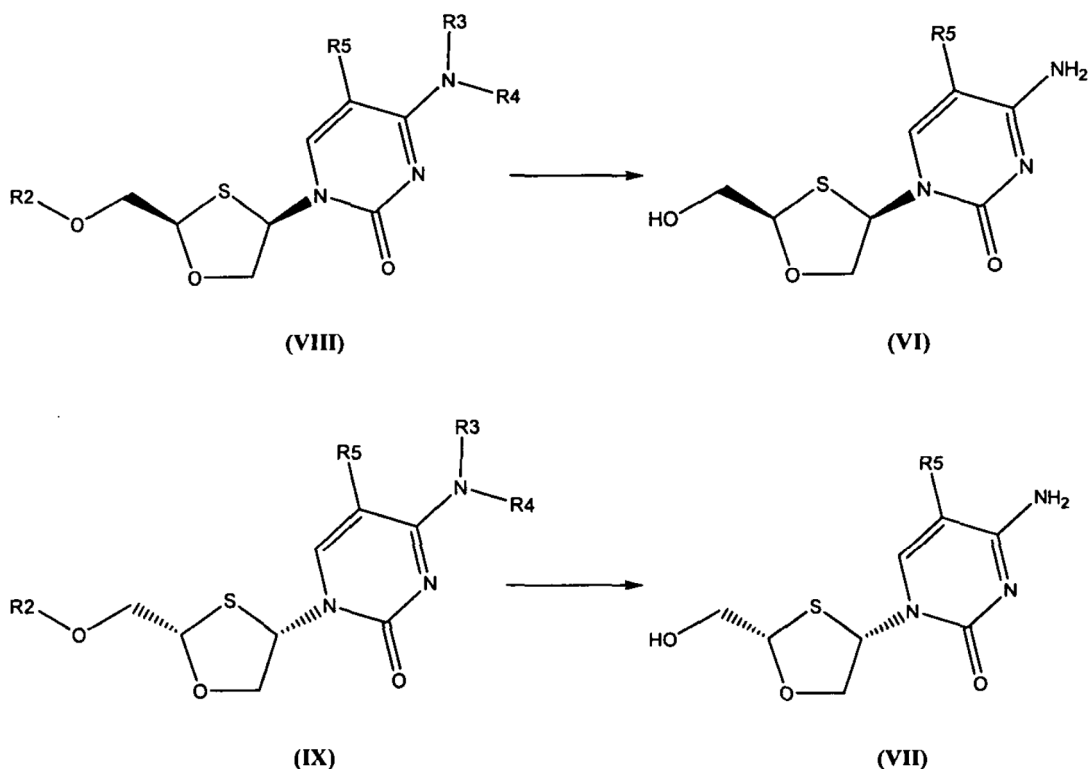
R₅ es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

De manera preferible, R₂ es un grupo acilo, de manera más preferible un grupo benzoilo o un grupo acetilo.

De manera preferible, R5 es H o F.

En un sexto aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) a partir de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX) respectivamente, que comprende la etapa de:

- 5 (a) una desprotección de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX) para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) respectivamente:



en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo,

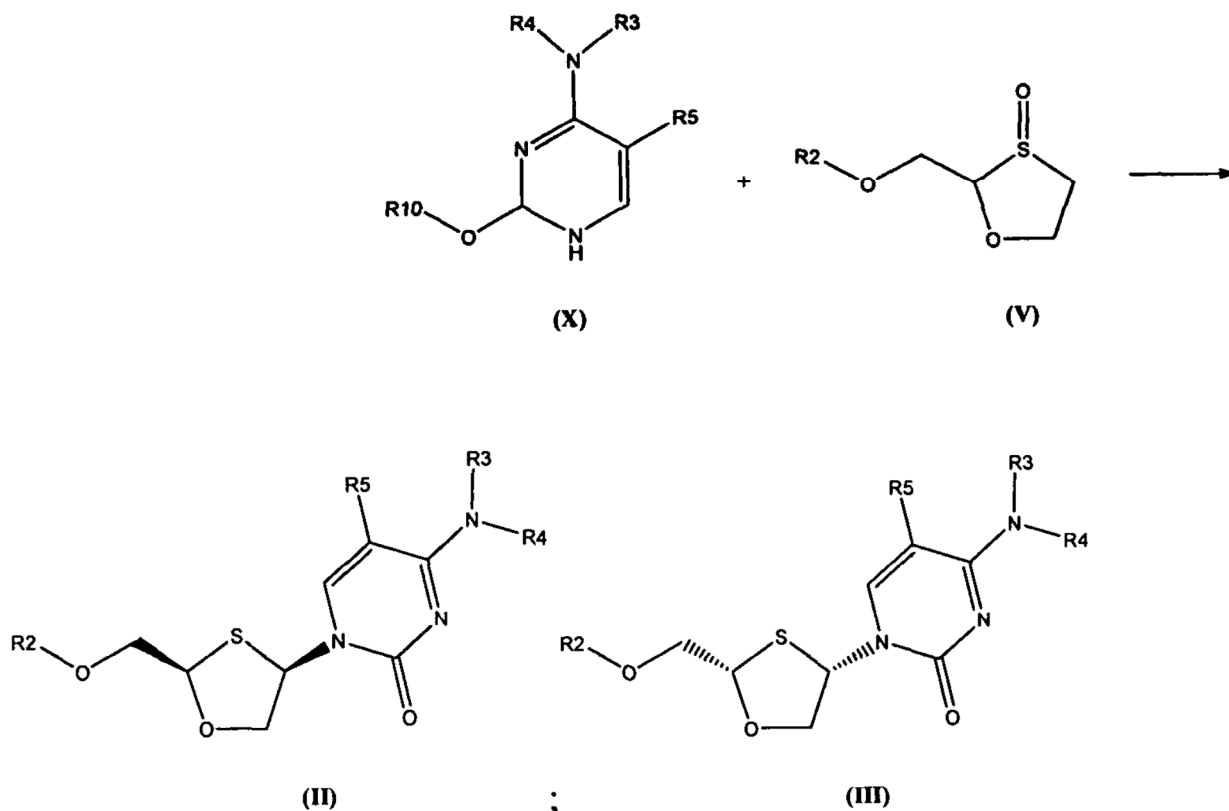
R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

- 15 De manera preferible, R2 es un grupo acilo, de manera más preferible un grupo benzoílo o un grupo acetilo.

De manera preferible, R5 es H o F.

De acuerdo con un séptimo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

- 20 (a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III)



en donde

5 R² es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquilo de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquilo de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR⁷R⁸R⁹ en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquilo de C₁₋₆-arilo;

R³ y R⁴ se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo,

10 R⁶ es arilo de C₆₋₁₂ o alquilo de C₁₋₆-arilo, en donde el alquilo de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquilo de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂;

R⁵ es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

R¹⁰ es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR⁷R⁸R⁹ como se ha definido anteriormente; y

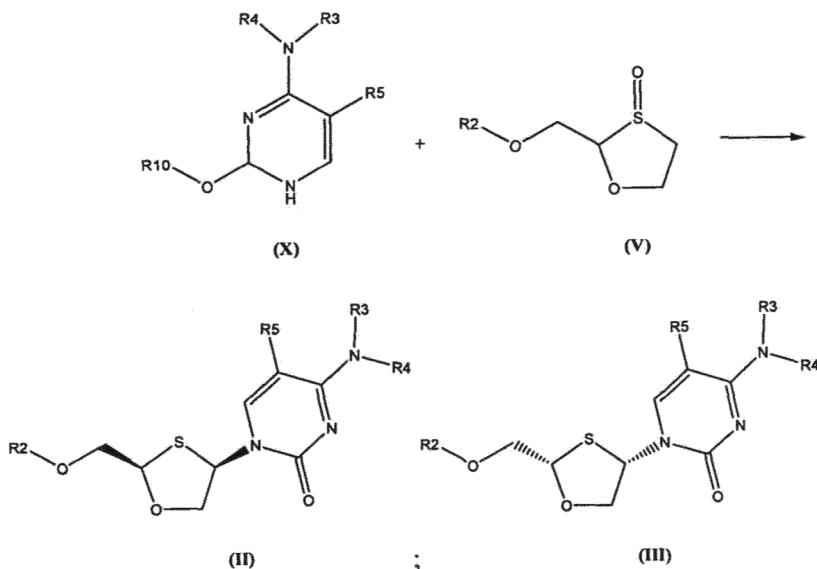
en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

15 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

En una forma de realización particularmente preferida, R⁶ es fenilo.

De acuerdo con un octavo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- 5 (a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

- 10 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o C(O)-R₆;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

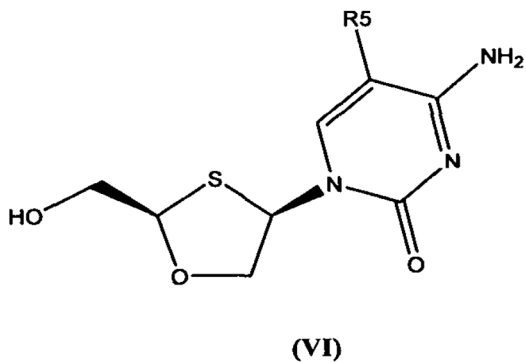
- 15 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

R10 es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ como se ha definido anteriormente; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

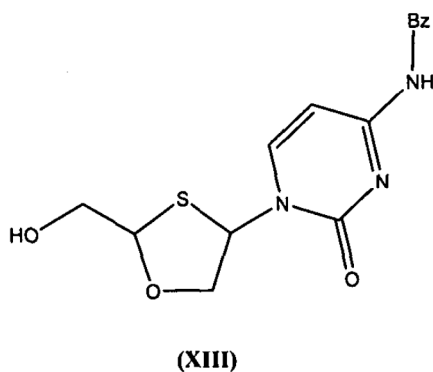
- 20 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆:

- (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



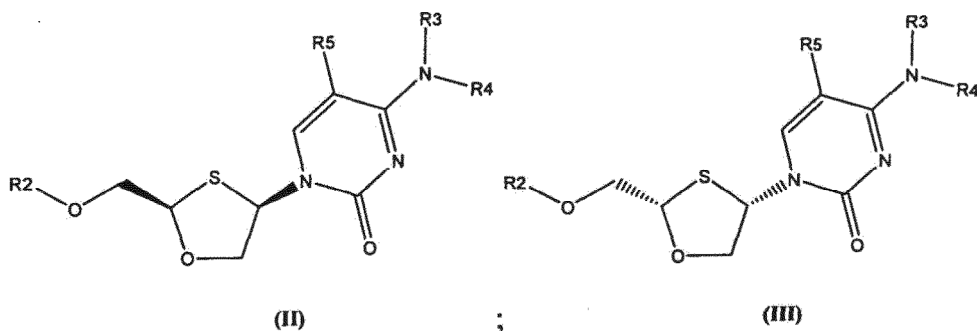
En una forma de realización particularmente preferida, R6 es fenilo.

- 5 De acuerdo con un noveno aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula general (XIII) y los diastereoisómeros del mismo:



De acuerdo con un décimo aspecto, el presente invento proporciona un procedimiento para separar un compuesto de la fórmula general (II) a partir de un compuesto de la fórmula general (III), que comprende las etapas de:

- 10 (a) disposición de una mezcla de 1,3-oxatolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III)



en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R₆;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

- (b) una separación del compuesto de la fórmula general (II) con respecto del compuesto de la fórmula general (III) por una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

Definiciones

Se entenderá por parte de los expertos en la especialidad que el término "alquilo" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado y puede estar opcionalmente sustituido. Unos ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal o ramificados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, o grupos etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo di- o tri-alquilados.

Un "arilo" incluye unos sistemas de anillos mono- bi- o policíclicos que contienen un residuo aromático y unos ejemplos de ellos incluyen fenilo, bifenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en el presente contexto, el término "alquilarilo" se refiere a cualesquiera sistemas de anillos de hidrocarburos mono-, bi- o policíclicos (incluyendo los conjugados y condensados) que tienen preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono y que contienen un residuo aromático conjuntamente con un enlace con alquilo. Unos apropiados grupos alquilarilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo (es decir, -CH₂fenilo).

Se entenderá que el término "acilo" significa un grupo que contiene el resto carboxilo C=O aunque no es un ácido carboxílico ni un éster ni una amida. Los grupos acilo, pero no se limitan a, el grupo acetilo y el grupo benzoílo.

"Unos grupos protectores sililo" serán familiares para un destinatario experto, tal como se proporcionan, por ejemplo, en la obra de Greene, T.W. y Wuts, P.G.M "Protective groups in organic synthesis" [Grupos protectores en síntesis inorgánicas] (3ª edición) 1999 John Wiley & Sons Inc.

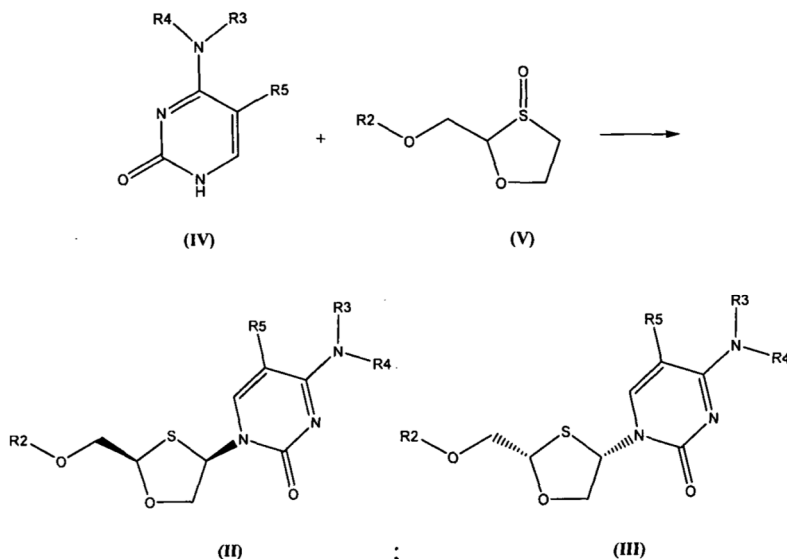
Síntesis general de 1,3-oxatíolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4

La síntesis de un 1,3-oxatíolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 se lleva a cabo por medio de un cierto número de métodos que proporcionan una mezcla de los cuatro estereoisómeros, siendo éstos los dos isómeros *cis* y los dos isómeros *trans* en unas proporciones como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

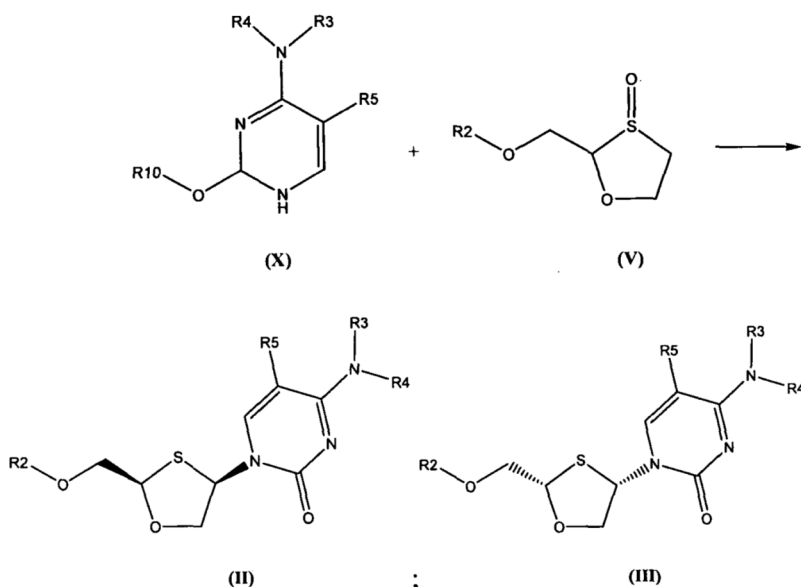
Experimento	Escala	Recuperación de masa	Pureza (según RMN)	Relación de <i>cis</i> : <i>trans</i>	Rendimiento de <i>cis</i>
1	5 g	89 %	69 %	2,8:1	45 %
2	5 g	89 %	70 %	2,5:1	45 %
3	10 g	86 %	62 %	2,9:1	40 %
4	10 g	84 %	67 %	2,6:1	41 %

De acuerdo con el presente invento un compuesto de la fórmula (II) o (III) se produce haciendo reaccionar una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de la fórmula general (II) o (III), tal como se muestra en el Esquema 1:



5 Esquema 1: Síntesis de los compuestos (II) y (III) ópticamente activos por reacción de una base sililada (IV) con un 1,3-oxatolano (V)

Un compuesto de la fórmula general (II) o (III) se puede producir también haciendo reaccionar una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) tal como se muestra en el Esquema 2 en donde R10 es un grupo protector sililo:

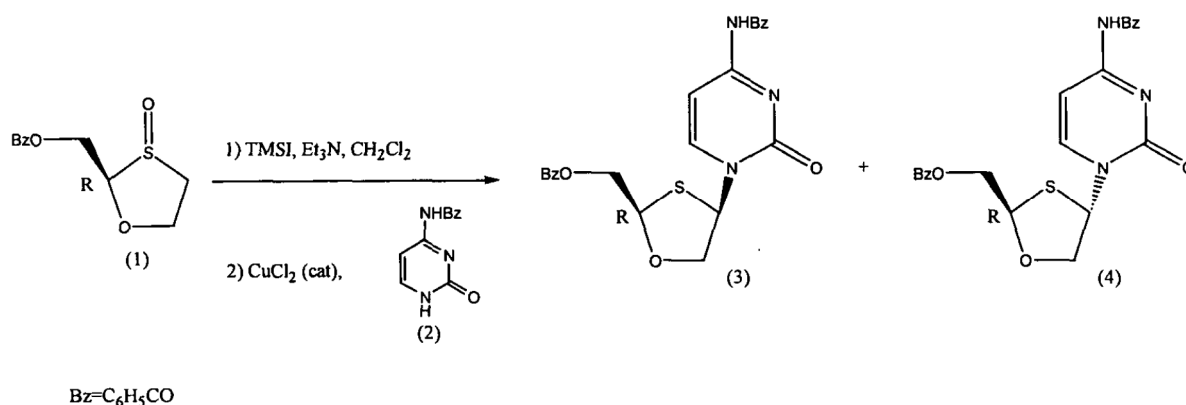


10 Esquema 2: Síntesis de compuestos (II) y (III) ópticamente activos por reacción de una base sililada (X) con un 1,3-oxatolano (V)

El 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) por lo menos en un 60 % ee, de manera preferible por lo menos en un 70 %, de manera más preferible en más que un 85 % ee, de manera incluso más preferible en más que un 95 % ee y de manera todavía más preferiblemente en más que un 99 % ee. El destinatario experto apreciará que las cantidades del compuesto (II) y del compuesto (III) obtenidos a partir de las reacciones que se ilustran en los esquemas 1 y 2 dependerán del valor del % ee del compuesto enantiómero (R) (V). Cuando el % ee del enantiómero (R) de un compuesto (V) es, por ejemplo, mayor que 95 %, entonces el isómero cis (R,R) de la

fórmula (II) será el isómero principal que se forma. Cuando disminuye el valor de % ee del enantiómero (R) del compuesto (V), la cantidad del compuesto (II) formado y aumenta la cantidad del compuesto (III) de manera correspondiente. Los isómeros trans se forman también en el procedimiento.

- 5 Unas condiciones generales de reacción particularmente preferidas de acuerdo con una forma de realización del invento implican el acoplamiento de la N-benzoílcitosina (2) con el 2-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido (1) en la presencia de yoduro de trimetilsililo (TMSI), trietilamina y unas cantidades catalíticas de cloruro de cobre(II) en diclorometano (Esquema 3).



Esquema 3: Reacción de la N-bencilcitosina con el 2-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido

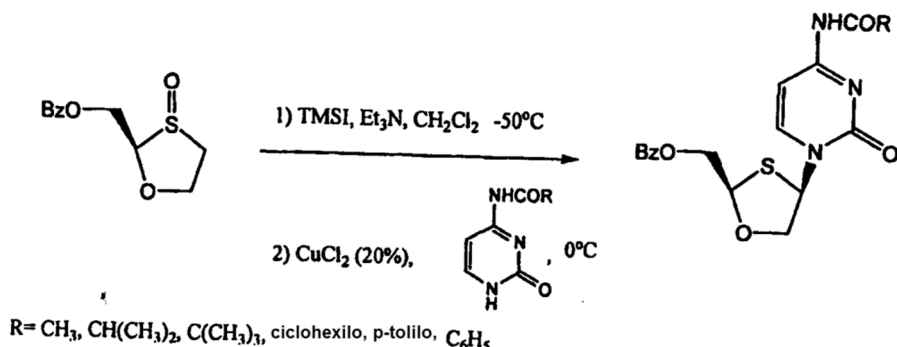
- 10 La reacción se desarrolla pasando por una activación inicial del compuesto (1) que está siendo sometido a una transposición de Sila-Pumerrer. Se cree que el cloruro de cobre (II) tiene importancia por inducir un ataque en β de la benzoílcitosina sililada, dando como resultado un aumento de la selectividad para cis durante el acoplamiento. Sin embargo este aumento en la selectividad para cis es modesto y la cantidad de CuCl₂ se puede reducir sin ningún efecto significativo sobre la reacción. La transposición de Sila-Pumerrer de (1) se realiza a -50°C y el acoplamiento con la base se desarrolla a 0°C durante una noche, antes de calentar a la temperatura ambiente y de sofocar.
- 15

- La mezcla de reacción cruda sofocada se filtró a través de celite, lo que redujo el problema de la formación de materiales sólidos que puede complicar el proceso de tratamiento. La mezcla de reacción filtrada se lavó con amoníaco acuoso diluido y con ácido fosfórico diluido. La resultante mezcla de reacción cruda se purificó recristalizando en metanol. La recristalización en metanol proporciona el deseado isómero cis casi de manera exclusiva. La recristalización en metanol aumenta también la pureza óptica y mediante el uso de la técnica de arrastre, se puede mejorar aún más la pureza óptica. Este hallazgo es particularmente útil cuando se comienza con un material de partida menos puro ópticamente y es un hallazgo particularmente importante del presente invento.
- 20

Recristalización selectiva

- 25 Los autores del invento han encontrado que se requiere una elección correcta de los grupos R₂, R₃ y R₄ para obtener una recristalización selectiva de un compuesto ópticamente activo de la fórmula general (II) o (III) a partir de la mezcla. La elección del disolvente para la recristalización es también dependiente de la naturaleza de los grupos R₂, R₃ y R₄.

Una citosina protegida con grupos acetilo, isobutirilcarbonio, pivalilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, p-toluoilo y benzoilo se acopló con BOMO-sulfóxido, tal como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4: Acoplamiento de una citosina protegida con BOMO-sulfóxido

Por ejemplo, cuando R₂ es benzoílo, R₅ es = H, R₃ es = H y R₄ es = acetilo, la recrystalización a partir de una mezcla de isómeros *cis* (R,R y S,S) (compuestos II y III) y de isómeros *trans* (R,S y S,R) (compuestos XI y XII) no proporciona ninguna separación como se muestra en la Tabla 2. Se encontró que el producto acoplado con citosina protegida con benzoílo cristaliza de una manera eficiente con una alta selectividad para *cis*.

Tabla 2

Experimento	R ₄	Pureza según RMN	Relación de <i>cis</i> : <i>trans</i>	Rendimiento de <i>cis</i>	Recrystalización
Sumario expt 1-4	benzoílo	62-70 %	2,5-2,8:1	40-45 %	La recrystalización proporcionó II en una relación >99:1
5	acetilo	66 %	2,26:1	46 %	La recrystalización no proporciona II
6	isobutirilo	64 %	2,74:1	47 %	No hay recrystalización a partir de MeOH
7	pivalilo	64 %	2,79:1	47 %	No hay recrystalización a partir de MeOH

Por medio de una correcta elección de los grupos R₂, R₃ y R₄ se pueden seleccionar unas condiciones que conducen a la resolución selectiva de un compuesto de, por ejemplo, la fórmula (II) por recrystalización a partir de una mezcla de todos los cuatro estereoisómeros. Tal como se muestra en la Tabla 2, cuando R₂ es = benzoílo y R₃ es = H, y si R₄ se hace variar de la manera que se citará seguidamente, entonces R₄ es = benzoílo, se encontró que se proporciona la recrystalización para dar un compuesto puro quiralmente, mientras que cuando R₄ es = acetilo o pivalilo o isobutirilo no se pudo recrystalizar selectivamente al deseado compuesto puro quiralmente.

De modo correspondiente, en una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, sexto, séptimo, octavo, noveno y décimo del presente invento, R₃ o R₄ del compuesto de la fórmula general II o III es benzoílo. En una forma de realización preferida, R₂ del compuesto de la fórmula general II o III es también benzoílo.

Recrystalización selectiva para *cis*

Una de las ventajas más atractivas de la ruta que pasa por N-benzoílo consiste en que las recrystalizaciones en metanol rinden casi exclusivamente el deseado isómero *cis* (R,R). Unas formas preferidas de realización del presente invento muestran que en unas reacciones a las escalas de 5 g y de 10 g, cuando se usaron 0,2 equivalentes de CuCl₂, las reacciones eran selectivas para *cis* con una selectividad comprendida entre 2,86:1 (74 %) y 2,5:1 (71 %). Una recrystalización en 14 - 15 x volúmenes de metanol (en comparación con la masa del material crudo) dio casi exclusivamente el isómero *cis*.

Disolventes para recrystalización

El disolvente para recrystalización elegible es por lo tanto un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆. El alcohol de C₁₋₆ puede ser un alcohol de cadena lineal o de cadena ramificada. Se prefieren el metanol (MeOH), el etanol (EtOH), el propanol y el butanol y, entre éstos, se prefiere particularmente el metanol. Tal como se muestra en las Tablas 3 y 4, el MeOH es particularmente preferido para dar el compuesto (II) en un ee mayor que 99 %.

Tabla 3

Experimento	Método de cristalización	Relación de <i>cis</i> : <i>trans</i>	Rendimiento de <i>cis</i>	Recuperación de <i>cis</i>
1	x15 volúmenes de MeOH	>99:1	4,1 g	87 %
2	x15 volúmenes de MeOH	>99:1	4,0 g	85 %
3	x14,5 volúmenes de MeOH	>99:1	7,2 g	88 %
4	x11 volúmenes de MeOH	>98:2	4,6 g	93 %

Tabla 4

Recuperación de masa	Pureza según RMN	Relación de C/T	Método de recrystalización	Relación de C/T (después de una recrystalización)	Rendimiento de <i>cis</i>
84-89 %	62-70 %	2,5-2,9:1	Metanol a reflujo (x10-15 vol)	>98-99:1	35-39 %

Sistemas de disolventes mixtos

Se examinaron unas recrystalizaciones con arrastre en unos sistemas de disolventes mixtos. Unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆ constituyen también unos preferidos disolventes para recrystalización, que incluyen unas mezclas de MeOH y otro alcohol de C₂₋₆ tal como EtOH, propanol, butanol, pentanol y hexanol en una diversidad de relaciones del MeOH: al alcohol de C₂₋₆ de aproximadamente de 2:98 a 98:2, aproximadamente de 5:95 a 95:5, aproximadamente de 10:90 a 90:10, aproximadamente de 20:80 a 80:20 o aproximadamente de 30:70 a 70:30. Una relación preferida del MeOH al alcohol de C₂₋₆ es la de 90:10 y es particularmente preferida una relación del MeOH al alcohol de C₂₋₆ de 95:5. Se prefiere que el alcohol de C₁₋₆ o las mezclas del mismo no contengan más que 5 % de agua.

Todas las recrystalizaciones se sembraron a 53°C, con 14 mg de núcleos/g de material crudo, se agitaron a 1.000 rpm, con x14 volúmenes del disolvente. Las recrystalizaciones se hicieron en una mezcla cruda que procedía de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 80/20 (relación de R/S real: 82:18). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Sin embargo, en contraste con los resultados de la recrystalización que se muestran en las Tablas 10 y 11 más adelante, un análisis por HPLC del material crudo dio una relación aproximada de R/S del material crudo de 86 /14. Sin embargo, cuando disminuye la relación de R/S, especialmente por debajo de 90: 10 hay una propensión a que también cristalice el isómero *trans* (Tabla 9 representada más adelante). En este conjunto de experimentos, se observó que el porcentaje del isómero *trans* era uniformemente de alrededor de 10-12 %. Por lo tanto la relación RR/SS observada se corrigió por la presencia de isómeros *trans* RR y SS. Indiferentemente,, hubo una mejoría sustancial en la actividad óptica. El 100 % de metanol es particularmente preferido, tal como se muestra en la Tabla 5. Se prefieren también particularmente unas mezclas de metanol, por ejemplo con 5 % de 1-propanol o 5 % de 1-butanol.

Tabla 5

Expt #	Sistema de disolventes para recrystalización	Relación de C/T (según RMN)	Pureza observada		Pureza óptica corregida	
			S,S	R,R	SS	RR
1	Metanol 100 %	88/12	2,33	97,67	2,65	97,35
2	Metanol 95 %, etanol 5 %	88/12	2,68	97,32	3,06	96,94
3	Metanol 95 %, 1-propanol 5 %	89/11	2,26	97,74	2,53	97,47
4	Metanol 95 %, 2-propanol 5 %	89/11	2,97	97,03	3,33	96,67
5	Metanol 95 %, 1-butanol 5 %	88/12	2,52	97,48	2,82	97,18
6	Metanol 95 %, 1-pentanol 5 %	88/12	2,95	97,05	3,36	96,64
7	Metanol 95 %, 1-hexanol 5 %	88/12	2,57	97,43	3,93	96,07
8	Metanol 99 %, agua 1 %	90/10	2,98	97,02	3,21	96,79
9	Metanol 95 %, agua 5 %	87/13	4,6	95,4	5,24	94,76

Nota: Este conjunto de recrystalizaciones se realizó en una mezcla cruda que procede de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 80/20 (relación de R/S real: 82:18).

Aumento de la pureza óptica

El aumento de la pureza óptica es una ventaja deseable del presente invento, que hace posible el uso de un material de partida que tiene una pureza óptica más baja para proporcionar un producto recrystalizado con una pureza óptica más alta, conduciendo de esta manera a un costo de producción más bajo.

5 Repetición de la etapa de recrystalización y del arrastre

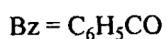
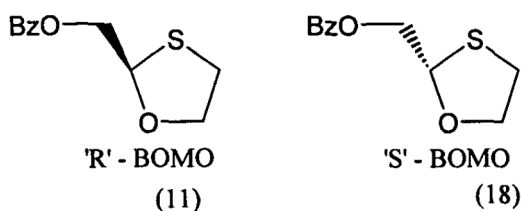
En una forma de realización preferida del invento, la etapa (b) de recrystalización selectiva de acuerdo con los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, séptimo, octavo y décimo se repite por lo menos una vez. La repetición de la etapa de recrystalización selectiva puede facilitar un aumento en el rendimiento global del enantiómero deseado puesto que se puede recuperar una cantidad adicional del enantiómero deseado como un resultado de la etapa repetida. Se entenderá sin embargo que la etapa de recrystalización también puede ser repetida con el fin de recrystalizar selectivamente a un isómero que no se había obtenido en la primera etapa de recrystalización. Por lo tanto, por ejemplo, el deseado enantiómero R,R se puede recrystalizar selectivamente en la primera etapa de recrystalización y el enantiómero S,S se puede recrystalizar selectivamente en la segunda etapa de recrystalización.

En una forma de realización particularmente preferida, la etapa (b) de recrystalización selectiva de acuerdo con los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, séptimo, octavo y décimo, es un arrastre o un proceso de arrastre cíclico. Los autores del invento han encontrado de un modo sorprendente que el rendimiento de un enantiómero único preferido se puede aumentar mediante un arrastre. Tal como se demuestra por medio de los resultados obtenidos en el Ejemplo 3 de la Sección Experimental, la adición de una pequeña cantidad del enantiómero R,R favorece la recrystalización del enantiómero R,R. Este proceso de siembra o arrastre, por lo tanto, aumenta ventajosamente el rendimiento de material recrystalizado del enantiómero deseado. Los resultados obtenidos en el Ejemplo 3 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Expt	Relación de R/S de enantiómeros real (calculado basándose en las purzas de los BOMOs de partida)	Método de recrystalización	
		Relación de RR / SS sin arrastre	Relación de RR / SS con arrastre
1	98,3 / 1,7	99,0 - 99,4 / 1,0-0,6	99,5-99,8 / 0,5-0,2
2	94,2 / 5,8	98,14 / 1,86	99,33 / 0,67
3	90,0 / 10,0	97,67 / 2,33	99,23 / 0,77
4	81,7 / 18,3	95,1 / 4,9	98,2 / 1,8

Con el fin de examinar el aumento de la pureza óptica durante la recrystalización, unas muestras del 2-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido (BOMO) de partida (R-BOMO (11) y S-BOMO (18)) se analizaron mediante una HPLC quiral.



Tal como se puede observar a partir de la Tabla 7, los BOMOs suministrados tenían una pureza variada

Tabla 7

Muestra de BOMO	S % (según HPLC)	R % (según HPLC)	Relación de R/S real
R-1	1,72	97,60	98,3 / 1,7
S-1	84,71	11,62	12,1 / 87,9
S-2	80,80	15,01	15,7 / 84,3
R-3	2,51	95,33	97,4 / 2,6
R-4	2,67	96,26	97,3 / 2,7

Obsérvese que las muestras contenían asimismo con frecuencia otras impurezas, lo cual es la razón de las diferentes relaciones de R/S cuando se comparan con unos análisis por HPLC.

Aumento de la pureza óptica pasando por la vía de dos recrystalizaciones

- 5 Los resultados de hacer dos recrystalizaciones con el fin de obtener un producto muy puro se muestran en la Tabla 8. Estas recrystalizaciones se hicieron sin ningún arrastre. De manera interesante, la solubilidad del producto puro manifestó ser más baja en metanol en comparación con el producto crudo. Esto puede ser debido a que las impurezas presentes podrían ayudar a solubilizar el producto. Por ejemplo, el producto crudo se podría recrystalizar con facilidad en metanol a reflujo (10-15 x). Sin embargo, con un producto crudo los autores del invento hemos encontrado que no era fácil disolver el producto ni siquiera en x25 volúmenes de metanol a reflujo, generalmente los autores del invento hemos usado x 40 volúmenes de metanol a reflujo (en el ejemplo siguiente hemos usado x 30 volúmenes), pero todavía con alta recuperación.

- 15 Un BOMO R "puro" (con una relación de R/S de 98,3 / 1,7) se usó en el experimento. La primera recrystalización en x15 volúmenes de metanol proporcionó un producto con una relación de RR/SS de 99,13 / 0,87. La 2ª recrystalización (en x 30 volúmenes de metanol) aumentó la relación de RR/SS hasta 99,6/0,4 con una recuperación de 95 %. Puesto que es alta la recuperación a partir de la segunda recrystalización, una segunda recrystalización podría ser también atractiva cuando quede algo de isómero trans procedente de la primera recrystalización.

Tabla 8

Relación de R/S de partida	1ª recrystalización		2ª recrystalización		Recuperación en la 2ª recrystalización
	Isómero RR	Isómero SS	Isómero RR	Isómero SS	
98,3 / 1,7	99,13	0,87	99,60	0,4	95%

- 20 El BOMO de partida que se usa en la reacción de acoplamiento puede tener una pureza (es decir una relación de R:S) más baja a la vista de la capacidad de aumentar la relación de RR/SS del producto acoplado final, por uso del método de recrystalización del presente invento.

Aumento de la pureza óptica pasando por un arrastre

- 25 Una mezcla racémica de enantiómeros puede ser resuelta durante el proceso de cristalización. Una mezcla de enantiómeros puede cristalizar o bien mediante la formación de un compuesto racémico o mediante la formación de un conglomerado. En un compuesto racémico, los cristales están en un retículo con una disposición regular de ambos enantiómeros en cantidades iguales. No obstante, en un conglomerado, las moléculas de un enantiómero son atraídas de manera preferente hacia el mismo enantiómero, y por lo tanto cristalizan en forma de una mezcla física de cristales que pertenecen a un enantiómero o al otro. Si el material que interesa cristaliza como un conglomerado, entonces un proceso conocido como arrastre (esencialmente por uso de los cristales puros como núcleos para la cristalización del enantiómero que interesa) se podría usar para cristalizar preferentemente el enantiómero deseado, con lo que se aumentaría la pureza óptica.

Un arrastre podría ser afectado por muchas variables:

- La temperatura a la que se realiza la siembra. Si la temperatura es demasiado baja, puede haber comenzado una cristalización natural. Si la temperatura es demasiado alta, podría disolverse alguna cantidad de los cristales de siembra añadidos;
- La cantidad de cristales de siembra que se usan;
- La pureza y el tamaño de las partículas de los materiales de siembra;
- La velocidad de agitación durante la cristalización;
- El período de tiempo de agitación;
- El volumen del disolvente – metanol;
- También podría tener importancia la calidad del material crudo. Por ejemplo, hemos encontrado que el producto puro es menos soluble en metanol que en el caso de la presencia de impurezas.

Aumento de la pureza óptica durante una recrystalización cuando el BOMO de partida es una mezcla de R/S

Unas mezclas de BOMO R/S (en diferentes relaciones de desde 100:0 de R/S a 50:50) se oxidaron para dar el correspondiente S-óxido con H_2O_2 / HOAc, y luego, sin cristalizar el resultante S-óxido, éste fue acoplado con la benzoilcitosina. Se estableció la hipótesis de que si era posible que el S-óxido propiamente dicho cristalizase pasando por la formación de un conglomerado, entonces una porción retirada de esta mezcla no homogénea puede proporcionar una preferencia óptica diferente que la pretendida. La mezcla de reacción fue elaborada de la manera usual y el material crudo fue recrystalizado con o sin arrastre.

En primer lugar, la totalidad del disolvente se eliminó desde el material crudo. Este material se puso luego a reflujo en 14 volúmenes de metanol hasta que la totalidad del material estuvo en solución. Seguidamente este material se dejó enfriar con agitación mientras que se vigilaba la temperatura. A la temperatura de aproximadamente 55 °C la mezcla agitada se sembró con un isómero "R,R" puro, se dejó llegar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Luego la mezcla cristalizada, se filtró, se lavó con metanol y se analizó por medio de una HPLC quiral. Como un testigo, una muestra idéntica se llevó a reflujo en metanol hasta que la totalidad del material estuviese en solución y luego se dejó enfriar sin ninguna agitación ni ninguna siembra.

En resumen, los resultados presentados en la Tabla 9 siguiente muestran que hay un aumento sustancial de la pureza óptica durante la cristalización, incluso sin efectuar ningún arrastre. Incluso con una relación de R/S del BOMO de partida de 80/20, la relación de RR/SS, incluso sin efectuar ningún arrastre ha aumentado hasta 95/5. Sin embargo, con un arrastre, el aumento es incluso más alto. Una relación de R/S del BOMO de partida tan baja como la de 90/10 proporcionó una pureza final situada por encima de 99 %, mientras que una relación de R/S de 80/20 dio una pureza por encima de 98 %. Esta información muestra que el BOMO de partida no necesita ser altamente puro para obtener un producto de alta pureza. Sin embargo, también es interesante hacer observar que, cuando disminuye la pureza óptica del material de partida, también disminuye la calidad de la separación de cis-trans. Generalmente por debajo de una relación de R/S de 90/10, se podría observar la presencia de unas trazas del isómero trans (véanse las partidas 4 y 5, Tabla 9). No obstante, una segunda recrystalización debería eliminar este isómero trans como anteriormente se ha discutido.

Tabla 9

Expt #	Relación de R/S de BOMO pretendida (por mezcladura manual)	Relación de R/S real (calc. basándose en las purezas de los BOMOs de partida)	Relación de RR/SS del producto acoplado crudo (análisis por HPLC)	Presencia de trans después de una recrystalización (estimación por RMN)	Método de recrystalización	
					Relación de RR / SS sin arrastre	Relación de RR / SS con arrastre
1	100/0	98,3 / 1,7	-----	No hay Trans presente	99,0 - 99,4 / 1,0-0,6	99,5-99,8 / 0,5-0,2
2	95/5	94,2 / 5,8	96 / 4	<1 %	98,14 / 1,86	99,33 / 0,67
3	90/10	90 / 10	94,2 / 5,8	<1 %	97,67 / 2,33	99,23 / 0,77
4	80/20	81,7 / 18,3	89,5 / 10,5	2-4 %	95,1 / 4,9	98,2 / 1,8
5	50/50	57 / 43	67 / 33	20 %	-----	

Nota: cuando la presencia de trans es menor que 4-5 %, una estimación por RMN no es exacta debido al ruido de fondo, etc, en unas condiciones clásicas de adquisición por RMN.

Aumento de la pureza óptica durante una recrystalización de reacciones de BOMO "S"

- 5 Con un conglomerado verdadero, un aumento de la pureza óptica inducida por un arrastre podría producirse con cualquiera de los enantiómeros. Para ensayar esta circunstancia, se realizó una reacción análoga por un sulfóxido que se deriva de un BOMO enriquecido con S (relación de R/S 12 / 88). La mezcla de reacción cruda que se derivaba del acoplamiento del S-BOMO sulfóxido con la benzoilcitosina se recrystalizó con y sin arrastre. Desde luego, los resultados mostrados en la Tabla 10 con arrastre fueron similares a los del experimento análogo cuando la relación de R/S era de 90/10.

Tabla 10

Método de recrystalización	Pureza de partida (relación de R/S)	% de R,R	% de S,S
Con arrastre	12,1 / 87,9	1,5	98,5
Sin arrastre	12,1 / 87,9	2,2	97,8

Examen de las variables que afectan al arrastre

Tiempo

- 15 Generalmente se observó un efecto del tiempo sobre la pureza óptica. Se encontró que el recurso de dejar reposar durante una noche era óptimo y conveniente. A intervalos de 1,5 horas o de 3 horas se manifestó que la cristalización no era completa y por lo tanto se usó generalmente el recurso de dejar reposar durante una noche (Tablas 12 y 13). El recurso de dejar reposar durante más de 1 día, aunque mejora a la pureza, no mejora a la pureza significativamente más.

- 20 La Tabla 11 muestra los resultados de un estudio en el que un material crudo (relación de R/S de partida: 97/3) fue recrystalizado con 14 volúmenes del metanol.

Tabla 11

Experimento	Tiempo permitido para la cristalización	Pureza óptica	
		Recrystalización con siembra (14 mg/g de material crudo)	Recrystalización sin siembra ni agitación
1	1,5 horas	99,3 / 0,7	98,4 / 1,6
2	3 horas	98,4 / 1,6	98,4 / 1,6
3	4 días	98,6 / 1,4	99,5 / 0,5

Agitación y siembra

Para ensayar los efectos de las variables, siembra y agitación, se realizaron los siguientes experimentos. Incluso aunque la reacción se realizase usando una mezcla R/S de BOMO de 80:20 (relación de R/S real : 82:18), para estos experimentos el material crudo propiamente dicho se analizó por separado por medio de una HPLC.

- 5 Para estos experimentos, la totalidad del disolvente es eliminada a partir del material crudo en primer lugar. Luego este material se lleva a reflujo en 14 volúmenes de metanol hasta que la totalidad del material esté en solución. Seguidamente se deja que este material se enfríe con agitación (con la velocidad especificada) o sin agitación, mientras que se vigilaba la temperatura. A la temperatura de 55°C, la mezcla agitada es sembrada con un isómero cis "R,R" puro o no es sembrada y es agitada durante una noche mientras que se permite que la temperatura llegue hasta la temperatura ambiente. Luego la mezcla cristalizada es filtrada, lavada con metanol y analizada por medio de una HPLC. Los resultados en la Tabla 12. Estos resultados muestran que una agitación es siempre mejor que no agitar. Podría ocurrir que una agitación generase núcleos de siembra y los distribuyese por toda la mezcla, una agitación sin añadir núcleos de siembra proporciona unos productos con una pureza óptica más alta que unas
- 10 recristalizaciones en las que se habían añadido núcleos de siembra pero no se realizó ninguna agitación. La cristalización está esencialmente completa después de 1 día, pero la pureza mejora ligeramente con el tiempo (Tabla 11).
- 15

Tabla 12

Expt#	CONDICIONES					RESULTADOS	
	Tiempo de permanencia (días)	Velocidad de agitación (rpm)	Núcleos de siembra			S,S	R,R
			Sembrados (si/no)	Cantidades de núcleos (mg de núcleos/g de material crudo)	Temperatura de siembra °C		
1	1	1.000	si	14	55	0,83	99,17
2	1	0	si	14	55	1,71	98,29
3	1	1.000	no	-	-	1,45	98,55
4	1	0	no	-	-	1,81	98,19
5	3	1.000	si	14	55	0,68	99,32

Nota: Este conjunto de recristalizaciones se hizo en una mezcla cruda que procede de una reacción en donde la relación de R/S de BOMO de partida fue de 80/20 (relación de R/S real: 82:18). Sin embargo un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S aproximada de 95,3/4,7.

Temperatura

Los resultados que se obtuvieron en la Tabla 13 muestran posiblemente que, a unas temperaturas situadas por encima de 55°C (o a alrededor de ella) los núcleos se disuelven parcialmente. Por lo tanto las temperaturas por debajo de 55°C son mejores. Por otro lado, a unas temperaturas más bajas hay una siembra natural competitiva, especialmente con unas altas velocidades de siembra. Esto también podría disminuir la eficacia del arrastre.

Tabla 13

Expt#	CONDICIONES					RESULTADOS	
	Tiempo de permanencia (días)	Velocidad de agitación (rpm)	Materiales de siembra			S,S	R,R
			Sembrados (si/no)	Cantidades de núcleos (mg de núcleos/g de material crudo)	Temperatura de siembra °C		
1	1	1.000	si	14	55	0,96	99,04
2	1	1.000	si	14	53	0,78	99,22
3	1	1.000	si	14	50	0,96	99,04
4	1	1.000	si	14	45	0,95	99,05

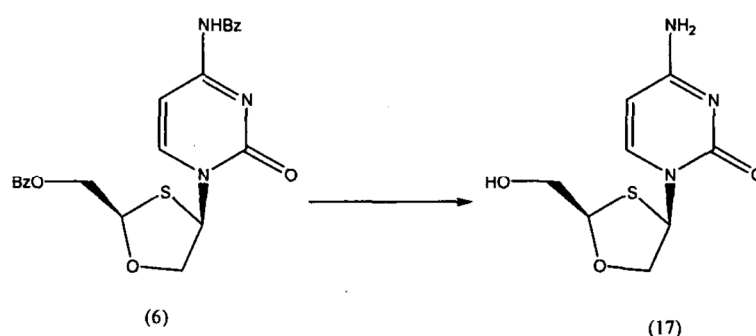
Nota: Este conjunto de recristalizaciones se hicieron con la misma mezcla cruda que se usó para la Tabla 10, procedente de una reacción en la que la relación de R/S de BOMO era de 80/20 (relación de R/S real: 82:18). Sin embargo, un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S aproximada de 95,3/4,7. No se observó ningún isómero trans en la mezcla recristalizada.

En todavía otra forma de realización preferida, el 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de la fórmula general (II) o de la fórmula general (III) que se había producido o formado en la etapa (a) de acuerdo con los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, séptimo, octavo y décimo, está en la forma de un conglomerado. La capacidad de estos compuestos para formar conglomerados es sorprendente si se toma en consideración el hecho de que solamente de un 5 % a un 10 % de los racematos pertenecen al grupo que forma conglomerados (Lorenz, H., y colaboradores, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* (2007) 42(1): 5 - 16).

Preferiblemente, el deseado enantiómero que se obtiene por uno cualquiera de los procedimientos de acuerdo con los aspectos, primero, segundo, tercero, cuarto, sexto, séptimo, octavo y décimo del invento no comprende ninguna cantidad detectable de un isómero indeseado.

Desprotección

Habiendo acoplado la benzoílcitosina con el BOMO, la etapa final de la síntesis es la eliminación del grupo protector de bencilo para obtener el producto desbenzoilado, por ejemplo el compuesto (17) que se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5: Reacción de desbenzoilación

Unos apropiados métodos de desprotección incluyen: NaOMe catalítico / MeOH, amoníaco metanólico y amoníaco acuoso en metanol.

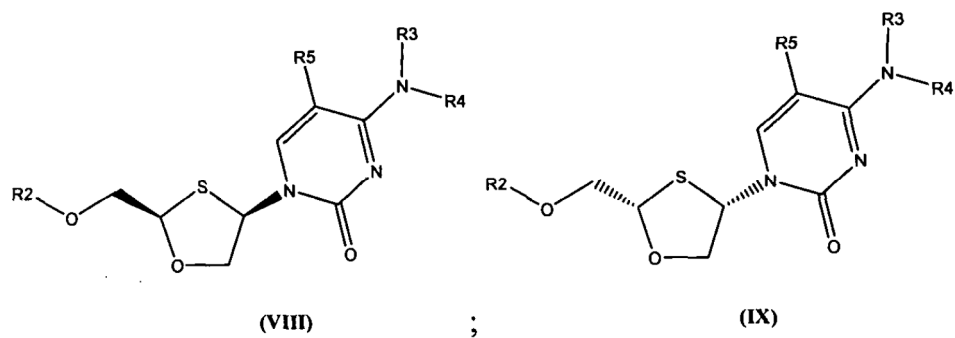
La hidrólisis mediada por el metóxido de sodio fue investigada en primer lugar. Este método desprotege cuantitativamente, pero requiere un tratamiento en condiciones acuosas para quedar exento de las sales por medios no cromatográficos. Por lo tanto, como los productos finales, tales como el compuesto (17), pueden poseer alguna solubilidad en agua, el tratamiento reduce el rendimiento. El método con uso de amoníaco metanólico fue también investigado. El amoníaco metanólico desprotegía nítidamente de nuevo a la molécula después de haber agitado durante una noche, y después de una eliminación del disolvente, una suspensión en acetona eliminó la mayor parte de los productos secundarios lipófilos y proporcionó el producto de una manera muy nítida. La reacción era igualmente exitosa independientemente de que el material de partida fuera RR o SS (Tabla 14, experimentos 2, 3, 4). Alternativamente, se encontró que se podría usar también amoníaco acuoso en metanol. Una desprotección por uso de éste método es más lenta pero es nítida, sin embargo esto implica la eliminación de agua y por lo tanto es menos conveniente a una mayor escala que el uso de amoníaco metanólico.

Tabla 14

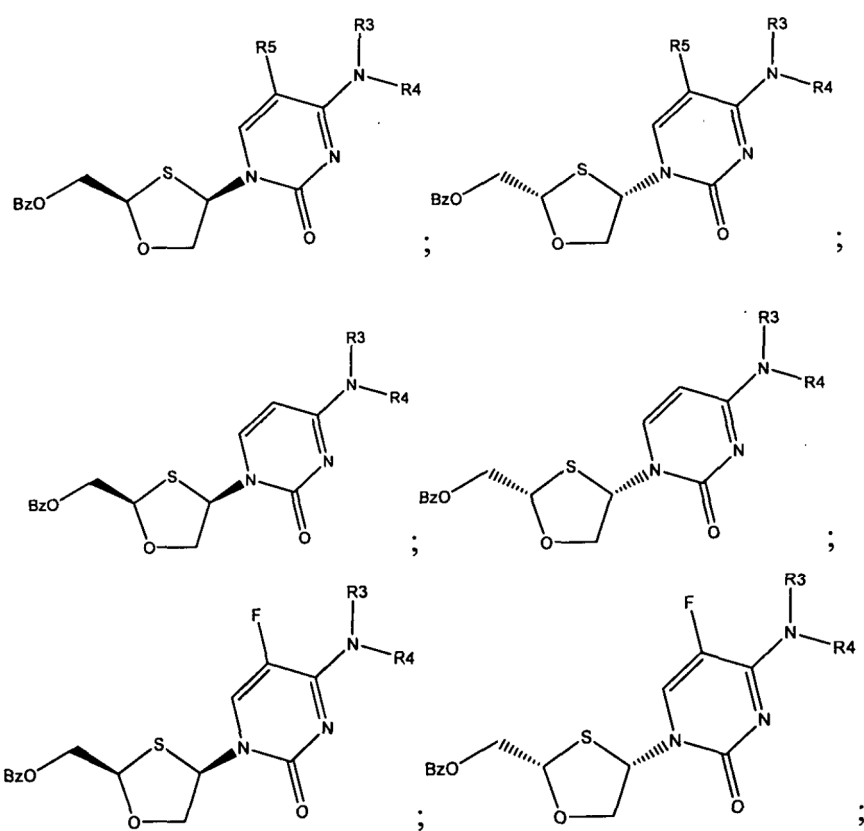
Experimento	Método	Rendimiento de productos
1	NaOMe (0,1 eq) / MeOH	61 % (a la escala de 8 g) (para "RR" cis)
2	Amoníaco metanólico	85 % (a la escala de 2,2 g) (para "RR" cis)
3	Amoníaco metanólico	94 % (a la escala de 15 g) (para "RR" cis)
4	Amoníaco metanólico	88 % (a la escala de 1 g) (para "SS" cis)
5	Amoníaco acuoso en metanol	86 % (a la escala de 3 g) (para "RR" cis)

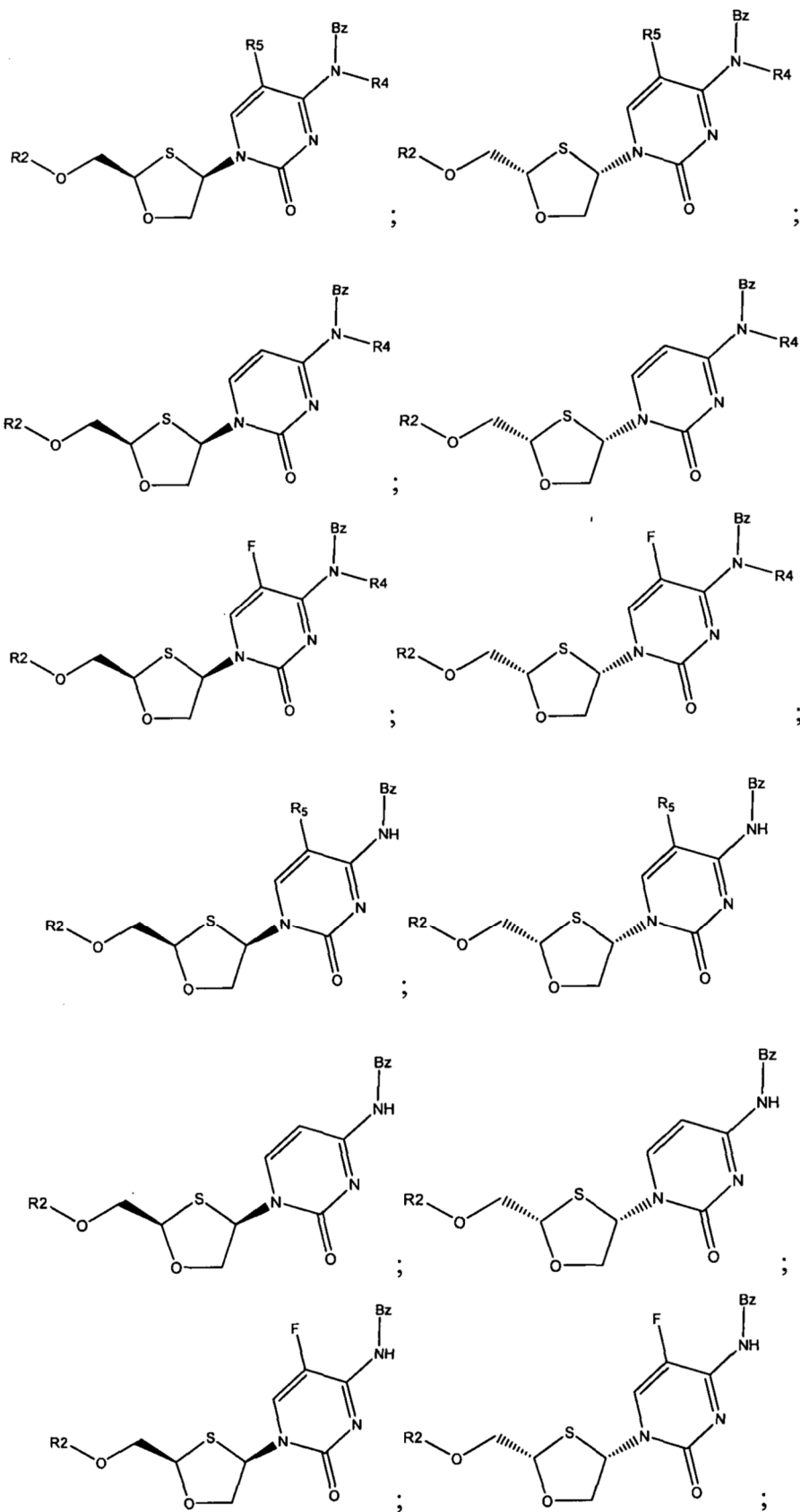
Compuestos

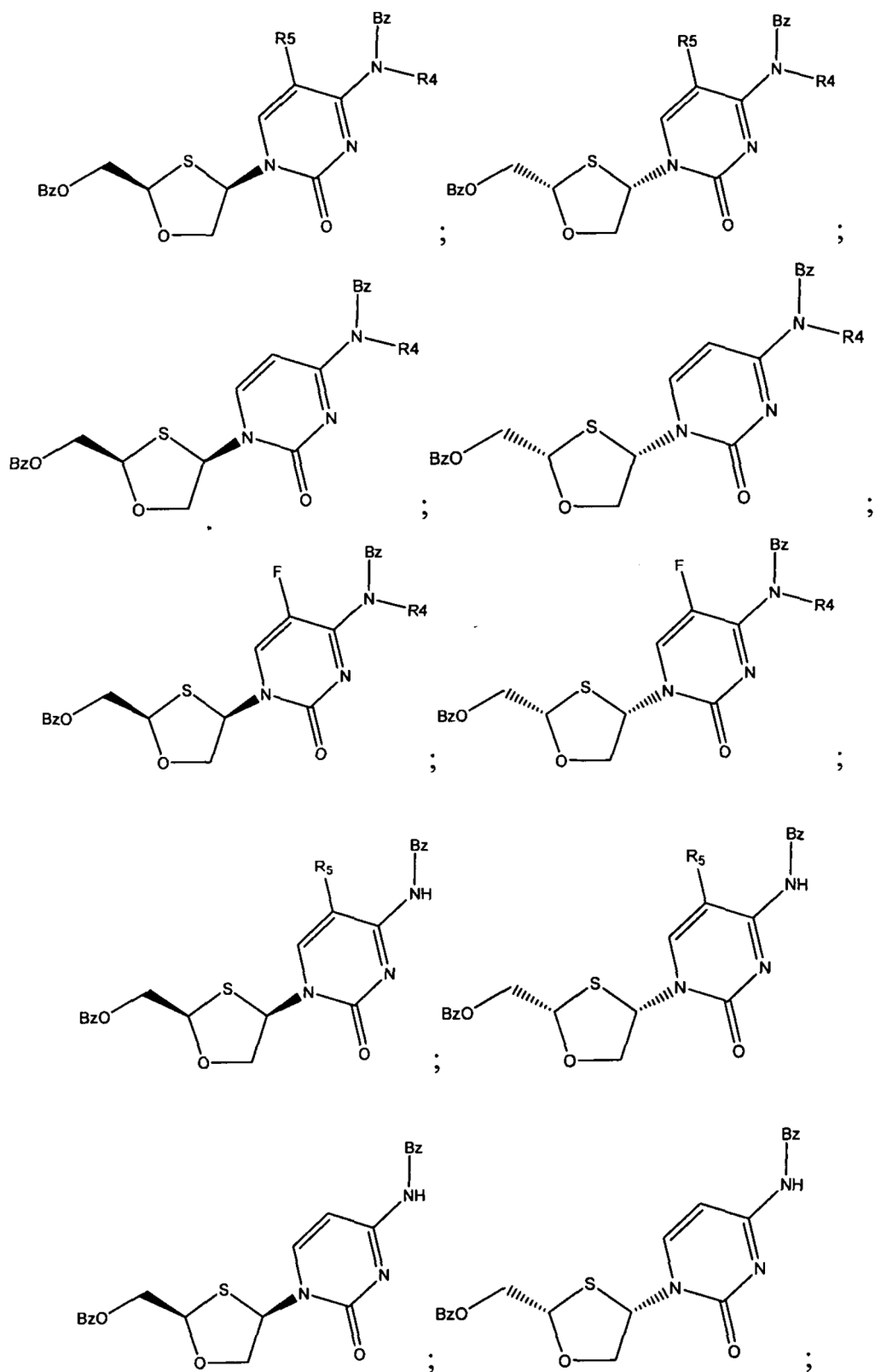
En una forma preferida de realización del quinto aspecto del invento se proporcionan unos nuevos derivados de 1,3-oxatolano sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4. Los compuestos de las fórmulas generales VIII y IX en donde R2, R3, R4 y R5 son como se han definido con anterioridad

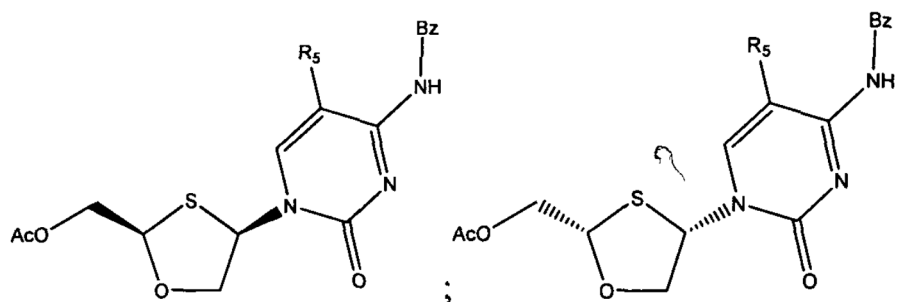
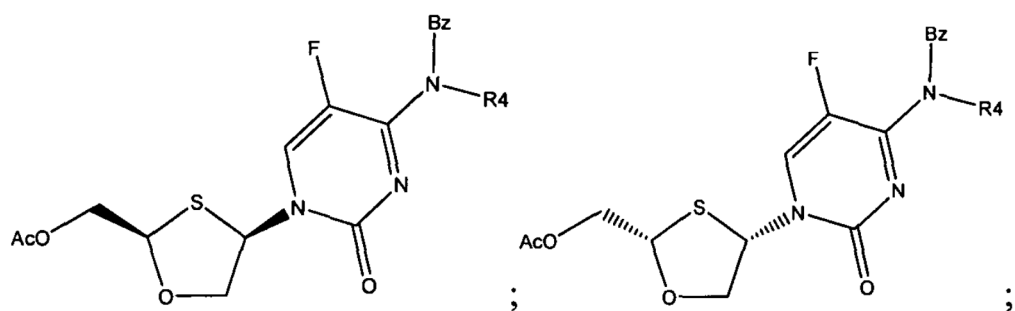
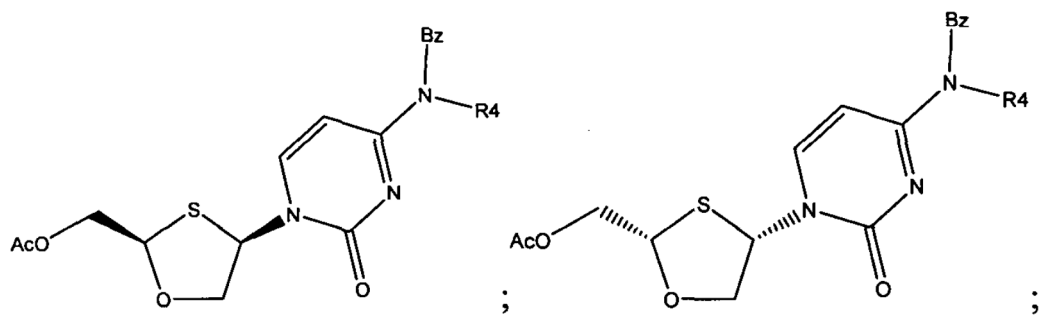
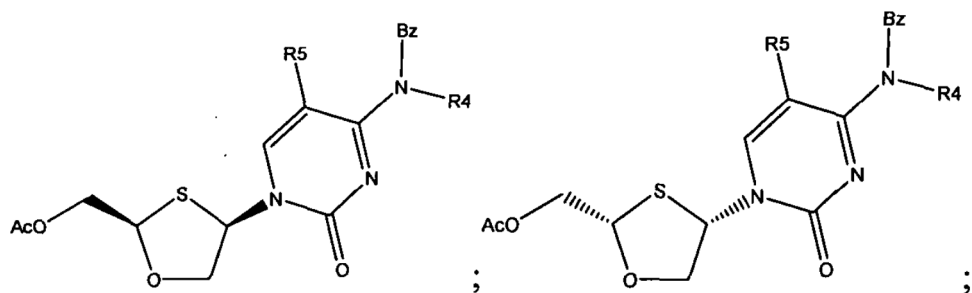
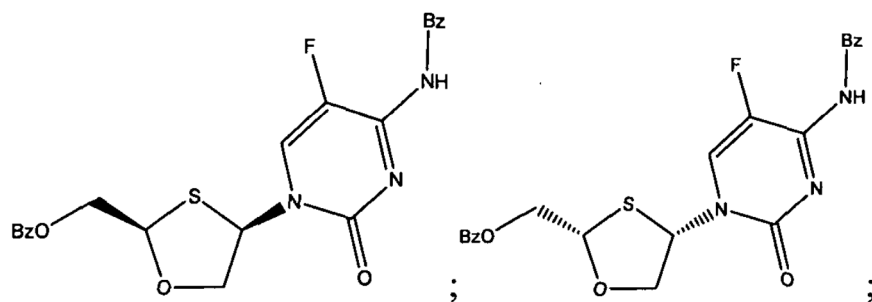


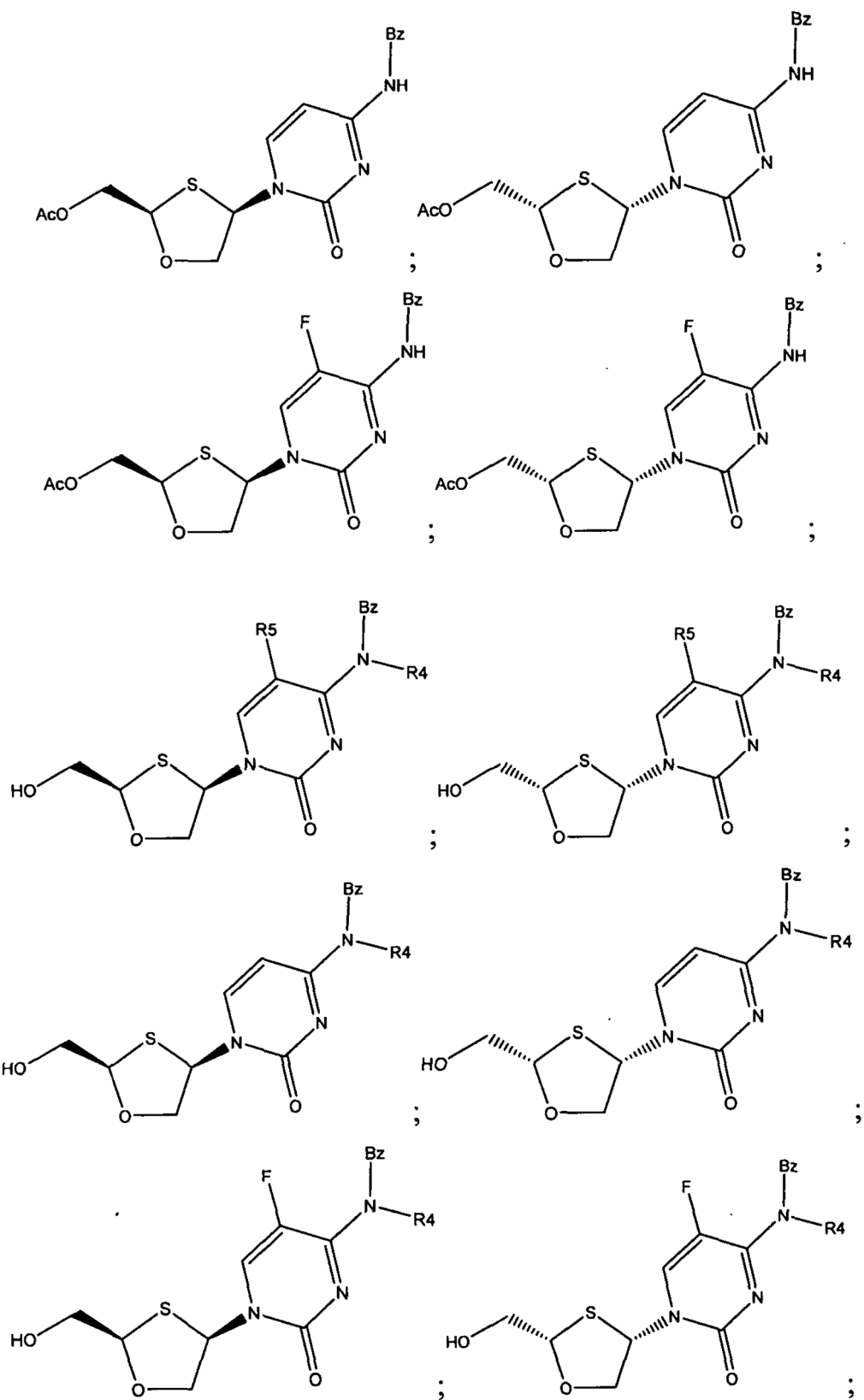
y se seleccionan preferiblemente entre el conjunto de compuestos, que se compone de:

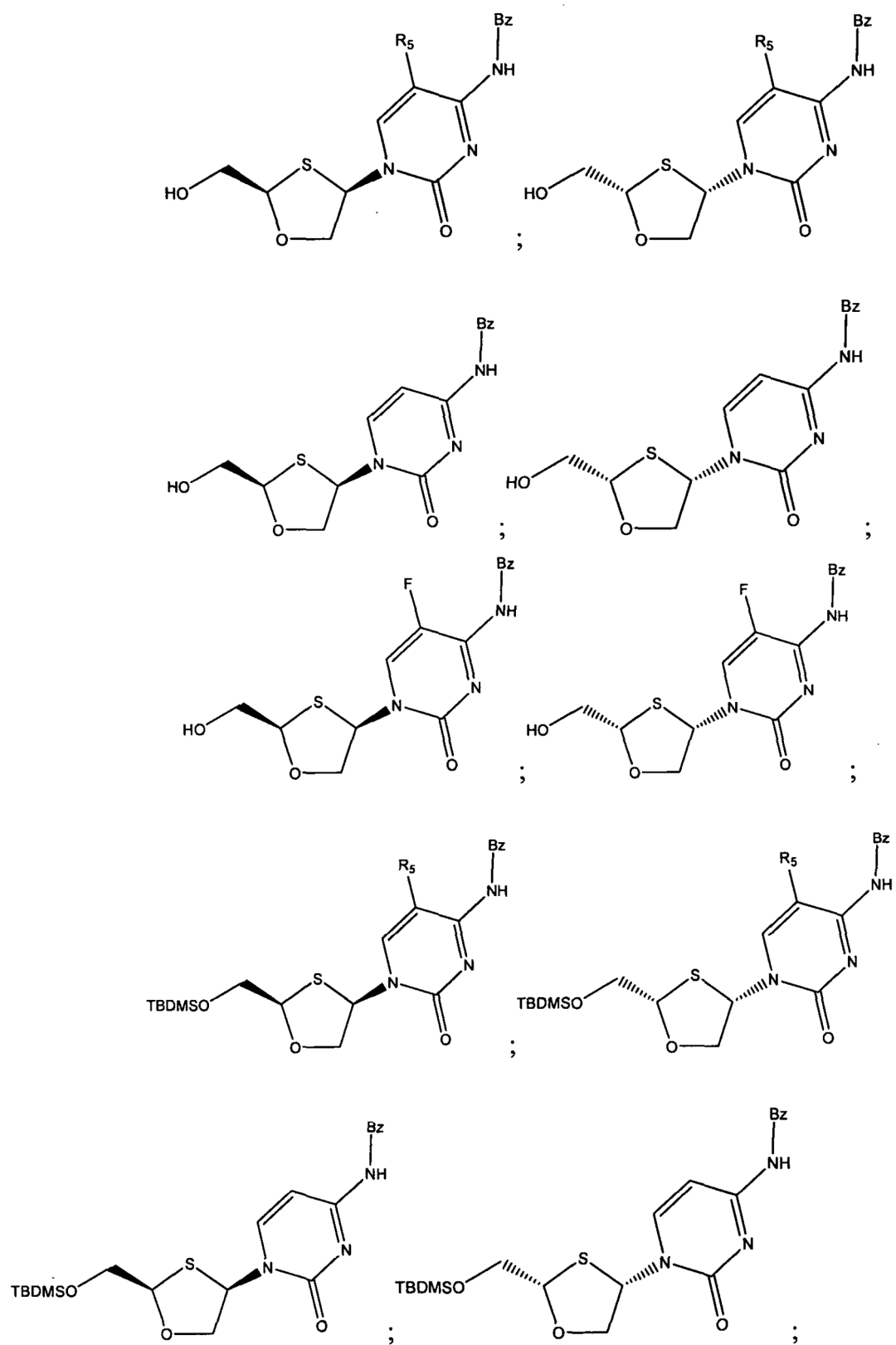


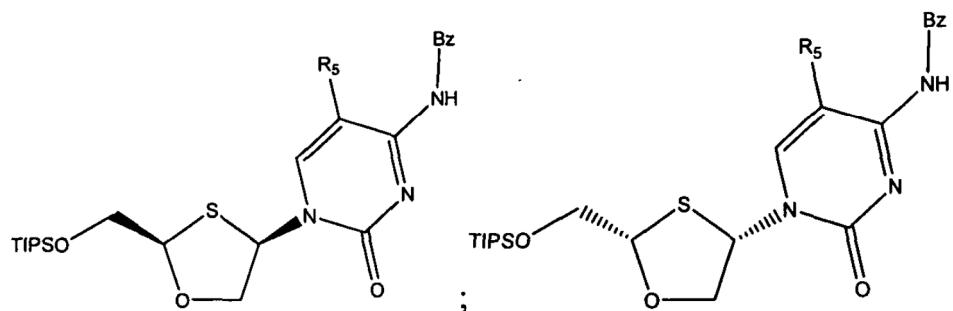
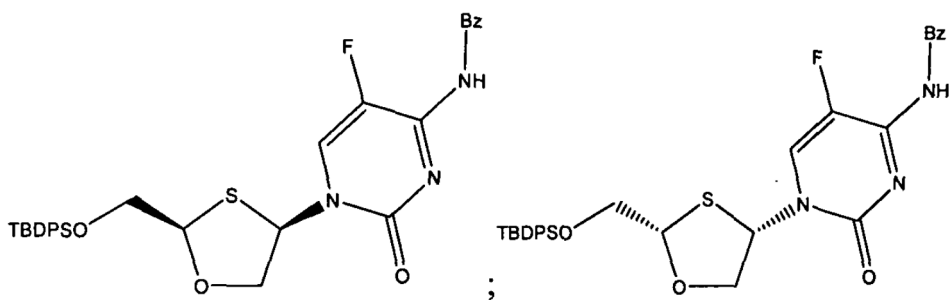
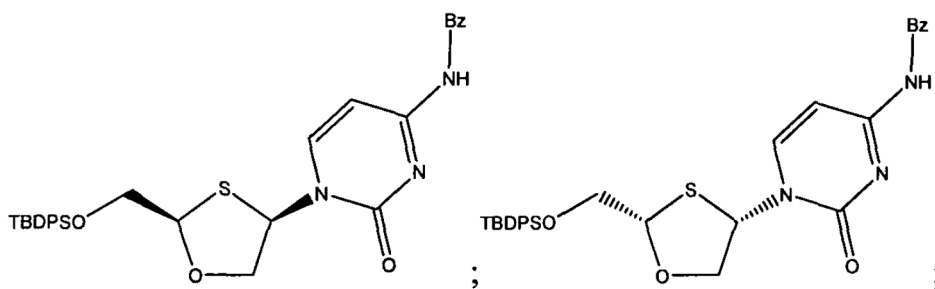
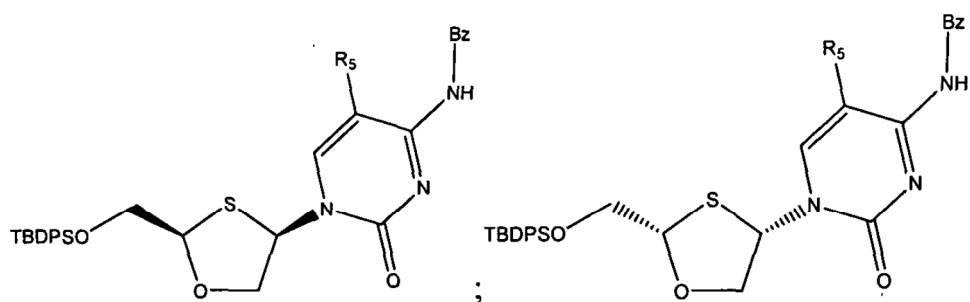
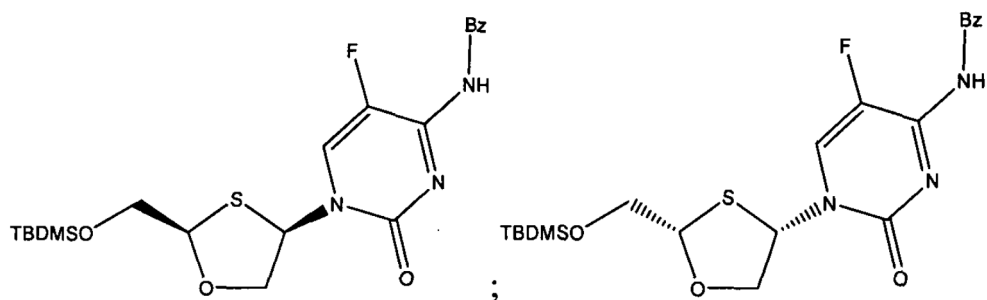


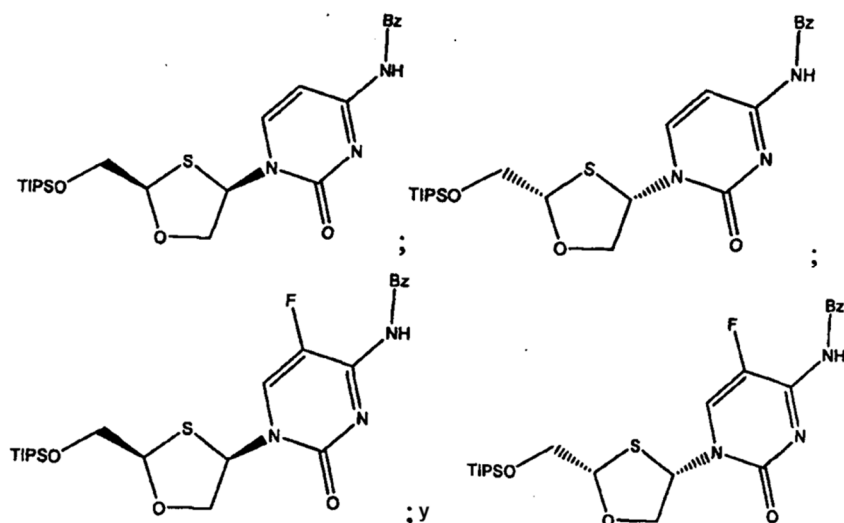




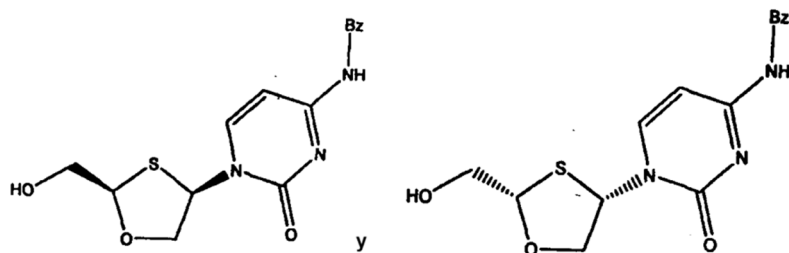








Son particularmente preferidos unos derivados de N-benzoílo de unos compuestos de las fórmulas generaesl VIII y IX, y son incluso más preferidos los derivados de N-benzoílo de las fórmulas



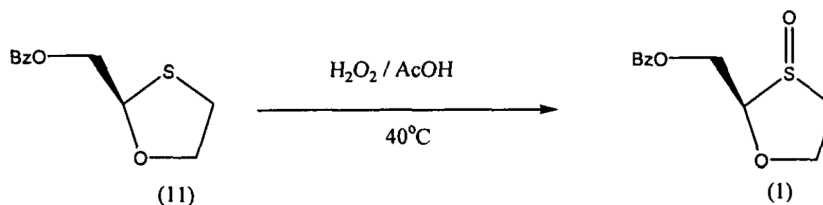
5 EJEMPLOS

Las formas de realización preferidas del presente invento se describirán ahora sin ninguna limitación, haciendo referencia a los siguientes Ejemplos.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

- 10 Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno usando un artículo de vidrio secado en horno. Los 2-R y S -benzoíloximetil-1,3-oxatíolanos fueron suministrados por Avexa. La N-benzoílcitosina fue adquirida de Shanghai PI Chemicals. El TMSI fue sintetizado en el propio laboratorio y se destiló después de la síntesis. La trietilamina se destiló sobre KOH. Los disolventes se usaron sin ninguna destilación. Unas bajas temperaturas para las reacciones fueron mantenidas usando un criostato de Thermo-Neslab. Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro de Varian High Field RMN que funcionaba a 400 MHz. Los procesos de cromatografía en capa delgada se realizaron sobre unas placas de sílice con material plástico previamente revestidas de Machery-Nagel (0,22 mm). Los análisis por HPLC se realizaron en un sistema de HPLC Waters 510, con una columna de Chiralpak AD, de 25 cm x 0,46 cm (DI = diámetro interno), que detectaba a 254 nm. El sistema de disolventes contenía 20 % de MeOH en acetonitrilo, que se eluía isocráticamente, a un caudal de 2 ml/min.
- 15
- 20 Algunas abreviaturas: Eq (equivalentes), cra (con respecto a)

Ejemplo 1**Síntesis de 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatiolano-S-óxido**

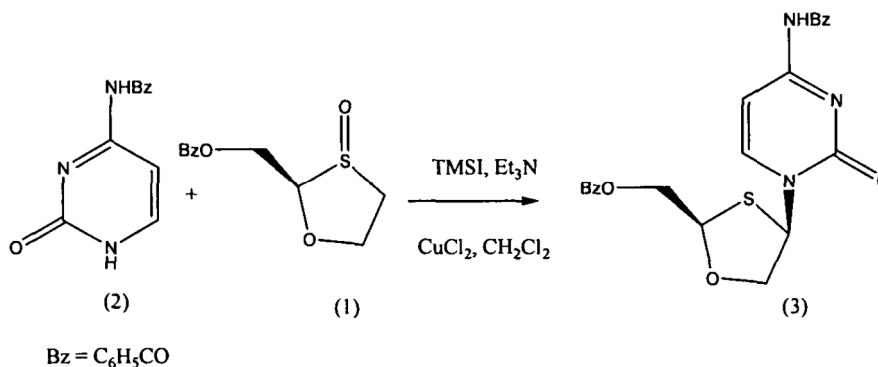
A una mezcla agitada de 2-R-benzoíloximetil-1,3-oxatolano (118 g, 0,526 mol) y de ácido acético glacial (47 g, 0,790 moles) en un matraz de RB con una capacidad de 500 ml, acoplado con un condensador por aire/agua, a 40°C, se le añadió peróxido de hidrógeno (al 35 % en agua) (65 ml, 0,736 moles) en 4 porciones, a intervalos de aproximadamente 10 minutos. Las adiciones iniciales son muy exotérmicas. Este material fue agitado a esta temperatura durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla fue transferida a un vaso de precipitados con una capacidad de 1 l y fue diluida con diclorometano (500 ml). Mientras que se agitaba, se añadió en pequeñas porciones una solución de sulfito de sodio al 10 % en agua (500 ml) (inicialmente se produjo una reacción enérgica). La capa orgánica fue separada y este material fue agitado seguidamente con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (500 ml) hasta que ya no hubiera ningún borboteo. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera y secada con sulfato de magnesio. Este material fue evaporado para dar el producto como un aceite viscoso incoloro, que se solidificaba para dar un sólido de color blanco. Este material se usó para la siguiente etapa en la síntesis sin ninguna purificación adicional. Este material es una mezcla de diastereoisómeros E / Z con la relación 2,4:1 (por medio de una RMN). Rendimiento: 114 g (90 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 8,05 (d), 7,9 (d), 7,5(m), 7,4(m), 4,6-4,8 (m), 4,4 (m), 4,1 (m), 3,2(m), 3,1 (m), 2,7(m) ppm, (El espectro de RMN es complejo debido a la presencia de los diastereoisómeros E y Z)

Ejemplo 2**Recristalización del 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido**

9,6 g de la mezcla E:Z del 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido se disolvieron en metanol a reflujo (12 ml) y se dejaron llegar lentamente a la temperatura ambiente y se dejaron reposar durante una noche. Los resultantes cristales conformados como agujas incoloras fueron filtrados, lavados con metanol enfriado con hielo (2 ml) y secados. Rendimiento: 3,0 g

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7,9 (d, 2H), 7,6(m, 1H), 7,4(m, 2H), 4,6-4,8 (m,3H), 4,4 (m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,7(m, 1H) ppm.

Ejemplo 3**Síntesis de 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano****(a) Acoplamiento de 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido con N-benzoílcitosina**

Reaccionante	P.M.	Equivalentes	Moles	Cantidad
2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido (2)	240,3	1,0	0,062	15,0 g
N-benzoílcitosina (1)	215,1	1,0	0,062	13,4 g
Yodotrimetilsilano	200,1 d=1,406	3,1	0,193	38,8 g, 27,6 ml
Trietilamina	101 d=0,726	2,1	0,131	13,2 g, 18,2 ml
Cloruro de cobre(II) (anhidro)	134,5	0,1	0,006	0,84 g
Diclorometano				250 ml

El 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxido (15,0 g, 0,063 mol) (con una pureza óptica del 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano de partida R/ S : 98,3 / 1,7) se disolvió en diclorometano (250 ml) dentro de un matraz de 3 bocas con una capacidad de 500 ml bajo nitrógeno, y este material se enfrió a -50°C por medio de un criostato. A este material se le añadió trietilamina (9,6 ml, 0,069 moles, 1,1 equivalentes). Esto fue seguido por la adición gota a gota de yodotrimetilsilano (18,7 ml, 0,131 moles, 2,1 equivalentes) pasando por un embudo de goteo, con una velocidad tal que la temperatura interna permaneció por debajo de -40°C. La resultante solución de color amarillo claro se agitó durante 30 minutos mientras que se mantenía la temperatura en -50°C. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (8,7 ml, 0,062 moles, 1,0 equivalente) seguido de nuevo por la adición gota a gota repetida de yodotrimetilsilano (8,9 ml, 0,062 moles, y 1,0 equivalente). Seguidamente se añadió cloruro de cobre(II) anhidro secado en horno (0,84 g, 0,0062 moles) y después de 5 minutos se añadió N-benzoílcitosina (13,4 g, 0,062 moles). La mezcla resultante se dejó calentar a 0°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de la agitación durante una noche, se dejó que la mezcla de reacción se calentase a la temperatura ambiente, y se agitó a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se sofocó con la adición de agua (100 ml). Este material se agitó durante 5 minutos, y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con diclorometano adicional (3x75 ml) y los materiales filtrados combinados se vertieron dentro de un embudo separador. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 5 % de amoníaco en agua (2 x 100 ml), 2 % de ácido fosfórico (2 x 100 ml) y nuevamente con 5 % de amoníaco (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron renovadamente con diclorometano (100 ml). La resultante solución de color amarillo claro se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 24,3 g de un aceite espeso de color amarillo/pardo claro (recuperación 89 %). Esta mezcla cruda se componía de un producto acoplado combinado de cis y trans con una pureza de 75 % (según RMN) y con una relación de isómeros cis/trans de 2,45:1 (según RMN)

(b) Recristalización del 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R y S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo para dar el 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano puro

Recristalización con arrastre

Al (R)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo (10,3 g) en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 100 ml se le añadieron 14,0 veces (en volumen) de metanol (144,2 ml) y la mezcla se llevó a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se dejó luego enfriar con agitación mientras que se vigilaba la temperatura con un termómetro. Cuando la temperatura llegó a 53°C, la solución sembró con 144 mg de 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano puro, mientras que se agitaba enérgicamente. A continuación de la siembra, la mezcla que cristalizaba rápidamente se agitó enérgicamente durante una noche. El resultante producto cristalizado se filtró luego, seguido por un lavado con metanol (50 ml). Una vez que hubieron pasado a su través la totalidad de las aguas madres y el subsiguiente material lavado el resultante producto cristalizado de color blanco se lavó de nuevo lentamente con metanol (2x 100 ml) y se secó bajo vacío. El resultante material sólido cristalino de color blanco mostró, al analizarlo con una RMN, que es en > 99 % el isómero cis. Rendimiento aislado, 4,4 g (rendimiento 44 % para la recristalización, basado en el material crudo). Pureza óptica: RR / SS: 99,3 / 0,7.

Recristalización sin arrastre

Al (R)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano (8,0 g) en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 100 ml, se le añadieron aproximadamente 14,0 veces (en volumen) de metanol (112 ml) y la mezcla se llevó a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se dejó enfriar sin ninguna agitación durante una noche. El resultante producto cristalizado se filtró luego seguido por un lavado con metanol (50 ml). Una vez que hubieron pasado a su través la totalidad de las aguas madres y el subsiguiente material lavado el resultante producto de color blanco cristalizado se lavó de nuevo lentamente con metanol (2 x 100 ml) y se secó bajo vacío. El resultante material sólido cristalino de color blanco, al analizarlo por una RMN, mostró que es en > 99% el isómero cis. Rendimiento aislado, 3,36 g (rendimiento 42 % para la recristalización, basado en el material crudo), pureza óptica: RR / SS: 98,1 / 1,9,

Datos comparativos para recrystalizaciones con y sin arrastre, cuando la fuente de 2-benzoíloximetil-1,3-oxatolano (BOMO) que se usó para sintetizar el compuesto precursor de acoplamiento 2-benzoíloximetil-1,3-oxatolano-S-óxidos (2) no es pura enantioméricamente:

5 Los datos comparativos proporcionados en la siguiente Tabla muestran que el arrastre da como resultado un rendimiento aumentado del enantiómero RR.

Expt	Relación real de enantiómeros R/S (calculada basándose en las purezas de los BOMOs de partida)	Método de recrystalización	
		Relación de RR / SS sin arrastre	Relación de RR / SS con arrastre
1	98,3 / 1,7	99,0 - 99,4 / 1,0-0,6	99,5-99,8 / 0,5-0,2
2	94,2 / 5,8	98,14 / 1,86	99,33 / 0,67
3	90,0 / 10,0	97,67 / 2,33	99,23 / 0,77
4	81,7 / 18,3	95,1 / 4,9	98,2 / 1,8

Datos analíticos del 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano

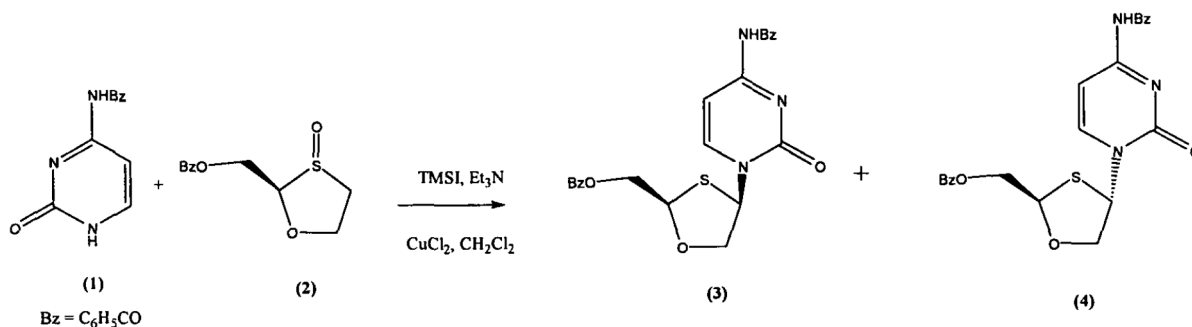
10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,9 (s ancho, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,3 (d, malamente resuelto, 1H), 6,6 (d, 1H) 5,5 (t, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H)

Análisis por HPLC: Columna: Chiralpak AD 0.46 x 25 cm; sistema de disolventes: mezcla de acetonitrilo y metanol 80:20; caudal: 2 ml/min; longitud de onda: 254 nm; tiempo de retención para el isómero R,R isómero: 11,23 min.

Ejemplo 4

15 Síntesis del 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano

(a) Acoplamiento del 2-(R,S)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano con la N-benzoílcitosina

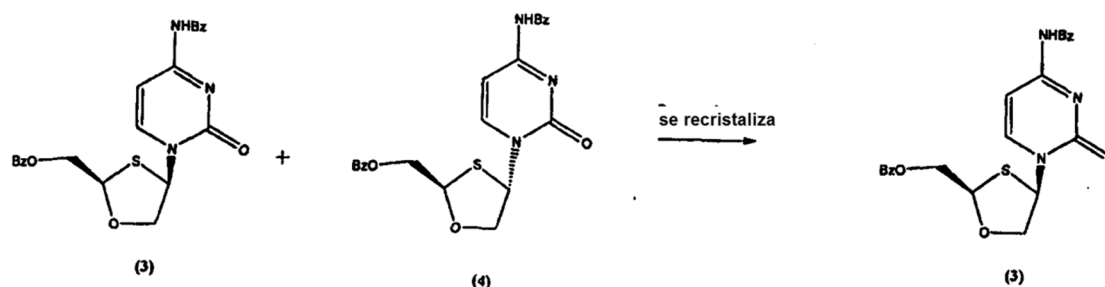


Reaccionante	Peso molecular	Equivalentes	Moles	Cantidad
2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano	240,3	1	0,050	12,0 g
N-benzoílcitosina	215,1	0,95	0,047	10,1 g
Yodotrimetilsilano	200,1 $d=1,406$	3	0,150	30,0 g 21,3 ml
Trietilamina	101 $d=0,726$	2,2	0,110	11,1 g, 15,3 ml
Cloruro de cobre(II)	134,5	0,2	0,010	1,34g
Diclorometano				150 ml

Proceso:

El 2-(R,S)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano (2) (12,0 g, 0,050 moles) se disolvió en diclorometano en un matraz de 3 bocas con una capacidad de 500 ml y este material se enfrió a -50°C. A este material se le añadió trietilamina (15,3 ml, 0,110 moles) y seguido con yodotrimetilsilano (21,4 ml, 0,150 moles) a través de un embudo de goteo gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura interna estaba situada entre -30°C y -50°C. La resultante solución de color amarillo claro se agitó durante 45 minutos mientras que se mantenía la temperatura entre -40°C y -50°C. Seguidamente, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de cobre(II) (1,3 g, 0,010 moles) y después de 5 minutos más se añadió N-benzoílcitosina (1) (10,1 g, 0,047 moles). La resultante mezcla se agitó a -50°C durante 15 minutos y luego se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió nuevamente en hielo, se sofocó con la adición de agua (100 ml) seguida por amoníaco al 5 % (100 ml). Este material se agitó durante 5 minutos, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con una cantidad adicional de diclorometano (2x50 ml) y los materiales filtrados combinados se vertieron dentro de un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con ácido fosfórico al 2 % (2x 60 ml) y nuevamente con amoníaco al 2,5 % (2x100 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 17,8 g de un aceite espeso de color amarillo/pardo claro (recuperación 86 %). Esta mezcla cruda se componía de un producto acoplado combinado cis (3) y trans (4) con una pureza de 62 % (según RMN) y con una relación de isómeros cis/trans de 2,86:1 (según RMN).

(b) Recristalización del 2-(R,S)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano para dar el 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano



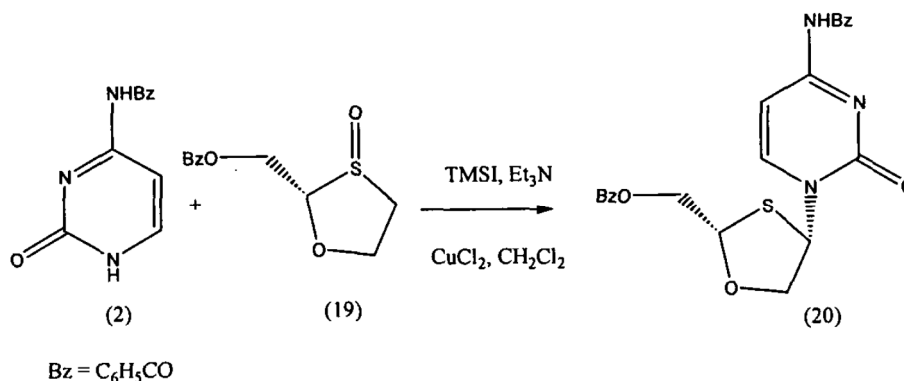
Al (R,S)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo (17,8 g) en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 500 ml se le añadieron 14,5 veces (en volumen) de metanol (258 ml) y la mezcla se llevó a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se dejó luego enfriar a la temperatura ambiente gradualmente y se dejó reposar durante una noche. El resultante producto cristalizado se filtró, seguido por un lavado con metanol (2x100 ml) y una desecación bajo vacío. El resultante material sólido cristalino plumoso ligeramente coloreado, al analizarlo con una RMN, mostró que es en > 99 % el isómero cis (3). Rendimiento aislado 7,2 g (rendimiento 35 % para el isómero cis).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,5 (s ancho, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,3 (d malamente resuelto, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,5 (t, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H)

Análisis por HPLC: columna: Chiralpak AD, 25 cm x 0,46 cm (DI); disolvente: MeOH al 20 % en acetonitrilo; caudal: 1 ml/min; longitud de onda: 254 nm; pureza enantiomérica: >100:1

Ejemplo 5**Síntesis del 2-(S)-benzoíloximetil-4-(S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatiolano**

(a) Acoplamiento del 2-(S)-benzoíloximetil-1,3-oxatiolano-S-óxido con la N-benzoílcitosina



- 5 El 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatiolano-S-óxido (2,0 g, 0,0083 moles) (pureza óptica del 2-(S)-benzoíloximetil-1,3-oxatiolano de partida R / S : 12,1 / 87,9) se disolvió en diclorometano (40 ml) en un matraz de 3 bocas con una capacidad de 100 ml bajo nitrógeno y este material se enfrió a -50°C por medio de criostato. A este material se le añadió trietilamina (1,27 ml, 0,009 moles, y 1,1 equivalentes). Esto fue seguido por la adición gota a gota de yodotrimetilsilano (2,5 ml, 0,017 moles, 2,1 equivalentes) pasando por un embudo de goteo, a una velocidad tal que la temperatura interna permaneciese por debajo de -40°C. La resultante solución de color amarillo claro se agitó durante 30 minutos, mientras que se mantenía la temperatura en -50°C. Seguidamente, a la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (1,15 ml, 0,0083 moles, 1,0 equivalente) se le añadió de nuevo seguido por la adición gota a gota repetida de yodotrimetilsilano (1,2 ml, 0,0083 moles, 1,0 equivalente). A continuación, se añadió cloruro de cobre(II) anhidro secado en horno (0,11 g, 0,0008 moles) y después de 5 minutos se añadió N-benzoílcitosina (1,79 g, 0,0083 moles). La resultante mezcla se dejó calentar a 0°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se sofocó con la adición de agua (25 ml). Este material se agitó durante 5 minutos, y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con una cantidad adicional de diclorometano (3 x 25 ml) y los materiales filtrados combinados se vertieron dentro de un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con amoníaco al 5 % en agua (2 x 25 ml), con ácido fosfórico al 2 % (2 x 25 ml) y nuevamente con amoníaco al 5 % (25 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano (25 ml). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio 1M (250 ml). La resultante solución de color amarillo claro se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite espeso de color amarillo/pardo claro en una cantidad de 2,4 g (recuperación 71 %). Esta mezcla cruda se componía de un producto acoplado combinado de cis y trans con una pureza de 69 % (según RMN) y con una relación de isómeros cis/trans de 2,4:1 (según RMN)

(b) Recristalización del 2-(S)-benzoíloximetil-4-(R y S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatiolano crudo para dar el 2-(S)-benzoíloximetil-4-(S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatiolano puro

Recristalización con arrastre

- 30 Al (S)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatiolano crudo (2,4 g) en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 100 ml se le añadieron aproximadamente 14,0 veces (en volumen) de metanol (34 ml) y la mezcla se puso a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se dejó luego enfriar con agitación mientras que se vigilaba la temperatura con un termómetro. Cuando la temperatura llegó a 53°C, la solución fue sembrada con 34 mg de 2-(S)-benzoíloximetil-4-(S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatiolano previamente recristalizado mientras que se agitaba enérgicamente. A continuación de la siembra, la mezcla que cristalizaba rápidamente se agitó enérgicamente durante una noche. El producto cristalizado resultante se filtró luego, seguido por un lavado con metanol (10 ml). Una vez que hubieron pasado a su través las aguas madres y el subsiguiente material de lavado el resultante producto cristalizado de color blanco se lavó de nuevo lentamente con metanol (2x 10 ml) y se secó bajo vacío. El resultante material sólido cristalino de color blanco, al analizarlo con una RMN mostró que es en > 99 % el isómero cis. Rendimiento aislado, 0,96 g (unos rendimientos de 40 % para la recristalización basados en el material crudo). Pureza óptica: RR / SS: 1,5 / 98.

Recristalización sin arrastre

Al (S)-benzoíloximetil-4-(R,S)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo (13,95 g) en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 250 ml, se le añadieron aproximadamente 14,0 veces (en volumen) de metanol (194,6 ml) y la mezcla se llevó a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se dejó enfriar sin agitar durante una noche. El resultante producto cristalizado se filtró luego, seguido por un lavado con metanol (50 ml). Una vez que hubieron pasado a su través las aguas madres y el subsiguiente material lavado, el resultante producto cristalizado de color blanco se lavó de nuevo lentamente con metanol (50 ml) y se secó bajo vacío. El resultante material sólido cristalino de color blanco, al analizarlo con una RMN, mostró que es en > 99 % el isómero cis. Rendimiento aislado, 4,8 g (rendimiento 34 % para la recristalización, basado en el material crudo). Pureza óptica: RR / SS: 2,2 / 97,8.

Ejemplo 6**Variables que afectan al arrastre**

Se realizaron unos experimentos con un 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoílcitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo

Efecto del tiempo

Cada muestra procedía de una reacción en la que la relación de partida para el BOMO era de 97(R) / 3(S). (La relación de R/S del material crudo no se usó para estas muestras). El material crudo fue recristalizado por disolución mientras que se ponía a reflujo en 14 volúmenes de metanol. Para el arrastre se usaron 14 mg de núcleos (de R,R puro) por gramo de material crudo. La siembra se realizó a una temperatura comprendida entre 55°C y 56°C. Después del período de tiempo especificado, los cristales se filtraron, se lavaron con metanol, se secaron y se analizaron con una HPLC. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Experimento	Tiempo permitido para la cristalización	Pureza óptica	
		Recristalización con siembra (14 mg/g de material crudo)	Recristalización sin siembra ni agitación
1	1,5 horas	98,3 / 0,7	98,4 / 1,6
2	3 horas	98,4 / 1,6	99,4 / 1,6
3	4 días	98,6 / 1,4	99,5 / 0,5

Efecto de la agitación y de la siembra

Cada muestra procedía de una reacción en la que la relación de partida para el BOMO era de 82 de (R) / 18 de (S). El material crudo se recristalizó por disolución mientras que se ponía a reflujo en 14 volúmenes de metanol. Seguidamente este material se dejó enfriar con agitación (a la velocidad especificada) o sin agitación, mientras que se vigilaba la temperatura. A la temperatura de 55°C, la mezcla agitada se siembra con un isómero "R,R" puro o no se siembra y se agita durante una noche mientras que se permite que la temperatura llegue a la temperatura ambiente. La mezcla cristalizada se filtra luego, se lava con metanol y se analiza por una medio de una HPLC. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Expt#	CONDICIONES					RESULTADOS	
	Tiempo de permanencia (días)	Velocidad de agitación (rpm)	Núcleos			S,S	R,R
			Sembrados (Si/No)	Cantidades de núcleos (mg de núcleos/g de material crudo)	Temperatura de siembra en °C		
1	1	1.000	Si	14	55	0,83	99,17
2	1	0	Si	14	55	1,71	98,29
3	1	1.000	No	—	—	1,45	98,55
4	1	0	No	—	—	1,81	98,19
5	3	1.000	Si	14	55	0,68	99,32

Nota: Este conjunto de recrystalizaciones se realizó en una mezcla cruda que procedía de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 82:18. Sin embargo, un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S aproximada de 95,3/4,7, No se observó ningún isómero trans en la mezcla recrystalizada.

Efecto de la temperatura

- 5 Cada muestra procedía de una reacción en la que la relación de partida para el BOMO era de 82 de (R) / 18 de (S). El material crudo se recrystalizó disolviendo mientras que se ponía a reflujo en 14 volúmenes de metanol. A continuación este material se deja enfriar con agitación (a 1.000 rpm) o sin agitación, mientras que se vigilaba la temperatura. A la temperatura especificada de 55°C, la mezcla agitada se sembró con un isómero "R,R" agitado durante una noche mientras que se dejaba que la temperatura llegase a la temperatura ambiente. La mezcla
- 10 cristalizada se filtra luego, se lava con metanol y se analiza a través de una HPLC. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Expt	CONDICIONES					RESULTADOS	
	Tiempo de permanencia (días)	Velocidad de agitación (rpm)	Núcleos			S,S	R,R
			Sembrados (Si/No)	Cantidades de núcleos (mg de núcleos/g de material crudo)	Temperatura de siembra en °C		
1	1	1.000	Si	14	55	0,96	99,04
2	1	1.000	Si	14	53	0,78	99,22
3	1	1.000	Si	14	50	0,96	99,04
4	1	1.000	Si	14	45	0,95	99,05

- 15 Nota: Este conjunto de recrystalizaciones se realizó en la misma mezcla cruda que se usó para la Tabla 16, que procedía de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 80/20 (relación de R/S real 82:18). Sin embargo un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S aproximada de 95,3/4,7. No se observó ningún isómero trans en la mezcla recrystalizada.

Ejemplo 7

Recrystalización en unos sistemas de disolventes mixtos

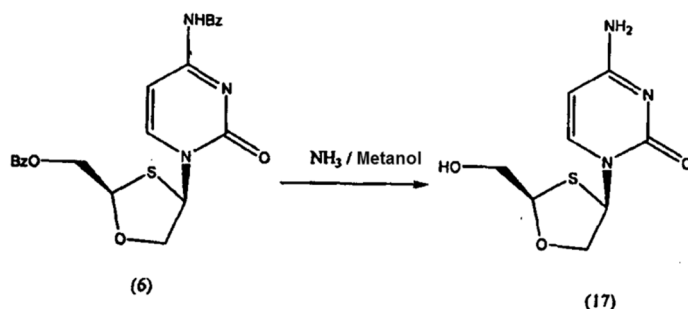
- 20 Todas las recrystalizaciones se sembraron a 53°C, con 14 mg de núcleos/g de material crudo, se agitaron a 1.000 rpm, con x14 volúmenes de disolvente. Las recrystalizaciones se realizaron en una mezcla cruda que procedía de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 82:18. Un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S de material crudo aproximada de 86/14. Tal como se discutió anteriormente, cuando la relación de R/S disminuye, especialmente por debajo de 90: 10, hay una propensión a que el isómero trans también
- 25 cristalice (Tabla 11). Por lo tanto en este conjunto de experimentos los autores del invento vemos al isómero trans uniformemente en una proporción de alrededor de 10-12 %. Por lo tanto la relación de RR/SS observada se corrigió en cuanto a la presencia de isómeros trans RR y SS. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Expt#	Sistema de disolventes para recrystalización	Relación de C/T (según RMN)	Pureza observada		Pureza óptica corregida	
			S,S	R,R	SS	RR
1	Metanol 100 %	88/12	2,33	97,67	2,65	97,35
2	Metanol 95 %, etanol 5 %	88/12	2,68	97,32	3,06	96,94
3	Metanol 95 %, 1-propanol 5 %	89/11	2,26	97,74	2,53	97,47
4	Metanol 95 %, 2-propanol 5 %	89/11	2,97	97,03	3,33	96,67
5	Metanol 95 %, 1-butanol 5 %	88/12	2,52	97,48	2,82	97,18
6	Metanol 95%, 1-pentanol 5%	88/12	2,95	97,05	3,36	96,64
7	Metanol 95 %, 1-hexanol 5 %	88/12	2,57	97,43	3,93	96,07
8	Metanol 99 %, agua 1 %	90/10	2,98	97,02	3,21	96,79
9	Metanol 95 %, agua 5 %	87/13	4,6	95,4	5,24	94,76

Nota: Este conjunto de recristalizaciones se realizó en una mezcla cruda que procedía de una reacción en la que la relación de R/S del BOMO de partida era de 80/20 (relación de R/S real: 82:18). Un análisis por HPLC del material crudo dio una relación de R/S del material crudo aproximada de 86/14).

Ejemplo 8

5 Síntesis de 2-(R)-hidroximetil-4-(R)-(citosin-1-il)-1,3-oxatolano

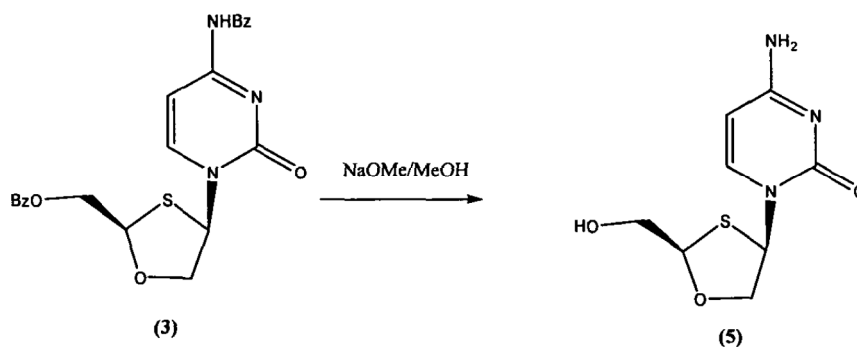


10 El 2-(R)-benzoyloximetil-4-(R)-(N-benzoylcitosin-1-il)-1,3-oxatolano (15 g, 0,028 moles) se disolvió en una solución metanólica de amoníaco (aproximadamente 2 M) (250 ml). La suspensión inicial se agitó durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la resultante solución transparente se filtró a través de celite, se evaporó hasta sequedad y se suspendió en acetona (100 ml). Esto proporcionó un material sólido pulverulento de color blancuzco, que se filtró y lavó con acetona (2 x 25 ml) y se secó para proporcionar el producto. 6,5 g (94 %).

¹H RMN (DMSO): δ 7,8 (d, 1H), 7,0-7,2 (d ancho, 2H), 6,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 5,3 (t, 1H) (pico de OH – que no siempre está resuelto), 5,1 (t, 1H), 4,4 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), pico de OH no resuelto

15 Ejemplo 9

Síntesis de 2-(R)-hidroximetil-4-(R)-(citosin-1-il)-1,3-oxatolano



Reaccionante	Peso molecular	Equivalentes	Moles	Cantidad
2-(R)-benzoyloximetil-4-(R)-(N-benzoylcitosin-1-il)-1,3-oxatolano	437,4	1	0,007	3,3 g
NaOMe (preparado a partir de Na y metanol)	54	0,11	0,0008	0,43 g
Diclorometano				8 ml
Metanol				10 ml

Proceso:

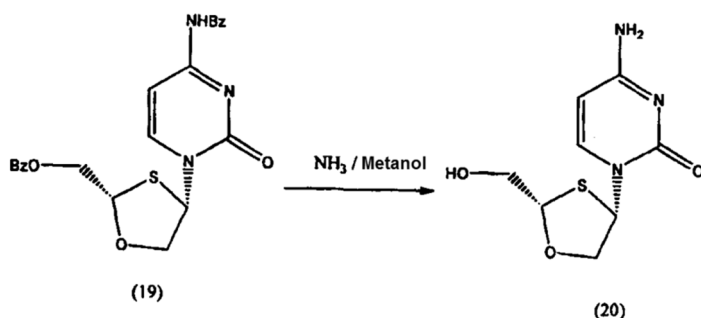
20 El 2-(R)-benzoyloximetil-4-(R)-(N-benzoylcitosin-1-il)-1,3-oxatolano (3,3 g, 0,007 moles) se disolvió en una mezcla de diclorometano (8 ml) y metanol (10 ml) con calentamiento. A este material se le añadió metóxido de sodio (0,043 g, 0,0008 moles) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la mezcla se evaporó y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (4x18 cm) eluyendo mediante el

uso de un gradiente de 20-50 % de metanol en acetato de etilo. La combinación y la evaporación de las fracciones apropiadas proporcionaron 1,5 g (rendimiento 88 %) del producto (5) en forma de polvo de color blancuzco.

¹H RMN (DMSO): δ 7,8 (d, 1H), 7,0-7,2 (d ancho, 2H), 6,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 5,1 (t, 1H), 4,4 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7(m, 2H), pico de OH no resuelto

Ejemplo 10

Síntesis de 2-(S)-hidroximetil-4-(S)-(citosin-1-il)-1,3-oxatolano



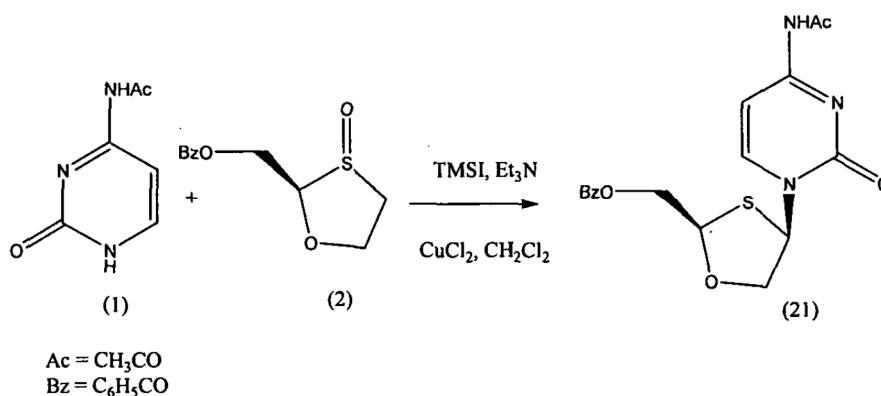
El 2-(S)-benzoiloximetil-4-(S)-(N-benzoilcitosin-1-il)-1,3-oxatolano (1,0 g, 0,0022 moles) se disolvió en una solución metanólica de amoníaco (aproximadamente 2 M) (20 ml). La suspensión inicial se agitó durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la resultante solución transparente se evaporó hasta sequedad y se suspendió en acetona (20 ml). Esto proporcionó un material sólido pulverulento de color blancuzco, que se filtró y lavó con acetona (2 x 10 ml) y se secó para proporcionar el producto. 0,47 g (88 %).

¹H RMN (DMSO): δ 7,8 (d, 1H), 7,0-7,2 (d ancho, 2H), 6,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 5,3 (t, 1H) (pico de OH – que no siempre está resuelto), 5,1 (t, 1H), 4,4 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7(m, 2H), pico de OH no resuelto.

Ejemplo 11

Síntesis de 2-(R)-benzoiloximetil-4-(R)-(N-acetilcitosin-1-il)-1,3-oxatolano

Acoplamiento de 2-(R)-benzoiloximetil-1,3-oxatolano con N-acetilcitosina



El 2-(R)-benzoiloximetil-1,3-oxatolano (5,0 g, 0,021 moles) en diclorometano (100 ml) se disolvió dentro de un matraz de 3 bocas con una capacidad de 500 ml bajo nitrógeno y a este material se le añadió trietilamina (6,08 ml, 0,044 moles). La solución se enfrió -50°C seguidamente y se añadió yodotrimetilsilano (9,22 ml, 0,065 moles) a este material pasando por un embudo de goteo gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura interna no suba por encima de -40°C. La resultante solución de color amarillo claro se agitó durante 1 hora, mientras que se mantenía la temperatura en -50°C. Seguidamente, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de cobre(II) (0,28 g, 0,021 moles) seguido por N-acetilcitosina (5,0 g, 0,021 moles). La mezcla resultante se agitó a -50°C durante 15 minutos, se dejó calentar a 0°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se sofocó con la adición de agua (50 ml) seguida inmediatamente por amoníaco al 5 % (100 ml). Este material se agitó bien durante 10 minutos, se filtró a

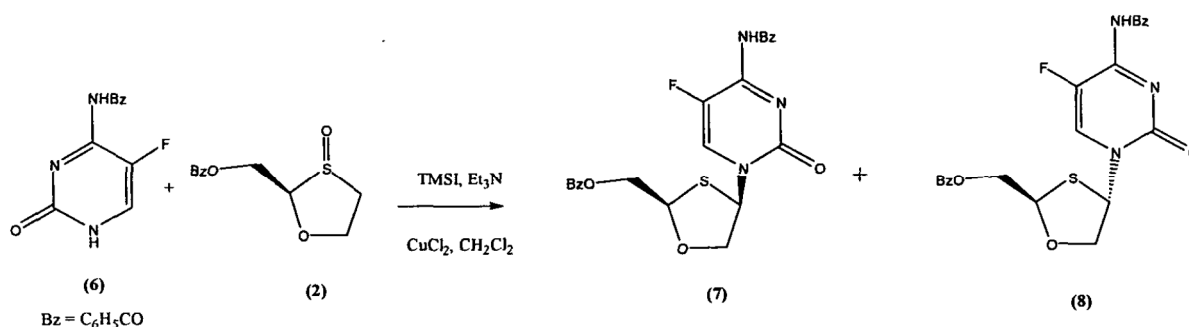
través de un tapón de celite (8x3 cm). El matraz y el tapón se lavaron con una cantidad adicional de diclorometano (100 ml, 2x50 ml). Los materiales filtrados transparentes combinados se vertieron dentro de un embudo de separación y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó luego con ácido fosfórico al 2 % (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron renovadamente con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite viscoso de color amarillo/pardo claro. 6,8 g (recuperación 92 %),

Un análisis por RMN del material crudo proporcionó los siguientes datos: Extensión de la reacción (pureza estimada por RMN del producto acoplado total): 73 %; relación de C/T: 2,37:1; cantidad del producto secundario olefínico (con respecto al producto acoplado total): 8 %

Ejemplo 12

Síntesis del 2-(R)-benzoíloximetil-4-(R)-(N-benzoil-5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatolano

(a) Acoplamiento del 2-(R,S)-benzoíloximetil-1, 3-oxatolano con la N-benzoil-5-fluorocitosina



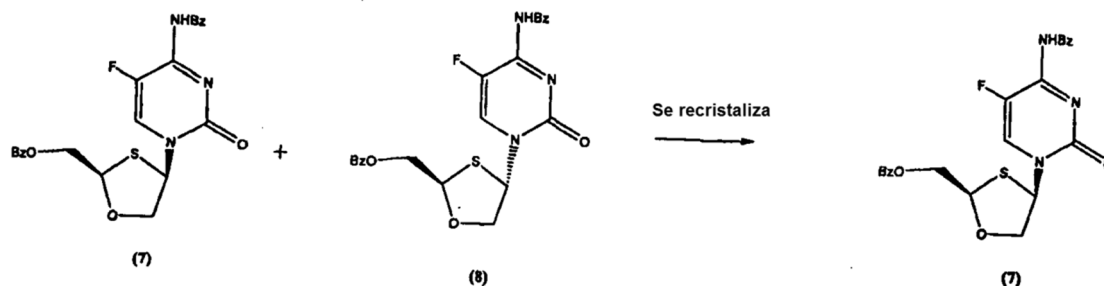
Reaccionante	Peso molecular	Equivalentes	Moles	Cantidad
2-(R,S)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano	240,3	1,0	0,040	9,6 g
N-benzoílcitosina	215,1	1,0	0,040	9,3 g
yodotrimetilsilano	200,1	3,1	0,124	24,9 g
	<i>d</i> =1,406			17,7 ml
Trietilamina	101	2,2	0,088	8,9 g,
	<i>d</i> =0,726			12,2 ml
Cloruro de cobre(II)	134,5	0,2	0,080	1,08g
Diclorometano				150 ml

Proceso:

A una mezcla de 2-(R)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano y de 2-(S)-benzoíloximetil-1,3-oxatolano (9,6 g, 0,040 moles) se disolvió en diclorometano en un matraz con 3 bocas con una capacidad de 500 ml y este material se enfrió a -50°C. A este material se le añadió trietilamina (12,2 ml, 0,088 moles) y seguida por yodotrimetilsilano (17,7 ml, 0,124 moles) pasando por un embudo de goteo, gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura interna estuviese entre -35°C y -50°C. La resultante solución de color amarillo claro se agitó durante 60 minutos, mientras que se mantenía la temperatura entre -40°C y -50°C. Seguidamente, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de cobre (II) (1,3 g, 0,010 moles) y después de 5 minutos más se añadió N-benzoil-5-fluorocitosina (9,3 g, 0,040 moles). La mezcla resultante se agitó a -50°C durante 15 minutos y luego se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de haber agitado durante noche, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió de nuevo en hielo, se sofocó con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). Este material se agitó durante 5 minutos, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con una cantidad adicional de diclorometano (2x50 ml) y los materiales filtrados combinados se vertieron dentro de un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con amoníaco al 5 % (100 ml), ácido fosfórico al 2 % (2x 60 ml) y de nuevo con amoníaco al 5 % (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron renovadamente con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 14,6 g de un aceite espeso de color amarillo/pardo claro (recuperación 80 %). Esta mezcla cruda se componía de un

producto acoplado combinado de cis (R,R y S,S) y trans (S,R y R,S) con una pureza de 55 % (según RMN) y con una relación de isómeros cis:trans de 2,65:1 (según RMN).

(b) Recristalización del 2-(R,S)-benzoiloximetil-4-(R,S)-(N-benzoil-5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatolano crudo para dar el 2-(R)-benzoiloximetil-4-(R)-(N-benzoil-5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatolano puro



Al (R)-benzoiloximetil-4-(R,S)-(N-benzoil-5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatolano (14,6 g) crudo en un matraz de fondo redondo con una capacidad de 500 ml se le añadió 10 veces (en volumen) de metanol (146 ml) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se pudiera ver una solución transparente. Este material se filtró en caliente y luego se dejó enfriar a la temperatura ambiente de manera gradual y se dejó reposar durante una noche. El resultante producto cristalizado se filtró, seguido por un lavado con metanol (2x100 ml) y una desecación en vacío. El resultante material sólido cristalino pulverulento ligeramente coloreado mostró, al analizar con una RMN, que es en > 98 % el isómero cis. Rendimiento aislado 3,5 g (rendimiento 19 % para el isómero cis (7)).

¹H RMN(DMSO): δ 7,95 (m,3H), 7,75 (m,2H), 7,6(m,2H), 7,6-7,4 (m,4H), 6,22 (dd,1H), 5,43(t,1H), 4,7(m,2H), 4,55(d,1H), 3,95(dd,1H)

Los expertos en la especialidad apreciarán que el invento que aquí se describe es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las que se han descrito específicamente. Ha de entenderse que el invento incluye todas las variaciones y modificaciones que caigan dentro de su espíritu y su alcance. El invento incluye todas las etapas, características, composiciones y compuestos que se han citado o indicado en esta memoria descriptiva, de manera individual o colectiva, y que cualquiera y todas las combinaciones de cualquiera dos o más de dichas etapas o características.

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa distinta, se entenderá que la palabra "comprende" y unas variaciones tales como "que comprende" y "comprendiendo" implican la inclusión de un elemento integrante especificado o de una etapa o un grupo de elementos integrantes o etapas pero no la exclusión de cualquier otro elemento integrante u otra etapa u otro grupo de elementos integrantes o etapas.

La referencia en esta memoria descriptiva a cualesquiera publicaciones anteriores (o informaciones que se deriven de ellas) o a cualquier materia que sea conocida, no se toma ni se ha de tomar como un reconocimiento o una admisión o una forma de sugerencia de que una publicación (o información derivada de ella) o una materia conocida forme parte del conocimiento general común en el campo de objetivos al que se refiere esta memoria descriptiva.

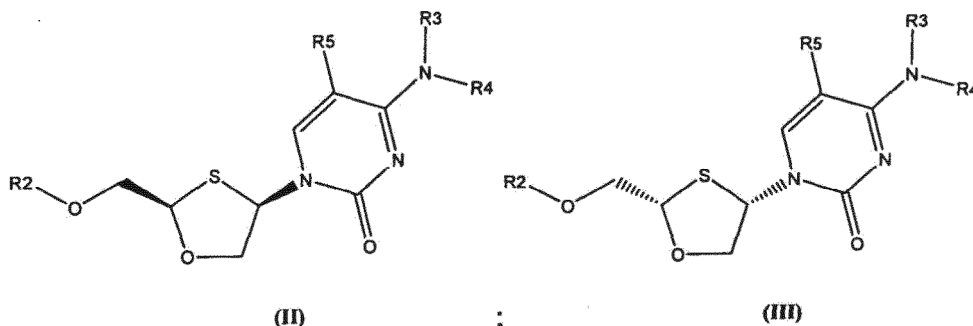
REFERENCIAS

1. Belleau y colaboradores, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* (1993) Vol. 3, Nº 8, 1723-1728.
2. Taylor y colaboradores, *Antiviral Chem.Chemother.* (2000) Vol.11, Nº 4, 291-301.
3. Stoddart y colaboradores, *Antimicrob. Agenst Chemother.* (2000) Vol. 44, Nº.3, 783-786.
- 5 4. Mansour y colaboradores, *J. Med. Chem.*, (1995) Vol. 38, Nº 1:1-4.
5. *Nucleosides and Nucleotides* (1995) 14(3-5): 627-735.
6. Caputo y colaboradores *Eur. J. Org. Chem.* (1999) Vol. 6: 1455-1458.
7. J. Jacques, A. Collet & S.H. Wilen "Enantiomers, Racemates and Resolutions" por (John Wiley & Sons, 1981).
- 10 8. Storer y colaboradores, *Nucleosides & Nucleotides* (1993) 12(2): 225-236.
9. Lorenz, H., y colaboradores, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* (2007) 42(1): 5 - 16.
10. Greene, T.W. y Wuts, P.G.M "Protective groups in organic synthesis" (3ª Edición) 1999 John Wiley & Sons Inc.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II), que comprende las etapas de:

(a) formación de un 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

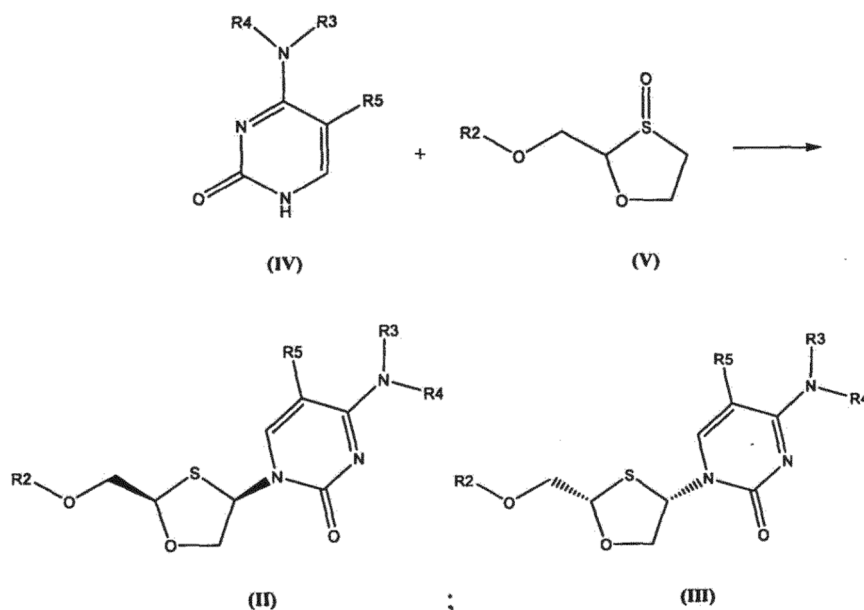
R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

(b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

2. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

(a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

5 R² es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR⁷R⁸R⁹ en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R₆;

R₆ es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

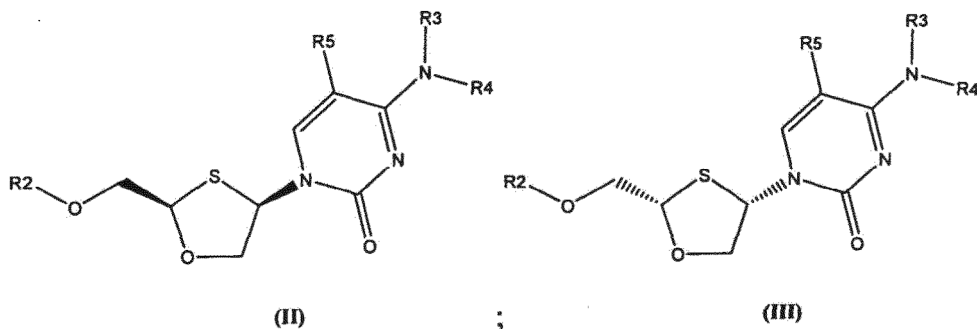
10 R⁵ es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

(b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

15 3. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

(a) formación de un 1,3-oxatolano sustituido en posición 2 y sustituido en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

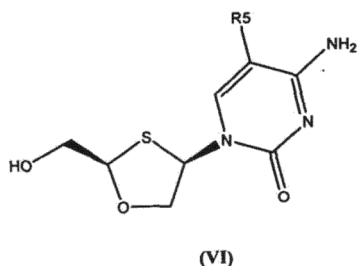
R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

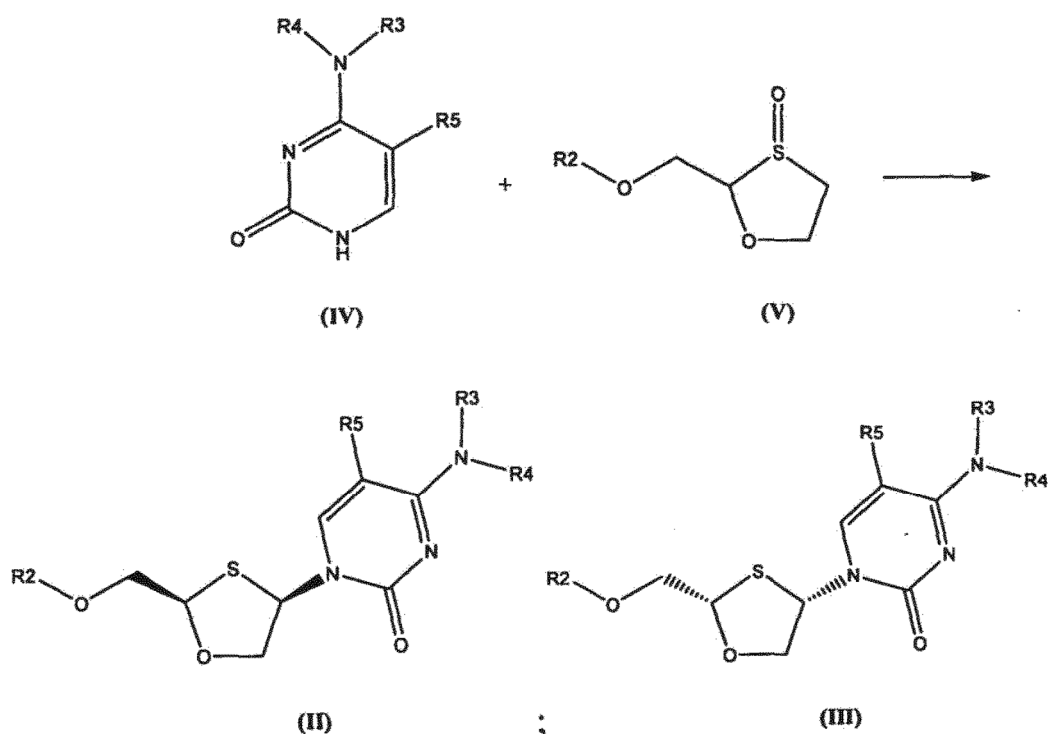
- 10 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.
- (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



15

4. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

- (a) una reacción de una base de la fórmula general (IV) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

5 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR⁷R⁸R⁹ en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

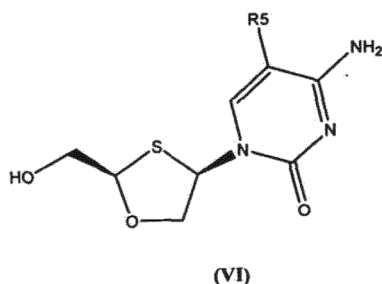
R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

10 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee;

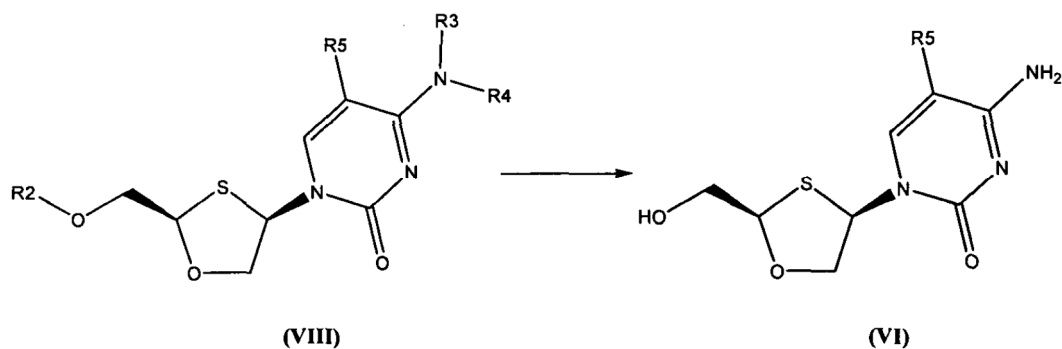
(b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆;

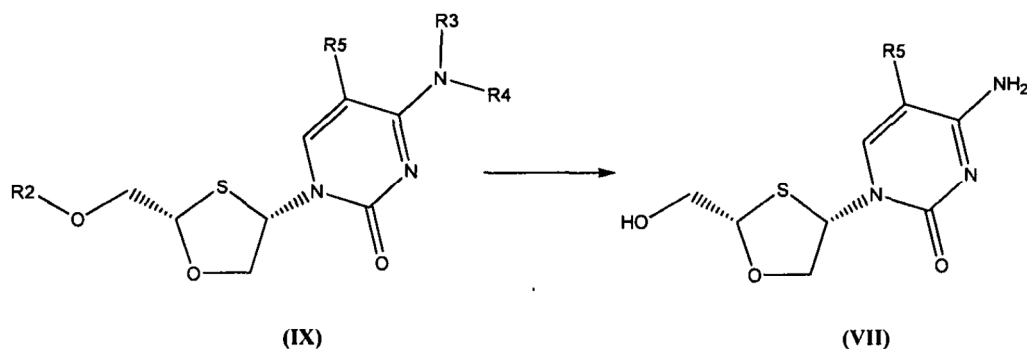
15 (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



20 5. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) a partir de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX), respectivamente, que comprende la etapa de:

a) una desprotección de un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX) para producir un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) respectivamente:





en donde

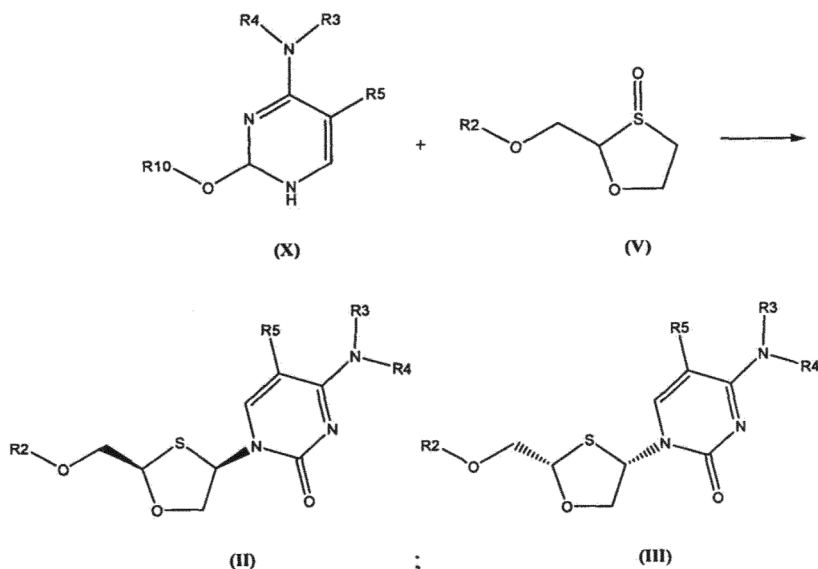
R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y de que cuando R4 es H, R3 no ha de ser H; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

6. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (II) que comprende las etapas de:

- (a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂;

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

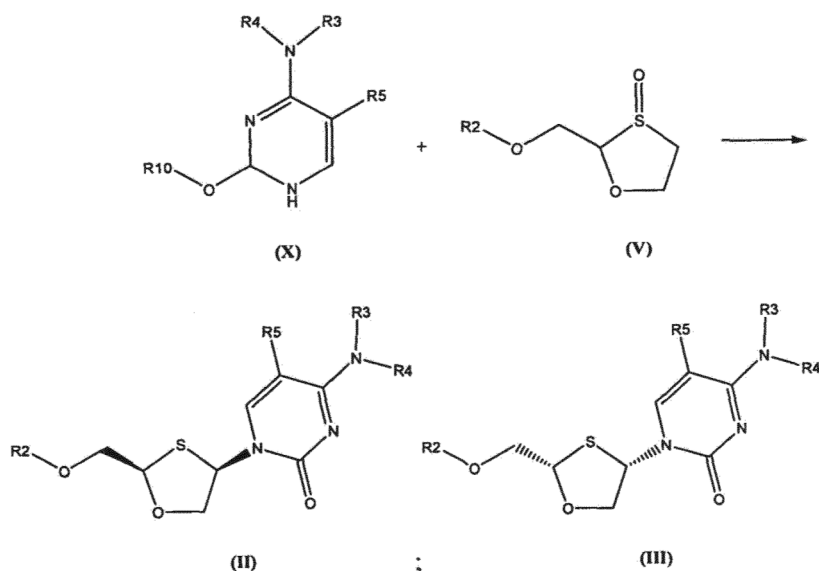
5 R10 es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo; y

en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

10 (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

7. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende las etapas de:

(a) una reacción de una base sililada de la fórmula general (X) con un 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) para producir un compuesto de las fórmulas generales (II) y (III):



15 en donde

R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

20

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o C(O)-R6;

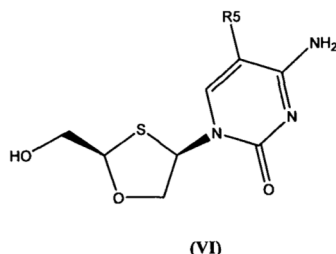
R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃;

25 R10 es un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo; y

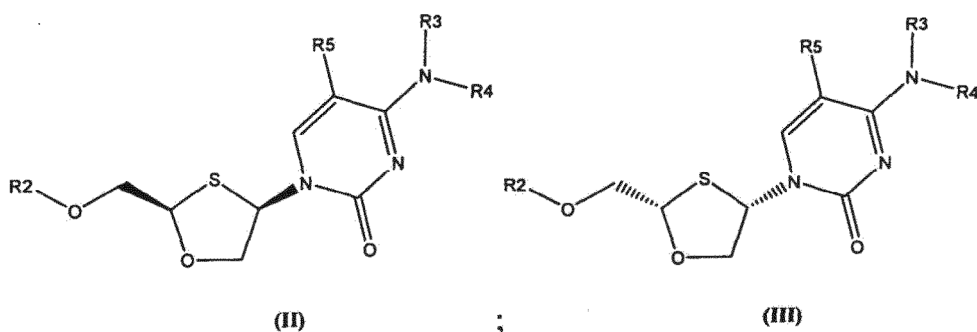
en donde el 1,3-oxatolano de la fórmula general (V) es el enantiómero (R) en por lo menos un 60 % ee; y

- (b) una recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆;
- (c) una desprotección del compuesto de la fórmula general (II) para producir un compuesto de la fórmula general (VI):



- 5 :
8. Un procedimiento para separar un compuesto de la fórmula general (II) a partir de un compuesto de la fórmula general (III), que comprende las etapas de:

- 10 (a) disposición de una mezcla de 1,3-oxatíolanos sustituidos en posición 2 y sustituidos en posición 4 de las fórmulas generales (II) y (III) :



en donde

- 15 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

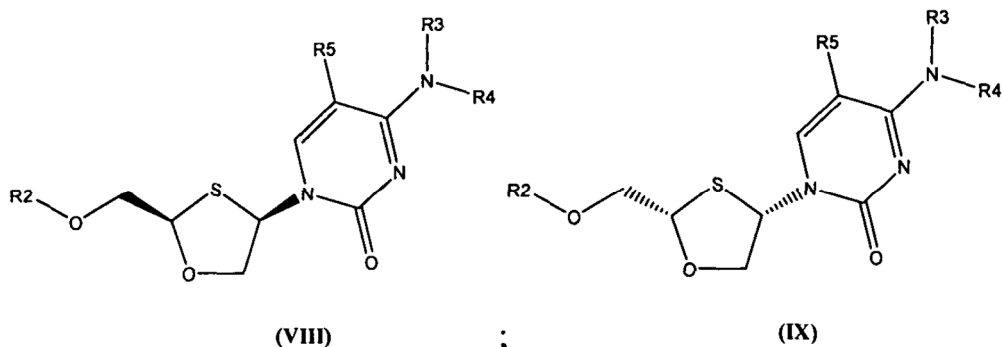
R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona individualmente entre H o C(O)-R6;

R6 es arilo de C₆₋₁₂ o alquil de C₁₋₆-arilo, en donde el alquil de C₁₋₆-arilo es de manera preferida un alquil de C₁₋₆-arilo de C₆₋₁₂; y

- 20 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃; y

- (b) una separación del compuesto de la fórmula general (II) con respecto del compuesto de la fórmula general (III) por recristalización selectiva del compuesto de la fórmula general (II) a partir de un disolvente, en donde el disolvente es un alcohol de C₁₋₆ o unas mezclas de alcoholes de C₁₋₆.

9. Un compuesto de la fórmula general (VIII) o (IX):



en donde

5 R2 es H, C(O) alquilo de C₁₋₆, C(O)O alquilo de C₁₋₆, C(O) arilo de C₆₋₁₂, C(O)O arilo de C₆₋₁₂, C(O) aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O)O aril de C₆₋₁₂-alquilo, C(O) alquil de C₁₋₆-arilo, C(O)O alquil de C₁₋₆-arilo, o un grupo protector sililo de la fórmula general SiR₇R₈R₉ en donde R₇, R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, entre alquilo de C₁₋₆, arilo o alquil de C₁₋₆-arilo;

R3 y R4 se seleccionan, cada uno de ellos individualmente entre H o benzoílo, con la condición de que cuando R3 es H, R4 no ha de ser H y cuando R4 es H, R3 no ha de ser H; y.

10 R5 es H, Br, Cl, F, I o CF₃.

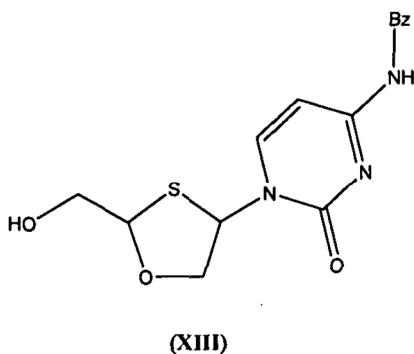
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R2 es un grupo acilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el grupo acilo es un grupo benzoílo o un grupo acetilo.

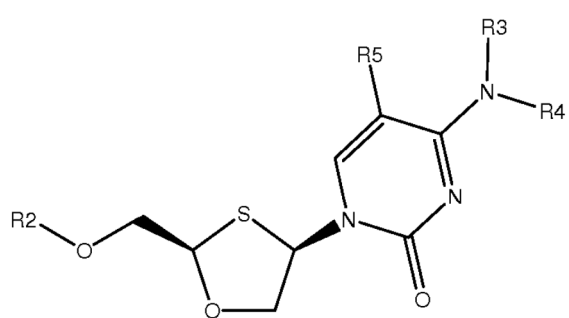
15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en el que R2 es un grupo benzoílo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 hasta 12 en el que R5 es H o F.

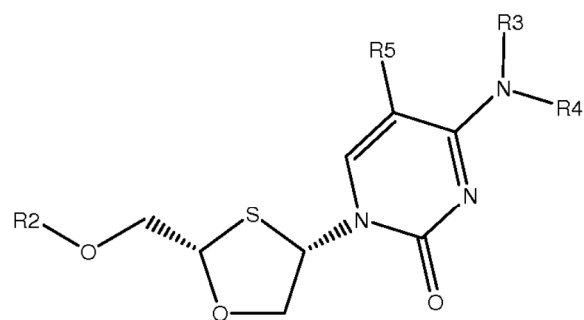
14. Un compuesto de la fórmula (XIII) y los diastereoisómeros del mismo:



20 15. Un compuesto de la fórmula general VIII o IX en el que R2, R3, R4 y R5 son como se han definido con anterioridad en la reivindicación 1.



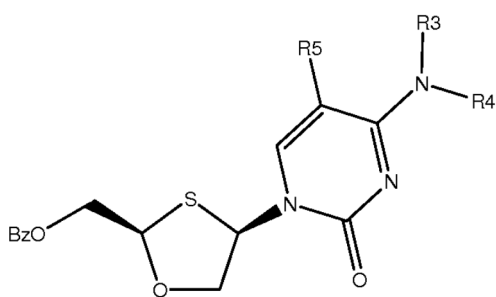
(VIII)



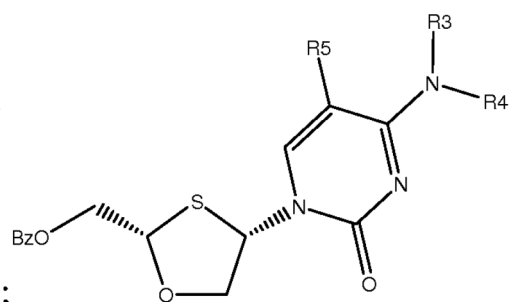
(IX)

;

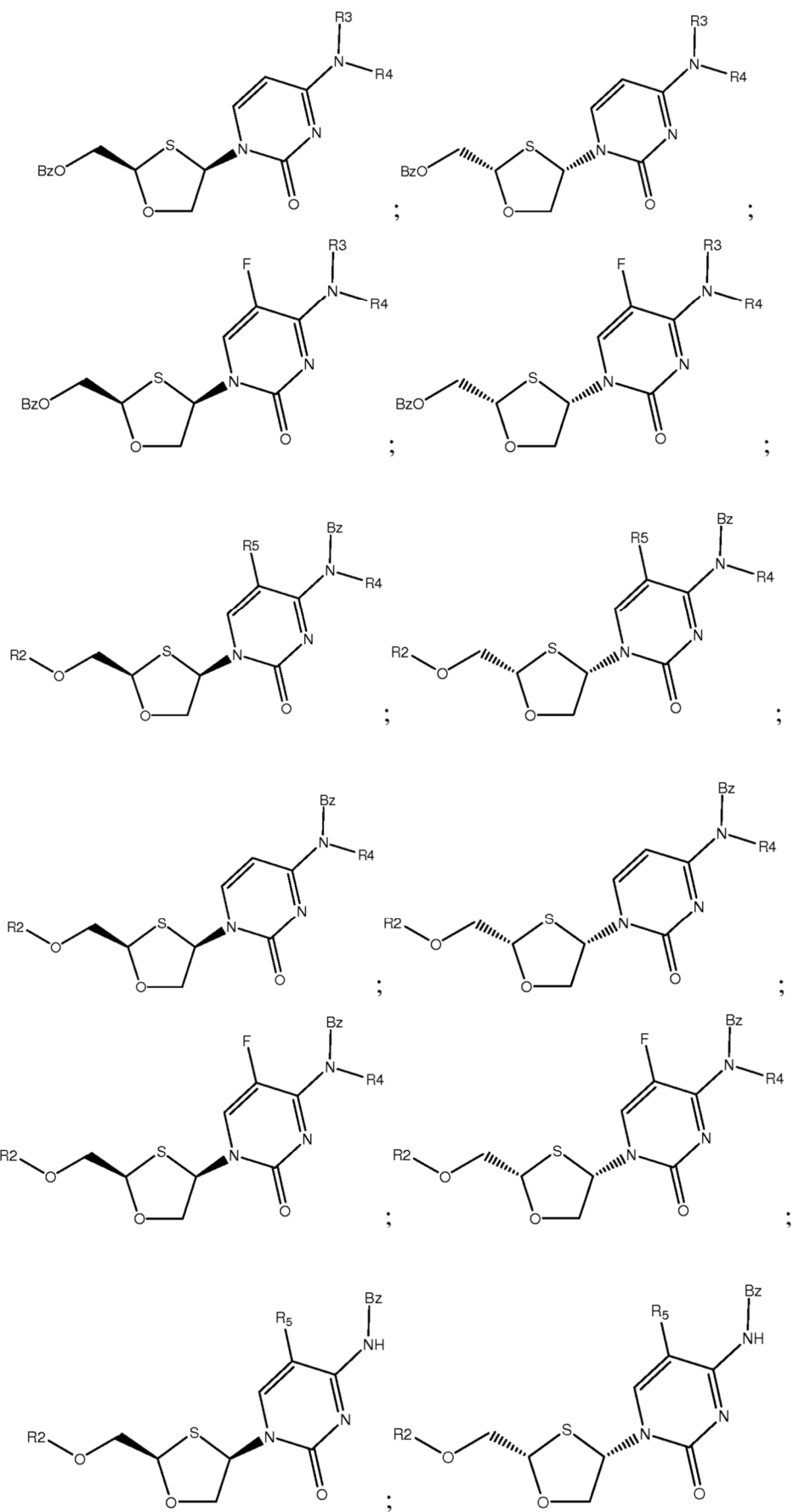
en el que el compuesto se selecciona entre el conjunto de compuestos que se compone de:

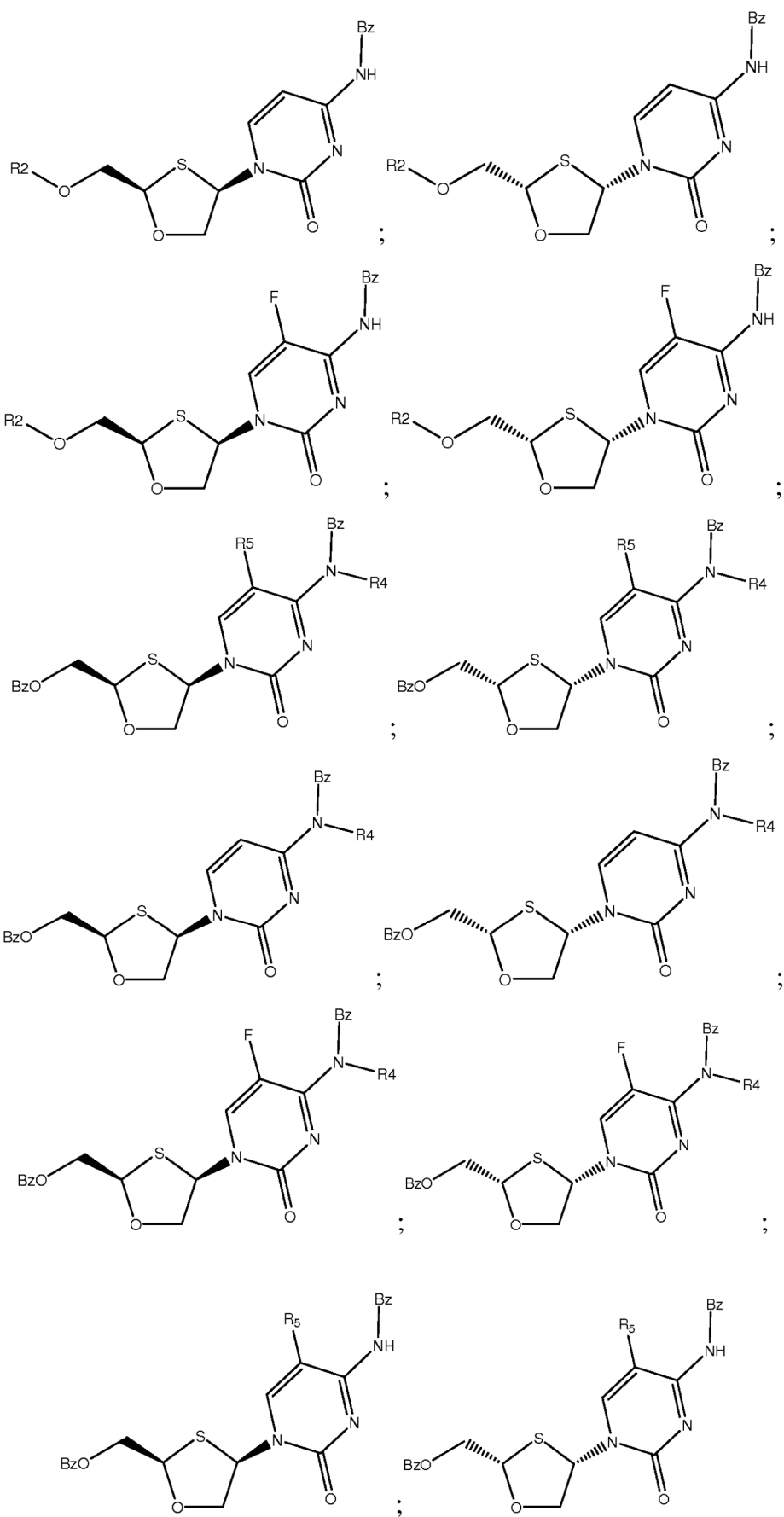


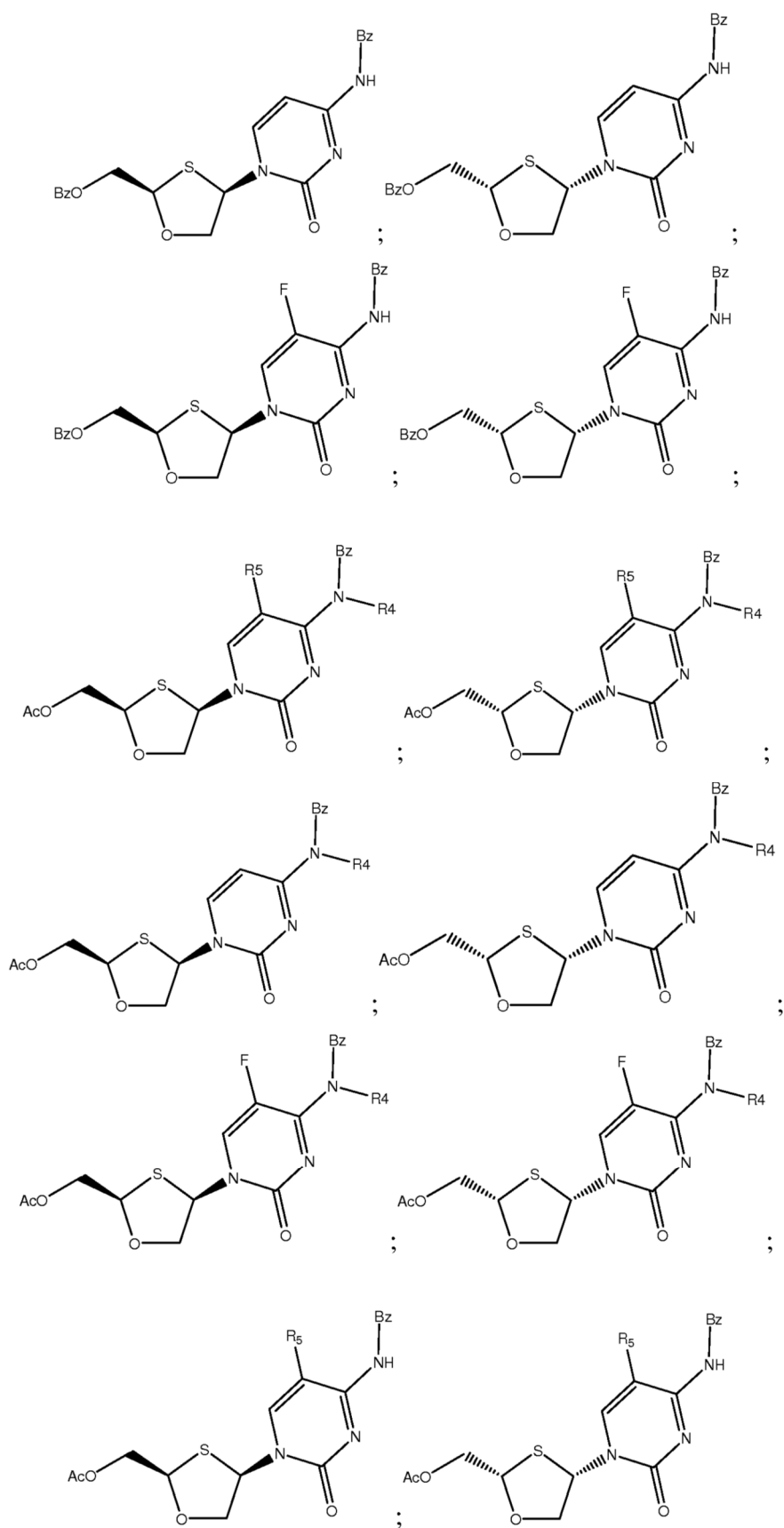
;

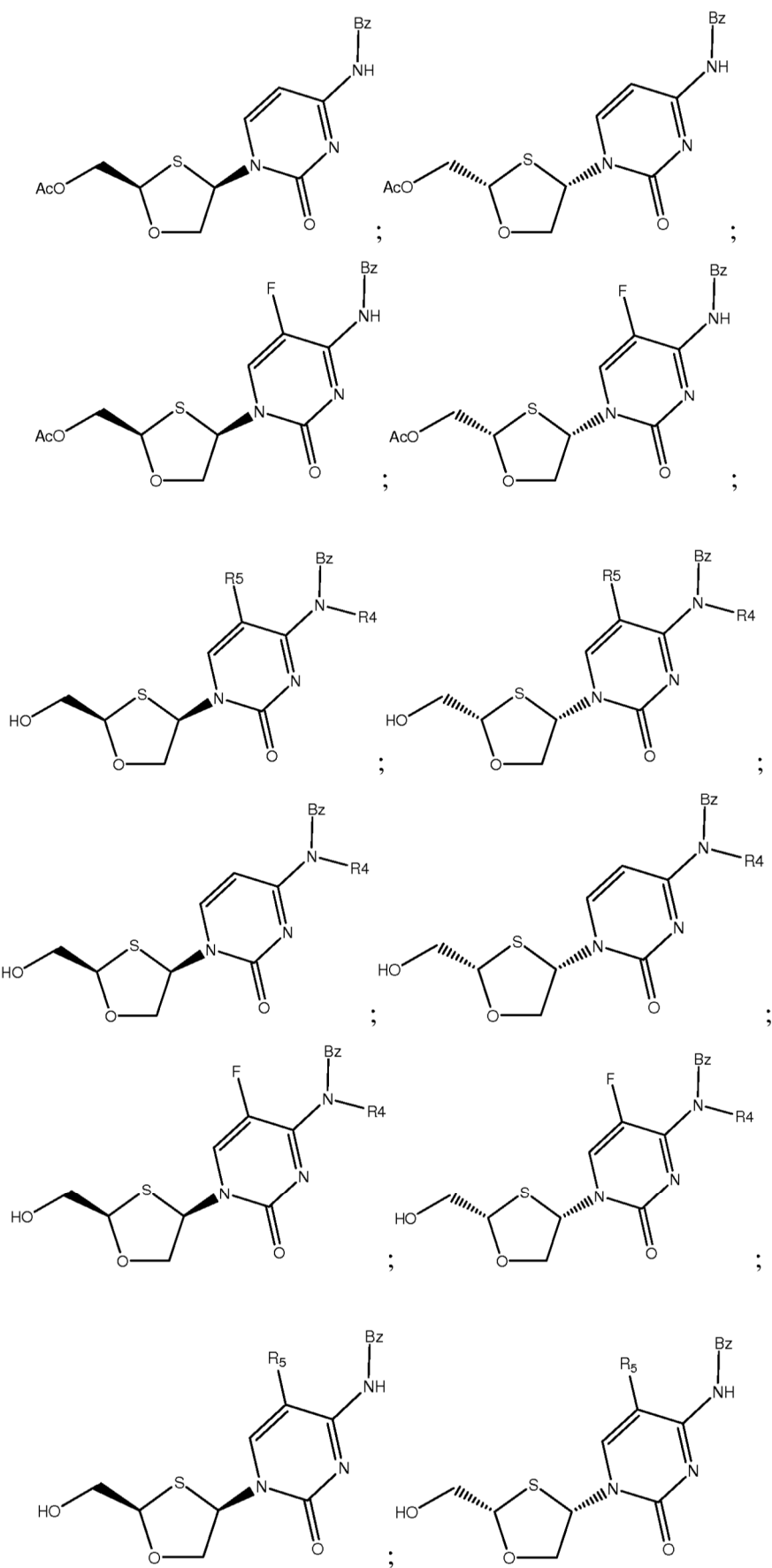


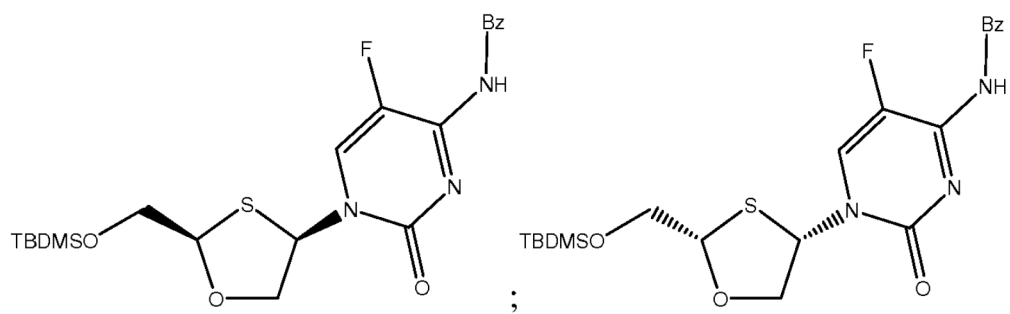
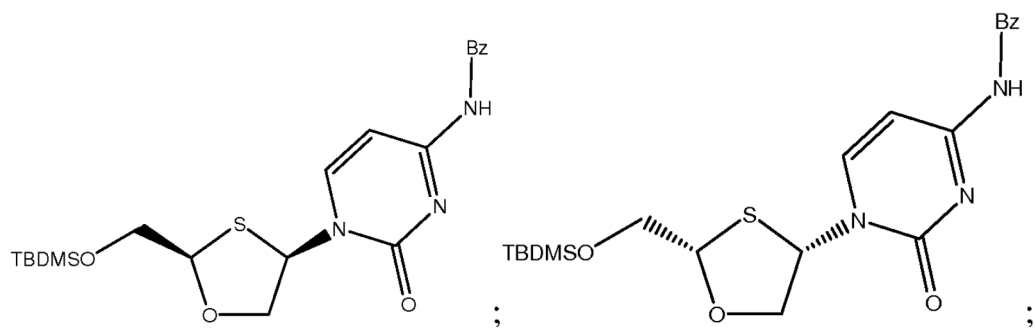
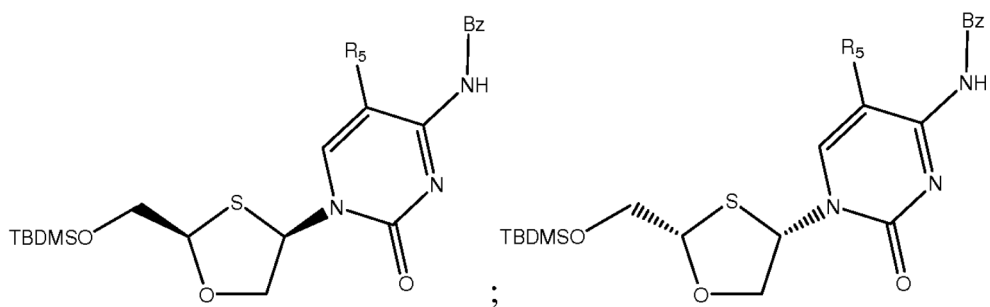
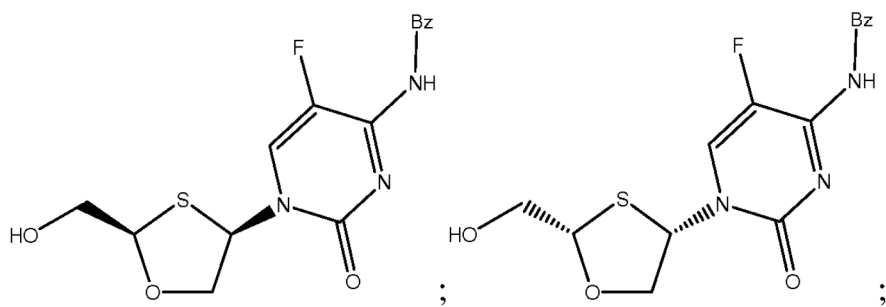
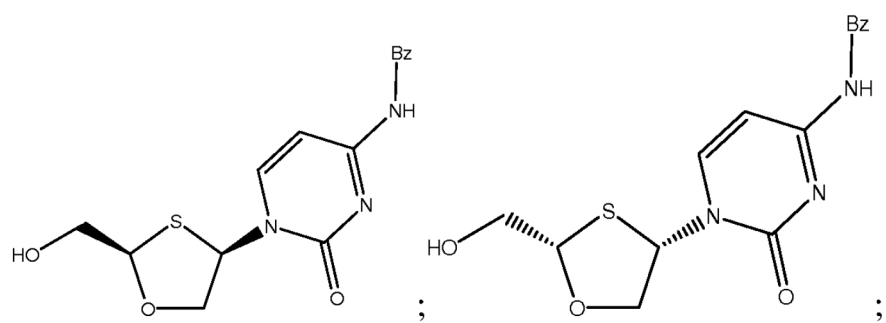
;

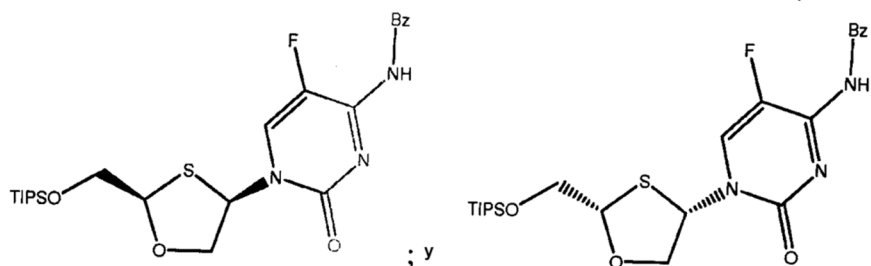
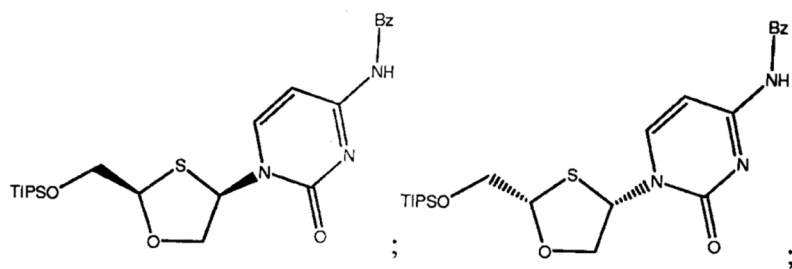
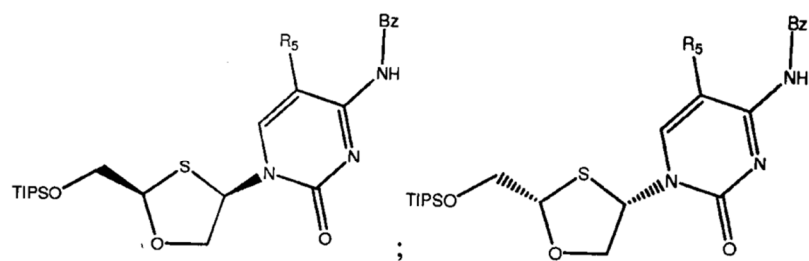
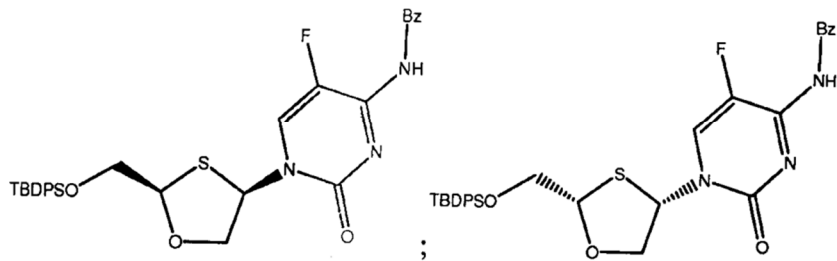
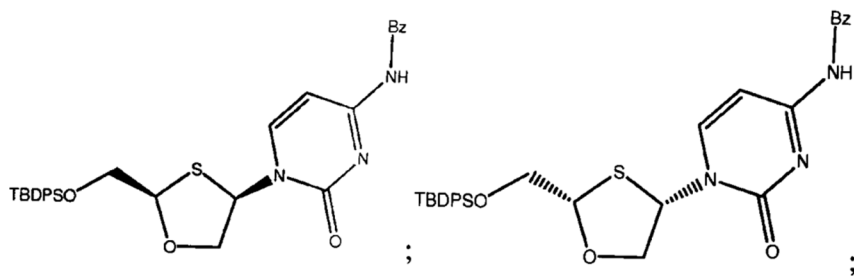
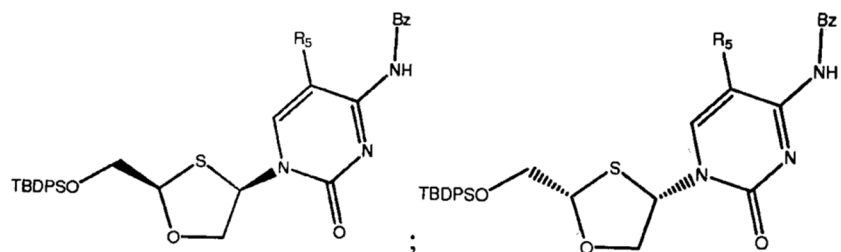






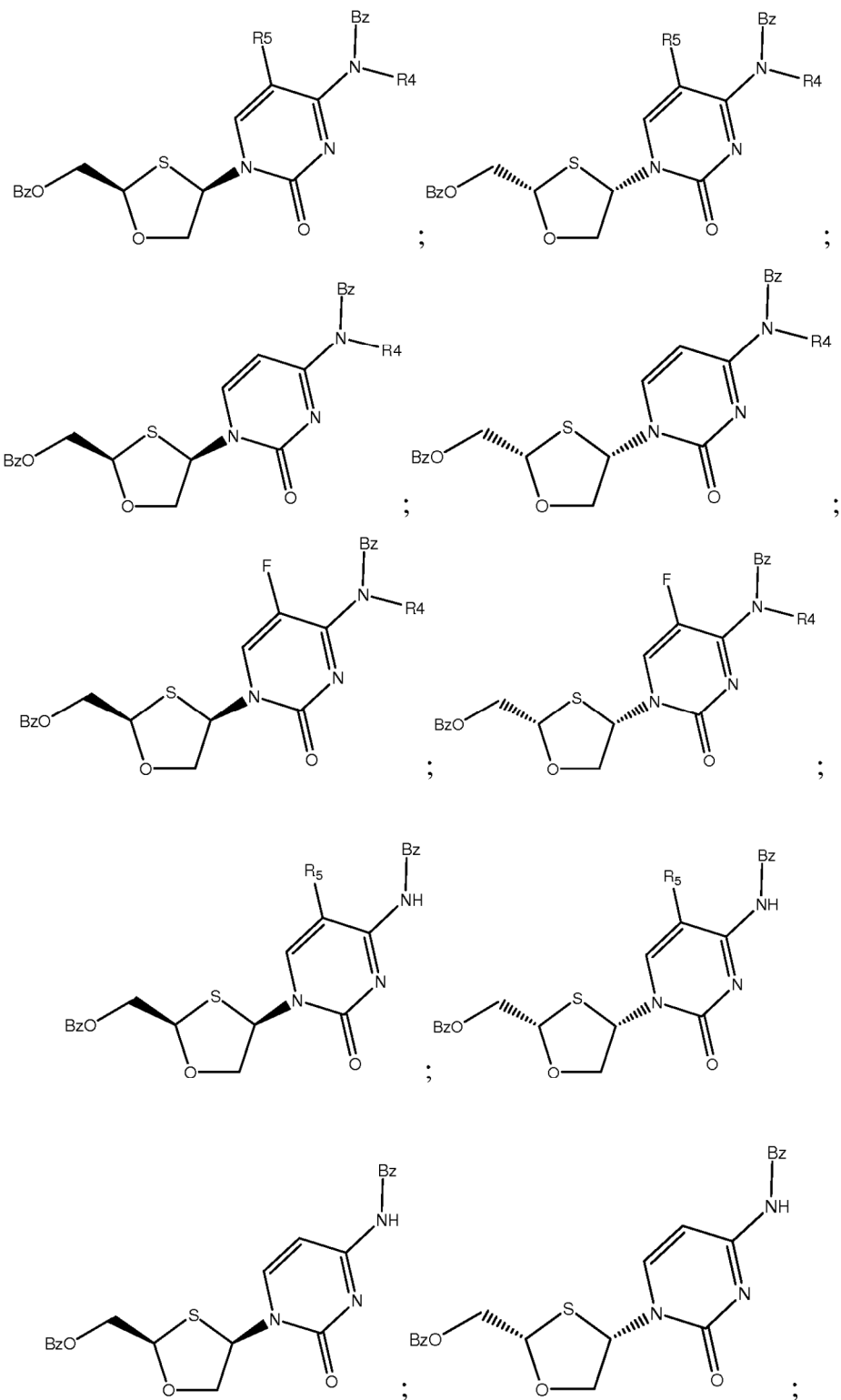


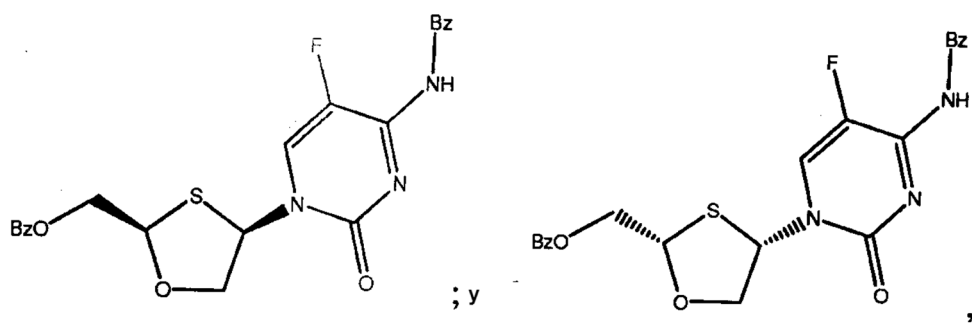




16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en el que el compuesto es un derivado de N-benzilo de la fórmula general (VIII) o (IX)

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que se selecciona entre el conjunto que se compone de:





en donde R5 y R4 son como se han definido con anterioridad en la reivindicación 1.