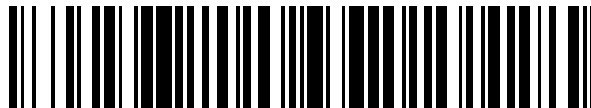


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 959**

51 Int. Cl.:

C07D 265/34 (2006.01)

C07H 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2010 E 10747830 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2473492**

54 Título: **Proceso para la preparación de (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos**

30 Prioridad:

31.08.2009 EP 09011146

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

21.01.2016

73 Titular/es:

**LONZA LTD. (100.0%)
Münchensteinerstrasse 38
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FRANZEN, MANUELA y
NOTI, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

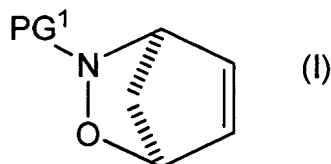
ES 2 556 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

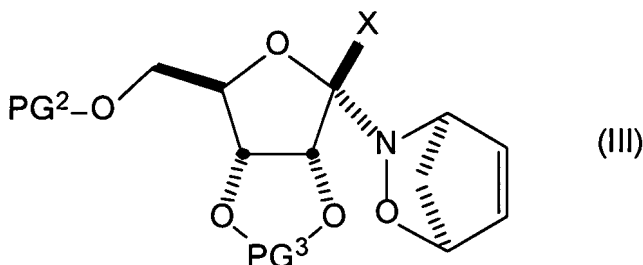
Proceso para la preparación de (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos

5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos de fórmula



10 en la que PG¹ es un grupo amino protector.

Se refiere además a (1S,4R)-3-(1-C-halo- α -D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos con protección-5-O de fórmula

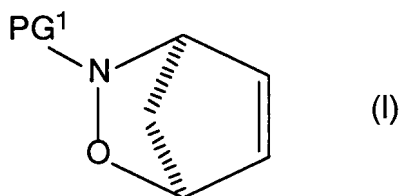


15 en la que X es un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo, PG² es un grupo protector de hidroxilo y PG³ es un 1,2-diol protector. Deyi Zhang *et al.*, J. Org. Chem. 1998, vol. 63 (3), 885-888 divulgan compuestos halonitrosos derivados de reacciones de hetero-Diels-Alder de D-manosa.

20 Los 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos con protección-N son intermedios valiosos en la síntesis de diversos principios farmacéuticamente activos. Véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 322 242 y el documento EP-A-0 658 539 para el derivado de N-benciloxycarbonilo. Mientras algunos compuestos racémicos son relativamente fáciles de obtener por medio de cicloadición de hetero-Diels-Alder de compuestos nitrosos tales como nitrosoformiato de bencilo (que se puede obtener por medio de oxidación de N-hidroxicarbamato de bencilo, por ejemplo, con peryodato) con ciclopentadieno, no existe disponibilidad de un método comercialmente viable para la producción del enantiómero o compuestos enantioméricamente enriquecidos con una amplia variedad de grupos protectores posibles.

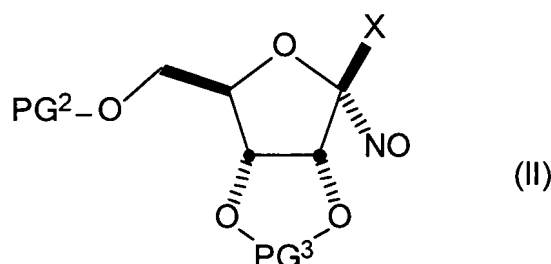
30 Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para la producción de (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos con protección-N que usan materiales de partida comercialmente disponibles o al menos fácilmente accesibles y permite la síntesis de compuestos con varios grupos protectores.

Se ha descubierto que los (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos enantioméricamente enriquecidos de fórmula



35 en la que PG¹ es un grupo amino protector, se pueden preparar por medio de un método que comprende las etapas de

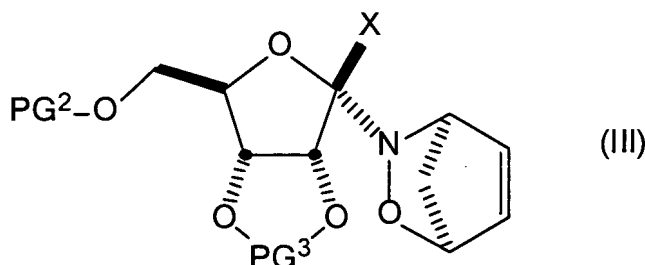
40 (i) hacer reaccionar un haluro de 1-C-nitroso- β -D-ribofuranosilo de fórmula



en la que

- 5 X es un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo,
 PG² es un grupo protector de hidroxilo, y
 PG³ es un grupo protector de 1,2-diol,

10 con un ciclopentadieno para obtener (1S,4R)-3-(1-C-halo- α -D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula



en la que X, PG² y PG³ son como se ha definido anteriormente;

- 15 (ii) hidrolizar el compuesto obtenido en la etapa (i) para obtener (1S,4R)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-eno (I; PG¹ = H) o el hidroháluro correspondiente y la D-ribonolactona correspondiente protegida; e
 (iii) introducir el grupo PG¹ amino-protector.

20 Este descubrimiento resulta bastante sorprendente ya que se ha descubierto que un compuesto α -cloronitroso derivado de xilosa estructuralmente relacionado experimentó cicloadiciones de hetero-Diels-Alder por un lado con 1,3-ciclohexadieno y por otro, con 1,3-ciclopentadieno, pero falló a la hora de proporcionar cualquier producto de cicloadición con ciclopentadieno (A. Hall *et al.*, Chem. Commun. 1998, 2251-2252).

25 Los grupos amino-protectores apropiados PG¹ son grupos particulares que forman un resto de carbamato con el nitrógeno amino, tal como grupos alcóxicarbonilo simples, en particular grupos metoxi-, etoxi- o terc-butoxicarbonilo, o grupos metoxicarbonilo sustituidos tales como benciloxicarbonilo (fenilmetoxicarbonilo) o grupos (9-fluorenilmetoxi)-carbonilo, en los cuales la parte de fenilo o fluorenilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo o átomos de halógeno. Dichos grupos protectores formadores de carbamato se introducen esencialmente haciendo reaccionar el compuesto amino no protegido con el cloroformiato respectivo. Otros grupos amino protectores posibles son los grupos acilo tales como grupos acetilo o benzoilo que se pueden introducir haciendo reaccionar un compuesto amino no protegido con el respectivo cloruro de acilo o anhídrido, o grupos bencilo que se pueden introducir haciendo reaccionar el compuesto amino no protegido con cloruro o bromuro de bencilo. Los grupos acetilo también se pueden introducir haciendo reaccionar el compuesto amino no protegido con ceteno.

35 El grupo amino-protector PG¹ más preferido es el grupo benciloxicarbonilo que se puede introducir haciendo reaccionar el compuesto amino no protegido con el cloro-formiato de bencilo.

40 El grupo hidroxilo-protector PG² es el grupo trifenilmetil (tritilo) que puede tener uno o más sustituyentes tales como grupos alquilo C₁₋₄ o átomos de halógeno en sus grupos fenilo.

El grupo PG³ de 1,2-diol-protector es isopropilideno (=C(CH₃)₂).

En una realización preferida, el sustituyente X es cloro.

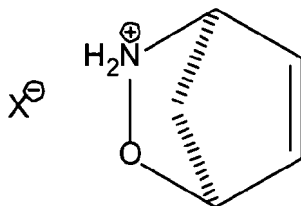
45 La etapa de cicloadición (i) se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo alifático o aromático, un hidrocarburo halogenado, o un éter cíclico o de cadena abierta. Los ejemplos no limitantes de dichas

clases de disolventes son hexanos, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, éter metil terc-butílico y similares.

La etapa de cicloadición (i) se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura entre -100 y +40 °C, preferentemente entre -80 y 0 °C, y del modo más preferido a aproximadamente -78 °C.

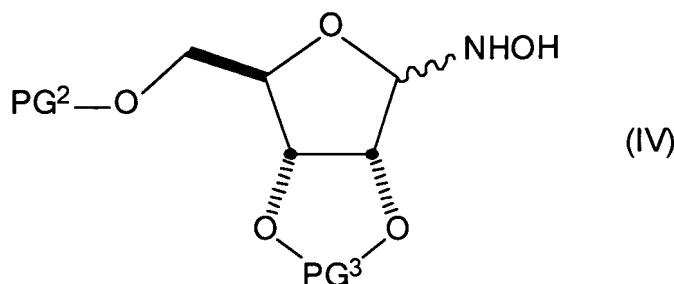
5 El tiempo de reacción de la etapa de cicloadición (i) está normalmente dentro del intervalo de unos pocos minutos a aproximadamente una hora.

10 En una realización preferida, se llevan a cabo las tres etapas (etapas (i) a (iii)) del proceso de la invención sin aislar los intermedios (1S,4R)-3-(1-C-halo- α -D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula III, y/o (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno no protegido (fórmula I; PG¹ = H) o su hidrohalaro de fórmula

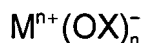


15 en la que X es como se ha definido con anterioridad.

En una realización preferida, el haluro de 1-C-nitroso- β -D-ribofuranosilo con protección 5-O de fórmula II usado en la etapa (i) se ha preparado haciendo reaccionar la correspondiente D-ribofuranosa oxima con protección 5-O de fórmula



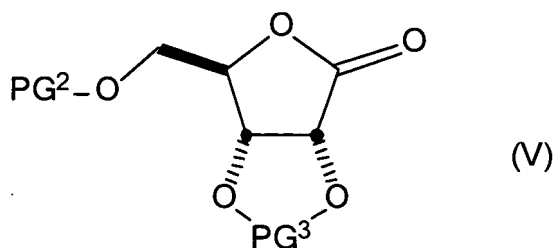
20 en la que PG² y PG³ son como se ha definido con anterioridad, con dos equivalentes de hipohalito de fórmula



25 en la que X es cloro, bromo o yodo, n es 1 o 2 y M se selecciona del grupo que consiste en metales alcalinos y metales alcalinotérreos, es decir, con un hipohalito seleccionado de el grupo que consiste en hipohalitos de metal alcalino e hipohalitos de metal alcalinotérreo. La D-ribofuranosa oxima con protección 5-O (IV) también puede estar presente en la forma de aldoxima de cadena abierta o en forma de mezcla de la forma de furanosa mostrada y de cadena abierta. Mientras la síntesis de la técnica anterior de los haluros de 1-C-nitroso- β -D-ribofuranosilo con protección 5-O y los compuestos relacionados procedentes de las correspondientes oximas comprenden dos etapas, concretamente la etapa de oxidación (por ejemplo, con peryodato) hasta la correspondiente oximinolactona y una halogenación oxidativa (por ejemplo, con hipoclorito de terc-butilo) hasta el haluro de nitrosoribofuranosilo, se ha comprobado que se puede lograr la transformación en una etapa de proceso usando dos equivalentes de un hipohalito de metal alcalino o alcalinotérreo no costoso que sirve como agente oxidante y halogenante.

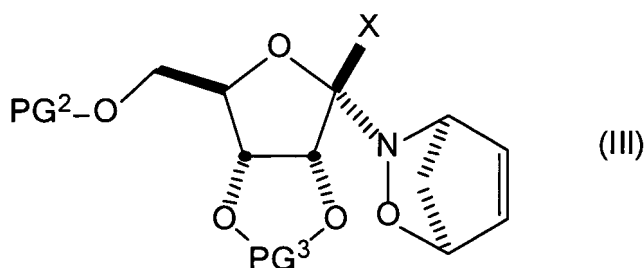
35 Del modo más preferido, la transformación se lleva a cabo con hipoclorito de sodio como hipohalito.

En otra realización preferida, la D-ribonolactona con protección 5-O de fórmula



5 en la que PG² y PG³ son como se ha definido anteriormente, que se forma en la hidrólisis del intermedio de fórmula III, se recupera y se reconvierte por medio de oximinolactona en el haluro de 1-C-nitroso-β-D-ribofuranosilo de fórmula II, por ejemplo, por medio de reducción hasta la correspondiente D-ribofuranosa protegida que posteriormente se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener la correspondiente oxima de fórmula IV, que a su vez se hace reaccionar con hipohalito como se ha descrito con anterioridad. Cuando se usa este método de reciclaje, se minimiza el consumo de sustancia auxiliar quiral y - en teoría - solo se requieren ciclopentadieno, hidroxilamina, hipoclorito de sodio, un agente reductor apropiado para la reducción de lactona, y una fuente de grupo PG¹ amino-protector en cantidades estequiométricas.

Los (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosilo)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos de fórmula



15 en la que X, PG² y PG³ son como se ha definido anteriormente, son nuevos y también son un objeto de la invención.

En una realización preferida de (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula III, X es cloro.

20 En otra realización preferida de (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula III, PG² es un grupo trifenilmetilo.

25 De acuerdo con el proceso de la invención, es posible obtener (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (I) enantioméricamente enriquecidos deseados en un exceso enantiomérico (ee) de un 80 % o más, preferentemente de un 90 % o más y de forma particularmente preferida de un 95 % o más.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran el proceso de la invención y la preparación de los nuevos intermedios.

30 Ejemplo 1

2,3-O-isopropiliden-D-ribofuranosa

35 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una suspensión de D-ribosa (12,5 g, 83 mmol) en acetona (125 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos para obtener una solución transparente que posteriormente se neutralizó con carbonato de sodio acuoso saturado. Se filtró la mezcla sobre Celite® y se concentró a vacío.

Rendimiento: 15,7 g (≈ 100 %).

40 Ejemplo 2

2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa

45 Se disolvió 2,3-O-isopropiliden-D-ribofuranosa (15,7 g, 83,1 mmol) en piridina (100 ml) y se añadió cloruro de tritilo (27,8 g, 0,1 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (v:v = 4:1) como eluyente.

Rendimiento: 32,3 g (90 %).

Ejemplo 3

5 2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa

Se disolvió 2,3-O-isopropiliden-D-ribofuranosa (20 g, 105,2 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. Se añadieron trietilamina (10,9 g, 107,5 mmol) y una cantidad catalítica de piridina a la mezcla de reacción, seguido de la adición de cloruro de tritilo (27,8 g, 0,1 mol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h y otras 12 h a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (80 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se retiraron los disolventes a vacío. Se usó el producto bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa.
Rendimiento: 38,5 g (85 %).

15 Ejemplo 4

2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa oxima (IV; PG² = tritilo, PG³ = C(CH₃)₂)

Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (58 g, 0,83 mol) a una solución de 2,3-O-iso-propiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa (30 g, 0,69 mol) en piridina (200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y posteriormente se añadieron agua (250 ml) y diclorometano (250 ml) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (v:v = 7:3) como eluyente.
Rendimiento: 25,5 g (82 %).

25

Ejemplo 5

2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa oxima (IV; PG² = tritilo, PG³ = C(CH₃)₂)

Se añadió bicarbonato de sodio (13,11 g, 0,16 mol) a hidrocloreto de hidroxilamina (10,9 g, 0,16 mol) en etanol (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que concluyó el desprendimiento de dióxido de carbono. Posteriormente, se añadió 2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa (15 g, 0,34 mol), disuelto en etanol (50 ml) y se continuó la agitación durante 2 h. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción sobre un tapón de sílice y se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa.
Rendimiento: 13,4 g (86 %).

40 Ejemplo 6

Cloruro de 2,3-O-isopropiliden-1-C-nitroso-5-O-tritil-β-D-ribofuranosilo (II, X = Cl, PG² = trifenilmetilo, PG³ = C(CH₃)₂).

Se añadió hipoclorito de sodio (solución acuosa de 5 % en peso, 140 ml, 0,92 mol) gota a gota a 0 °C bajo agitación a una solución de 2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribofuranosa oxima (25,5 g, 0,57 mol) en diclorometano (150 ml). Transcurridos 30 minutos a 0 °C, se permitió el calentamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. Se añadieron agua (50 ml) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se aisló el producto por medio de evaporación del disolvente.
Rendimiento: 25 g (88 %).

50 Ejemplo 7

(1S,4R)-3-benciloxicarbonil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (I, PG¹ = -COOCH₂C₆H₅)

Se disolvió cloruro de 2,3-O-isopropiliden-1-C-nitroso-5-O-tritil-β-D-ribofuranosilo (1 g, 1,96 mmol) en tolueno o diclorometano (10 ml). Se enfrió la solución hasta -78 °C y se añadió ciclopentadieno (1 g, 14,6 mmol) en 30 minutos bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h y se calentó hasta 0 °C. Se añadió agua (25 ml) a 0 °C y se separaron las fases. Se añadieron éter metil terc-butílico (5 ml), cloroformiato de bencilo (350 mg, 2,0 mmol) e hidróxido de sodio (solución acuosa de 25 % en peso, 800 mg, 5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se aisló el producto por medio de evaporación del disolvente.
Rendimiento: 89 %.

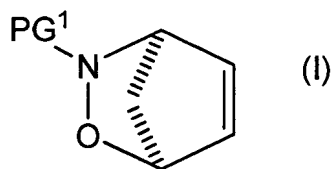
Cuando se repitió la reacción con ciclopentadieno a -20 °C y 0 °C, el ee del producto fue de un 88 % y un 82 %, respectivamente.

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno enantioméricamente enriquecido de fórmula

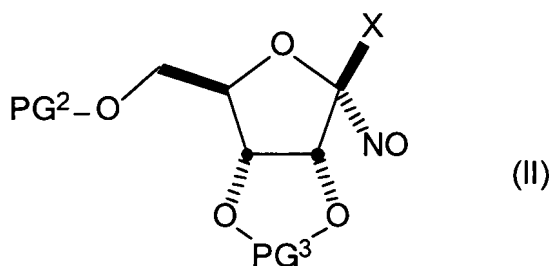
5



en la que PG¹ es un grupo amino protector que comprende las etapas de

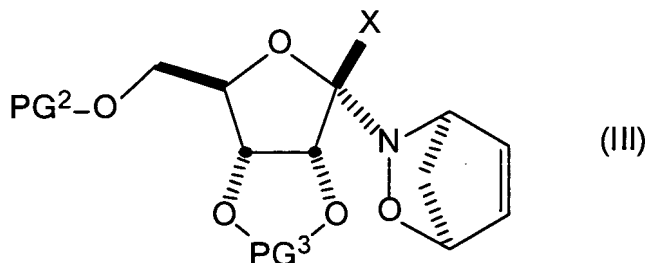
10

(i) hacer reaccionar un haluro de 1-C-nitroso-β-D-ribofuranosilo de fórmula



15

en la que X es un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo, PG² es un grupo trifenilmetilo opcionalmente sustituido y PG³ es un grupo de isopropilideno, con un ciclopentadieno para obtener (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula



20

en la que X, PG² y PG³ son como se han definido anteriormente;
 (ii) hidrolizar el compuesto obtenido en la etapa (i) para obtener (1S,4R)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-eno (I; PG¹ = H) libre o el hidrohalaro correspondiente y la D-ribonolactona con protección 5-O correspondiente; e
 (iii) introducir el grupo PG¹ amino-protector.

25

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el grupo PG¹ amino-protector es un grupo benciloxicarbonilo y se introduce por medio de la reacción de (1S,4R)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno con cloroformiato de bencilo.

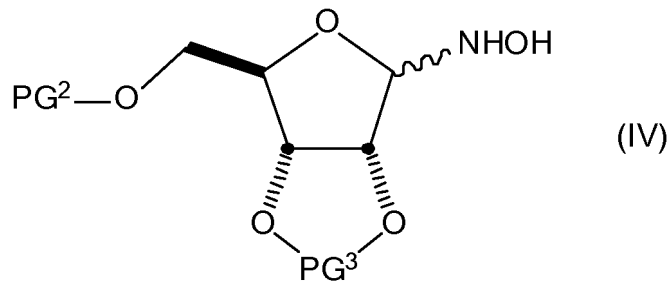
3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que X es cloro.

30

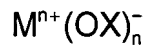
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las etapas (i) a (iii) se llevan a cabo sin aislar el intermedio de fórmula III o el (1S,4R)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-eno libre (I; PG¹ = H) o su hidrohalaro.

35

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el haluro de 1-C-nitroso-β-D-ribo-furanosilo protegido de fórmula II se ha preparado haciendo reaccionar el correspondiente tautómero de D-ribofuranosa oxima protegida de fórmula



en la que PG² y PG³ son como se han definido en la reivindicación 1, con dos equivalentes de hipohalito de fórmula

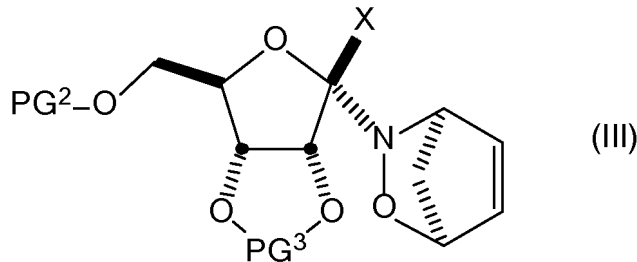


5 en la que X es cloro, bromo o yodo, n es 1 o 2 y M se selecciona del grupo que consiste en metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el hipohalito es hipoclorito de sodio.

10 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la D-ribonolactona protegida obtenida en la etapa (II) se recupera y reconvierte en el haluro de 1-C-nitroso-β-D-ribofuranosilo (II) protegido.

15 8. Un (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de fórmula



en la que X es un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo, y PG² y PG³ son como se han definido en la reivindicación 1.

20 9. El (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de la reivindicación 8 en el que X es cloro.

25 10. El (1S,4R)-3-(1-C-halo-α-D-ribofuranosil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno de las reivindicaciones 8 o 9 en el que PG² es un grupo trifenilmetilo.