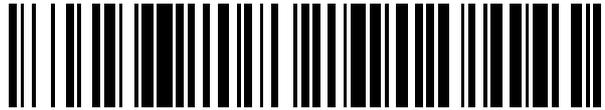


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 001**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)
C07C 327/42 (2006.01)
C07F 9/02 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 12192910 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2570416**

54 Título: **Derivado de bisfurano antivírico como inhibidor de la proteasa del VIH e intermedios del mismo**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 787126 P

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

27.05.2016

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CRAWFORD, KENNETH R.;
DOWDY, ERIC D.;
GUTIERREZ, ARNOLD;
POLNIASZEK, RICHARD P. y
YU, RICHARD HUNG CHIU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 572 001 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

Derivado de bisfurano antivirico como inhibidor de la proteasa del VIH e intermedios del mismo

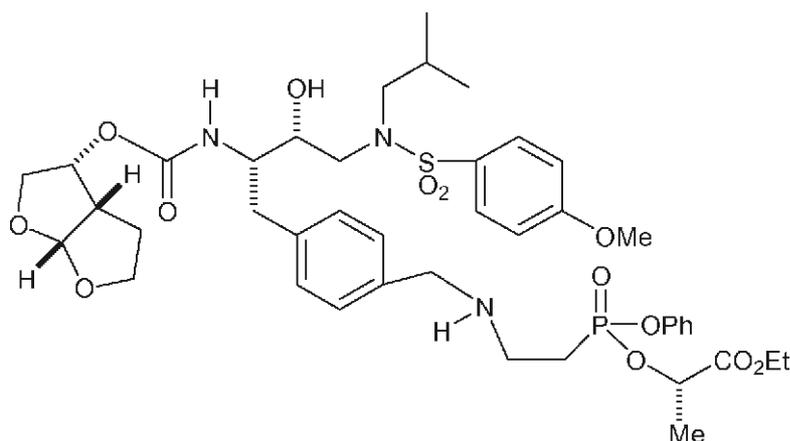
5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de forma general a procesos para la preparación de compuestos antiviricos con propiedades anti-proteasa del VIH. La invención se refiere a métodos para la preparación de ésteres de carbamato sulfonamida amino fosfonato y de intermedios de los mismos. La invención también se refiere a los nuevos intermedios preparados mediante estos métodos. Los ésteres de carbamato sulfonamida amino fosfonato preparados mediante los presentes métodos son inhibidores de la proteasa del VIH, útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).

15 **Antecedentes de la invención**

El SIDA es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Aunque los fármacos que se dirigen a los virus del VIH tienen un amplio uso y han demostrado ser eficaces, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad. Los métodos de ensayo capaces de determinar la presencia, la ausencia o la cantidad de virus del VIH tienen una utilidad práctica en la búsqueda de inhibidores, así como para el diagnóstico de la presencia del VIH.

Un proceso convencional para la preparación de un inhibidor de la proteasa (PI) del VIH de Fórmula I

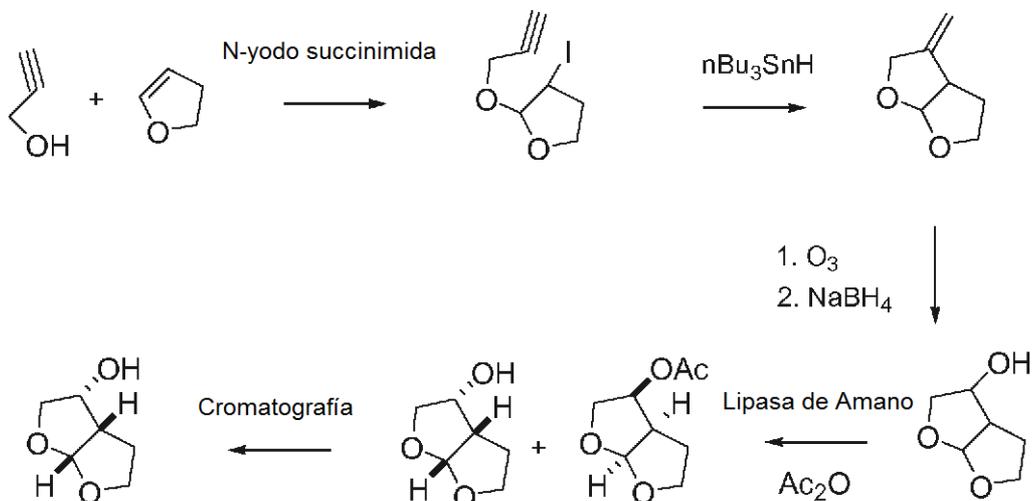


es tedioso, proporciona un bajo rendimiento de aproximadamente el 1 %, es variablemente reproducible, requiriendo numerosas etapas de purificación cromatográfica y emplea reactivos indeseables, tales como ozono, cianoborhidruro de sodio e hidruro de tributilestaño. El compuesto de Fórmula I es un inhibidor de la proteasa del VIH que ha sido elaborado y se divulga en el documento WO2003/090690.

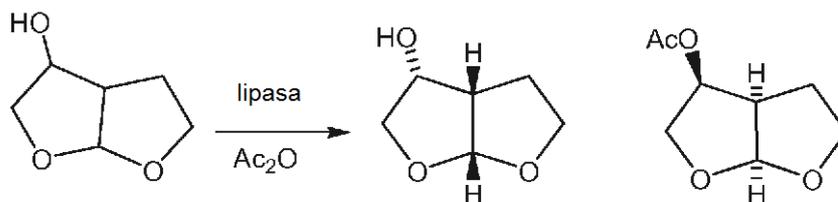
Los métodos para la preparación del intermedio de alcohol de bisfurano usado en la síntesis del compuesto de fórmula I han sido descritos por Pezechk (Pezechk, M. et al., Tetrahedron Letters, 1986, 27, 3715.) y por Ghosh (Ghosh, A. K. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 2506; Ghosh A. K. et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 3278; Ghosh, A. K. et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 505).

El Esquema 1 muestra la síntesis del alcohol de bisfurano a partir de Ghosh, A. K. et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 505).

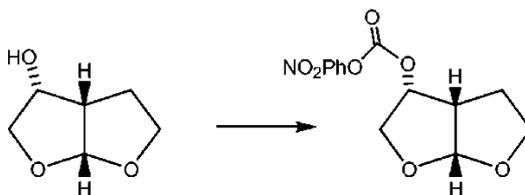
Esquema I



- 5 Los métodos convencionales requieren múltiples etapas y el uso de reactivos tóxicos. En uno de los métodos (Ghosh, A. K. et al., *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 505) se consiguió la resolución de la mezcla racémica mediante la exposición a una enzima inmovilizada seguida de una separación cromatográfica.



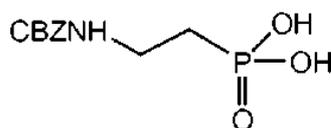
- 10 Se han preparado ésteres de carbonato reactivos a partir de alcohol de bisfuran (1) y carbonato de dipiridilo (Ghosh A. K. et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 3278) y cloroformiato de p-nitrofenol (X. Chen et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1996, 6, 2847). Estos reactivos se acoplan con compañeros de reacción nucleófilos, pero no siempre muestran la apropiada reactividad y eficacia.



- 15 Existen métodos para la preparación de haloalcoholes quirales derivados de aminoácidos N protegidos (Albeck, A. et al., *Tetrahedron*, 1994, 50, 6333). Los métodos para la conversión de dichos cloroalcoholes en derivados de carbamato de sulfonamida son conocidos (Malik, A. et al., documento WO 01/46120A1). Las halohidrinás también pueden ser convertidas en epóxidos y convertidas en derivados de carbamato de sulfonamida de una manera similar (documento WO 03/090690).

- 20 Se ha descrito la preparación de derivados de carbamato de ácidos aminofosfónicos y su posterior conversión en mono y diésteres de fosfonato en Yamauchi, K. et al., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1158; Yamauchi, K. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1986, 765.

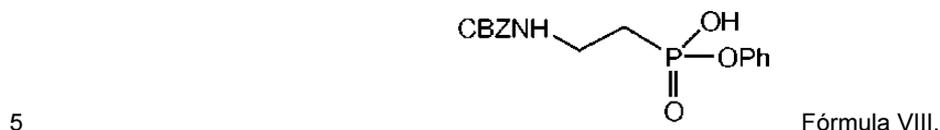
Pueden prepararse diésteres de fosfonato de aminoetil mediante un proceso que implica la acilación de un ácido amino fosfónico con haluros de acilo o cloroformiato de bencilo (CBZCl) para formar los compuestos de Fórmula VII



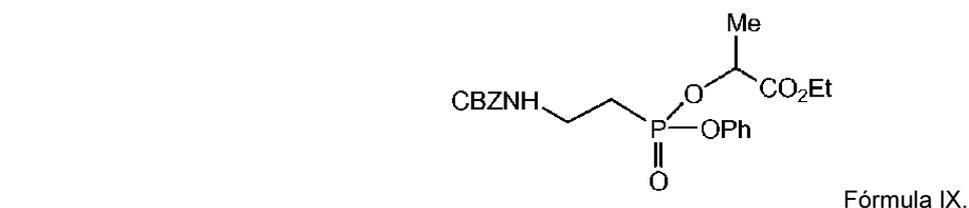
Fórmula VII.

30

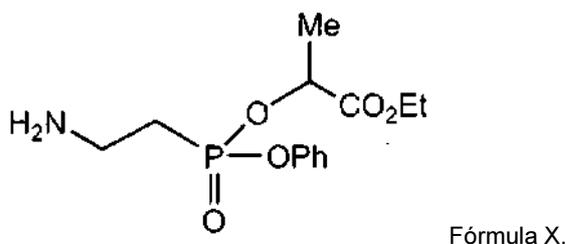
Los compuestos de Fórmula VII pueden ser activados y condensados con un fenol para formar un compuesto de Fórmula VIII



Un compuesto de Fórmula VIII puede ser activado y condensado con un segundo alcohol o fenol para formar IX



Un compuesto de Fórmula IX puede ser desacilado para formar un compuesto de amino fosfonato de Fórmula X



Un compuesto de Fórmula X puede ser aislado en forma de una sal de un ácido orgánico o inorgánico.

El proceso de Ghosh para el alcohol de bisfurano (Ghosh, A. K. et al, J. Org. Chem., 1995, 36, 505) requiere el uso de hidruro de tributilestaño y de ozono.

20 La base libre de un compuesto de Fórmula I es no cristalina e higroscópica, con una estabilidad limitada en disolventes próticos.

Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar síntesis de formas más estables del PI de Fórmula I. También existe la necesidad de desarrollar procesos más eficientes para la síntesis del PI de Fórmula I.

25 **Sumario de la invención**

30 La presente invención proporciona métodos mejorados para derivados de alcohol de bisfurano, derivados de amino fosfonato y un proceso para la preparación de diésteres de carbamato sulfonamida aminoetil fosfonato útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).

La invención proporciona procesos para la preparación de los compuestos de las fórmulas C, M, N y IV, según se describe en lo sucesivo.

35 **Descripción detallada de las formas de realización ilustrativas**

DEFINICIONES

40 Salvo que se establezca de otro modo, los siguientes términos y frases según se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados:

45 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto con el nombre comercial y el (los) principio(s) farmacéutico(s) del producto con el nombre comercial.

"Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo

funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección / desprotección son bien conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de una forma ordenada y planificada. La protección con grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilia (hidrofilia) y otras propiedades que pueden ser medidas mediante las herramientas analíticas habituales. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o de los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Lantánidos" se refiere a los siguientes elementos y a sus iones: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu.

"Metales de transición" se refieren a los siguientes elementos y a sus iones: Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg.

Los ligandos que comprenden los catalizadores metálicos pueden ser quirales, aquirales o racémicos.

Esquemas y Ejemplos

Los aspectos generales de estos métodos ilustrativos se describen a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos es opcionalmente separado, aislado y/o purificado antes de su uso en los procesos posteriores.

Las reacciones de oxidación y de reducción se llevan a cabo normalmente a unas temperaturas próximas a la temperatura ambiente (aproximadamente a 20 °C), aunque para las reducciones con hidruros metálicos frecuentemente la temperatura se reduce hasta entre 0 °C y -100 °C, los disolventes son normalmente apróticos para las reducciones, y pueden ser próticos o apróticos para las oxidaciones. Los tiempos de reacción se ajustan para conseguir las conversiones deseadas.

Las reacciones de condensación se llevan a cabo normalmente a unas temperaturas próximas a la temperatura ambiente, aunque en las condensaciones controladas cinéticamente no equilibrantes también son habituales unas temperaturas reducidas (desde 0 °C hasta -100 °C). Los disolventes pueden ser próticos (habituales en las reacciones equilibrantes) o apróticos (habituales en las reacciones controladas cinéticamente).

Las técnicas sintéticas habituales, tales como la eliminación azeotrópica de los subproductos de reacción y el uso de unas condiciones de reacción anhidras (por ejemplo, entornos de un gas inerte) son habituales en la materia y se aplicarán cuando sea aplicable.

Los términos "tratado", "tratar" "tratamiento", y similares, cuando se usan en relación con una operación sintética química, significan poner en contacto, mezclar, hacer reaccionar, dejar reaccionar, permitir el contacto y otros términos habituales en la materia para indicar que una o más de las entidades químicas se tratan de tal forma que se convierten en una o más de otras entidades químicas. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinónimo de "dejar que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "poner en contacto el compuesto con el compuesto dos", "hacer reaccionar el compuesto con el compuesto dos", y otras expresiones habituales en la materia de la síntesis orgánica para indicar de forma razonable que el compuesto uno fue "tratado", "reaccionado", "dejado reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por ejemplo, tratar indica la forma razonable y habitual en la que los compuestos químicos orgánicos se dejan reaccionar. Se pretenden las concentraciones (desde 0,01 M hasta 10 M, normalmente desde 0,1 M hasta 1 M), las temperaturas (desde -100 °C hasta 250 °C, normalmente desde -78 °C hasta 150 °C, más normalmente desde -78 °C hasta 100 °C, aún más normalmente desde 0 °C hasta 100 °C), los recipientes de reacción (normalmente de vidrio, de plástico, de metal), los disolventes,

las presiones, las atmósferas (normalmente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua, o nitrógeno o argón para las sensibles al oxígeno o al agua), etc. normales, salvo que se indique de otro modo. Se usa el conocimiento de reacciones similares conocidas en la materia de síntesis orgánica en la selección de las condiciones y de los aparatos para "el tratamiento" en un proceso dado. En particular, el experto habitual en la materia de la síntesis orgánica selecciona las condiciones y los aparatos que se espera que razonablemente lleven a cabo con éxito las reacciones químicas de los procesos descritos basándose en el conocimiento de la materia.

En cada uno de los esquemas ilustrativos puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas habituales de la materia. Normalmente dichas separaciones implican una extracción multifásica, una cristalización en un disolvente o en una mezcla de disolventes, una destilación, una sublimación o una cromatografía.

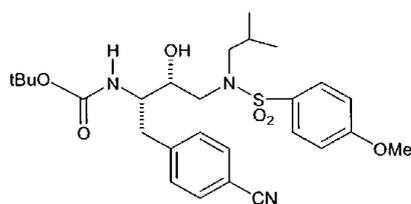
La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: en fase inversa y en fase normal; de exclusión por tamaños; de intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida a alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; en lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para que se una o permita de otro modo que pueda ser separable un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un subproducto de la reacción, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activo, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres en corona, reactivos de extracción iónica líquido / líquido (LIX), o similares.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero, mediante la resolución de la mezcla racémica mediante el uso de un método tal como la formación de diastereómeros mediante el uso de reactivos de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) de E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283 - 302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y la separación mediante una cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en unas condiciones quirales.

Formas de realización ilustrativas

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula C

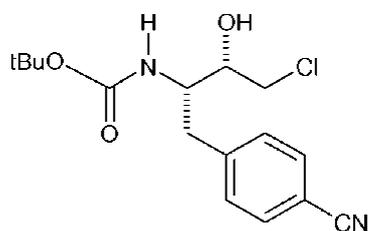


Fórmula C

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

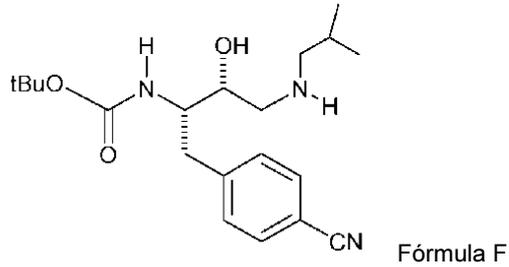
En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula M que comprende

a) el tratamiento de un compuesto de Fórmula E con una amina tal como 1-amino-2-metilpropano



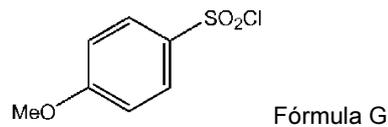
Fórmula E

para formar un compuesto de Fórmula F

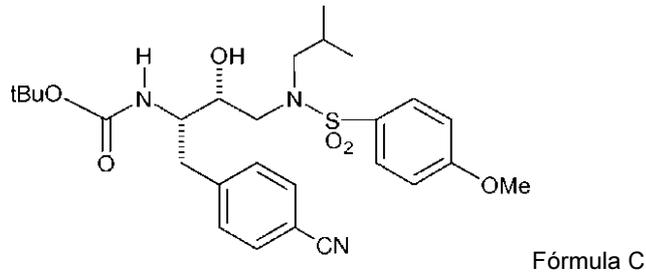


5

b) el tratamiento del compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G

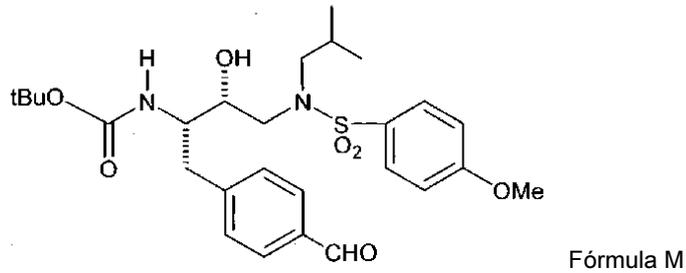


para formar un compuesto de Fórmula C



10

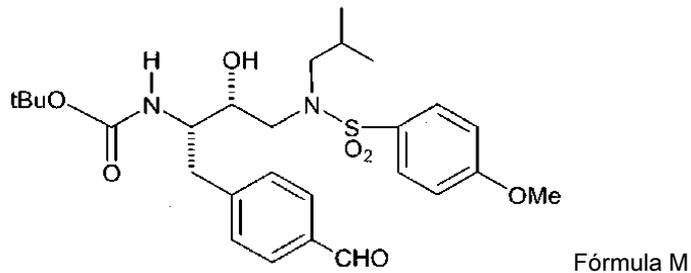
c) el tratamiento del compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M



15

Un agente reductor típico que puede usarse para efectuar la transformación de la fracción nitrilo en la fracción carboxaldehído puede encontrarse en Larock, Richard, C. "Comprehensive Organic Transformations 2ª Ed. 1999 John Wiley and Sons publisher, páginas 1271 - 1272.

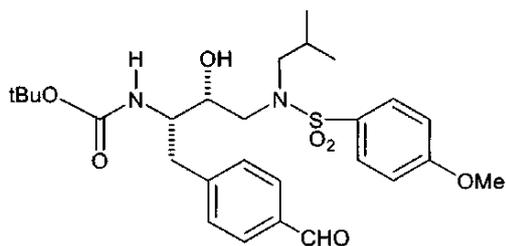
En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula M:



20

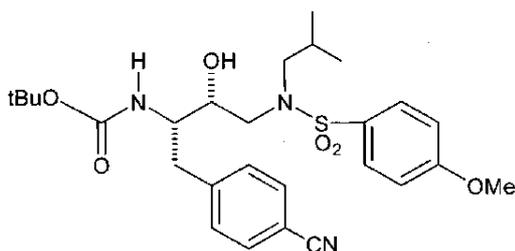
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula M:



Fórmula M

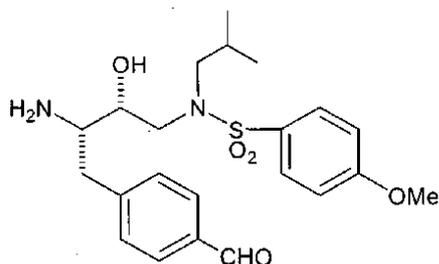
- 5 que comprende el tratamiento de un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M



Fórmula C

- 10 En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula M, en el que el agente reductor es hidruro de diisobutil aluminio.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula N

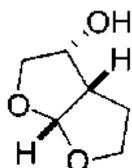


Fórmula N

- 15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

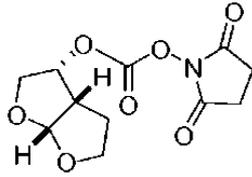
En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de ésteres de carbamato sulfonamida amino fosfonato que comprende:

- 20 a) la adición de un dihidrofurano a glicolaldehído o a un dímero de glicolaldehído en presencia de un catalizador de Yb, Pr, Cu, Eu o Sc para formar el alcohol de bisfurano de Fórmula O

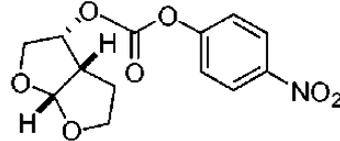


Fórmula O

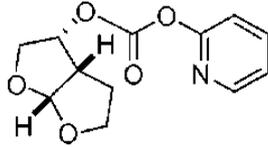
- 25 b) el tratamiento del producto de reacción de la etapa (a) con dicarbonato de disuccinimidilo, carbonato de bis(p-nitro) fenilo, cloroformiato de p-nitrofenol o carbonato de dipiridilo para formar un compuesto de Fórmula L1, de Fórmula L2, de Fórmula L2 o de Fórmula L3, respectivamente,



Fórmula L1



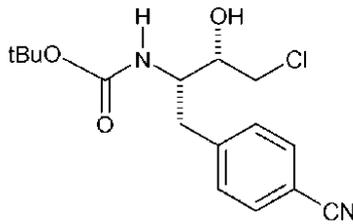
Fórmula L2



Fórmula L3

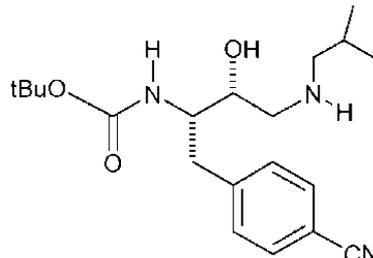
5

c) el tratamiento de un compuesto de Fórmula E con una amina



Fórmula E

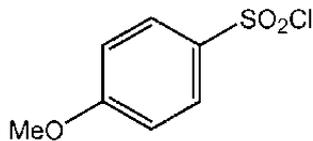
para formar un compuesto de Fórmula F



Fórmula F

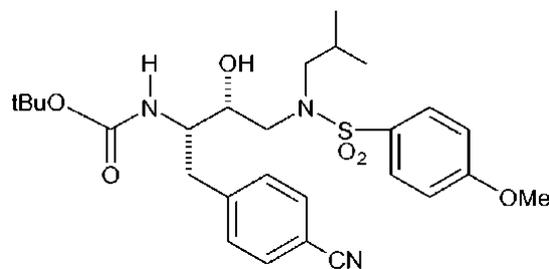
10

d) el tratamiento de un compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G



Fórmula G

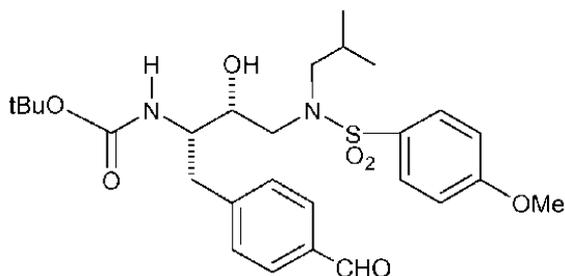
para formar un compuesto de Fórmula C



Fórmula C

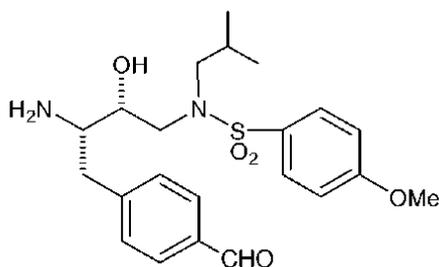
15

e) el tratamiento de un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar un compuesto de Fórmula M



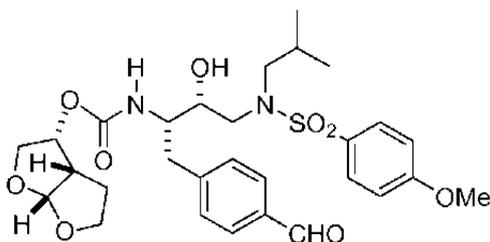
Fórmula M

5 f) la desprotección de un compuesto de Fórmula M con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido bromhídrico u otro ácido adecuado según se recoge en Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, para formar un compuesto de Fórmula N



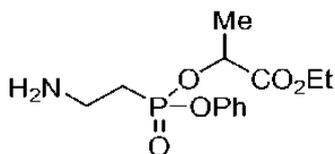
Fórmula N

10 g) el tratamiento de un compuesto de Fórmula N con un compuesto de Fórmula L, L2 o L3 para formar un compuesto de Fórmula A



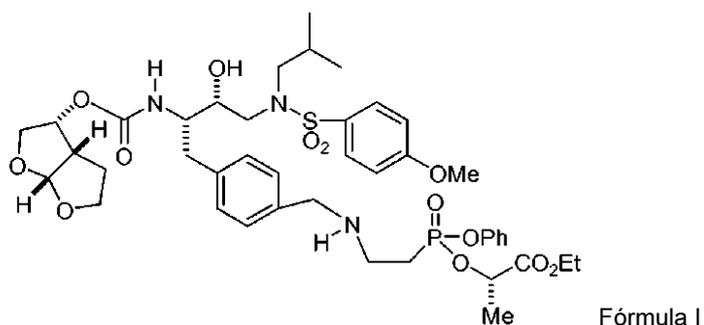
Fórmula A

15 h) el tratamiento de un compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula J

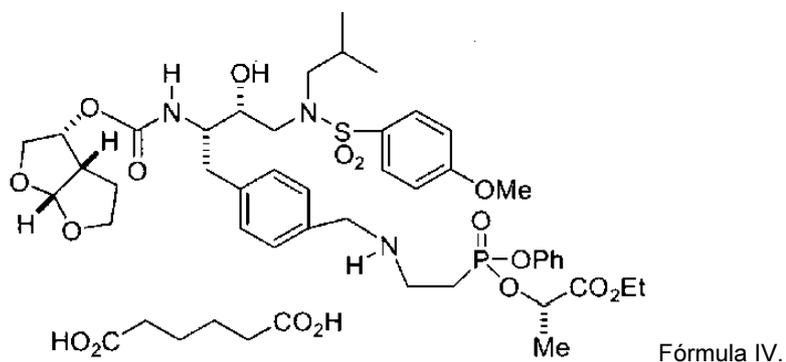


Fórmula J

para formar un compuesto de Fórmula I



i) el tratamiento de un compuesto de Fórmula I con ácido adipico para formar una sal de fórmula IV



5

Se preparó la sal de fórmula IV y tiene un punto de fusión de 118 °C - 121 °C. La base libre de la sal de fórmula IV es un inhibidor de la proteasa del VIH que ha sido elaborado y se divulga en el documento WO2003/090690. La sal de Fórmula IV también es un inhibidor de la proteasa del VIH útil para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.

10

Tabla 1: catalizadores quirales en la formación de un alcohol de bisfuranano.

Entrada	Condiciones	Catalizador	Disolvente	Conversión (%)	Análisis de CG ¹ desde [(-)-1 hasta (+)-1]
1	50 °C, 5 h	Yb(hfc) ₃ (+)	DHF	100	desde 49 hasta 51
2	50 °C, 5 h	Yb(hfc) ₃ (-)	DHF	100	desde 50 hasta 50
3	50 °C, 5 h	Eu(hfc) ₃ an	DHF	100	desde 48 hasta 52
4	t. a., 20 h	Yb(fod) ₃ , S-binaftol	MTBE	100	desde 50 hasta 50
5	50 °C, 5 h	Yb(tfc) ₃ (+)	DHF	100	desde 52 hasta 48
6	50 °C, 5 h	Pr(tfc) ₃ (+)	DHF	100	desde 56 hasta 44
7	50 °C, 2.5 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	60:40
8	30 °C, 12 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	59:41
9	50 °C, 5 h	Yb[(R)-(-)-BNP] ₃	DHF	100	65:35
10	T. A., 5 h	Cu[Pybox]	DHF	Polimerizado	DNA
11	50 °C, 5 h	Cu[Pybox]	DHF	Polimerizado	DNA
12	T. A., 5 h	Cu[Pybox]	DCM	< 5	DNA
13	50 °C, 5 h	Cu[Pybox]	DCM	0	DNA
14	T. A., 20 h	Cu[Pybox]	DHF / DCM	0	DNA

DHF = dihidrofurano, DCM = diclorometano, MTBE = metil-t-butil éter.
¹ Los análisis de CG se llevaron a cabo mediante la derivatización del alcohol de bistrurano en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

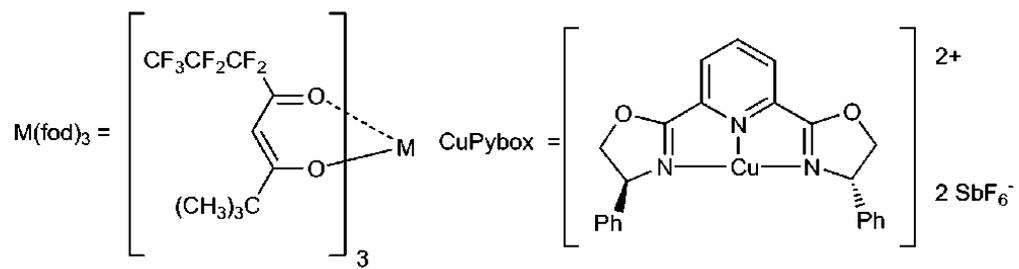
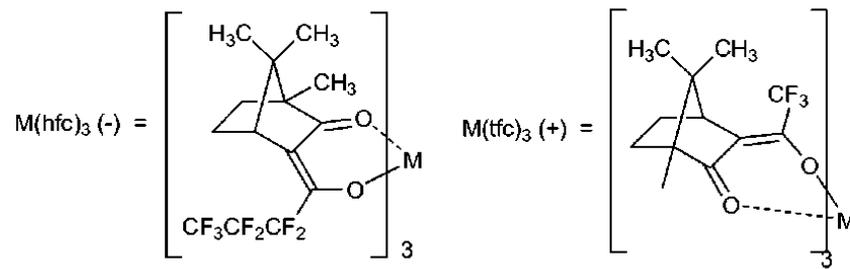
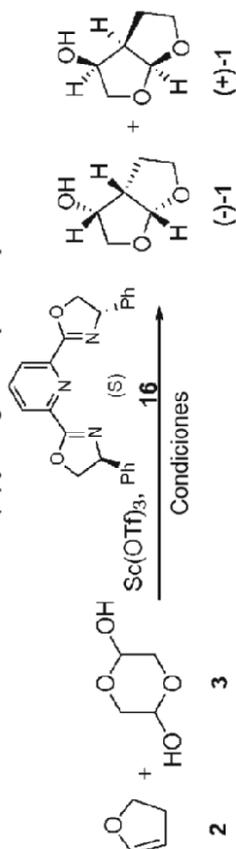


Tabla 2: uso de un catalizador de escandio (III) y de ligandos quirales para acceder directamente al (-)-1.



Entrada	Mol % de catalizador	Mol % de ligando	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Conversión (%)	Análisis de CG ¹ desde [(-) hasta (+)]
1	3,4	7,5	T. A.	(3) 5	DCM	100	79:21
2	3,4	3,6	desde -10 hasta la t. a.	(3) 5	DCM	100	62:38
3	20,0	21,4	T. A.	(3) 24	DCM	< 10	NA
4	3,4	7,6	T. A.	(3) 24	DCM	< 10	NA
5	3,4	7,5	T. A.	(3) 5	DCM	100	78:22
6	3,35	9,37	50	(3) 5	DCM	< 10	NA
7	3,35	9,37	T. A.	(3) 5	THF	< 10	NA
8	3,35	9,37	T. A.	(3) 5	MTBE / DME	< 10	NA
9	3,35	9,37	0	(3) 5	THF	100	75:25
10	3,35	9,37	T. A.	(3) 5	MeCN	100	74:26
11	6,7	18,74	T. A.	(3) 5	DCM	100	82:18
12	10,0	60,0	T. A.	(3) 5	DCM	100	82:18
13	6,7	18,74	T. A.	(3) 5	TFT	< 5	NA
14	6,7	18,74	0	(3) 5	DCM	100	85:15
15	6,7	18,74	0	(3) 6	CHCl ₃	> 10	NA
16	6,7	18,74	-78	(3) 6	DCM	0	NA
17	6,7	18,74	-20	(3) 6	DCM	< 5	NA
18	6,7	18,74	desde 0 hasta -5	(5) 68	DCM	100	82:18

TFT = trifluorotolueno, DME = dimetoxietano, DCM = diclorometano, MTBE = metil-t-butil éter, THF = tetrahidrofurano.

¹ Los análisis de CG se llevaron a cabo mediante la derivatización del alcohol de bistrurano en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

Tabla 3: uso de catalizadores y de ligandos quirales para acceder directamente al (-)-1.

Entrada	Catalizador usado	Mol % de catalizador	Ligando usado	Mol % de ligando	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Análisis de CG ¹ desde [(-) hasta (+)]
			 2 + 6					
			Catalizador, Ligando		↓			
			Condiciones		→			
								 (-)-1 + (+)-1
1	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	T. A.	(3) 24	DCM	Confuso
2	Sc(OTf) ₃	3,4	2	7,5	T. A.	(3) 5	DCM	26:74
3	Yb(OTf) ₃	3,4	2	7,6	T. A.	(3) 3	DCM	50:50
4	Sc(OTf) ₃	3,4	2	12,0	T. A.	(3) 5	DCM	23:77
5	Sc(OTf) ₃	3,35	3	7,54	T. A.	(3) 5	DCM	51:49
6	Sc(OTf) ₃	3,5	4	7,5	T. A.	(3) 5	DCM	57:43
7	Cu(OTf) ₂	4,8	5	5,6	T. A.	(0,5) 3	DCM	52:48
8	Cu(OTf) ₂	5,6	5	13,97	T. A.	(3) 5	DCM	52:48
9	Yb(OTf) ₃	6,7	1	18,74	T. A.	(3) 5	DCM	61:39

¹ Los análisis de CG se llevaron a cabo mediante la derivatización del alcohol de bisurano en el trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético en DCM.

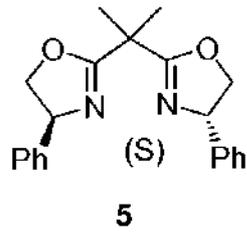
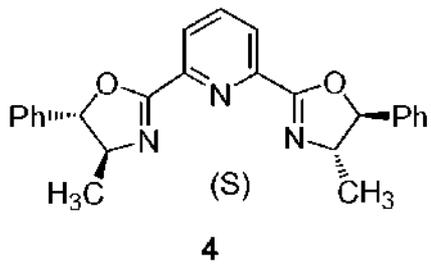
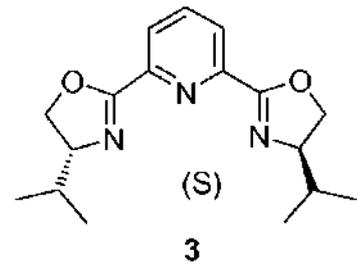
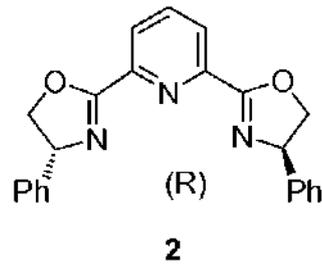
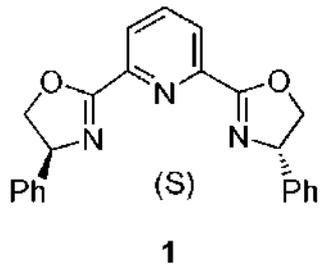
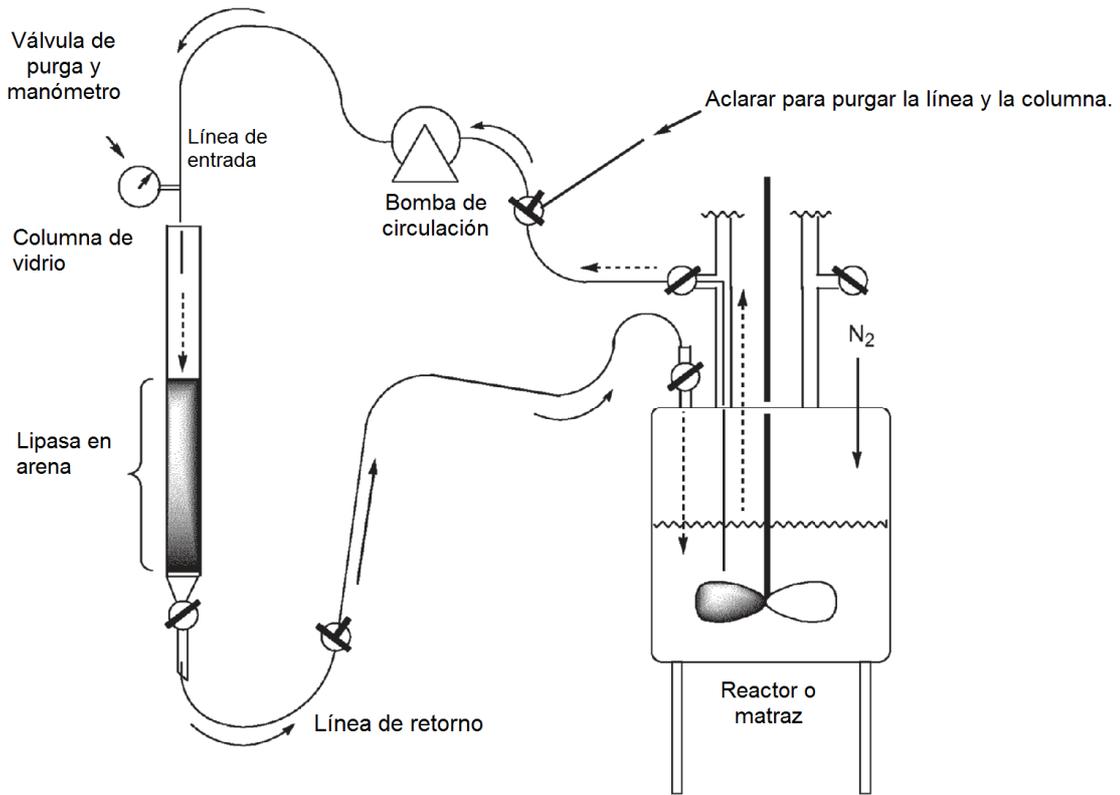
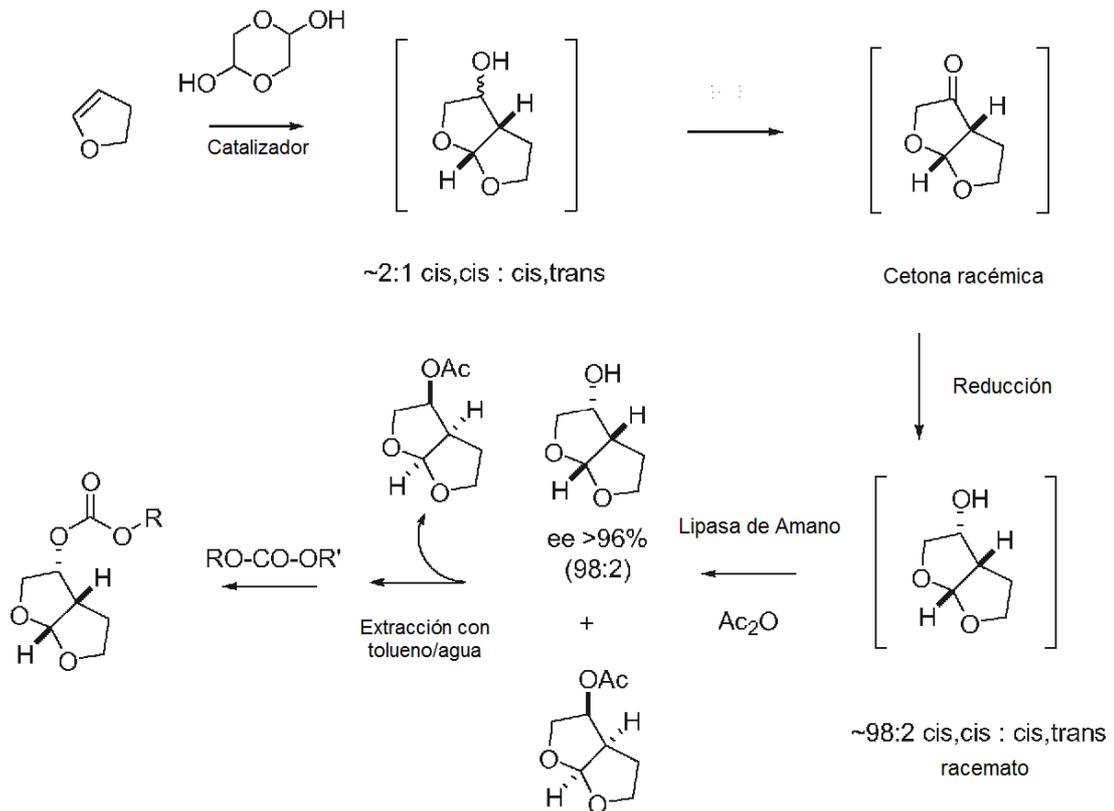


Tabla 4. Uso de un método en columna para la resolución enantiomérica del (±)-alcohol de bisfurano.

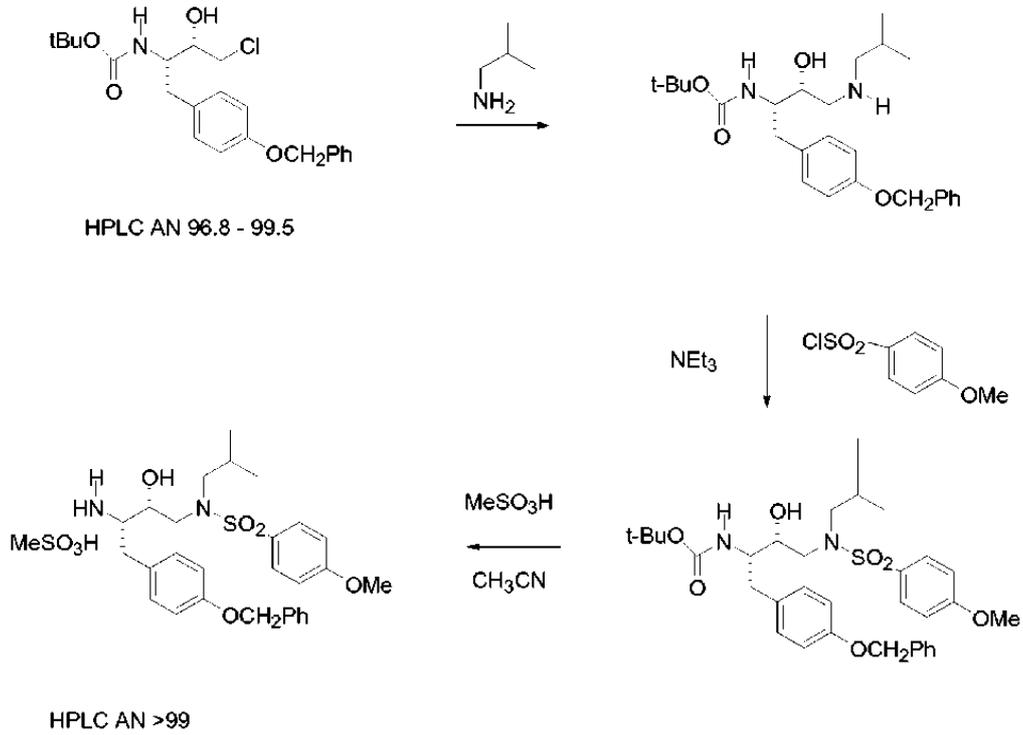
Entrada	Actividad de la lipasa (U/g)	Cantidad de lipasa (g)	Lipasa PS-C I		Extracción		Tiempo total (h)	Conversión* (de ROAc a ROM) (10:1)	Pureza óptica (% de ee)	Rendimiento (%)
			Ac ₂ O, DME	OH	OAc	(-)-1				
1	1.925	18,6	17	1,8	(±)-1	10	1,5:1,0	97,2	32	
2	1.925	22,7	164	0,52	(-)-1	19,0	NA	98,2	42	
3	1.925	275,6	2.000	0,8	(-)-1	14,5	1,2:1,0	97,2	33	



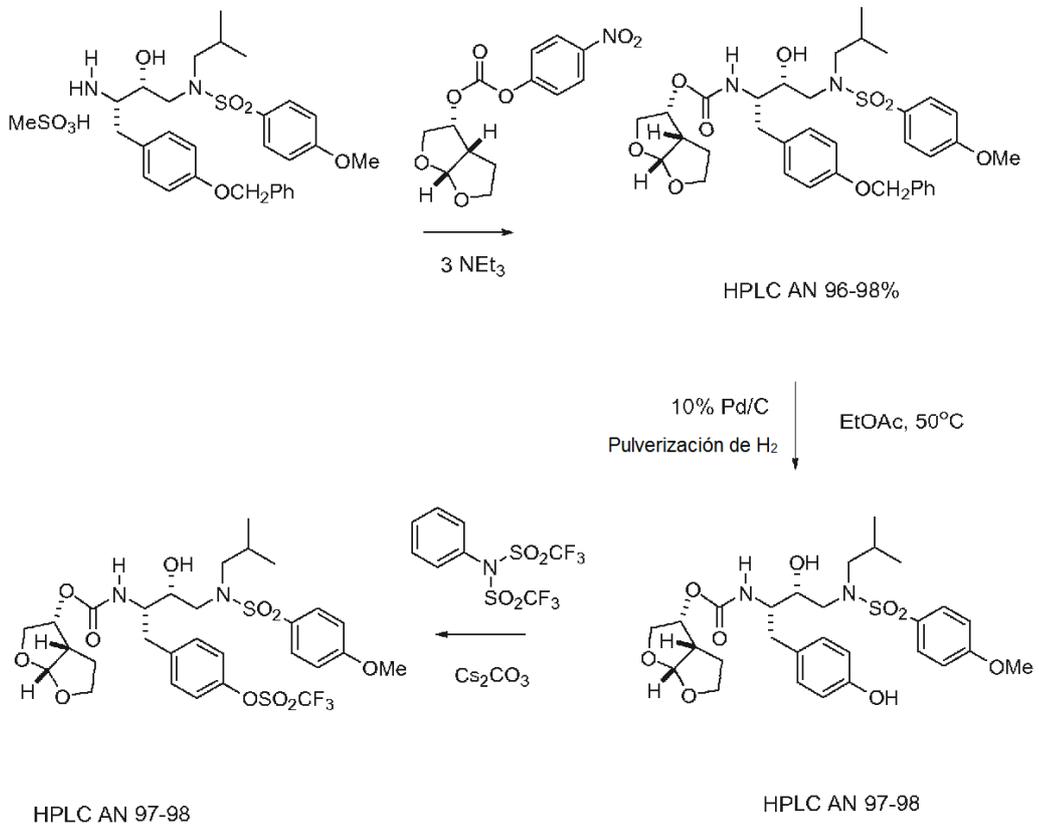
Esquema 1: proceso usado para la preparación de carbonatos de bisfuran a partir de alcoholes de bisfuran, mediante el uso del nuevo proceso para la síntesis de alcoholes de bisfuran.



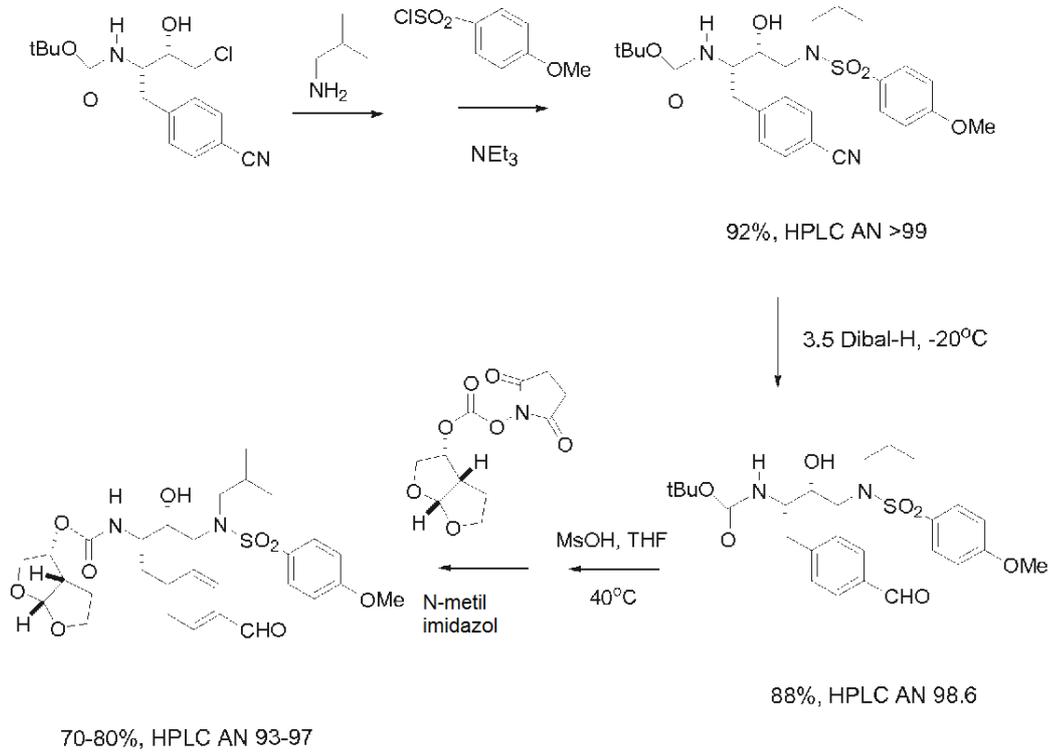
Esquema 2: aminación de clorohidrina en BOC(OBn) tirosina.



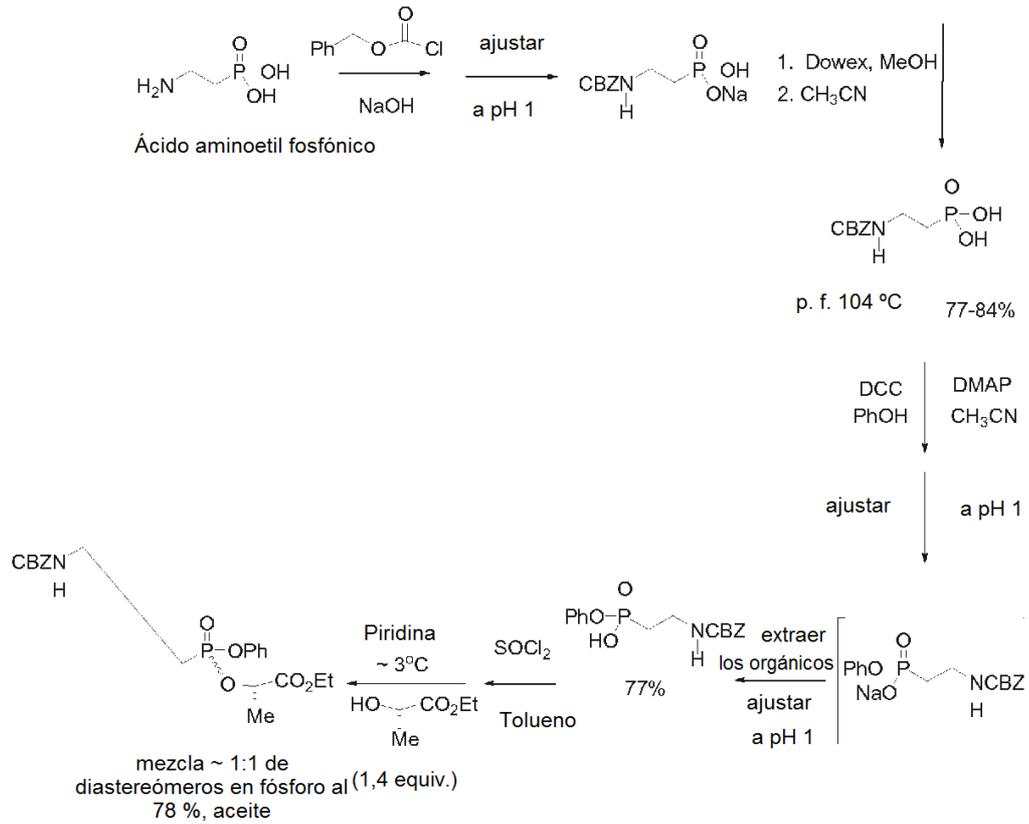
Esquema 3: reacción del producto obtenido en el Esquema 2 con un carbonato de bisfurano obtenido según se describe en el Esquema 1.



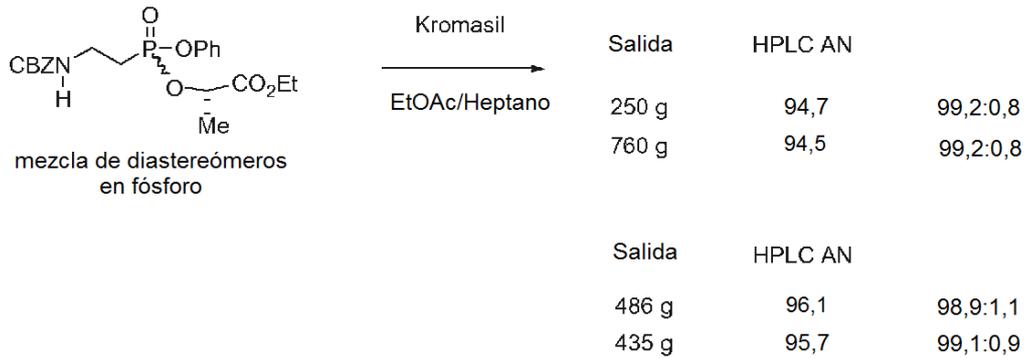
Esquema 4.



Esquema 5.

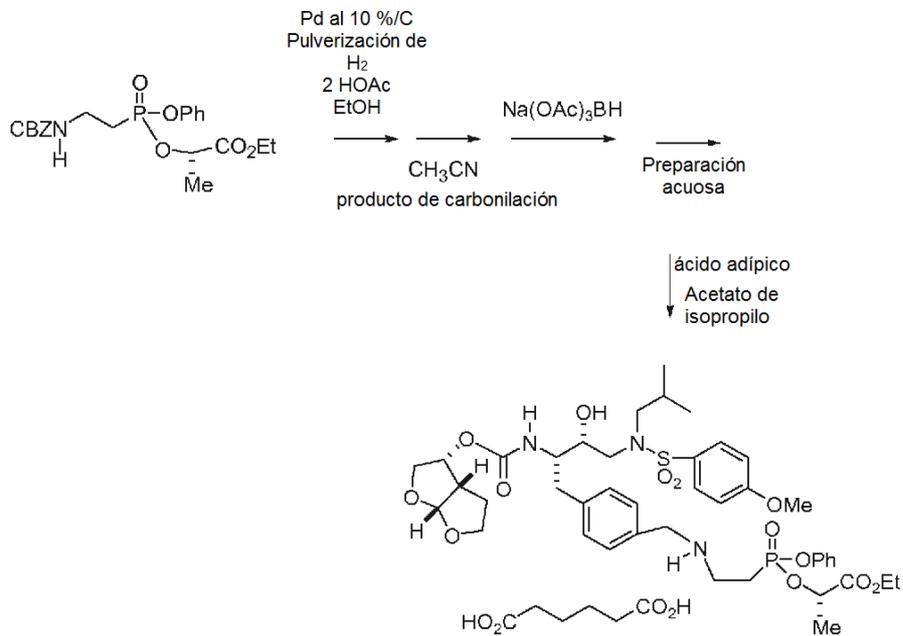


Esquema 6.



5

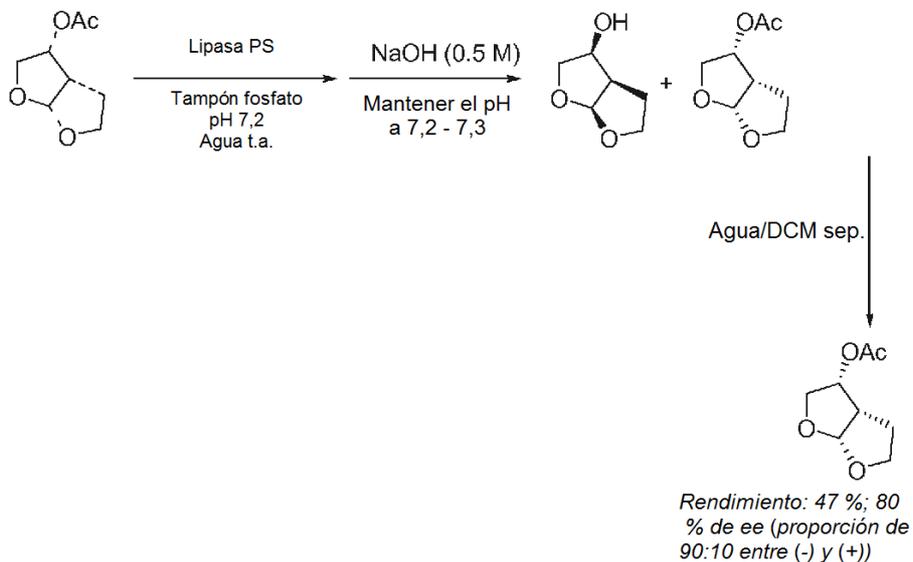
Esquema 7.



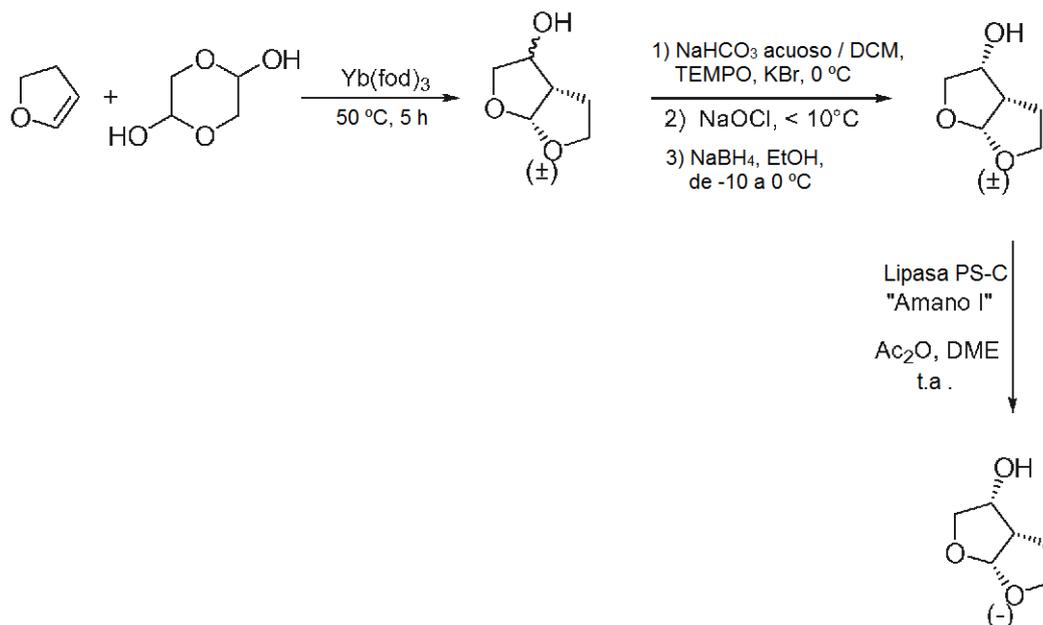
La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Esquema 8. Hidrólisis cinética del acetato de bisfuran inducida por lipasa.

10



Ejemplos



Preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol, (1).

5

En un recipiente de reacción cargar dímero de glicolaldehído (4,45 kg), catalizador de $\text{Yb}(\text{fod})_3$ (0,29 kg) y dihidrofurano (20,5 kg). Agitar el contenido para mezclarlo y calentar a 50 °C durante ~ 5 horas. Concentrar el contenido de la reacción hasta un aceite en bruto, disolver en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 kg) y lavar con diclorometano (6 kg). Cargar diclorometano (58 kg), KBr (0,89 kg), TEMPO (0,116 kg) en la capa acuosa y enfriar la mezcla hasta 0 °C. Añadir lentamente a esta mezcla hipoclorito de sodio (NaOCl , ~ 11 % de Cl, 55 kg). Una vez completada la reacción, dejar que se separen la capa orgánica y la acuosa. Lavar la capa acuosa con diclorometano (29 kg). Combinar las capas orgánicas y lavar con agua, HCl al 10 % con KI y tiosulfato de sodio al 10 %.

10

Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar los sólidos y enfriar el filtrado hasta por debajo de 0 °C. Añadir una solución de borhidruro de sodio (0,36 kg) en etanol (7,1 kg) manteniendo el contenido de la reacción a una temperatura inferior a 0 °C. Una vez completada la reacción, añadir ácido acético (1,4 kg) y agua (13,4 kg) para inactivar. Concentrar la mezcla mediante una destilación a vacío. A la mezcla en bruto de un aceite / semisólido resultante, añadir acetato de etilo (31 kg). Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar los sólidos y concentrar a través de una destilación a vacío para aislar el (±)-1 en forma de un aceite. **Resolución enzimática.**

15

20

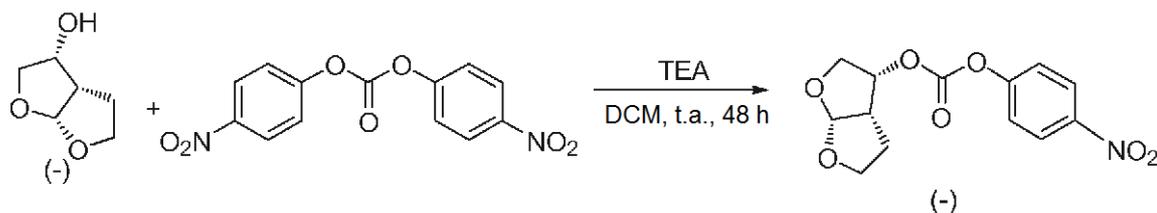
Cargar etilenglicol dimetil éter (DME, 14,7 kg) y anhídrido acético (4,6 kg) en el producto de aceite en bruto. Hacer circular esta solución a través de una columna empaquetada con una mezcla de Lipasa PS-C "Amano I" (0,36 kg) y arena (6 kg). Una vez completada la resolución enantiomérica, concentrar la solución a través de una destilación a vacío. Añadir agua (18 kg) para disolver el producto y lavar la solución con diclorometano (28 kg). Concentrar el producto que contiene la capa acuosa a través de una destilación a vacío. Disolver el aceite resultante en acetato de etilo (16 kg) y secar sobre sulfato de sodio. Puede aislarse producto adicional mediante una retroextracción de la capa de diclorometano varias veces con agua. Concentrar las capas acuosas combinadas a través de una destilación a vacío. Disolver el aceite resultante en acetato de etilo, secar sobre sulfato de sodio y filtrar los sólidos.

25

Concentrar las capas combinadas de acetato de etilo a través de una destilación a vacío para proporcionar el producto, el (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro[2,3-5]furan-3-ol, (-)-1, en forma de un aceite (1,6 kg, 97 % de ee, 33 % de rendimiento) contaminado con aproximadamente un 15 % en peso del correspondiente acetato. Datos analíticos:

30

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,52 (dd, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,7 - 3,6 (m, 1 H), 3,3 (t, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 1 H), 1,75 - 1,6 (m, 1 H).

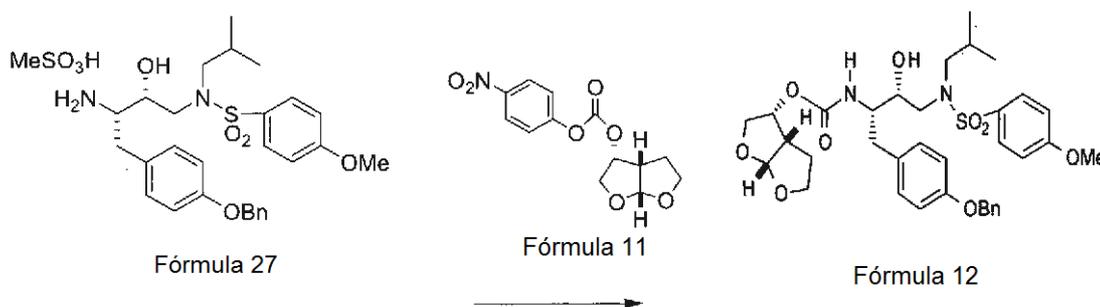


35

Preparación del carbonato de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il 4-nitrofenilo.

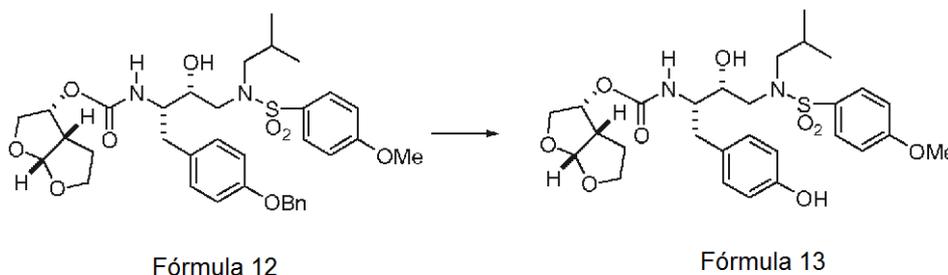
Cargar un recipiente de reacción con carbonato de bis(4-nitrofenilo) (2,85 kg) y diclorometano (33,4 kg). Añadir a esta solución (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-5]furan-3-ol, (-)-1 (1,2 kg, 98,5 % de ee, contaminado con un ~ 36 % de acetato) disuelto en diclorometano (6,7 kg). Cargar trietilamina (1,6 kg) y agitar el contenido de la reacción resultante a 20 - 25 °C. Una vez completada la reacción, lavar el contenido con agua (16,8 kg). Separar las capas y concentrar la capa de diclorometano a través de una destilación a vacío. Disolver el aceite que contiene el producto en acetato de etilo (21,2 kg) y lavar secuencialmente con agua, una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. Secar la capa de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, filtrar los sólidos y concentrar a través de una destilación a vacío. Disolver la mezcla de producto concentrada en acetato de etilo (9,3 kg) y calentar hasta 45 °C. Cargar hexanos (6,7 kg) lentamente y enfriar lentamente la mezcla final hasta 0 °C. Filtrar la suspensión resultante para aislar **12**. Lavar la torta sólida con una solución de acetato de etilo y hexanos (1:1 v/v, 5,3 kg). Secar el producto hasta un peso constante, proporcionando 1,5 kg de **12** (55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Puede obtenerse producto adicional mediante la concentración de las aguas madres a través de una destilación a vacío y repitiendo el procedimiento de cristalización. Datos analíticos: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,3 (d, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 5,8 (d, 1 H) 5,3 - 5,2 (m, 1 H), 4,2 - 4,1 (m, 1 H), 4,1 - 3,9 (m, 3 H), 3,25 - 3,1 (m, 1 H), 2,3 - 2,1 (m, 1 H), 2,1 - 1,9 (m, 1 H); HPLC AN = 98,5 %.

Procedimiento para la Fórmula 12, hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster del ácido {(2S, 3R)-1-(4-benciloxi-bencil)-2-hidroxi-3-[isobutil-(4-metoxi-bencensulfonil)-amino]-propil}-[3R, 3aS, 6aR]-carbámico



Se carga un matraz con la Fórmula 27 (1,3 kg), seguido de la Fórmula 12 (0,65 kg) y acetato de etilo (7,2 kg) y se agita, y se añaden trietilamina (0,65 kg) y dimetilaminopiridina (24 g) y se agita a la temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla de reacción se lava secuencialmente con agua (8 kg), NaHCO₃ acuoso saturado (8 l) y HCl acuoso diluido (8 l) y salmuera (8 l). La mezcla de reacción se carga con carbón vegetal activo (0,13 kg), se agita durante varias horas, se filtra a través de celita y se aclara con acetato de etilo. Se añade heptano (6 l), la mezcla se agita durante varias horas y el producto se recoge mediante una filtración y se aclara con EtOAc / Heptano 1:1. El producto se seca hasta un peso constante, proporcionando 1 kg de la Fórmula 12 (70 %) en forma de un sólido de color blanquecino, p. f. de 127,5 °C, pureza mediante HPLC de 98,4. RMN ¹H (CDCl₃) 7,7 - 7,75 (d, 2 H), 7,26 - 7,48 (m, 5 H), 7,12 - 7,20 (d, 2H), 6,96 - 7,03 (d, 2H), 6,85 - 6,94 (d, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 5,3 (d ancho, 1H), 5,01 (s, 2 H), 4,96 - 5,06 (ancho, 1 H), 3,63 - 3,96 (m, 7 H), 3,84 (s, 3 H), 2,62 - 3,20 (m, 7 H), 1,8 - 1,95 (m, 1 H), 1,40 - 1,69 (m, 2 H), 0,95 (dd, 6 H).

Procedimiento para la Fórmula 13, hexahidro-[3R, 3aS, 6aR]-furo[2,3-b]furan-3-il éster del ácido {(1S, 2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxi-bencil)-3-[N-isobutil-(N-4-metoxibencensulfonil)-amino]-propil}-carbámico

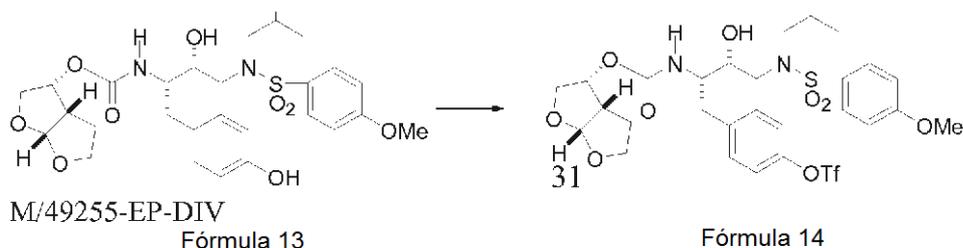


Se carga un matraz con la Fórmula 12 (1 kg) y se lava abundantemente con nitrógeno. Se añade paladio sobre carbón activo al 10 % en peso, húmedo, (0,2 kg), el matraz se enjuaga con nitrógeno y se añade acetato de etilo (10 l) y la mezcla se calienta a 50 °C y se pulveriza hidrógeno en la mezcla de reacción durante 2,5 h hasta que se completa la reacción. La mezcla se pulveriza con nitrógeno y después se filtra a través de celita bajo nitrógeno y después se aclara con acetato de etilo. El filtrado se concentra hasta 2,5 l y se añade heptano (7,5 l) para calentar la solución. La suspensión resultante se enfría en un baño de hielo, se recoge y se lava con n-heptano y se seca hasta

un peso constante, proporcionando la Fórmula 13 en forma de un sólido, 0,82 kg, p. f.: dos endotermias a 98,2 y a 133,8 °C, pureza mediante HPLC del 97,4 %. RMN ¹H (CDCl₃) 7,61 - 7,75 (d, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,91 - 6,99 (d, 2H), 6,63 - 6,79 (d, 2H), 5,62 (d, 2H), 5,51 (s ancho, 1H), 4,96 - 5,09 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 - 3,98 (m, 6H), 2,62 - 3,18 (m, 7H), 1,42 - 1,91 (m, 3H), 0,78 - 0,95 (dd, 6H).

5

Procedimiento para la Fórmula 14, 4-(2S,3R)-{2-([2R, 3S]-hexahidro-furo[2,3-b]furan-(3R)-3-iloxicarbonilamino)-3-hidroxi-4-[N-isobutil-(N-4-metoxibencensulfonyl)-amino]-butil}-fenil éster del ácido trifluoro-metansulfónico



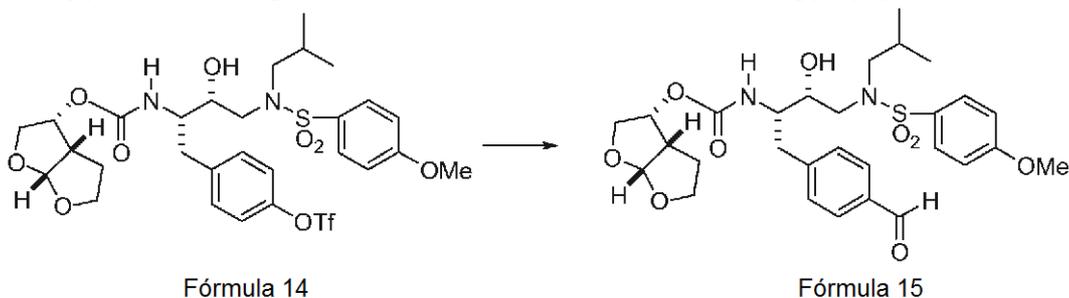
10

Se cargaron la Fórmula 13 (0,82 kg) y diclorometano (8 kg) en un matraz, y se calentaron suavemente para disolver la Fórmula 13. Se cargó un matraz aparte con N-feniltriflimida (0,61 kg) y diclorometano (2,6 kg) y se calentó suavemente para obtener una solución. Se transfirió una solución de agente triflante a la solución que contiene la Fórmula 13 y se añadió carbonato de cesio (0,55 kg) y la agitación se continuó a la temperatura ambiente durante varias horas hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (4 kg), las capas se separaron, la acuosa se retroextrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró hasta un pequeño volumen y se diluyó secuencialmente con metil terc butil éter (7 l) y heptano (16 l) y se agitó a la temperatura ambiente para obtener un sólido que se recogió y se secó hasta un peso constante, para proporcionar la Fórmula 14 en forma de un sólido, 0,68 kg, p. f. de 133,7 °C, RMN ¹⁹F (CDCl₃) -73,5 ppm, pureza mediante HPLC del 97,2 %. RMN ¹H (CDCl₃) 7,70 - 7,78 (d, 2H), 7,29 - 7,38 (d, 2H), 7,16 - 7,23 (d, 2H), 6,96 - 7,06 (d, 2H), 5,67 (d, 1H), 4,95 - 5,04 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 - 4,01 (m, 7H), 2,78 - 3,21 (m, 7H), 1,51 - 1,90 (m, 3H), 0,87 - 0,97 (dd, 6H).

15

20

Procedimiento para la Fórmula 15, [3R,3aS,6aR]-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster del ácido {(1S, 2R)-[1-(4-formil-bencil)]-(2R)-2-hidroxi-3-[N-isobutil-(N-4-metoxi-bencensulfonyl)-amino]-propil}-carbámico



30

Se carga un matraz con la Fórmula 14 (0,15 kg) seguido de Pd(OAc)₂ (0,06 kg), dppp (0,1 kg), dimetilformamida (1,9 kg) y se evacúa secuencialmente a vacío y se purga con nitrógeno varias veces y después se calienta bajo nitrógeno hasta una temperatura interna de entre 60 y 65 °C y se añade cloruro de litio (3 g). La mezcla se calienta hasta 65 - 70 °C y la mezcla se pulveriza con monóxido de carbono durante 30 minutos. Se carga trietilamina (86 g) en la solución, seguido de una lenta adición de trietilsilano (0,05 kg). La reacción se mantiene a 65 - 70 °C bajo una atmósfera de CO hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (1,8 kg) y se lava con agua (4 kg). El acetato de etilo se retroextrae con agua (1 kg) y las capas acuosas combinadas se retroextraen con acetato de etilo (0,5 kg). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavan con agua varias veces y el acetato de etilo se filtra a través de celita, se diluye con acetonitrilo (0,2 kg). Se añaden HF (al 48 % en agua, 0,23 kg) y NaHCO₃ saturado (3 kg), la mezcla de reacción se separa y la capa acuosa se desecha. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se calienta hasta una temperatura de 50 - 55 °C, se trata con trimercaptotriazina (23 g) durante varios minutos, se añade carbón activo (10 g), la mezcla se calienta a 50 - 55 °C durante al menos 30 minutos, se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de celita. El filtrado se lava con NaHCO₃ saturado (0,7 kg), se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante una cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contienen la deseada Fórmula 15 se recogen y se concentran para proporcionar un sólido de color blanco que se recrystaliza disolviéndolo en etilenglicol dimetil éter a una temperatura elevada y una lenta adición de heptano seguido de un

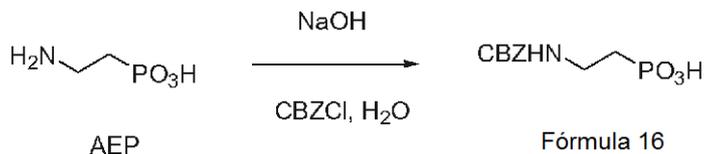
35

40

45

enfriamiento hasta la temperatura ambiente. La recolección del sólido mediante una filtración, el aclarado con heptano y el secado hasta un peso constante proporcionan la Fórmula 15 en forma de un sólido de color blanco, 72 %, 0,125 kg, p. f. de 140,2 °C, pureza mediante HPLC del 98,3 %. RMN ¹H (CDCl₃) 9,98 (s, 1H), 7,80 - 7,85 (d, 2H), 7,67 - 7,76 (d, 2H), 7,39 - 7,45 (d, 2H), 6,95 - 7,04 (d, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,96 - 5,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,64 - 4,02 (m, 7H), 2,75 - 3,21 (m, 7H), 1,72 - 1,89 (m, 1H), 1,42 - 1,70 (m, 2H), 0,84 - 0,98, dd, 6H).

Procedimiento para la Fórmula 16, ácido 2-(N-benciloxicarbamoil)-aminoetilfosfónico



10 Se carga un matraz con agua desionizada (9 kg), se inertiza, se agita y se carga con hidróxido de sodio (2,7 kg) en porciones para mantener la temperatura por debajo de 35 °C.

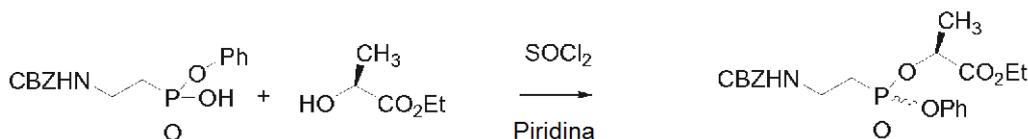
15 Se carga ácido aminoetil fosfónico (AEP, 3 kg) en el matraz en porciones. Se añade cloruro de bencilo (5,6 kg) en varias porciones controlando la temperatura aproximadamente a 40 °C. La mezcla se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante varias horas hasta que se completa la reacción. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo (porciones de 16 kg). La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado hasta pH 1,3 y se envejece durante varias horas. El sólido se recoge y se lava con acetonitrilo (2,3 kg). Después se cargan el sólido y metanol (9,6 kg) en un matraz y se tratan con resina Dowex (8,7 kg) que ha sido previamente lavada con agua y metanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h, se filtra y se aclara con metanol (3 kg). El filtrado se concentra hasta un aceite espeso, se diluye con acetonitrilo y se azeotropa repetidamente con acetonitrilo hasta que se elimina el metanol residual. Después la solución se diluye con acetonitrilo, se calienta hasta alcanzar una solución, se filtra y se deja enfriar gradualmente hasta la temperatura de un baño de hielo.

25 El sólido se recoge y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 16 (CBZ-AEP) 4,8 kg, 77 %, p. f. de 107 °C, RMN ³¹P (D₂O) 26,6 ppm. RMN ¹H (D₂O) 7,2 - 7,36 (s ancho, 5H), 4,95 (s ancho, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 2H), 1,78 - 1,94 (m, 2H).

Procedimiento para la Fórmula 17, fosfonato de fenil-2-(N-benciloxicarbamoil)-aminoetil



35 Se agitan CBZ-AEP (2,5 kg) y acetonitrilo (3,1 kg) y se calientan a 60 - 65 °C. En un matraz aparte se calentaron fenol (4,5 kg) y acetonitrilo (3,5 kg) para proporcionar una solución, y esta solución se cargó en la mezcla de CBZ-AEP y se agitó hasta que se obtuvo una solución. En esta solución se cargó una suspensión de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1,4 kg) en acetonitrilo (3,1 kg). En un matraz aparte se cargó acetonitrilo (0,8 kg) y se cargó dicitohexilcarbodiimida (3 kg). Esta solución de DCC se añadió a la solución caliente de AEP. Tan pronto como se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante varias horas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró y se diluyó con agua (20 l) y NaOH acuoso. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo (13,5 l). La fase acuosa se acidificó hasta un pH de 1,0 mediante la adición de HCl 6 M, el sólido resultante se recogió y se resuspendió con agua (19 l) y se recogió de nuevo, y se secó hasta un peso constante para proporcionar la Fórmula 17 en forma de un sólido de color blanco, 2,47 kg, p. f. de 124 °C, pureza mediante HPLC del 99,2 %, RMN ³¹P (CDCl₃) 29,8 ppm (~ 90 %) y 28,6 ppm (~ 10 %) debido a los rotámeros del grupo funcional carbamato. RMN ¹H (CDCl₃) 7,05 - 7,40 (m, 10H), 5,10 (s ancho, 2H), 3,41 - 3,59 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 2H).

Procedimiento para la fórmula 18, (etil (S)-2-propionil)-2-(N-benciloxicarbamoil)-aminoetilfosfonato de fenilo

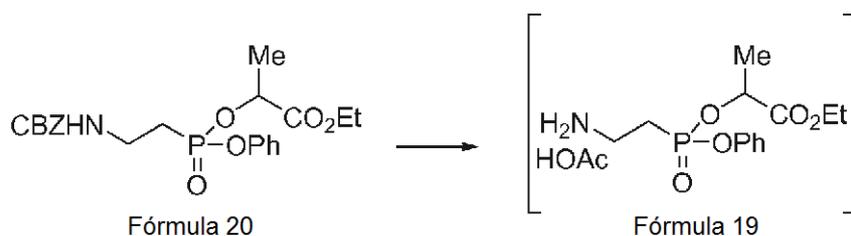
Fórmula 17

Fórmula 18

mezcla de diastereómeros
en fósforo

- 5 Se cargó la Fórmula 17 (4,8 kg) en el reactor junto con tolueno (24 kg) y DMF (4 g). La mezcla se calentó a 70 °C. Se añadió SOCl₂ con el tiempo mientras se mantenía la temperatura interna del contenido a 67 - 72 °C, y la reacción se agitó a 75 °C hasta que se completó la reacción. La solución se enfrió hasta 45 °C y se concentró a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen. En un reactor aparte se preparó una solución seca de lactato de (S)-etilo (1,9 kg), tolueno (15 kg) y piridina (1,5 kg) y se enfrió hasta -1 °C. Se añadió lentamente la solución de cloridato
- 10 mientras se mantenía a una temperatura interna de entre -3 y 3 °C, y después la solución resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción se añadió a una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % (10 kg), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaH₂PO₄ acuoso al 10 % (10 kg). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (5 kg), se concentró y se evaporó desde acetato de etilo (4 kg) hasta un aceite viscoso que se purificó pasándolo a través de un tapón de gel de sílice (9,2 kg) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contienen la Fórmula 17 se combinaron y se concentraron
- 15 para proporcionar un aceite. El disolvente se intercambiaba evaporándolo dos veces con acetonitrilo (2 x 3 kg) para proporcionar un líquido espeso (4,7 kg, 80 %) con una pureza mediante HPLC del 98 % en forma de una mezcla de dos diastereómeros (corregido para el cloruro de bencilo).
- 20 La mezcla de isómeros se separó sobre gel de sílice de Chromasil, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. El isómero deseado de la Fórmula 20 mostró los siguientes datos físicos: aceite, RMN ³¹P (CDCl₃) 26,1 (~ 90 %) y 25,4 (~ 10 %) debido a los rotámeros del grupo funcional carbamato; RMN ¹H (CDCl₃) 7,24 - 7,4 (m, 8H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 5,65 (s ancho, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,02 - 5,06 (m, 1H), 4,12 - 4,17 (c, 2H), 3,52 - 3,70 (m, 2H), 2,15 - 2,36 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,22 (t, 3H),

25

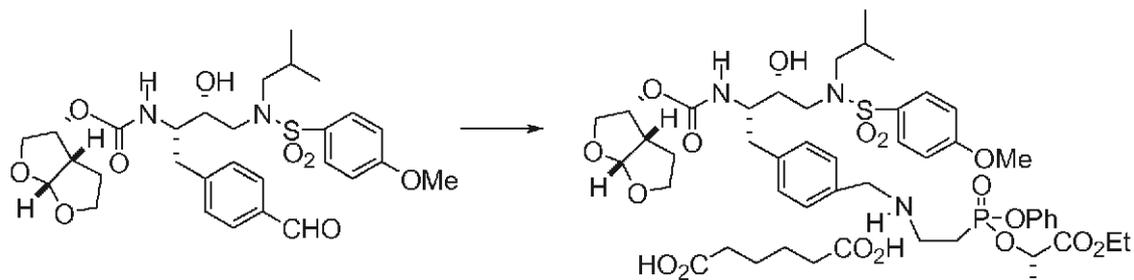
Procedimiento para la Fórmula 19, sal de acetato de (etil (S)-2-propionil)-2-amino etilfosfonato de fenilo

Fórmula 20

Fórmula 19

- 30 Se carga un matraz con paladio sobre carbón activo al 10 % en peso, húmedo (0,28 kg), ácido acético (0,15 l) y la Fórmula 20 (0,56 kg) y etanol (5,6 l), y el matraz se pulveriza con nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. Se pulveriza hidrógeno en la mezcla de reacción durante varias horas hasta que se consume el material de partida. La mezcla de reacción se pulveriza con nitrógeno durante 60 minutos y la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se lava con alcohol etílico (2 l). El filtrado se concentra a la temperatura ambiente hasta un pequeño
- 35 volumen, se diluye con acetonitrilo (5,6 l), se concentra hasta la mitad de volumen y se trata con carbón activo (0,3 kg), se filtra a través de celita y se lava con acetonitrilo (2,5 l). El filtrado se evapora a la temperatura ambiente y se diluye con acetonitrilo y se evapora. Esto se repite varias veces para eliminar todo el etanol y el agua, y la solución se concentra finalmente hasta un pequeño volumen y se almacena a 5 °C. La evaporación de una alícuota proporcionó el rendimiento. Aceite, 90 %, 0,49 kg, RMN ³¹P (CDCl₃) 25,2. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40

Procedimiento para la Fórmula 21, sal (1:1) del etil éster del ácido 2-[(2S,3R)-4-[[[(4-metoxibencen)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-3-(hidroxi)butil]-[[[(fenoxi)(2-(2R)-propiónico)oxi]fosfinil]etilamino]encil]-[éster del ácido carbámico-(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il] hexanodioato



Fórmula 15

Fórmula 21

5

Se carga un matraz con la Fórmula 15 (0,5 kg), acetonitrilo (1,6 l) y una solución de la Fórmula 19 (0,46 kg) en acetonitrilo (1 l) seguido de acetonitrilo (2,4 l). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante varias horas. Se añade $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,27 kg) en porciones con el tiempo a la temperatura ambiente para mantener la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante varias horas hasta que se completa la reacción. Se añade celita (0,24 kg) y la mezcla de reacción se filtra y se lava con acetonitrilo y acetato de isopropilo. El filtrado se concentra hasta un pequeño volumen y se diluye con acetato de isopropilo (12,5 l) y se lava secuencialmente con NaHCO_3 saturado entre tres y cuatro veces (porciones de 7,5 l) y salmuera (3,8 l), la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra hasta un pequeño volumen, se diluye con acetato de isopropilo y el agua residual se elimina azeotrópicamente. La solución se diluye con acetonitrilo, se calienta y se añade ácido adípico (0,13 kg). La solución se enfría gradualmente y el sólido se recoge y se aclara con acetato de isopropilo para proporcionar la Fórmula 21 en forma de un sólido, 0,69 kg, 79 %, p. f. de 119 °C, pureza mediante HPLC del 95,3 %. Los datos espectrales eran coherentes con los del patrón de referencia: RMN ^{31}P (acetona-d₆) 27,6; RMN ^{13}C (acetona-d₆) ppm 173,4, 170, 162,6, 155,0, 150,4, 137,9, 137,4, 130,7, 129,3, 129,2, 129,1, 127,6, 124,5, 120,4, 113,9, 108,9, 72,7, 72,6, 70,4, 70,4, 68,6, 60,7, 57,8, 55,6, 54,9, 52,8, 52,3, 45,1, 42,1, 34,9, 32,6, 26,5, 26,5, 25,4, 24,0, 19,2, 18,6, 13,1; RMN ^1H (acetona d-6) ppm 7,80 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,04 (dc, 1H), 4,95 (ddd, 1H), 4,14 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,97 (dt, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,89 (d, 3H); IR (KBr) cm^{-1} 3.354, 3.424, 3.300 - 2.400 (a), 2.959, 1.755, 1.703, 1.599, 1.497, 1.308, 1.343, 1.152, 991, 950.

20

25

Procedimiento para la Fórmula 21 b, sal (1:1) del etil éster del ácido 2-[(2S,3R)-4-[[[(4-metoxibencen)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-3-(hidroxi)butil]-[[[(fenoxi)(2-(2R)-propiónico)oxi]fosfinil]etilamino]encil]-[éster del ácido carbámico-(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il] butanodioato

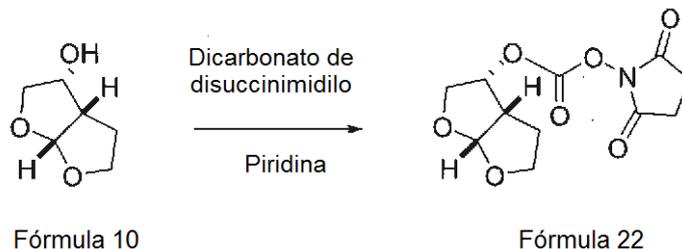
30

Preparada mediante la disolución de 7,8 g de la base libre de la Fórmula 29 mediante agitación en acetato de isopropilo caliente (~ 200 ml), se carga ácido succínico (1 equivalente) y después se obtiene una solución, la solución se enfría gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se enfría en un baño de hielo durante varios minutos, el producto se recoge y se aclara con acetato de isopropilo y se seca hasta un peso constante, proporcionando la sal de succinato de la Fórmula 21 b, 7,7 g, 86 %, pureza mediante HPLC del 98,6 %, p. f. de 106,5 °C. RMN ^{13}C (CDCl_3) 129,8, 129,4, 129,2, 124,9, 120,3, 114,1, 109,0, 70,9, 72,7, 71,4, 70,33, 70,28, 69,34, 69,30, 61,3, 56,51, 56,47, 55,3, 54,95, 52,24, 52,22, 51,74, 51,72, 44,93, 42,42, 30,65, 24,84, 24,79, 26,48, 25,42, 19,7, 19,6, 19,24, 13,7. RMN ^1H (CDCl_3) 7,75 - 7,79 (d, 2H), 7,38 - 7,43 (d, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (d, 2H), 7,15 - 7,20 (t, 1H), 6,98 - 7,05 (4H), 5,63 (d, 1H), 5,00 - 5,08 (m, 1H), 5,84 - 4,92 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 3H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 - 3,92 (m, 4H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,22 - 3,56 (m, 4H), 2,96 - 3,02 (m, 2H), 2,51 - 2,83 (m, 10H), 1,74 - 1,82 (m, 2H), 1,6 (d, 3H), 1,46 - 2,01 (3H), 1,21 (t, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,63 (d, 3H).

40

45

Procedimiento para la Fórmula 22

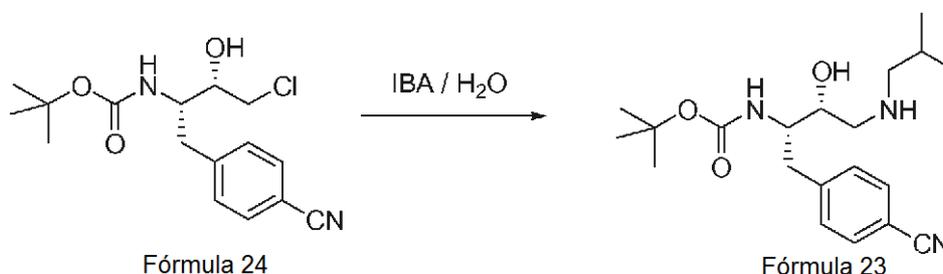


- 5 Se carga un matraz con 14,8 g de carbonato de disuccinimidilo, CH_2Cl_2 (25 ml), 5,0 g de la Fórmula 10 en forma de una solución en CH_2Cl_2 (20 ml) y piridina (7,8 ml). La solución se calienta a reflujo suave durante varias horas hasta que se completa la reacción. Se retira el calentamiento y se añade agua (35 ml), la mezcla se agita durante varios minutos, se separan las capas. La fase orgánica se lava secuencialmente con agua (35 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se redissuelve en diclorometano
- 10 CH_2Cl_2 (13 ml) con calentamiento y se añade heptano (10 ml) para calentar la solución. La mezcla se enfría gradualmente hasta aproximadamente 10°C , el sólido se filtra, se aclara con heptano y se seca hasta un peso constante, proporcionando ~ 8,9 g, 87,5 %.

- 15 Se carga un matraz con la Fórmula 22 en bruto (106 g), carbón activo (23 g) y tolueno (5,7 kg). Después de una agitación durante 2 h la mezcla se filtra a través de celita y el filtrado se evapora para proporcionar 100 g (94,3 % de recuperación) de la Fórmula 22 en forma de un sólido de color blanquecino.

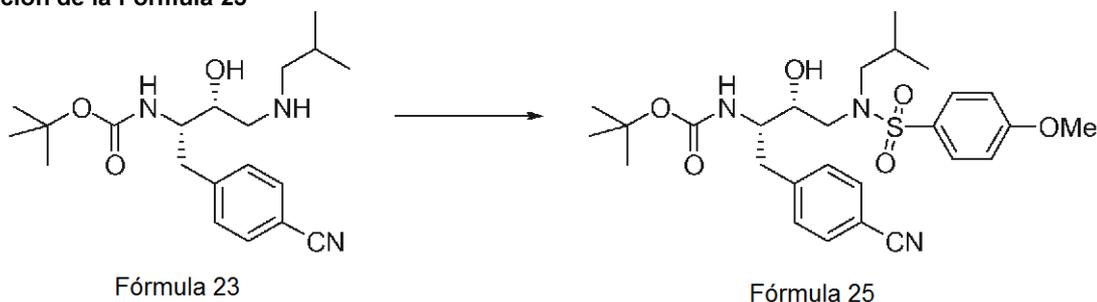
- 20 Se carga un matraz con la Fórmula 22 (12 g) de la Fórmula 22, acetona (24 g) y se calienta a 52°C para obtener una solución. Se añade heptano (60 g) para calentar la solución con agitación. La mezcla se enfría durante dos horas hasta aproximadamente 10°C , el sólido se recoge, se lava con 3:1 de acetona:heptano y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 22, 11,4 g, 95 % de recuperación, en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) 5,75 (d, 1H), 5,21 - 5,30 (dd, 1H), 3,90 - 4,16 (m, 4H), 3,07 - 3,18 (m, 1H), 2,85 (s, 4H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 1H).

25 Preparación de la Fórmula 23



- 30 Se carga un matraz con la Fórmula 24 (10 g), agua potable (7,5 g, 13,5 eq) e isobutilamina (22,08 g, 9,8 eq), la mezcla espesa se calienta a $\sim 60^\circ\text{C}$ y se agita a esta temperatura hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se carga con 100 ml de agua potable durante ~ 30 minutos manteniendo la temperatura interna $> 55^\circ\text{C}$. La mezcla se enfría hasta 5°C durante 1,5 horas, y se mantiene a esa temperatura durante 30 minutos más. La suspensión se filtra, se lava con 20 ml de agua potable y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 23, 10,94 g; 98,4 %, pureza mediante HPLC del 97,9 %. RMN ^1H (CDCl_3) 7,55 - 7,62 (d, 2H), 7,32 - 7,38 (d, 2H), 4,62 - 4,72 (s ancho, 1H), 3,78 - 3,90 (m ancho, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,08 - 3,16 (dd, 1H), 2,63 - 2,90 (m, 3H), 2,42 (d, 2H), 1,65 - 1,81 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,93 (d, 6H).
- 35

Preparación de la Fórmula 25

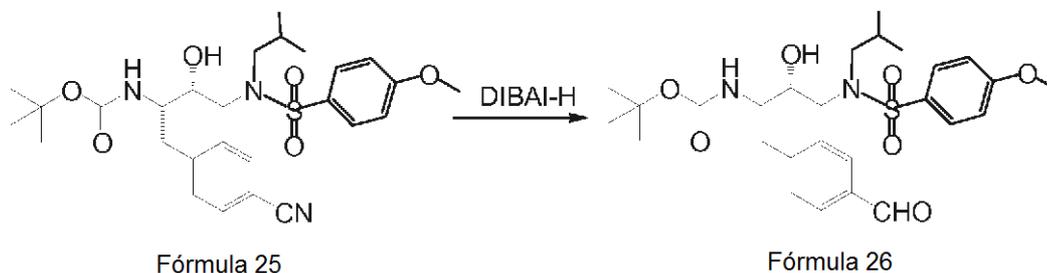


5 Se carga un matraz con la Fórmula 23 (10,5 g), diclorometano (63 ml) y trietilamina (3,1 g, 1,05 eq) y una solución de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (6,1 g, 1,02 eq) en diclorometano (18 ml) añadida durante ~ 10 minutos, manteniendo la temperatura interna < 25 °C durante la adición. Una vez completada la reacción (~ 2 h a la temperatura ambiente) se añade HCl 1 M acuoso (5 ml), se agita durante 5 min y las capas se separan. Se añade NaHCO₃ 1 M acuoso (5 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agita durante 5 min, las capas se separan y la fase orgánica se concentra hasta una espuma. El producto en bruto se disuelve en 200 ml de EtOH a 65 °C, se añade agua (120 ml) durante ~ 45 minutos, manteniendo la temperatura interna > 57 °C, y la mezcla d, 2H), 7,36 - 7,43 (d, 2H), 6,96 - 7,04 (d, 2H), 4,63 - 4,72 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 - 3,90 (m, 2H), 3,04 - 3,18 (m, 3H), 2,79 - 3,01 (m, 3H), 1,78 - 1,92 (m, 1H), 1,62 (s ancho, 1H), se enfría gradualmente hasta 10 °C durante aproximadamente 4,5 horas. La suspensión se filtra y se lava con 50 ml de EtOH acuoso al 30 %, el producto se seca hasta un peso constante, proporcionando 14,5 g, 94 %, pureza mediante HPLC del 99,86 %. RMN ¹H (CDCl₃) 7,70 - 7,76 (d, 2H), 7,55 - 7,64 (1,35 (s, 9H), 0,85 - 0,95 (dd, 6H).

10

15

Procedimiento para la Fórmula 26



20 Se carga un matraz con la Fórmula 25 (35 g), tolueno (525 ml), se inertiza y se enfría hasta -20 °C. Se añade gradualmente una solución de DIBAL-H 1,5 M en tolueno (154 ml, 1,5 M, 3,5 eq), manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. La reacción se agita durante varias horas a esta temperatura hasta que se completa. Se carga gradualmente metanol (9,3 ml, 3,5 eq), seguido de THF (88 ml), y la mezcla se calienta por encima de 0 °C. Se añade ácido cítrico acuoso (220 ml de ácido cítrico al 40 % (p/p), 7 eq) diluido con 130 ml de agua) durante 5 minutos y la mezcla se calienta después hasta ~ 60 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, las capas se separan y la capa orgánica se añade a 175 ml de HCl 1 M y 35 ml de agua. El embudo de decantación se aclara hacia delante con 105 ml de THF. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se diluye con THF (35 ml), se separa, la capa orgánica se combina con 35 ml de NaHCO₃ 1 M y se agita durante 30 minutos. Las capas se separan, se filtran a través de una capa de sulfato de magnesio anhidro (aproximadamente 2 g) y se aclaran con tolueno (35 ml). La solución se concentra y se azeotropa con tolueno tres veces para reducir el THF residual. El volumen final se ajusta hasta aproximadamente 275 ml y la suspensión se calienta hasta ~ 65 °C para conseguir una solución. Se añade gradualmente heptano (132 ml) y la mezcla se enfría después gradualmente durante 4 h a la temperatura ambiente. El producto se filtra, se lava con 2:1 de tolueno:heptano y se seca hasta un peso constante, proporcionando la Fórmula 26, 31 g, 88 %, p. f. de 120,5 °C, pureza mediante HPLC del 99,6 %. RMN ¹H (CDCl₃) 10,0 s, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 4H), 7,27 - 7,50 (d, 2H), 7,09 - 7,10 (d, 2H), 5,99 - 6,07 (d ancho, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 - 3,93 (m, 3H), 3,41 - 3,51 (dd, 1H), 3,24 - 3,34 (dd, 1H), 2,79 - 3,05 (m, 5H), 1,29 (s, 9H), 0,87 - 0,93 (dd, 6H).

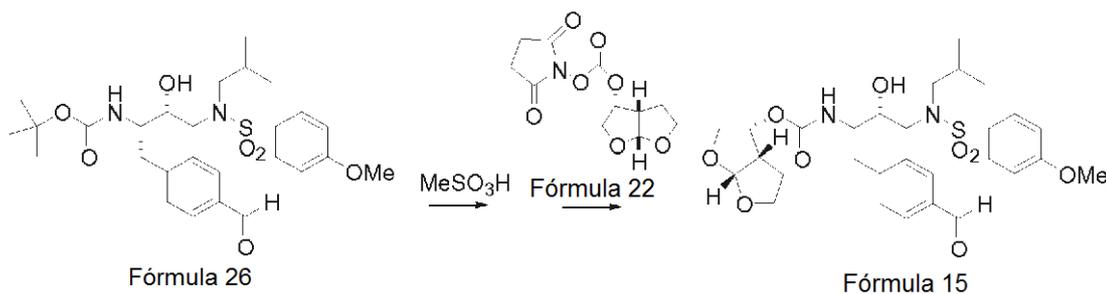
25

30

35

40

Procedimiento para la fórmula 15, [3R,3aS,6aR]-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster del ácido {(1S,2R)-[1-(4-formil-bencil)]-(2R)-2-hidroxi-3-[N-isobutil-(N-4-metoxi-bencensulfonyl)-amino]-propil}-carbámico



5

Se carga un matraz con la Fórmula 26 (2,0 g) y 20 ml de THF. Se añade gota a gota ácido metansulfónico a la solución. La solución se calienta a 40 °C hasta que se completa la desprotección. La solución se enfría hasta 20 °C y se añade N-metilimidazol (2,39 g) al reactor. Después se carga la Fórmula 22 (1,52 g) y la reacción se calienta hasta 50 °C hasta que se completa la reacción. Se carga acetato de etilo (150 ml) y la solución se lava secuencialmente con ácido cítrico acuoso 0,5 M (20 g), NaH₂PO₄ acuoso al 10 % (20 g), NaHCO₃ saturado (20 g) y NaH₂PO₄ acuoso al 10 % (20 g). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro (2 g), se filtra y se concentra hasta un aceite viscoso que se purifica mediante una cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Las fracciones que contienen la deseada Fórmula 15 se combinan y se concentran para proporcionar un sólido de color blanco, 95 %, 2,13 g, pureza mediante HPLC del 97 %.

10

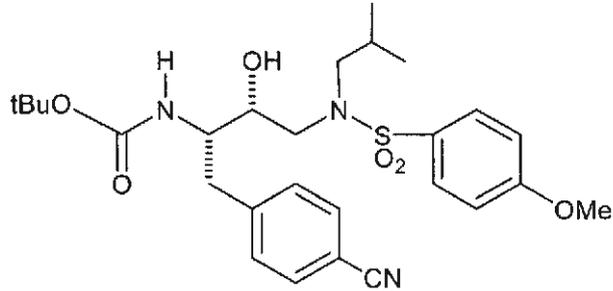
15

Se ha hecho referencia a ciertas formas de realización de la invención, algunos ejemplos de los cuales están ilustrados en la descripción, las estructuras y las fórmulas anexas. Aunque la invención se ha descrito junto con las formas de realización mencionadas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a estas formas de realización.

20

REIVINDICACIONES

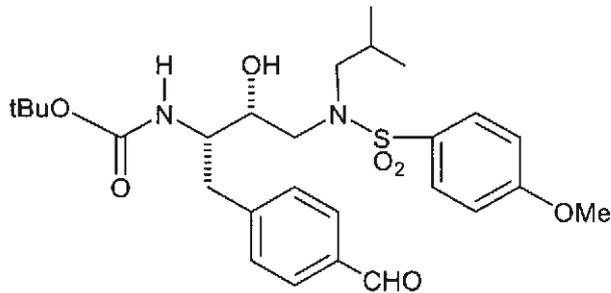
1. Un compuesto que tiene la fórmula C:



Fórmula C,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

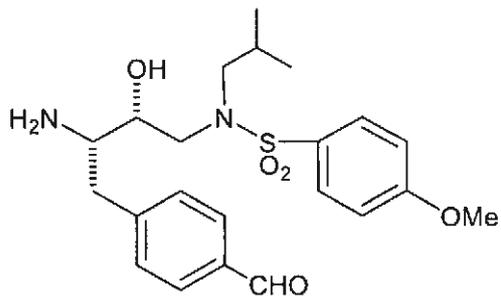
2. Un compuesto que tiene la fórmula M:



Fórmula M,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto que tiene la fórmula N:

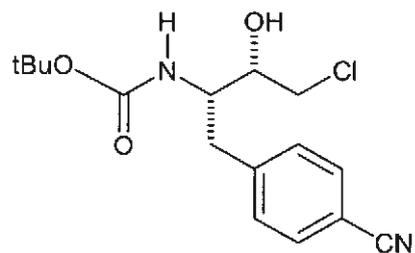


Fórmula N,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

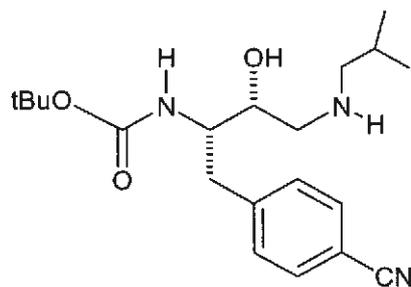
4. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula M, que comprende

20 a) el tratamiento de un compuesto de Fórmula E con una amina tal como 1-amino-2-metilpropano



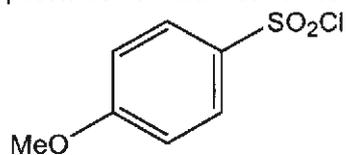
Fórmula E,

para formar un compuesto de Fórmula F



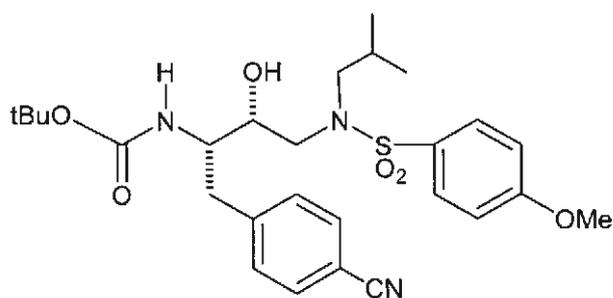
Fórmula F

- 5 b) el tratamiento del compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G



Fórmula G

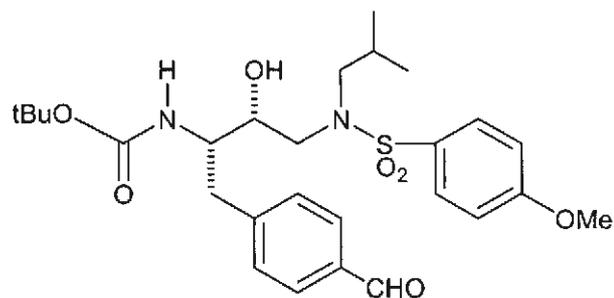
para formar un compuesto de Fórmula C



Fórmula C

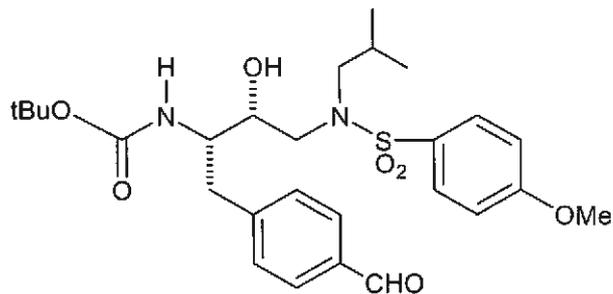
10

- c) el tratamiento del compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M



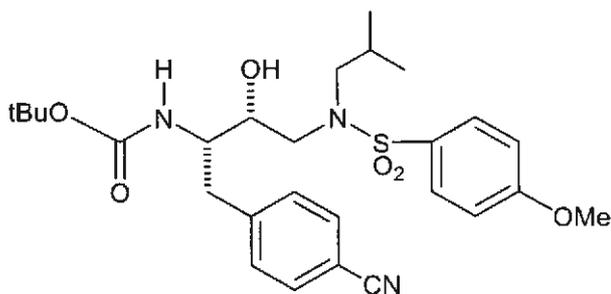
Fórmula M.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula M:



Fórmula M

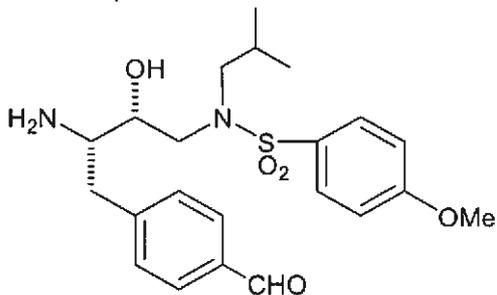
que comprende
5 el tratamiento de un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar el compuesto de Fórmula M



Fórmula C.

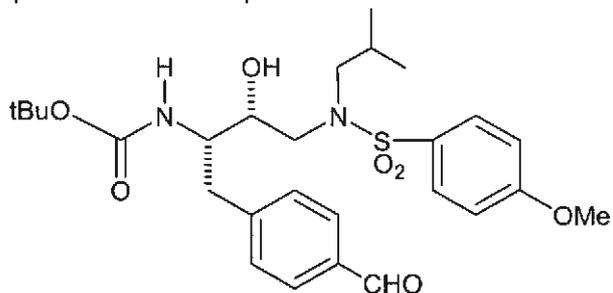
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el agente reductor es hidruro de diisobutil aluminio.

10 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula N:



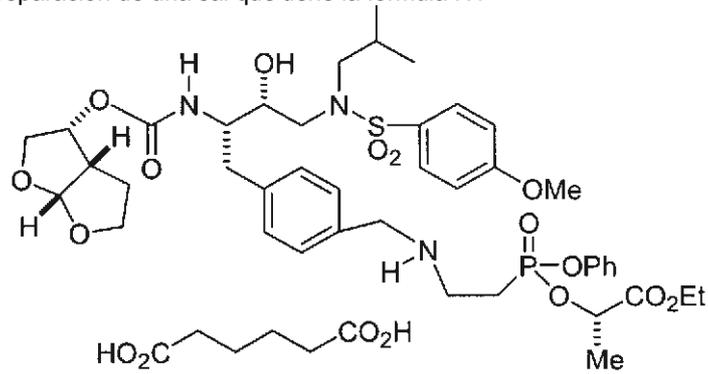
Fórmula N

que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula M:



Fórmula M.

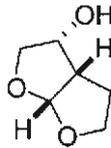
8. Un proceso para la preparación de una sal que tiene la fórmula IV:



Fórmula IV

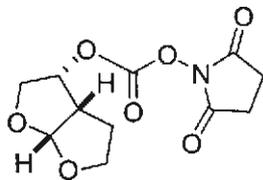
que comprende:

- 5 a) la adición de un dihidrofurano a un glicolaldehído o a un dímero de glicolaldehído en presencia de un catalizador de Yb, Pr, Cu, Eu o Sc para formar el alcohol de bisfuran de Fórmula O

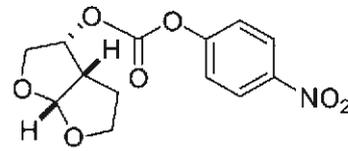


Fórmula O

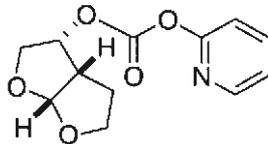
- 10 b) el tratamiento del producto de reacción de la etapa (a) con dicarbonato de disuccinimidilo, carbonato de bis(p-nitro) fenilo, cloroformiato de p-nitrofenol o carbonato de dipiridilo para formar un compuesto de Fórmula L1, de Fórmula L2, de Fórmula L2 o de Fórmula L3, respectivamente,



Fórmula L1

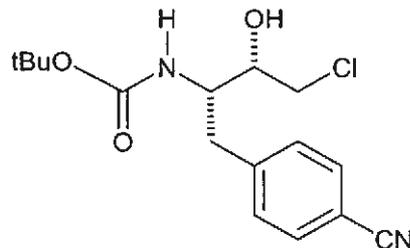


Fórmula L2



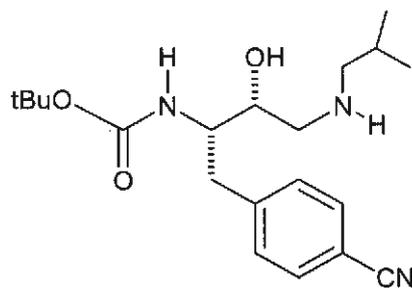
Fórmula L3

- 15 c) el tratamiento de un compuesto de Fórmula E con una amina



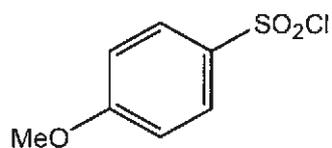
Fórmula E

- 20 para formar un compuesto de Fórmula F



Fórmula F

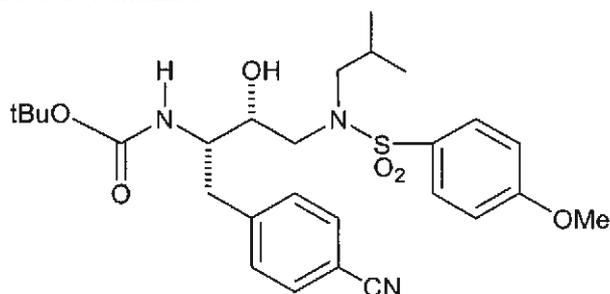
d) el tratamiento de un compuesto de Fórmula F con un compuesto de Fórmula G



Fórmula G

5

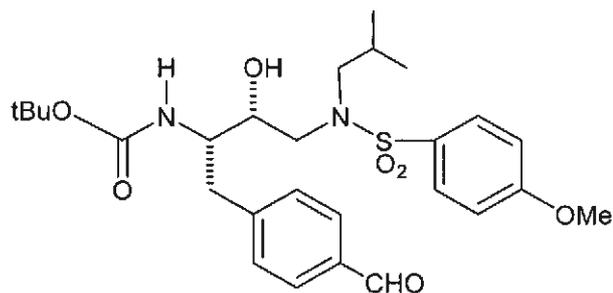
para formar un compuesto de Fórmula C



Fórmula C

10

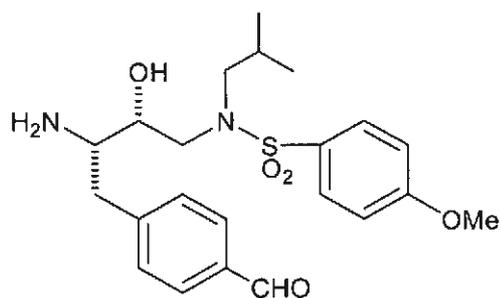
e) el tratamiento de un compuesto de Fórmula C con un agente reductor para formar un compuesto de Fórmula M



Fórmula M

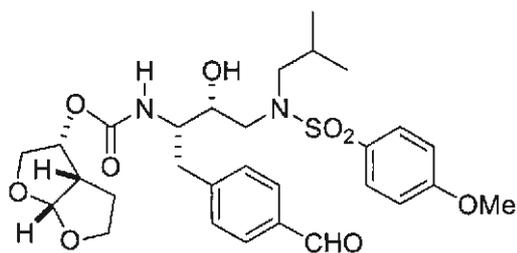
15

f) la desprotección de un compuesto de Fórmula M con ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido bromhídrico u otro ácido adecuado para formar un compuesto de Fórmula N



Fórmula N

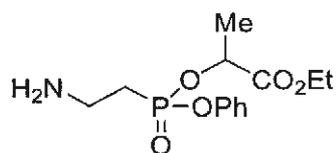
g) el tratamiento de un compuesto de Fórmula N con un compuesto de Fórmula L, L2 o L3 para formar un compuesto de Fórmula A



Fórmula A

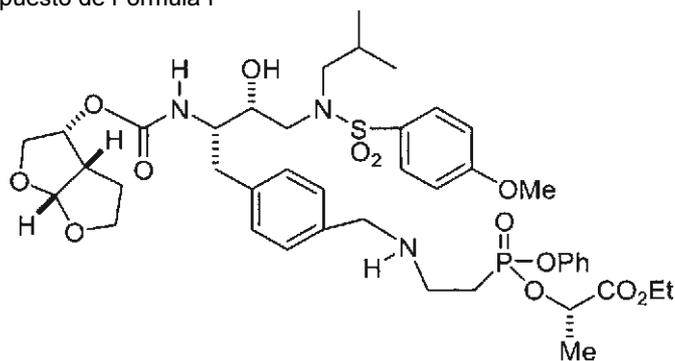
5

h) el tratamiento de un compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula J



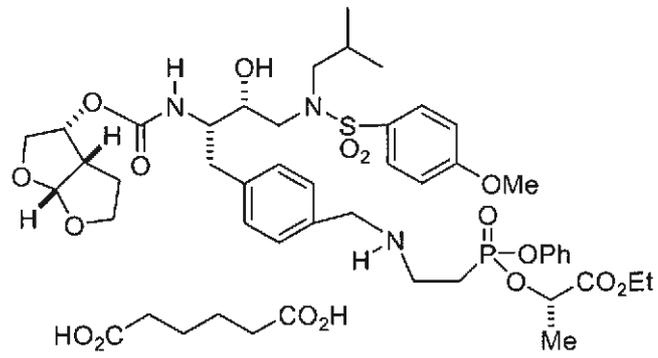
Fórmula J

10 para formar un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

i) el tratamiento de un compuesto de Fórmula I con ácido adípico para formar una sal de fórmula IV



Fórmula IV.