

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 279**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011** **PCT/IN2011/000470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012** **WO12070057**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011** **E 11770524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2643326**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol**

30 Prioridad:

23.11.2010 IN CH35182010

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

29.03.2017

73 Titular/es:

MYLAN LABORATORIES, LIMITED (100.0%)
Plot No. 564/A/22 Road No.92
Jubilee Hills, Hyderabad 500 033, IN

72 Inventor/es:

VELLENKI, SIVA RAMA PRASAD;
SAHU, ARABINDA;
SHIMPI, NITIN ASHOK;
PONNURU, ANIL KUMAR y
KOTHARI, SATISH BABU

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 607 279 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

Procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol

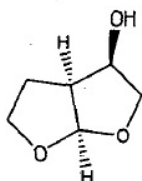
Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la solicitud de patente india núm. 3518/CHE/2010 presentada el 22 de noviembre de 2010.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol, que es útil como un intermedio en la preparación de inhibidores de proteasa, en particular inhibidores de proteasa de VIH de amplio espectro, la presente invención también se refiere al procedimiento para la preparación de Darunavir a partir de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol.

10 Antecedentes de la invención

El virus de inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, particularmente de las células T CD4⁺, con susceptibilidad relacionada a infecciones oportunistas, y su precursor complejo relacionado con el SIDA ("CRS"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso. (3R,3aS,6aR)-Hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol representado por la fórmula (I) es útil como intermedio para la síntesis de compuestos para unos fármacos anti-SIDA.



Fórmula I

Los documentos WO 01/25240, EP 539192-A, y Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, pág. 505 están describiendo un procedimiento para sintetizar un compuesto BIS-Tetrahidrofurano racémico de fórmula IV usando hidruro de tributilestaño y oxidación de ozono. Estos reactivos son más peligrosos y el uso a escala de planta no es adecuado.

El documento WO03024974A2 describe que la preparación de la fórmula I está basada en una reacción de cicloadición fotoquímica para dar un intermedio oxetano que se somete a una reducción, desprotección y reacción de redistribución. Este procedimiento no es rentable debido a los bajos rendimientos, el requisito de equipo caro para la reacción fotoquímica. Este procedimiento también implica resolución en la parte final de la síntesis.

El documento US 20050256322 A1 describe que el intermedio clave, un hidroxiacetil-γ-butirolactona O-protégida, se hidrogena de forma asimétrica y se reduce posteriormente, se desprotege y se cicla para dar el diastereómero indeseado del compuesto de fórmula I. Se convierte adicionalmente en el isómero deseado usando reacción de oxidación/reducción para obtener el isómero deseado. Este procedimiento implica más número de etapas y es muy poco rentable.

La presente invención abarcó en esta memoria un procedimiento mejorado, comercialmente viable e industrialmente ventajoso para alcanzar con rendimiento y pureza mejorados el (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I usando nuevos intermedios.

Compendio de la invención

En un aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I que comprende las etapas de:

- a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con compuesto de fórmula R₂-OH en presencia de agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI,
- b) Tratar un compuesto de fórmula VI con reactivo de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V,
- c) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV, y
- d) Separar el enantiómero y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I que comprende las etapas de:

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con el compuesto de fórmula R_2 -OH opcionalmente en presencia de un ácido para obtener un compuesto V,

b) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV, y

5 c) Separar el enantiómero y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I.

El documento WO 2004/033462 describe una síntesis de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol partiendo de dioxolan-2-il-dihidro-furan-2-ona-derivados, que se hidratan al correspondiente butanodiol que – bajo condiciones ácidas – cicla al compuesto deseado. El documento EP 1 448 567 describe una aproximación, en donde un 2-dioxolan-nitrobutano se convierte en el correspondiente aldehído por medio de la reacción de Nef. Dicho intermedio se convierte posteriormente en el hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol deseado. El documento EP 1 532 127 describe un procedimiento, en donde un oxoacetato de dihidrofurano se reduce al correspondiente diol insaturado, a partir del que después de varias etapas se obtiene un hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol. Los documentos EP 2 152 667 y WO 2010/047819 están relacionados con la síntesis de inhibidores de proteasa de VIH, tal como darunavir, empleando el hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de la presente invención.

10
15 Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I a partir del compuesto racémico de fórmula IV que comprende las etapas de:

20 a) Hacer reaccionar hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV con un agente acilante en presencia de una base en un disolvente opcionalmente en presencia de un catalizador para obtener acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III,

b) Hidrolizar el acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III empleando una enzima para obtener una mezcla de compuesto de fórmula II y II',

c) Hidrolizar acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula II en presencia de una base en un disolvente para obtener (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I.

25 Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de diastereómeros esencialmente libres de compuesto de fórmula IV, que comprende las etapas de:

a) Oxidar la mezcla de enantiómeros y diastereómeros de compuesto de fórmula IV que contiene los diastereómeros de compuestos de fórmula IVc y IVd para obtener un cetocompuesto de fórmula IV',

30 b) Reducir el compuesto de fórmula IV' para obtener diastereómeros esencialmente libres de compuesto de fórmula IV,

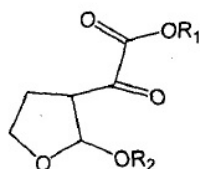
en donde se obtiene la mezcla de enantiómero y diastereómero del compuesto de fórmula IV que comprende las etapas de:

i) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con el compuesto de fórmula R_2 -OH en presencia de agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI,

35 ii) Tratar un compuesto de fórmula VI con reactivo de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V, y

iii) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV, y

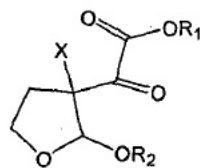
Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un nuevo intermedio de fórmula V



Fórmula V

40 En donde R_1 es alquilo C_1 - C_4 y R_2 es alquilo C_1 - C_4 o arilo.

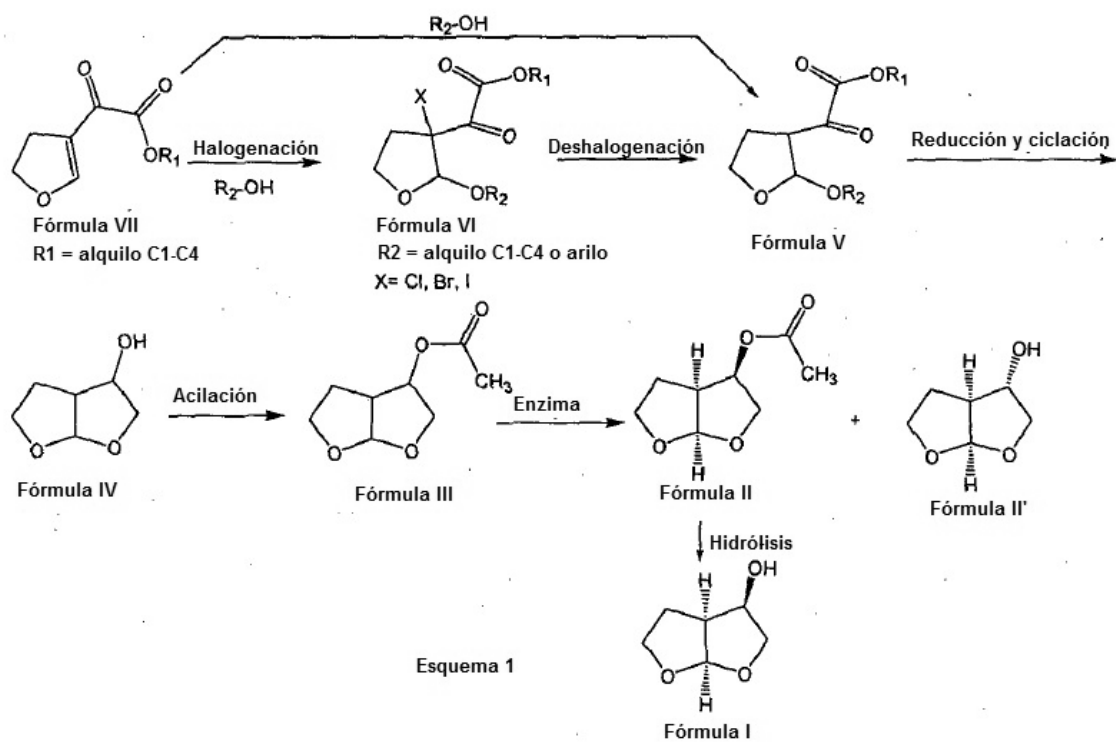
Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un nuevo intermedio de fórmula VI.



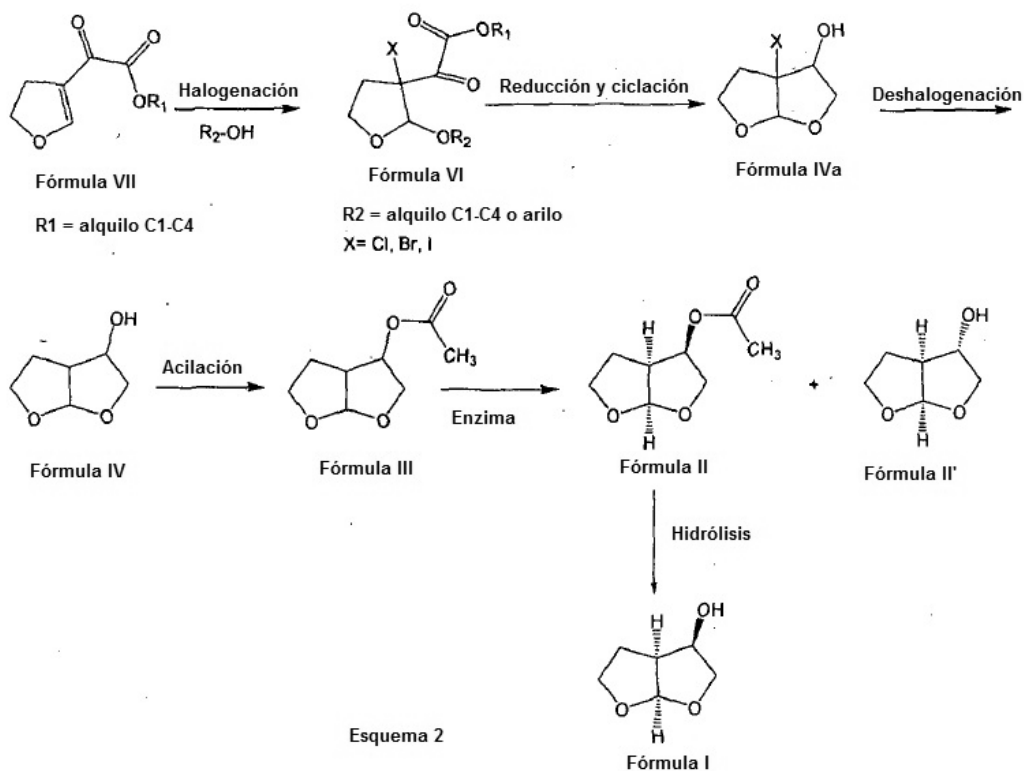
Fórmula VI

En donde R₁ es alquilo C₁-C₄, R₂ es alquilo C₁-C₄ o arilo y X es Cl, Br o I.

La síntesis total de la presente invención se muestra en el esquema 1:



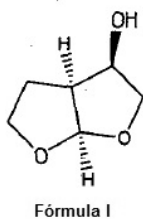
Aún otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuesto de fórmula I como por el esquema 2 posterior.



Descripción detallada de la invención

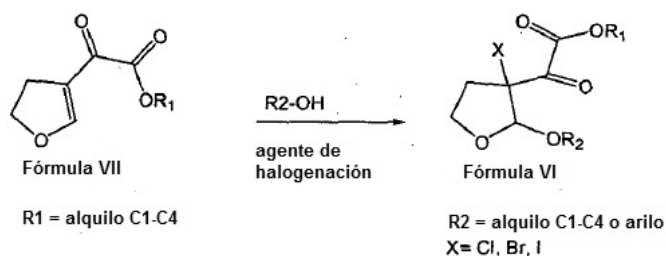
- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con el compuesto de fórmula R2-OH en presencia de agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI y tratar un compuesto de fórmula VI con agente de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V reduciendo un compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener el compuesto de la fórmula IV y separando el enantiómero y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para dar un compuesto de fórmula I.
- 10

En una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I



Que comprende las etapas de;

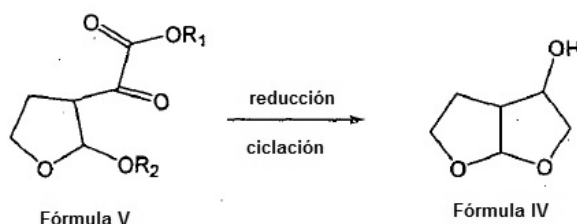
a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con el compuesto de fórmula R₂-OH en presencia de agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI,



b) Tratar un compuesto de fórmula VI con agente de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V,



c) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV,



y

d) Separar el enantiómero y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con la fórmula R₂-OH y agente de halogenación a -15 a 15°C, preferiblemente -5 a 10°C para obtener el compuesto de fórmula VI en un disolvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezcla de los mismos. El agente de halogenación se selecciona de bromo, yodo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o N-clorosuccinimida, preferiblemente N-bromosuccinimida.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula VI se trata con agente de deshalogenación que se selecciona de sulfito sódico, paladio en carbono con hidrógeno, paladio en carbono con ácido fórmico, paladio en carbono con formiato de amonio, Níquel-Raney con hidrógeno, Níquel-Raney con ácido fórmico, Níquel-Raney con formiato de amonio o polvo de zinc.

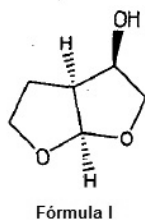
Además de lo anterior, los agentes de deshalogenación usados también para esta reacción se seleccionan de ácido bromhídrico en presencia de un barredor de halógeno adecuado tal como anilina o fenol o amina. La reacción de deshalogenación se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base seleccionada de trietilamina, piridina o diisopropiletilamina (DIPEA). El disolvente usado en la reacción de deshalogenación se selecciona de disolvente de alcohol tal como etanol, disolvente de éster tal como acetato de etilo, disolvente clorado tal como diclorometano, disolvente de hidrocarburo tal como tolueno, disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, éter tal como THF o mezcla de los mismos.

Según la presente invención el compuesto de fórmula V se reduce con agente reductor adecuado seleccionado de borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, vitride, borohidruro de potasio o borohidruro sódico, preferiblemente borohidruro sódico en un disolvente seleccionado de etanol, metanol, tolueno, tetrahidrofurano o mezcla de los mismos a 20-70°C y la reacción de ciclación se lleva a cabo usando un ácido

seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido sulfónico en un disolvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tolueno o tetrahidrofurano a 0 a 10°C para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV.

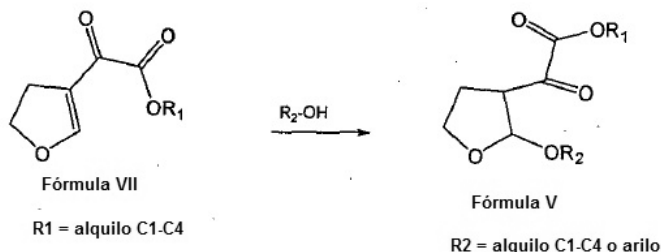
- 5 Según la presente invención separar el compuesto racémico de fórmula IV o bien por separación enzimática u otros métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, resolución con compuesto quiral, que está siendo capaz de resolver el compuesto racémico.

Aún otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I,

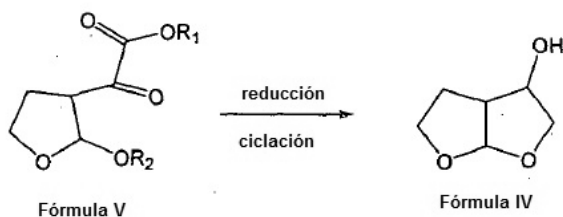


- 10 Que comprende las etapas de;

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con compuesto de fórmula R₂-OH opcionalmente en presencia de un ácido para obtener un compuesto de fórmula V,



- 15 b) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV, y



c) Separar el enantiómero y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I.

- 20 Según la presente invención, el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con la fórmula R₂-OH en un disolvente seleccionado de diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro (BF₃), cloruro de aluminio (AlCl₃) o cloruro de titanio (TiCl₄), a 0 a temperatura de reflujo para obtener el compuesto de fórmula V.

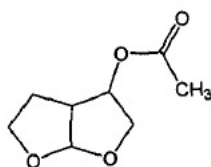
- 25 Según la presente invención el compuesto de fórmula V se reduce con agente reductor adecuado seleccionado de borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, vitride, borohidruro de potasio o borohidruro sódico, preferiblemente borohidruro sódico en un disolvente seleccionado de etanol, metanol, tolueno, tetrahidrofurano o mezcla de los mismos a 20-70°C y la reacción de ciclación se lleva a cabo usando un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido sulfónico en un disolvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tolueno o tetrahidrofurano a 0 a 10°C para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV.

Según la presente invención separar el compuesto racémico de fórmula IV o bien por resolución enzimática u otros métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo resolución con compuesto quiral que está siendo capaz de resolver el compuesto racémico.

- 5 Según la presente invención el compuesto de fórmula IV tiene el contenido de diastereómero en el intervalo de 5-50%, preferiblemente 7-20%, más preferiblemente 7-15%.

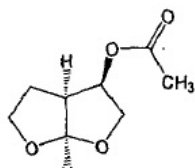
Aún otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de la fórmula I a partir del compuesto racémico de fórmula IV que comprende las etapas de:

- 10 a) Hacer reaccionar hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV con agente acilante en presencia de base en un disolvente para obtener acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III,

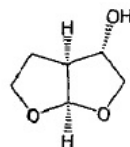


Fórmula III

- b) Hidrolizar el acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III empleando una enzima para obtener una mezcla de compuesto de fórmula II y II';

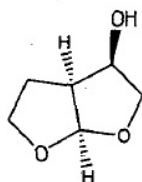


Fórmula II



Fórmula II'

- 15 c) Hidrolizar acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula II en presencia de una base en un disolvente para obtener (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I.



Fórmula I

- 20 Según la presente invención el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con agente acilante seleccionado de anhídrido acético o cloruro de acetilo en un disolvente seleccionado de disolvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, ciclohexano o mezclas de los mismos en presencia de una base seleccionada de hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina o trietilamina a 0-30°C, opcionalmente en presencia de catalizador tal como N,N-dimetilaminopiridina para obtener acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III.

- 25 Según la presente invención, el compuesto de fórmula III se hidroliza de forma selectiva tratando con enzima seleccionada de CAL-A, CAL-B, CAL-A T2/150, CAL-B T2/150, lipasa, lipasa de Candida rugosa, lipasa de Hog páncreas, lipolasa-L, lipasa-PS Amano, lipasa-AK Amano, lipasa-PSD1 Amano, lipasa-M Amano o Protex-6L, preferiblemente CAL-B en disolución tampón tal como fosfato de hidrógeno y sodio a 6,5 de pH a 25-40°C para obtener el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula II'. El compuesto puro de fórmula II se obtiene separando el compuesto de fórmula II' por lavados con agua, además el compuesto puro de fórmula II puede
30 aislarse por destilación fraccionada.

Según la presente invención la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base que se selecciona de carbonatos metálicos tales como carbonato sódico, hidróxido metálico tal como hidróxido sódico, amoníaco, monometilamina, en un disolvente seleccionado de disolvente de alcohol tal como metanol, disolvente halogenado tal como diclorometano, disolvente de éter tal como diisopropiléter, disolvente de hidrocarburo tal como tolueno o mezcla.

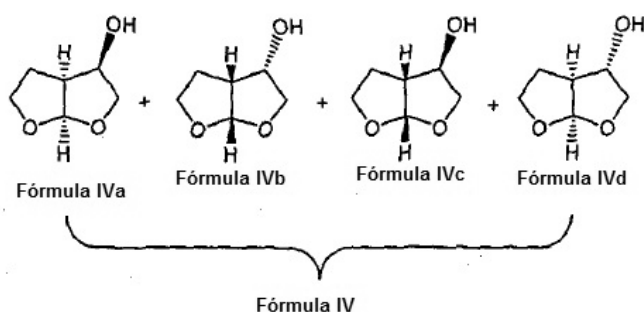
Según la presente invención el acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III y el acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula II se purifican por destilación fraccionada a alto vacío.

Según la presente invención los compuestos de fórmula II y III tienen la pureza mayor que 90% por CG.

5 Según la presente invención el compuesto de fórmula II tiene la pureza enantiomérica no menor que 99,0%, preferiblemente 99,5% por análisis quiral.

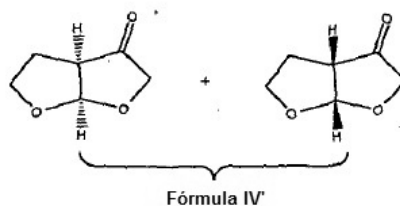
Aún otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de diastereómeros esencialmente libres de compuesto de fórmula IV, que comprende las etapas de

a) Oxidar la mezcla de enantiómero y diastereómero del compuesto de fórmula IV que contiene los diastereómeros de los compuestos de fórmula IVc y IVd

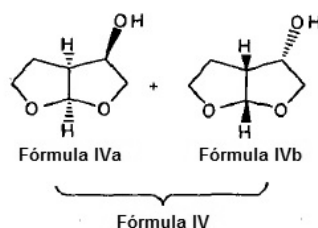


10

para obtener un cetocompuesto de fórmula IV',



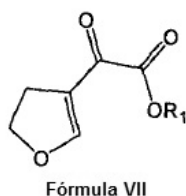
b) Reducir el cetocompuesto de fórmula IV' para obtener diastereómeros esencialmente libres del compuesto de fórmula IV.



15

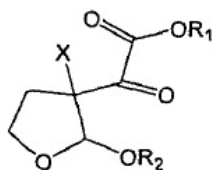
En donde la mezcla que comprende un compuesto representado por la fórmula IV se obtiene mediante una etapa de;

i) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII



R1 = alquilo C1-C4

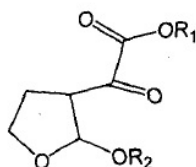
Con el compuesto de fórmula R²-OH en presencia de agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI,



Fórmula VI

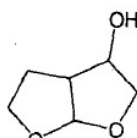
R² = alquilo C₁-C₄ o arilo
X = Cl, Br, I

- 5 ii) Tratar un compuesto de fórmula VI con agente de deshalogenación o catalizador para obtener un compuesto de fórmula V,



Fórmula V

- iii) Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV,



Fórmula IV

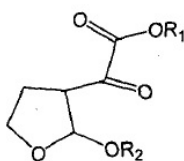
- 10 Según la presente invención la reacción de oxidación se lleva a cabo mediante un agente de oxidación tal como hipoclorito sódico en presencia de catalizador tal como 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO) en un disolvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, metil-terc-butiléter, di-isopropiléter.

Según la presente invención la reacción de reducción del cetoderivado con agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, diclorometano o mezclas de los mismos.

- 15 Se ha observado que el procedimiento de purificación empleado anteriormente produjo diastereómeros esencialmente libres del compuesto de fórmula IV que tenían menos de aproximadamente 5% de contenido de diastereómeros, preferiblemente menos de 2%.

Según la presente invención el aislamiento del cetocompuesto de la fórmula IV' es o bien como un sólido o residuo y tiene la pureza del compuesto de fórmula IV' de más de 95%.

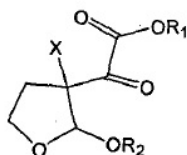
- 20 Aún otra realización de la presente invención proporciona un nuevo intermedio de fórmula V



Fórmula V

En donde R₁ es alquilo C₁-C₄ y R₂ es alquilo C₁-C₄ o arilo.

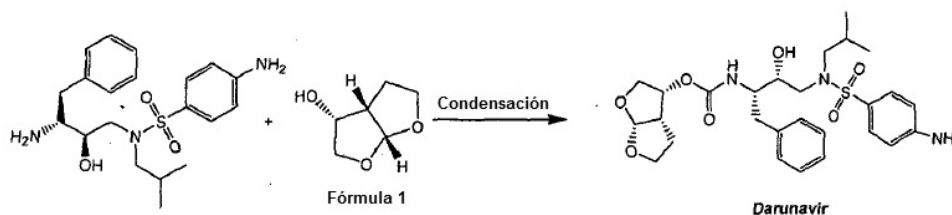
Aún otra realización de la presente invención proporciona un nuevo intermedio de fórmula VI



Fórmula VI

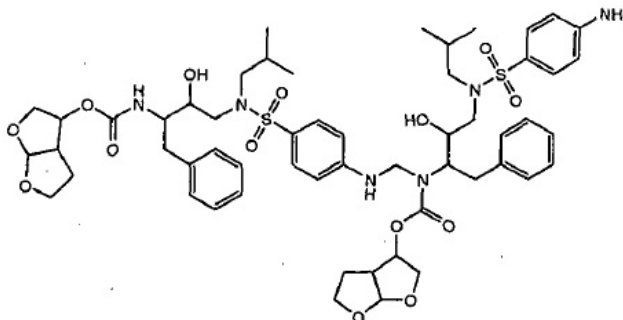
En donde R₁ es alquilo C₁-C₄, R₂ es alquilo C₁-C₄ o arilo y X es Cl, Br o I.

5 Aún otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de Darunavir (como se muestra en el esquema 3) y otros inhibidores de proteasa retroviral usando el compuesto de fórmula I.



Esquema 3

Según la presente invención Darunavir tiene la impureza por debajo de no más que 0,1, preferiblemente 0,05%.



Ventajas

- 10 a) Este procedimiento implica enzima, que es química verde – ecológica,
- b) Según este procedimiento el BIS-THF se prepara en alta pureza enantiomérica,
- c) Este procedimiento es más rentable, comercialmente viable en comparación con el procedimiento de la técnica anterior.

15 Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no se van a construir como limitaciones ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de etil-2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-2-oxoacetato

20 Se puso 2,3-dihidrofurano (100 g) en tolueno (1000 ml) y se añadió trietilamina (202 g) a la disolución anterior. Se añadió lentamente cloruro de etiloxalilo (214,5 g) a la mezcla anterior manteniendo la temperatura a 25-30°C. La reacción se agitó durante 3 h. La masa de reacción se lavó con agua (200 ml) y después con disolución de bicarbonato sódico al 5% (2x200 ml). La masa de reacción se concentró hasta residuo para obtener el compuesto del título (rendimiento 200 g).

¹H RMN: 1,38 (t, 3H), 2,93 (t, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,63 (t, 2H), 8,02 (s, 1H)

Ejemplo 2: Preparación de etil-2-(3-bromo-2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato

Se disolvió etil-2-(4,5-dihydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (45 g) en tetrahydrofurano (225 ml) y metanol (45 ml). La masa de reacción se enfrió a -5 a 0°C. Se añadió N-bromosuccinimida (47 g) por lotes manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La masa de reacción se agitó entonces a 20-25°C durante 12 h. La masa de reacción se concentró hasta residuo al vacío a 40°C. El residuo se disolvió en acetato de etilo (450 ml) y se lavó con disolución de sulfito sódico (10%, 2x135 ml). La masa de reacción se concentró entonces hasta residuo para obtener etil-2-(3-bromo-2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 63 g).

¹H RMN: 1,41 (t, 3H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,53 (q, 2H), 5,53 (s, 1H)

Ejemplo 3: Preparación de etil-2-(3-bromo-2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato.

Se disolvió etil-2-(4,5-dihydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (100 g) en diclorometano (500 ml) y se añadió etanol (150 ml) a la masa de reacción y después la masa de reacción se enfrió a 5 a 10°C. Se añadió N-bromosuccinimida (115 g) en lotes manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La masa de reacción se agitó entonces a 20-30°C hasta completarse la reacción. La masa de reacción se lavó con disolución de bicarbonato sódico (8%, 3x400 ml). La masa de reacción se concentró entonces hasta residuo para obtener etil-2-(3-bromo-2-etoxi-tetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 170 g).

¹H RMN: 1,09 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,63 (s, 1H)

Ejemplo 4: Preparación de etil-2-(2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato.

Se disolvió etil-2-(3-bromo-2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (8,5 g) en etanol (85 ml). Se añadió trietilamina (3,66 g) a la masa de reacción. Se añadió paladio en carbono al 5% (0,85 g) y la reacción se hidrogenó a 4-5 kg de presión de hidrógeno durante 8 h. La masa de reacción se filtró a través de hyflow y se concentró hasta residuo. Este residuo se hizo lechada en metil-terc-butiléter (42 ml) y se filtró para eliminar la sal de trietilamina.HBr. El filtrado se concentró para obtener residuo oleoso de etil-2-(2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 6,0 g).

Ejemplo 5: Preparación de etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato.

Se disolvió etil-2-(3-bromo-2-etoxi-tetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (100 g) en diclorometano (500 ml). Se añadió a ello disolución de sulfito sódico (15%, 1000 ml). La masa de reacción se agitó durante 8 h. La fase orgánica y acuosa se separó la fase de diclorometano se lavó con agua (2x200 ml). La fase de diclorometano se concentró entonces hasta residuo para obtener etil-2-(2-etoxi-tetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 67 g).

¹H RMN: 1,07 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 1H), 3,62-3,82 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,39 (q, 2H), 5,53 (d, 1H).

Ejemplo 6: Preparación de etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato

Se disolvió etil-2-(4,5-dihydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (10 g) en etanol (50 ml) y diclorometano (50 ml). La masa de reacción se agitó a 40-50°C durante 12 h. La masa de reacción se concentró hasta residuo al vacío a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La masa de reacción se concentró hasta residuo para obtener etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 9,9 g).

Ejemplo 7: Preparación de etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato

Se disolvió etil-2-(4,5-dihydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (10 g) en etanol (50 ml) y se añadió a ello ácido metanosulfónico (0,1 ml). La masa de reacción se agitó a 40-50°C durante 12 h. La masa de reacción se concentró hasta residuo al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La masa de reacción se concentró hasta residuo para obtener etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 9,2 g).

Ejemplo 8: Preparación de etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (Procedimiento en recipiente único)

Se disolvió etil-2-(4,5-dihydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (100 g) en diclorometano (500 ml). Se añadió etanol (150 ml) a la masa de reacción y después la masa de reacción se enfrió a 5 a 10°C. Se añadió N-bromosuccinimida (115 g) en lotes manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La masa de reacción se agitó entonces a 20-30°C hasta completarse la reacción. La masa de reacción se lavó con disolución de bicarbonato sódico (8%, 3x400 ml). Se cargó disolución de sulfito sódico (15%, 1700 ml) a la fase de diclorometano. La masa de reacción se agitó durante 8 h a 25-35°C. Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase de diclorometano se lavó con agua (2x340 ml). La fase de diclorometano se concentró entonces hasta residuo para obtener etil-2-(2-etoxi-tetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (rendimiento 114 g).

Ejemplo 9: Preparación de hexahidrofuro[2,3-b]-furan-3-ol.

Se añadió disolución de borohidruro de litio 2M (24,7 ml) al matraz en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió etil-2-(2-metoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (5 g) en THF (25 ml) y se añadió lentamente a 65-70°C. La masa de reacción se mantuvo entonces a 65-70°C durante 10 h. La masa de reacción se enfrió a -10°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (16 ml) y se agitó durante 2 h a -5 a 0°C. Se añadió trietilamina (14,6 ml) a la masa de reacción. La masa de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y de nuevo se concentró hasta residuo. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a ello y se filtraron las sales no disueltas. El filtrado se concentró para obtener residuo de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (rendimiento 1,5 g).

¹H RMN: 1,81-1,91 (m, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 2H), 5,68 (d, 1H).

Ejemplo 10: Preparación de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol.

Disolver borohidruro sódico (35,5 g) en etanol (400 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió etil-2-(2-etoxitetrahydrofuran-3-il)-2-oxoacetato (100 g) en etanol (100 ml) y se añadió lentamente a 15-30°C. La masa de reacción se mantuvo entonces a 50-60°C durante 8 h. La masa de reacción se enfrió a 20-30°C y se añadió lentamente disolución de cloruro de amonio (57,5 g en 100 ml de agua) y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se filtró y el filtrado se destiló al vacío hasta residuo. Se añadió diclorometano (400 ml) hasta residuo y se enfrió a -10°C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (85 ml) en gotas en 2 horas manteniendo la temperatura a 0 a -10°C. La temperatura de reacción se mantuvo durante 1 h a 0 a -10°C. Se añadió trietilamina (91,3 g) a la masa de reacción a 0 a -10°C y la masa de reacción se agitó durante 1 hora a 0 a -10°C. La masa de reacción se concentró hasta residuo. El residuo se eliminó con acetato de etilo (2x100 ml). Se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo y se enfrió a 10-15°C. La masa de reacción se filtró entonces y el filtrado se concentró hasta residuo para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (rendimiento 56 g).

Ejemplo 11: Preparación de acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Se disolvió hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (25 g) en diclorometano (250 ml) y se añadió trietilamina (23,3 g). Se añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,46 g) a la masa de reacción. La masa de reacción se enfrió a 0-10°C. Se diluyó anhídrido acético (21,5 g) con diclorometano (50 ml) y se añadió lentamente en gotas a la masa de reacción. La masa de reacción se agitó a 0-5°C hasta completarse. La masa de reacción se lavó con agua (2x100 ml) y disolución de cloruro sódico al 10% (100 ml). La masa de reacción se concentró al vacío a <40°C para obtener residuo de acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo (rendimiento 29 g). Además, el producto se purificó por destilación (20 g) al vacío usando destilación fraccionada a 88-102°C para obtener la fracción principal de 17 g que tiene pureza de 92,6%.

¹H RMN: 1,9-2,09 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,86-4,03 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,72 (d, 1H)

Ejemplo 12: Preparación de acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo

Se añadió acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo (124 g) al matraz RB junto con disolución tampón (118 g de dihidrato de fosfato de dihidrógeno y sodio disuelto en 600 ml de agua y se ajustó el pH a 6,5 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃). Se añadió enzima CAL-B (19,5 g) a la masa de reacción y se agitó a 40-45°C. La reacción se monitorizó por CG quiral. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó diclorometano (1300 ml) a la masa de reacción y se filtró a través de lecho hyflow. Se separó la fase de diclorometano y se lavó con disolución de cloruro sódico (10%, 650 ml) y agua (3x650 ml). La fase de diclorometano se concentró a vacío para obtener residuo de acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo (rendimiento 53 g). Además, el producto se purificó por destilación fraccionada al vacío a 98-118°C para obtener la fracción principal de 39,5 g que tiene pureza de 97,98%.

Ejemplo 13: Preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol.

Se disolvió acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo (8,0 g) en diclorometano (24 ml) y metanol (24 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,1 g) y la masa de reacción se agitó a 25-35°C hasta completarse la reacción. La masa de reacción se filtró y se concentró al vacío a 40-45°C hasta residuo de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (rendimiento 6,5 g).

Ejemplo 14: Preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol.

Se disolvió acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo (14,0 g) en metanol (42 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,34 g) a la masa de reacción. La masa de reacción se agitó a 25-35°C hasta completarse la reacción. La masa de reacción se concentró hasta residuo al vacío a 40-45°C. Se cargó diclorometano (42 ml) hasta residuo junto con carbono activo (0,7 g) y se agitó durante 1 h y después se filtró a través de un lecho hyflow. El filtrado se concentró hasta residuo para obtener (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (rendimiento 10,5 g).

¹H RMN: 1,81-1,94 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,41 (q, 1H), 3,86-4,02 (m, 2H), 5,68 (d, 1H).

Ejemplo 15: Procedimiento para la mejora del enantiómero de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol.

5 Se disolvió hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (100 g) en diclorometano (700 ml). Se añadió bicarbonato sódico (10%, 300 ml) a ello y se enfrió a -5°C. Se añadió bromuro de potasio (3,7 g), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO) (2,4 g) y bromuro de tetrabutilamonio (2,0 g) a la reacción. Se añadió lentamente disolución de hipoclorito sódico (670 ml) manteniendo la temperatura a 0 a -6°C. La masa de reacción se mantuvo a 0 a -6°C durante 1 h. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2x200 ml). Todas las fases de diclorometano se combinaron y se lavaron con disolución de hidrócloruro (10%, 200 ml) y disolución de tiosulfato sódico (10%, 200 ml). La fase de
10 diclorometano se destiló a la mitad y después se enfrió a -5°C. Se añadió borohidruro sódico (10,3 g) a la masa de reacción y después se añadió metanol (100 ml) lentamente en gotas. La masa de reacción se agitó durante 2 h a 0 a -5°C. Se añadió ácido acético (16,1 g) a la masa de reacción y la masa de reacción se destiló hasta residuo. Se añadió metanol (200 ml) a ello y se agitó durante 30 min y de nuevo se concentró hasta residuo. El residuo se eliminó con acetato etilo (100 ml). Se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo y se enfrió a 10-15°C. La masa de
15 reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener residuo de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (rendimiento 67 g).

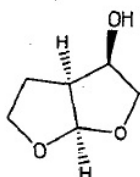
¹H RMN: 1,81-1,91 (m, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 2H), 5,68 (d, 1H)

Ejemplo 16: Procedimiento para la preparación de tetrahidrofuro[2,3-b]furan-3(2H)-ona

20 Se disolvió hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (55 g) en diclorometano (385 ml). Se añadió bicarbonato sódico (10%, 165 ml) a ello y se enfrió a -5°C. Se cargó a la reacción bromuro de potasio (2,0 g), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO) (1,0 g) y bromuro de tetrabutilamonio (1,0 g). Se añadió lentamente disolución de hipoclorito sódico (365 ml) manteniendo la temperatura a 0 a -6°C. La masa de reacción se mantuvo entonces a 0 a -6°C durante 1 h. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (2x110 ml), las fases de diclorometano combinadas se lavaron con disolución de hidrócloruro (10%, 110 ml) y disolución de tiosulfato sódico (10%, 110 ml). Después el
25 diclorometano se concentró hasta residuo, el residuo se disolvió en alcohol isopropílico (40 ml) y metil-terc-butiléter (40 ml) y se enfrió a 0-5°C, y se filtró el sólido para obtener material sólido puro de tetrahidrofuro[2,3-b]furan-3(2H)-ona (39 g) que tiene pureza de 99,18%.

REIVINDICACIONES

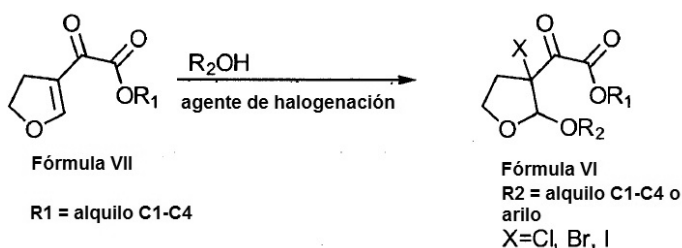
1. Un procedimiento para la preparación de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I,



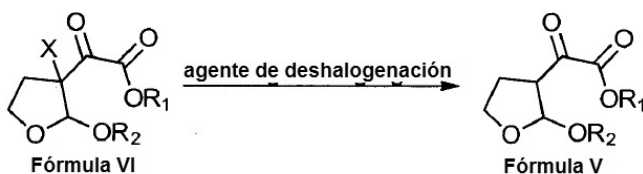
Fórmula I

Que comprende las etapas de:

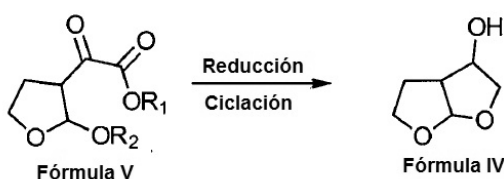
- 5 a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula R_2-OH en presencia de un agente de halogenación para obtener un compuesto de fórmula VI;



- b. Tratar el compuesto de fórmula VI con un agente de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V;

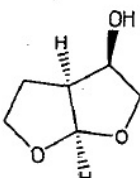


- 10 c. Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV; y



- d. Separar enantiómeros y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula I.

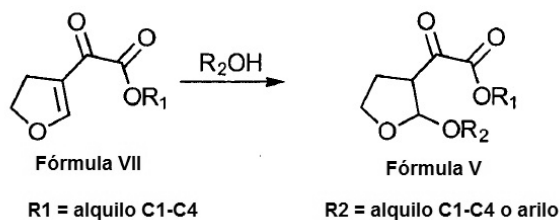
2. Un procedimiento para la preparación de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula



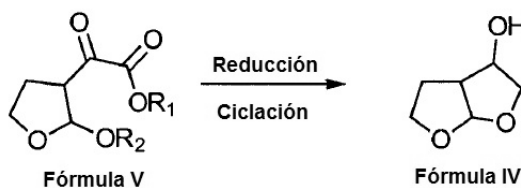
Fórmula I

Que comprende las etapas de:

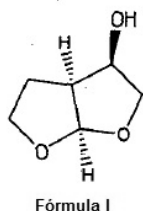
- a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula R_2-OH opcionalmente en presencia de un ácido para obtener un compuesto de fórmula V;



b. Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV; y



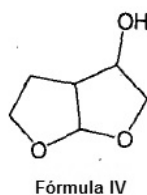
5 c. Separar enantiómeros y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula I.



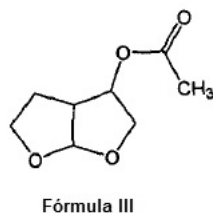
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa de separación de los enantiómeros y diastereómeros del compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula I se lleva a cabo por medio de un procedimiento enzimático o químico.

10 4. Un procedimiento para la preparación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa de separación d) o c) comprende las etapas de:

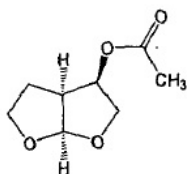
a. Hacer reaccionar hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV



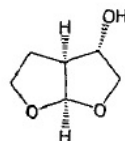
15 Con un agente acilante en presencia de una base, en un disolvente, y opcionalmente en presencia de un catalizador para obtener acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III;



b. Hidrolizar el acetato de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula III empleando una enzima CAL-B para obtener una mezcla de los compuestos de fórmula II y II'; y

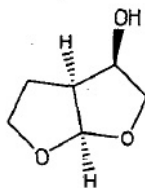


Fórmula II



Fórmula II'

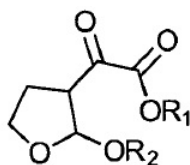
c. Hidrolizar el enantiómero acetato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo de fórmula II en presencia de una base en un disolvente para obtener (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula I



Fórmula I

5 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde el catalizador usado en la etapa a) es N,N-dimetilaminopiridina.

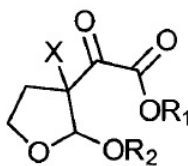
6. Un compuesto de fórmula V



Fórmula V ,

En donde R₁ es alquilo C₁-C₄ y R₂ es alquilo C₁-C₄ o arilo.

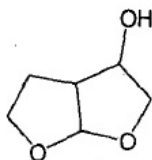
10 7. Un compuesto de fórmula VI



Fórmula VI ,

En donde R₁ es alquilo C₁-C₄ y R₂ es alquilo C₁-C₄ o arilo y X es Cl, Br o I.

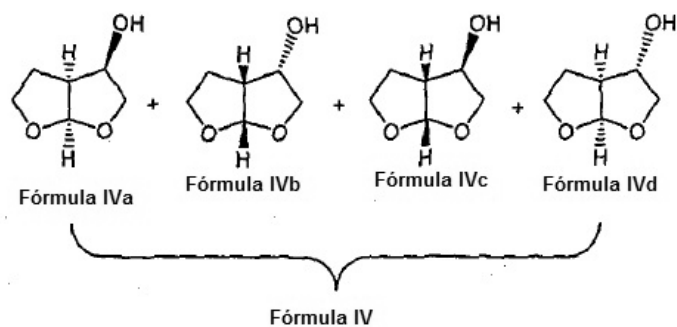
8. Un procedimiento para la preparación de diastereómeros esencialmente libres de un compuesto de fórmula IV,



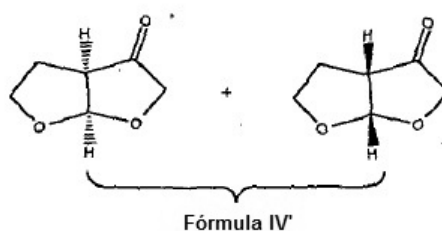
Fórmula IV

15 Que comprende las etapas de:

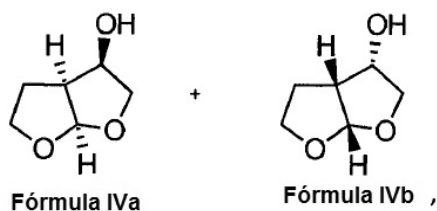
a. Oxidar una mezcla de enantiómeros y diastereómeros de un compuesto de fórmula IV que contienen los compuestos diastereoméricos de fórmula IVc y IVd



Para obtener un cetocompuesto de f6rmula IV'; y



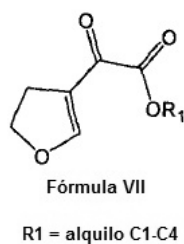
b. Reducir el cetocompuesto de f6rmula IV' para obtener diastere6meros esencialmente libres de f6rmulas IVa y IVb,



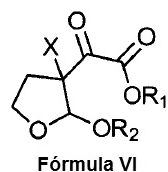
5

En donde una mezcla que comprende los compuestos representados por la f6rmula IVa [que es id6ntica al compuesto de f6rmula I] y IVb se obtiene

c. Haciendo reaccionar un compuesto de f6rmula VII

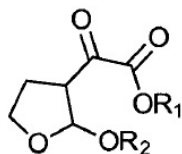


10 Con un compuesto de f6rmula R₂-OH en presencia de un agente de halogenaci6n para obtener un compuesto de f6rmula VI;



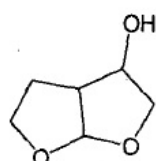
R2 = alquilo C1-C4 o arilo
X=Cl, Br, I

d. Tratar el compuesto de fórmula VI con un agente de deshalogenación para obtener un compuesto de fórmula V; y



Fórmula V

e. Reducir el compuesto de fórmula V, seguido por ciclación para obtener hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de fórmula IV



Fórmula IV

5

9. El procedimiento según la reivindicación 8 que comprende además resolver o separar los enantiómeros del compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula I.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, 2, 4 u 8, en donde el compuesto de fórmula I se transfiere además a inhibidores de proteasa de VIH.

10 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en donde el inhibidor de proteasa de VIH es Darunavir.