

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 808**

51 Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)

C07D 307/33 (2006.01)

C07C 35/06 (2006.01)

C07D 307/20 (2006.01)

C07C 69/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2011 PCT/SG2011/000066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO2011102806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11744983 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2536724**

54 Título: **Proceso para preparar entecavir y sus intermedios**

30 Prioridad:

26.05.2010 US 348526 P

16.02.2010 US 305039 P

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

02.06.2017

73 Titular/es:

SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)

1, Nan-Ke 8th Road

**Tainan Science-Based Industrial Park Tainan
County 74144, TW**

72 Inventor/es:

**HU, TSUNG-CHENG y
HUANG, HUNG-TSUNG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 808 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar entecavir y sus intermedios

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a la síntesis de entecavir y sus intermedios.

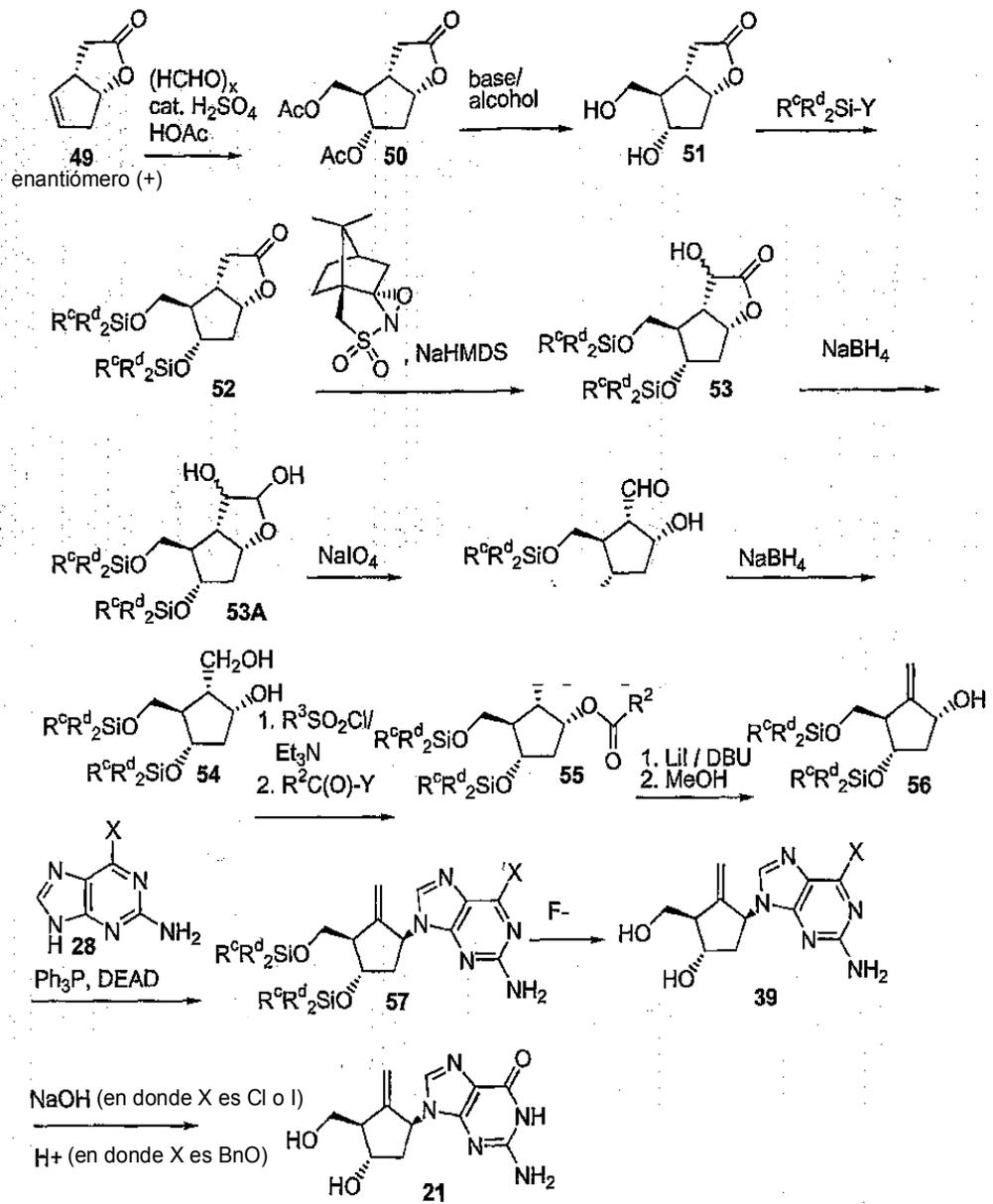
Descripción de la técnica relacionada

10 Entecavir (Baraclude®) es un nucleósido análogo de ciclopentil guanosina o lo que se designa como novedoso análogo carbocíclico de 2'-desoxiguanosina, que ha demostrado una actividad potente y selectiva contra el virus de la hepatitis B (VHB). Entecavir fue desarrollado por Bristol-Myers Squibb (BMS) y aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) en marzo de 2005. La denominación química de entecavir es 2-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona y se utiliza en su forma de monohidrato con la fórmula molecular C₁₂H₁₇N₅O₄, que corresponde a un peso molecular de 295,92 g/mol. Entecavir es un polvo de color blanco a blancuzco, ligeramente soluble en agua (2,4 mg/mL) y el pH de la solución saturada en agua es 7,9 a 25°C ± 0,5°C.

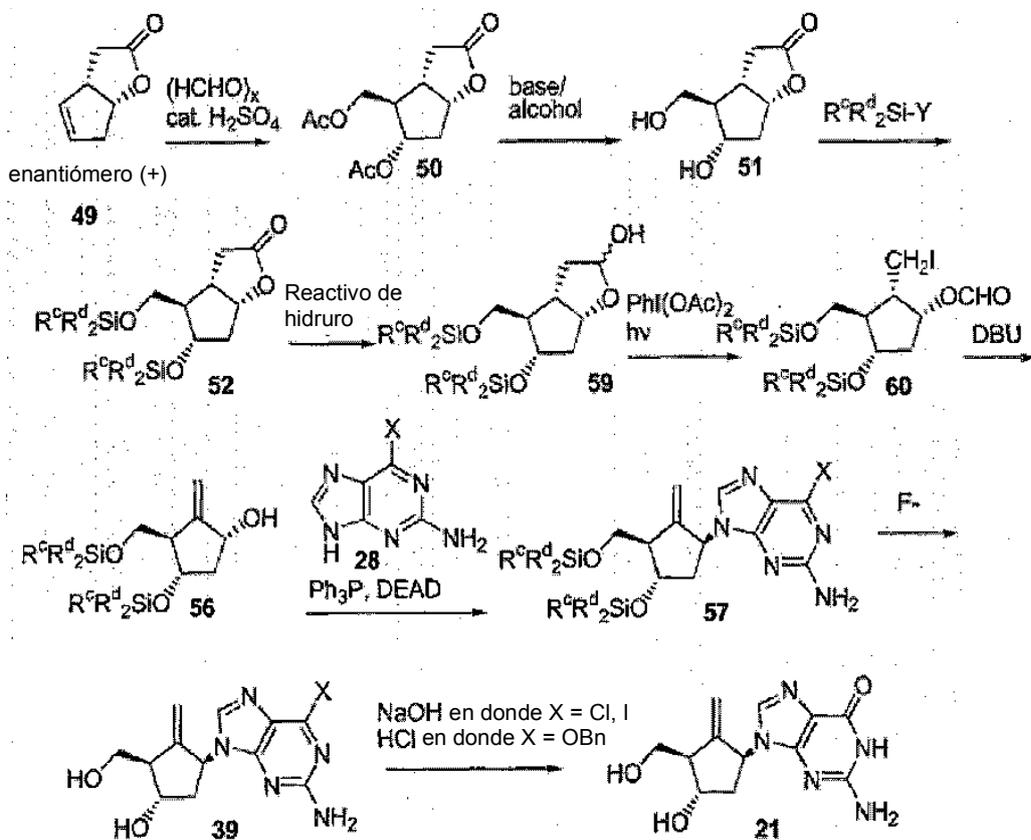
15 El documento WO2004052310A2 (solicitud de patente de BMS) da a conocer procedimientos (véanse los esquemas 15 y 16 de BMS, que se describen en las páginas 41 y 44 del documento WO2004052310A2 y más adelante, designados en lo sucesivo "procedimiento BMS") para la preparación de entecavir. El documento WO2004052310A2 describe asimismo la preparación de intermedios que tienen grupos protectores de sililo, usando lactona de Corey como material inicial.

20 A pesar de la descripción anterior de procedimientos para preparar entecavir y sus intermedios, persiste la necesidad de un procedimiento apropiado para preparar entecavir, así como sus intermedios, con la pureza y rendimiento deseados.

Esquema BMS 15: Una vía BMS para la síntesis de entecavir

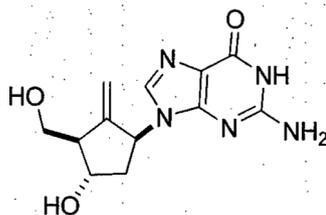


Esquema BMS 16: Otra vía BMS para la síntesis de entecavir

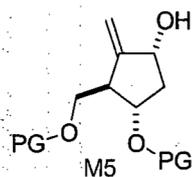


Compendio de la invención

Según aspecto de la presente solicitud, un procedimiento para preparar entecavir de la fórmula siguiente:

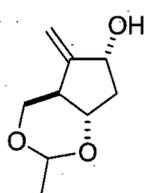


- 5 comprende convertir un compuesto de fórmula (M5)

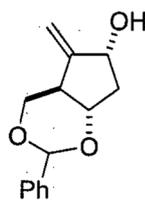


en entecavir,

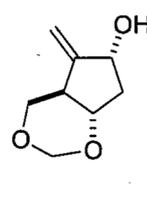
en donde los dos PG [Grupo Protector] en la fórmula (M5) se unen para formar un anillo cíclico de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (M5) puede ser un compuesto con una de las fórmulas siguientes:



Etilideno

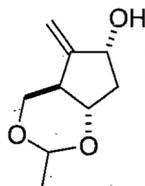


Fenilmetilideno



Metilideno

y, de manera muy especialmente preferida, el compuesto de fórmula (M5) es

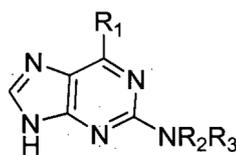


Etilideno.

5

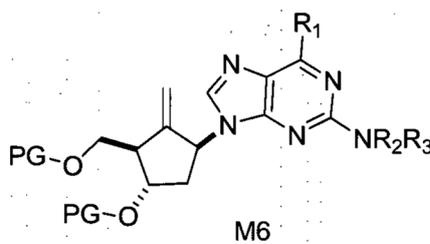
El paso de convertir un compuesto de fórmula (M5) en entecavir puede comprender:

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (M5) con un compuesto de fórmula (A):



(A)

para dar un compuesto de fórmula (M6)



M6

10

en donde R_1 es halógeno, alquilo (preferiblemente, C_1-C_6), cicloalquilo (preferiblemente, C_1-C_6), aralquilo (preferiblemente, C_1-C_6), arilo (preferiblemente, C_1-C_6), alcoxi (preferiblemente, C_1-C_6), tioalquilo (preferiblemente, C_1-C_6), tio o hidroxilo; R_2 y R_3 se definen de manera independiente como H o un grupo amino-protector; y

desproteger el compuesto de fórmula (M6) para obtener entecavir.

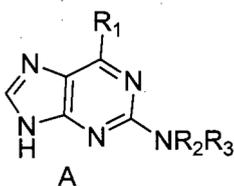
15

La reacción del compuesto (M5) y el compuesto de fórmula (A) para dar el compuesto de fórmula (M6) puede ser una reacción de Mitsunobu que se lleva a cabo en presencia de un reactivo seleccionado del grupo que consiste en azodicarboxilato dietílico (DEAD), azodicarboxilato isopropílico (DIAD) y sus combinaciones, una fosfina trisustituida y un disolvente orgánico.

20

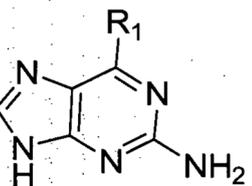
El compuesto de fórmula (M6) se puede aislar a partir de una mezcla formada por la reacción del compuesto de fórmula (M5) y el compuesto de fórmula (A) por cristalización.

El compuesto de fórmula (A) mencionado anteriormente



se puede preparar por un método que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de purina 6-sustituida de fórmula



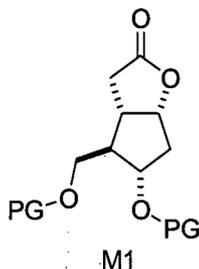
5

purina 6-sustituida

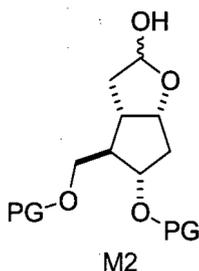
en donde R_1 es como se ha definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (A), con un grupo amino-protector tal como dicarbonato di-t-butílico (Boc_2O), en un disolvente orgánico a una temperatura desde -60°C hasta reflujo, para dar el compuesto de fórmula (A). Preferiblemente, R_1 es halógeno, más preferiblemente R_1 es

El compuesto de fórmula (M5) analizado anteriormente se puede preparar por un método que comprende:

10 a) reducir un compuesto de fórmula (M1):



para dar un compuesto de fórmula (M2):



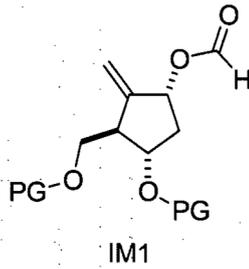
15 en donde cada uno de los PG en las fórmulas (M1) y (M2) es como se ha definido anteriormente en relación con la fórmula (M5); y

b) convertir el compuesto de fórmula (M2) para dar el compuesto de fórmula (M5).

El compuesto de fórmula (M5) se puede aislar a partir de una mezcla resultante de la etapa de conversión (b) por cristalización.

20 El compuesto de fórmula (M5) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (M2) por un método que comprende las etapas siguientes:

oxidar el compuesto de fórmula (M2) para obtener un compuesto de fórmula (IM1)

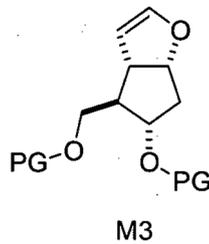


en donde cada uno de los PG en la fórmula (IM1) es como se ha definido anteriormente en relación con la fórmula (M5); y

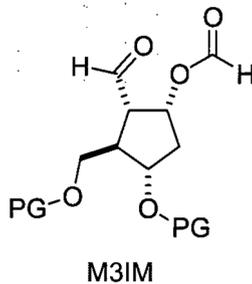
convertir el compuesto de fórmula (IM1) en el compuesto de fórmula (M5).

- 5 El compuesto de fórmula (M5) también se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (M2) por un procedimiento que comprende:

deshidratar el compuesto de fórmula (M2) para dar un compuesto de fórmula (M3):



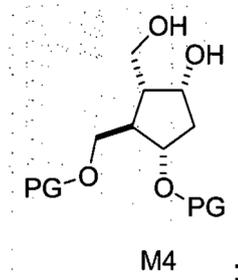
oxidar el compuesto de fórmula (M3) para obtener un compuesto de fórmula (M3IM)



10

y

reducir el compuesto de fórmula M3IM obtenido en la etapa de oxidación para dar un compuesto de fórmula (M4)



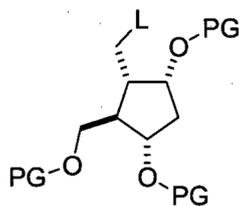
y

deshidratar el compuesto de fórmula (M4) hasta el compuesto de fórmula (M5);

- 15 en donde cada uno de los PG en las fórmulas (M3 y M4) se define de manera independiente como en relación con el compuesto de fórmula (M5).

La etapa de deshidratación del compuesto de fórmula (M4) al compuesto de fórmula (M5) puede comprender:

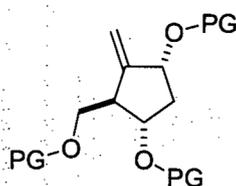
convertir el compuesto de fórmula (M4) para dar un compuesto de fórmula (M5a) protegido:



M5a

en donde L es un grupo saliente;

retirar el grupo saliente del compuesto de fórmula (M5a) protegido para dar un compuesto de fórmula (M5b);



M5b

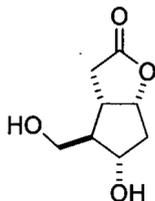
5

y

desproteger el compuesto de fórmula (M5b) para obtener el compuesto de fórmula (M5);

en donde cada uno de los PG de las fórmulas (M5a) y (M5b) se define de forma independiente como se ha hecho en relación con el compuesto de fórmula (M5).

10 El compuesto de fórmula (M1) se puede preparar convirtiendo un diol de Corey (+) de fórmula

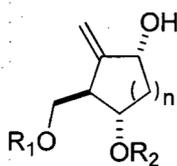


diol de Corey (+)

en el compuesto de fórmula (M1).

15 El procedimiento según una realización de la presente solicitud puede comprender una etapa de aislamiento del compuesto de fórmula (M1) a partir de una mezcla resultante de la reacción de conversión del diol de Corey (+) en el compuesto de fórmula (M1) por cristalización.

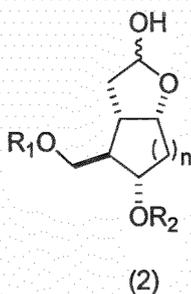
Según un aspecto adicional de la presente solicitud, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



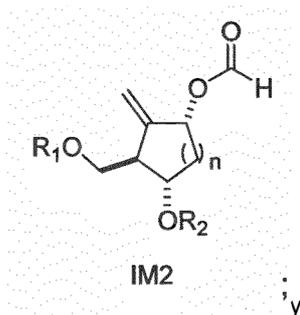
(5)

comprende:

20 oxidar un compuesto de fórmula (2)



para dar un intermedio de fórmula (IM2);



convertir el intermedio de fórmula (IM2) en el compuesto de fórmula (M5);

- 5 en donde R₁ y R₂ se unen para formar un anillo cíclico de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido; n es 1 a 3.

Por ejemplo, el anillo cíclico de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido, puede ser un acetal cíclico (etilideno), cetal cíclico (isopropilideno) o éter cíclico, o un éster cíclico.

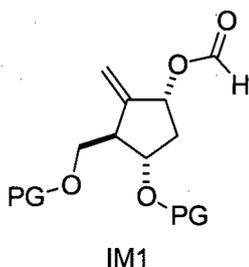
- 10 La etapa de convertir el intermedio de fórmula (IM2) en el compuesto de fórmula (5) puede comprender la hidrólisis del intermedio de fórmula (IM2).

La etapa de oxidar y la etapa de convertir el intermedio de fórmula (IM2) en el compuesto de fórmula (5) se puede llevar a cabo en un único recipiente.

El compuesto de fórmula (5) se puede convertir adicionalmente en un medicamento antiviral, preferiblemente entecavir.

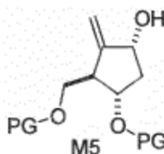
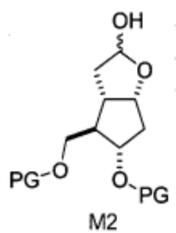
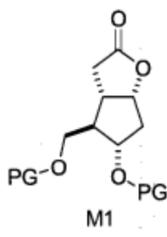
- 15 La etapa de oxidación se puede llevar a efecto en presencia de un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en PB(OAc)₄/CuCl₂, PhI(OAc)₂ (diacetato de yodo-benceno)/CuCl₂, Pb(OAc)₄/CuBr₂, PhI(OAc)₂/CuBr₂, Pb(OAc)₄/CuI₂, PhI(OAc)₂/CuI₂, Pb(OAc)₄/CuSO₄, PhI(OAc)₂/CuSO₄, I₂/AIBN, Pbl(OAc)₂/I₂/AIBN, Mn(OAc)₃, nitrato de amonio y cerio (CAN), Fe(OAc)₃, PhI(OAc)₂, peryodinano de Dess-Martin (DMP), ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), y sus combinaciones.

- 20 Según otro aspecto de la presente solicitud, se propone un compuesto de fórmula (IM1):



en donde cada uno de los PG es, independientemente, un grupo hidroxiprotector, o se consideran conjuntamente para formar un anillo cíclico de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido.

Según todavía otro aspecto de la presente solicitud, se proporcionan compuestos de las fórmulas siguientes:



en donde los dos PG en la fórmula (M5) se consideran conjuntamente para formar un anillo cíclico de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido.

- 5 Otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas actualmente

Las siguientes realizaciones preferidas se ofrecen para ilustrar adicionalmente la invención, aunque por supuesto no debe considerarse que limiten el alcance de la misma en forma alguna.

- 10 Como se usa en este documento, la expresión “grupos salientes” hace referencia por lo general a grupos que pueden ser desplazados por un nucleósido. Estos grupos salientes son conocidos en la técnica. Ejemplos de grupos salientes incluyen haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol y similares. Los nucleófilos son elementos capaces de atacar una molécula en el punto de unión del grupo saliente, determinando el desplazamiento de éste. Los nucleófilos son conocidos en la técnica.

- 15 Ejemplos de grupos nucleófilos incluyen aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, sustancias aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

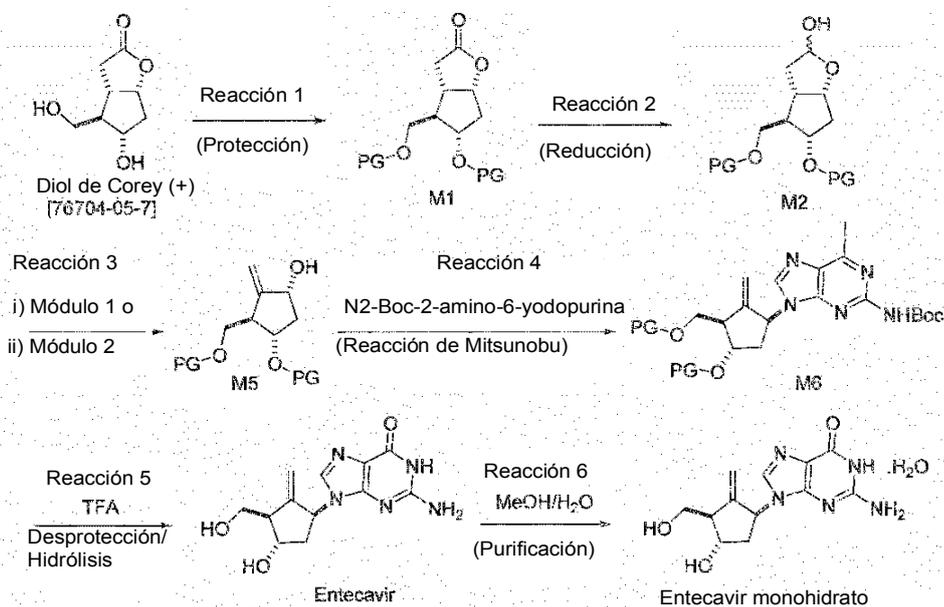
- 20 Un “grupo hidroxiprotector” usado en este documento hace referencia a aquellos grupos cuya misión es proteger un grupo hidroxilo contra las reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Por ejemplo, los grupos protectores de hidroxilo incluyen alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, éteres, ésteres, éteres cíclicos, ésteres cíclicos, acetal cíclico y cetal cíclico.

Un “grupo amino-protector” usado en este documento hace referencia a aquellos grupos cuya misión es proteger un grupo amino contra las reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Por ejemplo, los grupos protectores de amino pueden ser carbamatos, amidas, N-alquil- y N-aril-aminas y derivados de N-sulfonilo. Un grupo amino-protector preferido es Boc.

- 25 La síntesis en un único recipiente mencionada en este documento es una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química, en la que un reactante se somete a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor. Por ejemplo, tal como se ha analizado anteriormente, según una realización de la presente invención, es posible combinar dos operaciones (2) → IM2 → (5) en una operación de una única etapa (2) → (5).

La vía de síntesis de los presentes inventores hasta entecavir y sus intermedios se inicia a partir del diol de la lactona de Corey comercial (también designado en lo sucesivo "diol de Corey") tal como se muestra en el siguiente Esquema SPT 1.

Esquema SPT 1 – Vía de síntesis de entecavir SPT



5

PG = como comparación: metoximetilo (MOM) o benciloximetilo (BOM) o, según la invención: etilideno.

El Esquema SPT 1 es sustancialmente diferente del Esquema BMS 16. En la vía SPT de la presente invención, el diol de Corey se trata por separado con dimetoximetano, éter bencil cloro metílico o acetaldehído dietil acetal para dar la serie M1 con diferentes grupos protectores: metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM) y, según la invención: etilideno. Cuando se utilizó la protección de etilideno, M1 se aisló como un sólido cristalino con un elevado rendimiento (por ejemplo, aproximadamente 90%). El acetaldehído dietil acetal, que es relativamente barato, se puede usar como un reactivo protector de hidroxilo para hacerlo reaccionar con el diol de Corey (+) a una temperatura adecuada para producir M1. Se pueden usar trazas de NaHCO₃ durante el procesamiento. Por el contrario, el correspondiente análogo 52 protegido con éter de sililo de BMS se obtiene en forma de aceite, lo cual significa que se requiere cromatografía de columna para la purificación. Se necesita un reactivo sililado, que tiene un coste mayor. La reacción de sililación se debe llevar a cabo durante un periodo de hasta 14 horas. Durante el procesamiento, se requieren ácido clorhídrico 1,0 N, hidróxido sódico 1,0 N y salmuera. El rendimiento es relativamente bajo (por ejemplo, 82%).

A continuación, la reducción de lactona a lactol (es decir, M1 → M2) de los presentes inventores se lleva a cabo usando DIBALH a temperatura baja (por debajo de -40°C) para dar M2 cristalino en rendimiento cuantitativo, en forma de mezcla diastereomérica. La reacción es relativamente rápida (por ejemplo, 1 hora). Durante el procesamiento se pueden emplear metanol y agua. Se puede utilizar un disolvente orgánico para facilitar la cristalización de M2. El rendimiento es relativamente alto (por ejemplo, 90%).

Por medio del uso de cualquiera de los dos módulos de inserción (es decir, módulo 1: hidrólisis o alcoholisis; módulo 2: escisión oxidativa) se puede obtener el intermedio clave M5 (por ejemplo, protección de etilideno) en forma de sólido cristalino. Por el contrario, el correspondiente análogo 56 de BMS, protegido con éter de sililo, es un aceite.

Para el módulo 1 (véase el Esquema SPT 2 a continuación), la vía incluye deshidratación, ozonolisis/reducción y eliminación para dar M5. Al contrario que el módulo 1, el módulo 2 fue más eficiente y proporcionó un rendimiento mayor (Esquema SPT 3), por lo que se le prefiere en relación con el módulo 1. El módulo 2 utiliza una reacción de escisión oxidativa, que fue estudiada por el Profesor Rigby para la escisión oxidativa de lactoles en un contexto no relacionado con entecavir. Los presentes inventores han encontrado que mediante el tratamiento de M2 con Pb(OAc)₄ y Cu(OAc)₂ en un disolvente seleccionado, M2 experimentó directamente una fragmentación para dar un intermedio IM1 cristalino. La subsiguiente hidrólisis o alcoholisis del intermedio IM1 proporcionó el M5 cristalino deseado. Adicionalmente, los presentes inventores han podido combinar las dos etapas en un procedimiento de un único recipiente para dar M5 cristalino en un rendimiento similar. En 1967, Oyo Mitsunobu informó sobre la reacción de alcoholes y ácidos carboxílicos en presencia de azodicarboxilato dietílico (DEAD) y trifenílfosfina (TPP) para dar los correspondientes ésteres con elevado rendimiento. Más recientemente, la reacción de Mitsunobu se ha utilizado extensamente en la síntesis asimétrica y en la industria. Sin embargo, cuando se aplicó esta reacción a la síntesis de M6 dio lugar a numerosos productos secundarios que hubo que retirar del producto M6. Para abordar este problema de pureza, los presentes inventores desarrollaron un proceso de purificación basado en la cristalización de

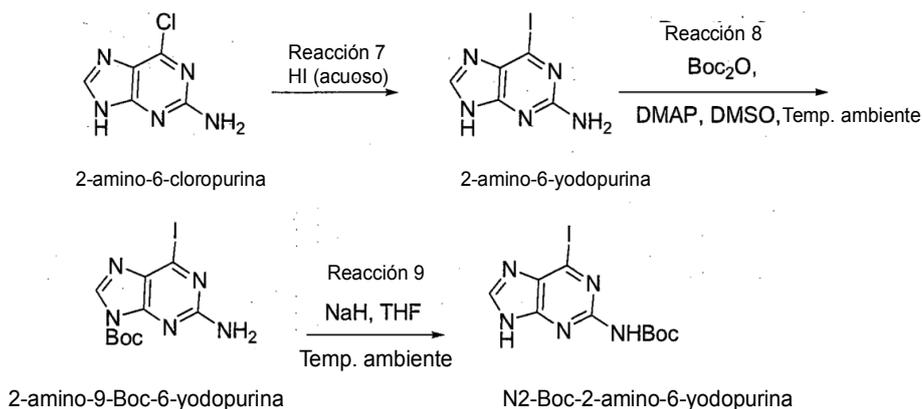
40

M6, que ofrece un producto de alta calidad. Se llevó a cabo una reacción de Mitsunobu entre M5 y N2-Boc-2-amino-6-yodopurina (el método de preparación se ha mostrado más arriba, en el Esquema SPT 1), en presencia de DEAD (o DIAD) y TPP en el disolvente específico para dar M6 cristalino con un rendimiento de aproximadamente 70%. Durante la reacción de Mitsunobu se puede usar diclorometano como disolvente. Los presentes inventores han preferido usar el sistema de 6-yodopurina, al contrario que otros derivados sustituidos con C₆, porque el sustituyente de yodo ofrece una mejor regioselectividad para el isómero N9 con respecto al isómero N7 no deseado debido al efecto estérico del yoduro. Según una realización de la presente solicitud, la reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. El procesamiento se puede lograr por filtración y extracción. En contraste, el proceso BMS no pudo aislar por cristalización el compuesto 57, que corresponde a M6 en la presente solicitud, debido a que el compuesto 57 fue un aceite. En el proceso BMS es necesario usar cromatografía de columna. El rendimiento en el proceso BMS es relativamente bajo (por ejemplo, 63%). La reacción de Mitsunobu del correspondiente proceso BMS se llevó a cabo en presencia de DEAD, TTP y THF (como disolvente) a -20°C.

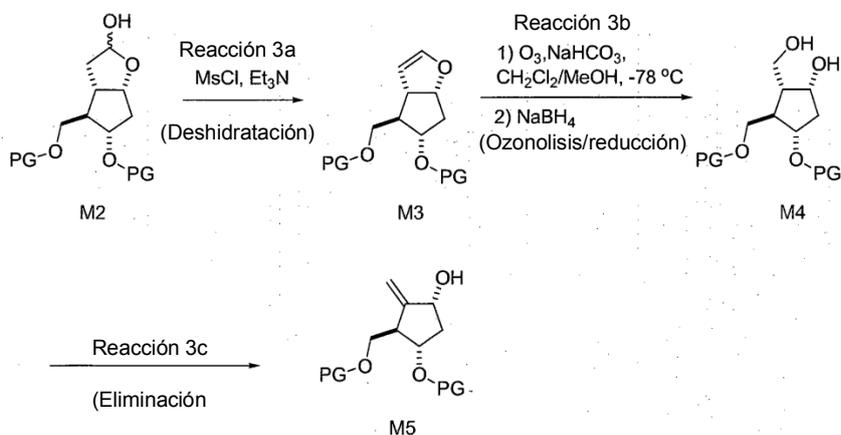
Por último, M6 (por ejemplo, con protección de etilideno) se convirtió en entecavir con una elevada reactividad en presencia de solución acuosa de TFA u otras soluciones acuosas de ácido orgánico/inorgánico. Después de la purificación, se obtuvo el entecavir monohidrato deseado, de elevada pureza, con un alto rendimiento. El uso de intermedios cristalinos en el proceso de síntesis de entecavir de los presentes inventores permite producir API de alta calidad, puesto que la calidad se puede controlar en los diversos intermedios.

Esta reacción se puede llevar a cabo a 70°C durante aproximadamente 1 hora. Para producir entecavir monohidrato pueden ser necesarias dos etapas, a saber, neutralización (por ejemplo, usando TFA) y extracción, a partir de M6. El rendimiento es relativamente alto (por ejemplo, 70%). La purificación de entecavir monohidrato se puede efectuar por cristalización en agua y metanol. Por el contrario, en el proceso BMS, se requieren tres etapas para obtener entecavir monohidrato a partir del compuesto 57 de BMS, correspondiente a M6 de la presente solicitud, y el rendimiento es relativamente bajo (32,4%).

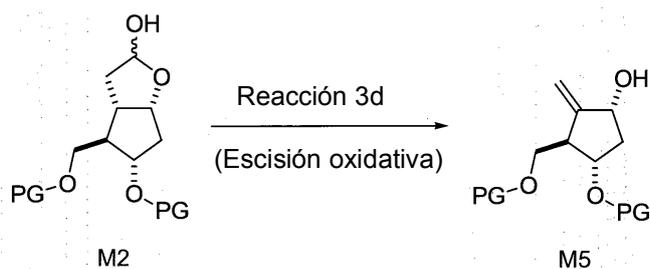
Síntesis de STP de N2-Boc-2-amino-6-yodopurina



Esquema SPT 2: módulo 1 de inserción para M2 a M5

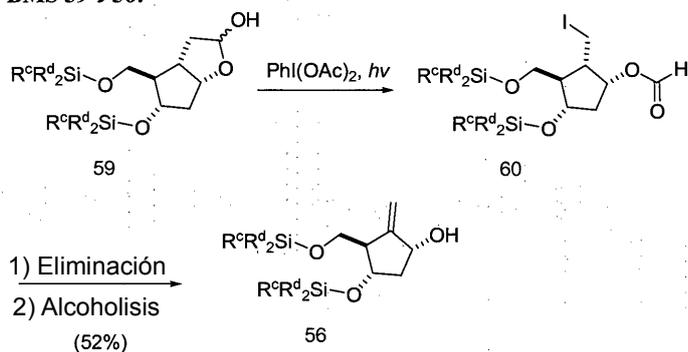


Esquema SPT 3: módulo 2 de inserción para M2 a M5

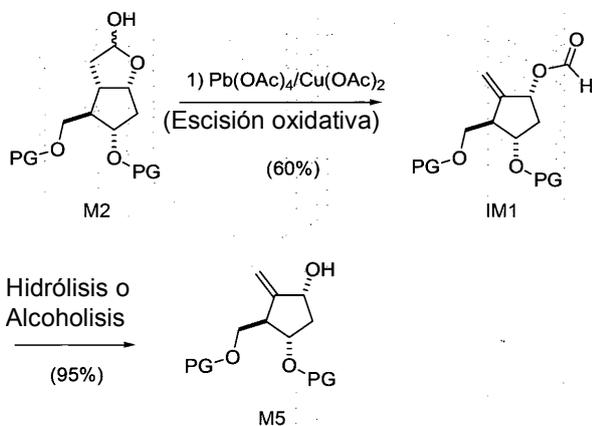


Diferentes intermedios de los procesos BMS y SPT:

BMS 59 → 56:



SPT M2 → M5:



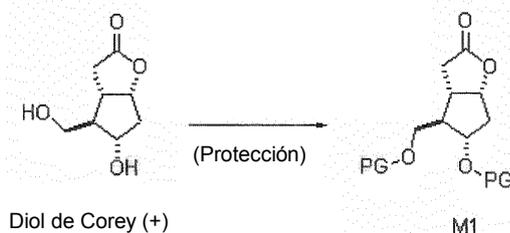
5 Tal como se muestra más arriba, comparado con el proceso BMS, el procedimiento según una realización de la presente solicitud tiene las siguientes características y ventajas:

1. La presente solicitud ofrece un proceso de acceso de coste aceptable para preparar el producto entecavir con un elevado grado de pureza y apropiado para el consumo humano, utilizando un "diol de Corey" disponible en el comercio como material de partida clave, rico desde el punto de vista estereoquímico.
- 10 2. La vía de síntesis que se propone en la presente solicitud se puede llevar a cabo usando los tres grupos hidroxi-protectores: MOM, BOM (como comparación) y, según la invención, etilideno. (BOM y etilideno son superiores a MOM y logran un rendimiento mayor en general. Etilideno es superior a BOM, dado que los intermedios son cristalinos, lo cual permite un buen control de calidad de los intermedios y del producto por cristalización, que representa un método eficaz de purificación a escala de fabricación. Por lo tanto, para la producción de API se prefiere el grupo protector etilideno).
- 15 3. Es posible utilizar la misma vía general de síntesis para todos los grupos protectores, según se definen en la reivindicación 1. Durante el desarrollo de los presentes inventores, los autores diseñaron un abordaje de 1ª y 2ª generación para los intermedios M2 a M5, a los que hacen referencia como inserción de Módulos 1

y 2, respectivamente. Los pasos de diol de Corey a M2 (Reacciones 1 y 2) y de M5 a entecavir (Reacciones 4, 5 y 6) son esencialmente las mismas para todas las variantes de la vía de síntesis.

4. La inserción del Módulo 1 (M2 a M5; Reacción 3) ha sido demostrada para los grupos protectores MOM y BOM (como comparación), y utiliza el protocolo de "deshidratación/ozonólisis/eliminación" de mayor duración (para comparación).
5. La inserción del Módulo 2 (M2 a M5; Reacción 3) ha sido demostrada para los grupos protectores BOM (como comparación) y etilideno, y utiliza el protocolo de "escisión oxidativa" de menor duración.
6. Aunque el rendimiento global podría ser similar para los módulos 1 y 2, el módulo 2 ofrece probablemente ventajas debido a que ahorra aproximadamente doce etapas de operación y, por consiguiente, sería mucho más eficaz en cuanto a tiempo y reactivo.
7. Los presentes inventores han desarrollado un proceso que utiliza intermedios novedosos con propiedades cristalinas. Sin una purificación por cromatografía de columna, los autores han podido producir intermedios de alta calidad por cristalización. La cristalización es más conveniente, eficiente, medioambientalmente adecuada y eficaz en cuanto a tiempo y coste que la purificación de columna en la planta de producción. Los inventores han usado la propiedad cristalina de los derivados de etilideno de M1, M2, M5 y M6 para controlar la calidad global de la síntesis por cristalización/precipitación.
8. Las diferencias entre los procesos según una realización de la presente solicitud y la vía de síntesis de BMS (véase el Esquema BMS 16) incluyen: 1) uso de intermedios cristalinos en lugar de intermedios no cristalinos en el proceso, según una realización de la presente solicitud, y 2) en una realización de la presente solicitud se emplea un procedimiento diferente para convertir M2 en M5, en comparación con el esquema de BMS para convertir el compuesto 59 en el compuesto 56 (véase el Esquema BMS 16). Para la preparación del intermedio clave M5, en lugar de usar radiación fotónica para convertir el compuesto 59 en compuesto 60 en el Esquema BMS 16, los inventores han desarrollado un proceso de reacción expansible para producir M5 de alta calidad, con un rendimiento de 60% en dos etapas.
9. El método según la presente solicitud ofrece un mayor rendimiento, un funcionamiento más sencillo y mayor eficacia que el método de BMS.
10. Para la reacción de Mitsunobu en el paso de M5 a M6 (Reacción 4), los presentes inventores han utilizado un producto M6 cristalino (en comparación con el compuesto 57I oleoso de BMS) y condiciones convenientes y eficientes para aislar el producto M6 con una alta pureza. La cristalización y aislamiento de M6 fue muy adecuada porque los inventores agregaron simplemente MeOH como anti-disolvente durante el intercambio de disolvente desde el disolvente de reacción diclorometano que proporciona M6 en forma de un fenómeno de suspensión; subsiguientemente, el sólido se filtra para obtener el producto deseado.
11. Para el paso de M6 a entecavir (Reacción 5), el procedimiento según una realización de la presente solicitud requiere únicamente dos etapas para aislar el producto. Por el contrario, la solicitud de patente de BMS notifica un método complejo para obtener entecavir que utiliza una trampa de resina/purificación de liberación.
12. Según una realización de la presente solicitud, sólo se requieren seis etapas de síntesis en general para preparar entecavir; por el contrario, el proceso de BMS necesita ocho etapas.

Ejemplos:



Sólo forman parte de la invención los ejemplos que utilizan la protección de etilideno.

Ejemplo 1 – Reacción 1

Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-(metoxi-metoxi)-4-((metoxi-metoxi)-metil)-ciclopenta[b]-furan-2-ona (M1 con protección de MOM).

A una suspensión agitada de diol de Corey (20 g, 0,116 mol, 1,0 eq.) se agregaron p-TSA (28,69 g, 0,151 mol., 1,3 eq.) y dimetoximetano (150 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. Después de terminar, el disolvente se concentró al vacío. A continuación, se agregaron agua y diclorometano para la extracción. La capa orgánica inferior se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purifica por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 12,4 g (60%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,84 (s, 1H), 4,47 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,22 (m, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,17 (m, 3H).

Ejemplo 2 – Reacción 1

Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-5-((benciloxi)-metoxi)-4-(((benciloxi)-metoxi)-metil)-hexa-hidrociclopentafuran-2-ona (M1 con protección de BOM)

A una suspensión agitada de diol de Corey (20 g, 0,116 mol) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (150,0 g, 1,16 mol.; 10 eq.), yoduro de tetrabutilamonio (34,32 g, 0,093 mol, 0,8 eq.) y diclorometano (140 mL, 7 partes). A continuación, se agregó lentamente éter bencil cloro metílico (145,3 g, 0,928 mol, 8 eq.), a una temperatura menor de 20°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución acuosa de HCl 2N (150 mL) se agregó lentamente a menos de 20°C. Seguidamente, se agregó acetato etílico (200 mL) para la extracción y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato etílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera/solución saturada de bicarbonato sódico (50 mL/50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo (68,2 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 10H), 4,98 (m, 1H), 4,78 (m, 4H), 4,62 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,24 (m, 3H).

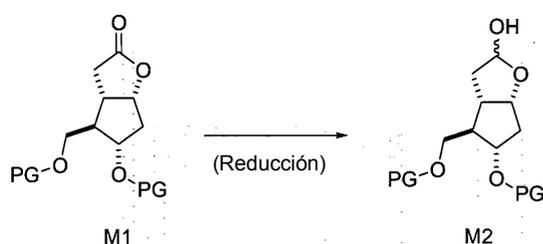
Ejemplo 3 - Reacción 1

Preparación de M1 con protección de etilideno

En un recipiente adecuado, bajo nitrógeno, se depositaron el diol de Corey (+) (19,98 kg, 1,0 eq.), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,53 kg, 0,03 eq.) y 2-metil-THF (206,35 kg), y la mezcla se agitó a menos de 35°C. A continuación, se agregó acetaldehído dietil acetal (16,00 kg, 1,5 eq.) en la mezcla de reacción bajo nitrógeno y se agitó a reflujo durante aproximadamente 1 hora.

Una vez terminado, se agregó a la mezcla de reacción solución acuosa aproximadamente al 5% de NaHCO_3 / 20% de salmuera (aproximadamente 37,2 kg, preparar: 2,15 kg de NaHCO_3 + 11,45 kg de NaCl + 87,4 kg de SPW) a menos de 35°C y se dispuso para separación de fases. Después de la separación de fases, se recogió la fase orgánica y se continuó extrayendo la capa acuosa con diclorometano (28,1 kg). Después de la separación de fases, se recogió la capa de diclorometano y se combinó con la capa orgánica anterior. A continuación, se redujo el disolvente por destilación hasta que adquirió un aspecto turbio. A continuación, se agregó n-heptano (32,8 kg) a aproximadamente 40°C. La suspensión resultante se enfrió a -5 a 10°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con un co-disolvente frío (-5 a 10°C) que contiene 2-metil-THF / n-heptano (13,7 kg/10,9 kg). La torta húmeda se secó al vacío a 60°C para dar M1 cristalino (~ 20,0 kg). Rendimiento: aproximadamente 90%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,88 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,58-3,37 (m, 2H), 2,71-1,64 (m, 6H), 1,33 (s, 3H).



40 Ejemplo 4 – Reacción 2

Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-(metoxi-metoxi)-4-((metoxi-metoxi)-metil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol (M2 con protección de MOM)

A una solución agitada de M1 (12,35 g, 47,45 mmol) en THF se agregó, bajo nitrógeno, una solución de DIBAH en tolueno (70 mL de 1,2 M en tolueno) durante 30 min a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -70 a -60°C y se extinguió la reacción por la adición de metanol (25 mL). Después de calentar a 0°C, se agregó agua gota a gota y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se filtró el sólido y se lavó con acetato etílico. La capa orgánica combinada se lavó

con cloruro sódico saturado. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro (dr = 1;1). Rendimiento: 12,2 g (90%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,66 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,40 (m, 12H), 3,37 (m, OH), 2,60-1,83 (m, 10H)..

Ejemplo 5 – Reacción 2

Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-5-((benciloxi)-metoxi)-4-(((benciloxi)-metoxi)-metil)-hexahidro-2H-ciclopentafuran-2-ol (M2 con protección de BOM)

10 A una solución agitada de M1 (15 g, 36,4 mmol) en THF (105 mL; 7 partes) se agregó, bajo nitrógeno, una solución de DIBAL en THF (73 mL de 1,0 M en THF; 2 eq.) durante 30 min a menos de -55°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a menos de -55°C y se extinguió la reacción por la adición de metanol (45 mL; 3 partes). Después de calentar a 0°C, se agregó agua (90 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. Se filtró el sólido y se lavó con acetato etílico (50 mL). El filtrado se retiró aproximadamente a la mitad de volumen del disolvente. Se separó la fase y la capa acuosa se lavó con acetato etílico (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico saturado (100 mL). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un aceite crudo (21 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m; 10H), 5,68 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,8-4,5 (m, 10H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,6-2,07 (m, 12H).

Ejemplo 6 – Reacción 2

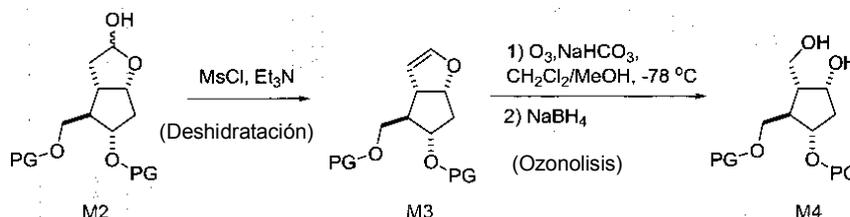
20 Preparación de M2 con etilideno

En un recipiente apropiado se depositaron, bajo nitrógeno, M1 (1,22 kg, 1,0 eq.) y tolueno (10,85 kg) y la solución se enfrió a menos de -45°C. A continuación, se agregó solución de DIBAL (9,465 kg, 1,0 M en tolueno, aproximadamente 1,5-1,6 eq.) a la solución a menos de -45°C durante aproximadamente 0,5 h. Después de finalizar, la reacción se extinguió por adición de metanol (2,3 kg) y, seguidamente, se agitó a menos de -45°C durante aproximadamente 0,5 h. Subsiguientemente, se agregó agua gota a gota a menos de 35°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h. Se filtró el sólido y se lavó con MeOH (5,82 kg) y tolueno (2,62 kg). Se recogió el filtrado y el disolvente se redujo por destilación hasta el volumen adecuado. A continuación, la solución se sembró con M2 (0,002 kg) hasta observar el punto de enturbiamiento. La mezcla se enfrió a -5 a 10°C y el sólido se filtró y lavó con n-heptano frío (2,02 kg). La torta húmeda se secó al vacío a menos de 60°C para dar M2 (aproximadamente 1,327 kg). Rendimiento: aproximadamente 85-95%.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,47-1,54 (m, 5H), 1,30 (m, 3H).

Módulo 1: etapas M2 a M4

Módulo 1: etapas M2 a M4



35 Ejemplo 7 – Reacción 3a

Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-4,5,6,6a-tetrahidro-5-(metoxi)-metoxi-4-((metoxi-metoxi)-metil)-hexahidro-3aH-ciclopenta[b]furano (M3 con protección de MOM)

40 Una solución agitada de M2 (12,2 g, 0,075 mol, 1,0 eq.) y Et₃N (28,3 g, 0,279 mol, 3,72 eq.) en THF (60 mL) se agitó durante 30 min a -60 a -70°C. A continuación, se agregó MsCl (10,7 g) a la solución y se agitó a -60 a -70°C durante aproximadamente 1 hora. Después de finalizar, la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. A continuación, se agregaron agua y acetato etílico para la extracción aproximadamente dos veces. Se combinó la capa orgánica y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 11,4 g (90%).

ES 2 614 808 T3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,25 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,66 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,12 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 8 – Reacción 3a

5 Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-5-((benciloxi)-metoxi)-4-(((benciloxi)-metoxi)-metil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopentafurano (M3 con protección de BOM)

Una solución agitada de M2 (21 g, 0,05 mol, 1,0 eq.) y trietilamina (17,4 g, 0,17 mol, 3,4 eq.) en THF (71 mL) se agitó durante 30 min a -60 a -70°C. A continuación, se agregó a la solución cloruro de metanosulfonilo (6,56 g, 0,057 mol, 1,1 eq.) y se agitó a -50°C durante aproximadamente 1 hora. Después de finalizar, la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora. Después de terminar, se agregaron agua (115 mL) y acetato etílico (40 mL x 2) 10 para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro sódico saturado (80 mL) y se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna (EA/n-heptano = 3/7) para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 78%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 10H), 6,27 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,9-4,58 (m, 10H), 3,98 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

15 Ejemplo 9 – Reacción 3b

Preparación de (1R,2R,3R,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metoxi-metoxi)-3-((metoxi-metoxi)-metil)-ciclopentanol (M4 con protección de MOM)

En un matraz de 3 cuellos, de 500 mL, secado a la llama, se depositaron secuencialmente NaHCO₃ (1,55 g, 18,4 mmol), MeOH anhidro (36 mL), CH₂Cl₂ anhidro (180 mL) y M3 (4,5 g, 18,4 mmol). La solución se enfrió a -60 a -78°C y se trató con O₃ hasta que se formó y persistió un color azul oscuro (aproximadamente 0,5 a 2 h). 20 Subsiguientemente, la solución se enjuagó con O₂ durante 10 a 15 min hasta que desapareció el color azul. Se agregó NaBH₄ sólido en porciones (2,1 g, 55,2 mmol) durante un periodo de 10 min a -78°C hasta observar por TLC la desaparición completa del material inicial. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar, la mezcla se extinguió con solución acuosa de HCl 1N, solución 25 saturada acuosa de NaCl y se extrajo con acetato etílico aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. Rendimiento: 4,56 g (aproximadamente 95%).

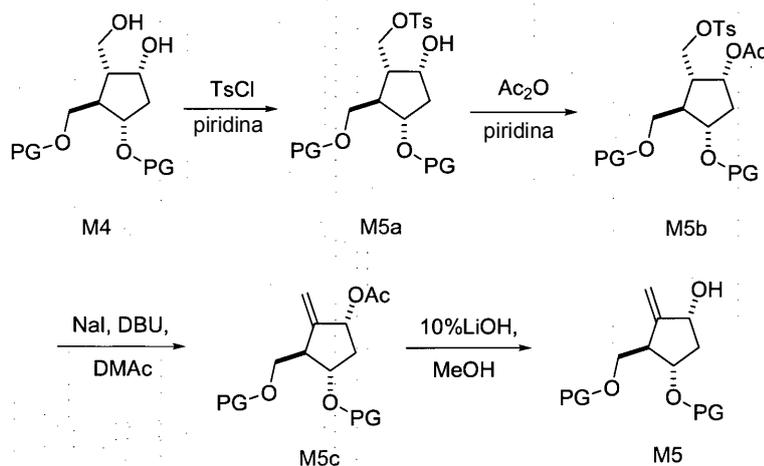
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,50 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 2,32 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,10 (m, 2H); LRMS [MH⁺] calculado para C₁₁H₂₂O₆ m/z 250,1, hallado 250,1.

Ejemplo 10 – Reacción 3b

30 Preparación de (1R,2R,3R,4S)-4-((benciloxi)-metoxi)-3-(((benciloxi)-metoxi)-metil)-2-(hidroxi-metil)-ciclopentanol (M4 con protección de BOM)

En un matraz de 3 cuellos, de 500 mL, secado a la llama, se depositaron secuencialmente NaHCO₃ (2,53 g, 30,11 mmol, 1,0 eq.), CH₂Cl₂ (240 mL), MeOH (48 mL) y M3 (11,93 g, 30,11 mmol, 1,0 eq.). La solución se enfrió a -60 a -78°C y se trató con gas de O₃ hasta que se formó y persistió un color azul claro (aproximadamente 0,5 a 1 h). 35 Subsiguientemente, la solución se enjuagó con O₂ durante 10 a 15 min hasta que desapareció el color azul. Se agregó NaBH₄ en polvo en porciones (3,41 g, 90,33 mmol, 3 eq.) durante un periodo de 10 min a -78°C hasta observar por TLC la desaparición completa del material inicial. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Seguidamente, la mezcla se extinguió con solución saturada de NaCl (30 mL), solución acuosa 0,5 M de HCl (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (150 mL) aproximadamente dos veces. La capa 40 orgánica se combinó y se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. Rendimiento: 12,6 g.

Módulo 1: etapas de eliminación de M4 a M5



Ejemplo 11 – Reacción 3c

Preparación de bencenosulfonato de ((1R,2R,3S,5R)-5-hidroxi-3-(metoxi-metoxi)-2-((metoxi-metoxi)-metil)-ciclopentil)-metil-4-metilo (M5a con protección de MOM)

- 5 Una solución agitada de M4 (600,0 mg, 2,4 mmol) y piridina (246,8 mg, 3,12 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se agitó durante 30 min a 10 a 0°C . A continuación, se agregó a la solución p-TsCl (551,2 mg, 2,89 mmol), se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 h. Después de terminar, se agregó una solución acuosa al 10% de HCl para extinguir la reacción y se agregó CH_2Cl_2 para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 450 mg (aproximadamente 60%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,59 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,33 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,02 (m, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144,8 (C), 133,0 (C), 129,8 (2CH), 127,9 (2CH), 96,5 (CH_2), 95,1 (CH_2), 80,3 (CH), 73,2 (CH), 68,2 (CH_2), 55,4 (CH_3), 47,7 (CH), 46,7 (CH), 40,2 (CH_2), 22,7 (CH_3); LRMS [MH^+] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{S}$ m/z 404,15, hallado 404,15.

- 15 Preparación de bencenosulfonato de ((1R,2R,3S,5R)-5-acetoxi-3-(metoxi-metoxi)-2-((metoxi-metoxi)-metil)-ciclopentil)-metil-4-metilo (M5b con protección de MOM)

20 Una solución agitada de M5a (150,0 mg, 0,37 mmol) y piridina (0,06 mL, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitó durante 30 min a 10 a 0°C . A continuación, se agregó a la solución AC_2O (0,07 mL, 0,74 mmol) y se calentó y agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 h. Después de finalizar, se agregó agua para extinguir la reacción y se agregó CH_2Cl_2 para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 100 mg (aproximadamente 60%).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,59 (m, 4H), 4,24 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,34 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,3 (C), 144,8 (C), 133,1 (C), 129,8 (2CH), 127,9 (2CH), 96,5 (CH_2), 95,9 (CH_2), 78,1 (CH), 74,0 (CH), 68,1 (CH_2), 66,9 (CH_2), 55,3 (2 CH_3), 47,5 (CH), 43,4 (CH), 38,4 (CH_2), 21,6 (CH_3); LRMS [MH^+] calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}$ m/z 404,15, hallado 404,16.

Preparación de acetato de (1R,3R,4S)-4-(metoxi-metoxi)-metil-2-metileno-ciclopentilo (M5c con protección de MOM)

30 Una solución agitada de M5b (70,0 mg, 0,157 mmol), Lil (105,1 mg, 0,785 mmol) y DBU (239,0 mg, 1,57 mmol) en DMAc (4 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 100°C y se agitó durante aproximadamente 2 h. Después de finalizar, se agregó HCl al 10% para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 50 mg (aproximadamente 90%).

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,50 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,69 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,80 (m, 1H).

Preparación de (1R,3R,4S)-4-(metoxi-metoxi)-3-((metoxi-metoxi)-metil)-2-metileno-ciclopentanol (M5 con protección de MOM)

A una solución agitada de M5c (70,0 mg, 0,157 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución acuosa al 10% de LiOH (1,0 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de finalizar, se retiró el disolvente al vacío y se agregó HCl al 10% para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 40 mg (aproximadamente 94%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,38 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,69 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,58 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,28 (m, 1H+OH), 1,89 (m, 1H); LRMS [MH⁺] calculado para C₁₁H₂₀O₅ m/z 232,13, hallado 232,13.

10 Ejemplo 12 – Reacción 3c

Preparación de bencenosulfonato de ((1R,2R,3S,5R)-3-((benciloxi)-metoxi)-2-(((benciloxi)-metoxi)-metil-5-hidroxi-ciclopentil)-metil-4-metilo (M5a con protección de BOM)

Una solución agitada de cloruro de p-toluenosulfonilo (5,9 g, 2,89 mmol) y piridina (33 mL) se agitó a 50°C durante 30 min. A continuación, la solución se enfrió a 0-10°C. Se agregó a la solución M4 (8,23 g, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) a 0-10°C y se calentó para agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Después de finalizar, se agregó HCl 0,5N (49 mL) para extinguir la reacción a 0-10°C y se agregó CH₂Cl₂ (50 mL x 2) para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con ácido cítrico al 10% (90 mL) y cloruro sódico saturado (50 mL) por separado. A continuación, se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna (EA/n-heptano = 3:7) para dar un aceite incoloro de M5a (7,51 g) y M4 reciclado (1,84 g). Rendimiento: 66%.

Preparación de bencenosulfonato de ((1R,2R,3S,5R)-3-((benciloxi)-metoxi)-2-(((benciloxi)-metoxi)-metil-5-acetoxiciclopentil)-metil-4-metilo (M5b con protección de BOM)

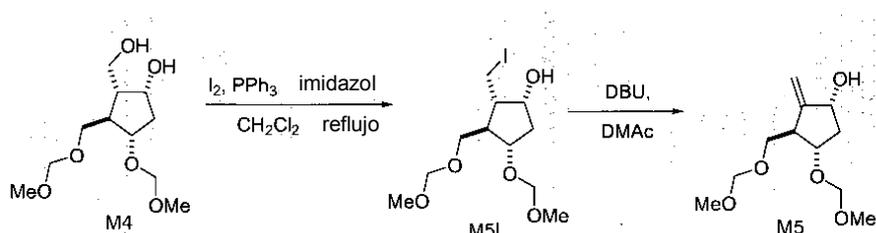
Una solución agitada de M5a (7,36 g, 13,22 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (9,69 g, 79,33 mmol, 6 eq.) en CH₂Cl₂ se agitó durante 30 min a 10 a 0°C. A continuación, se agregó a la solución anhídrido acético (2,5 mL, 26,44 mmol, 2 eq.) y se calentó y agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Después de finalizar, se agregaron agua (25 mL) y ácido cítrico al 10% (30 mL) por separado para extinguir la reacción y se agregó CH₂Cl₂ (50 mL) para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 mL). Seguidamente, se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un aceite crudo (8,10 g).

30 Preparación de (1R,3R,4S)-4-((benciloxi)-metoxi)-3-(((benciloxi)-metoxi)-metil)-2-metilen-ciclopentanol (M5 con protección de BOM)

Una solución agitada de M5b (8,10 g) y yoduro de litio (8,85 g, 66,14 mmol, 5 eq.) en DMAc (80 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 90 a 100°C y se agitó durante aproximadamente 1 h. Después de finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó DBU (20,14 g, 132,29 mmol, 10 eq.) y la mezcla resultante se calentó a 90 a 100°C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Después de finalizar, se agregó HCl al 10% (42 mL) para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico (50 mL x 3) para extracción aproximadamente tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 mL). Seguidamente, se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna (EA/n-heptano = 3/7) para dar un aceite incoloro (3,53 g). Rendimiento: 69%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 10H), 5,40 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,8-4,57 (m, 8H), 4,45 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,47-1,98 (m, 3H).

Módulo 1: etapas alternativas de eliminación de M4 a M5



45 Ejemplo 13 – Reacción 3c

Preparación de (1R,2S,3R,4S)-2-(yodo-metil)-4-(metoxi-metoxi)-3-((metoxi-metoxi)-metil)-ciclopentanol (M5I con protección de MOM)

Una solución agitada de M4 (100,0 mg, 0,4 mmol), I₂ (253,8 mg, 1,0 mmol) y PPh₃ (262,3 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Después de finalizar, se agregó HCl al 10% para extinguir la reacción y se agregó CH₂Cl₂ para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 100 mg (aproximadamente 70%).

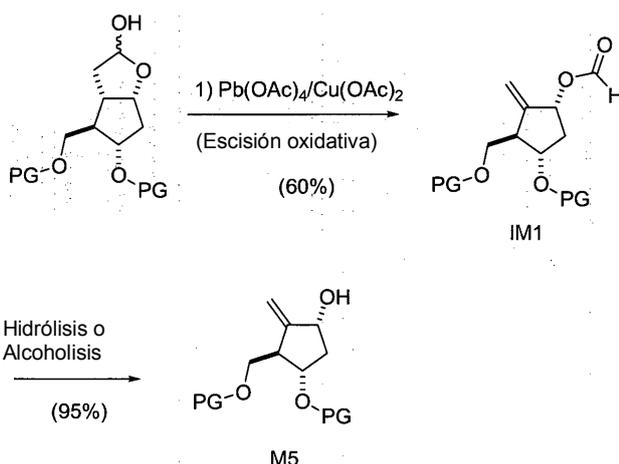
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,64 (m, 4H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 8H), 2,38 (m, OH), 2,11 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

Preparación de (1R,3R,4S)-4-(metoxi-metoxi)-3-((metoxi-metoxi)-metil)-2-metileno-ciclo-pentanol (M5 con protección de MOM)

Una solución agitada de M5I (100,0 mg) y DBU (5 mL) en DMAc (5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 100°C y se agitó durante aproximadamente 2 h. Después de finalizar, se agregó HCl al 10% para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 50 mg (aproximadamente 90%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,50 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,69 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,80 (m, 1H).

Módulo 2: etapas de escisión oxidativa



Ejemplo 14 – Reacción 3d

Preparación de (1R,3R,4S)-4-((benciloxi)-metoxi)-3-((benciloxi)-metoxi)-metil)-2-metileno-ciclo-pentanol (M5 con protección de BOM)

Una solución agitada de M2 (0,5 g, 1,2 mmol), Pb(OAc)₄ (0,85 g, 1,92 mmol, 1,6 eq.) o PhI(OAc)₂ (0,62 g, 1,92 mmol, 1,6 eq.) y Cu(OAc)₂ (0,04 g, 0,216 mmol, 0,18 eq.) en benceno o un disolvente orgánico apropiado (50 mL), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 100°C y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h y la solución resultante se calentó a reflujo. Después de 4 h para la finalización, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Después de retirar el disolvente al vacío, se formó el intermedio de formiato como un aceite de color verde.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,37 (m, 10H), 5,69 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,86-4,60 (m, 8H), 4,22 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

El aceite crudo se agregó a una solución que contiene NaOH al 10% (3 mL) y metanol (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Después de finalizar, se agregó HCl al 10% para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. Después de la purificación por cromatografía de columna, se obtuvo el producto deseado, M5, como un aceite incoloro (125 mg). Rendimiento: 30 ~ 60% en dos etapas.

Ejemplo 15 – Reacción 3d

Preparación de IM1 con protección de etilideno

En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno M2 (0,931 kg, 1,0 eq.), Cu(OAc)₂ (0,149 kg, 0,18 eq.), piridina (0,121 kg, 0,3 eq.) y 1,2-dicloroetano (13,74 kg). La mezcla resultante se calentó a 50 a 80°C y, a continuación, se agregó a la mezcla Pb(OAc)₄ (3,286 kg, 1,6 eq.). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a 50 a 80°C.

5 El procedimiento de trabajo siguiente podría ser:

(A) La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se filtra a través de una almohadilla de Celite® y se lava con diclorometano (3,70 kg). Se recoge el filtrado y se agrega agua (4,66 kg) a la mezcla de reacción a 20 a 35°C y se prepara la separación de fases. Tras la separación de fases, se recoge la fase orgánica y se continúa extrayendo la fase acuosa con diclorometano (3,70 kg). Tras la separación de fases, se recoge la fase orgánica y se combina la fase de diclorometano con la capa orgánica anterior y, entonces, llevando a cabo una destilación hasta 2 v/p (basado en M2), se obtiene la solución cruda de IM1 como un aceite de color pardo o verde. Este aceite crudo se purifica por cromatografía de columna para dar un sólido blanco (350 g). Rendimiento: 40 a 60%.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,36 (m, 3H).

15 (B) La mezcla se agrega a n-heptano y se calienta entonces a 50-70°C y se filtra a continuación a través de una almohadilla de gel de sílice. Se recoge el filtrado y, seguidamente, se destila la solución hasta una suspensión. El sólido se filtra y se seca al vacío para dar IM1 como un sólido blanco. Rendimiento: 60-65%.

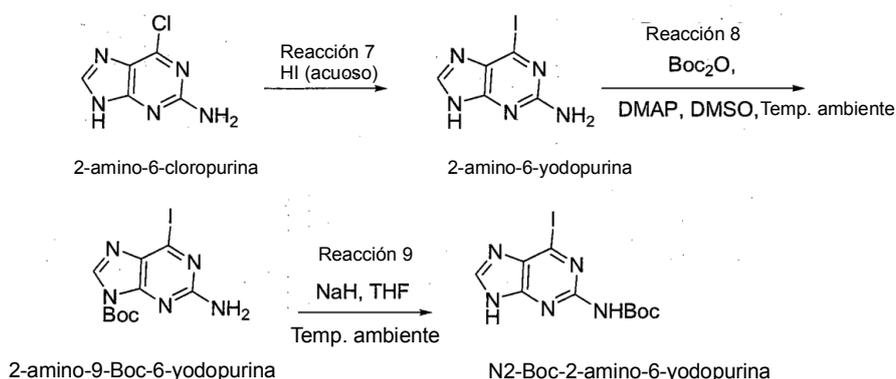
Ejemplo 16 – Reacción 3d

20 Preparación de M5 con protección de etilideno

En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno IM1 (0,33 kg, 1,66 eq.) y metanol (2,6 L). A continuación, se agregó trietilamina (0,087-0,097 kg, 0,83-1,00 mol, 0,5 eq.-0,6 eq.) a la solución a 20 a 35°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Después de finalizar, se redujo el volumen de la solución resultante y se sustituyó por cambio de disolvente con MTBE (0,66 L). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Subsiguientemente, se recogió el filtrado y se lavó con MTBE (1,32 L). Se redujo el volumen de la solución resultante por destilación hasta 1 L y, entonces, se agregó a la mezcla n-heptano (9,3 L) a menos de 50°C. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 50°C y se sembró hasta observar el punto de enturbiamiento. La mezcla se enfrió a -10 a 0°C. El sólido se filtró y lavó con n-heptano. La torta húmeda se secó a no más de 30°C al vacío para dar M5 (PG = etilideno, aproximadamente 325 g). Rendimiento: 85-95%.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,12 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,53 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,30 (m, 3H).

Síntesis de N2-Boc-2-amino-6-yodopurina



35 Ejemplo 17 – Reacción 7

Preparación de 2-amino-6-yodopurina

En un recipiente adecuado, se depositó ácido yodhídrico al 57% (10,90 kg) bajo nitrógeno y la solución se enfrió a 0 a 10°C. A continuación, se agregó 2-amino-6-cloropurina (0,8 kg) a la solución a aproximadamente 15°C. A 2 h para finalizar, se agregó lentamente agua (8 kg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 0,5 h. Se filtró el precipitado amarillo y se lavó con agua. La torta húmeda se transfirió a un recipiente adecuado y se agregaron lentamente agua (2,0 kg) y solución acuosa al 20% de NaOH (0,4 kg) para disolver los sólidos a temperatura ambiente. Se agregó entonces a la solución THF (2,14 kg) y se agregó lentamente

HOAc al 10% (4,8 kg) a la solución aproximadamente a 35°C hasta que se observó una mezcla en suspensión. La suspensión resultante se agitó, se filtró y se lavó con acetona (3,8). La torta húmeda se secó al vacío a 70°C para dar SPT1255C1 (1,14 kg). Rendimiento: 90-98%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 6,65 (s, 2H, NH₂), 8,04 (s, 1H, H₈),

5 Ejemplo 18 – Reacción 8

Preparación de 2-amino-9-Boc-6-yodopurina

En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno 2-amino-6-yodopurina (9,528 kg, 1 eq.), 4-dimetilaminopiridina (0,22 kg) y DMSO (106,05 kg) y, a continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente. Entonces, se agregó lentamente dicarbonato de di-terc.-butilo (8,75 kg, 1,1 eq.) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h para la finalización, se agregó agua (47,7 kg) a la mezcla de reacción para extinguir la reacción y se agregó DCM (163,9 kg) para separar las fases. Se recogió la capa orgánica y se secó para dar solución de 2-amino-9-Boc-6-yodopurina para usar en la etapa siguiente.

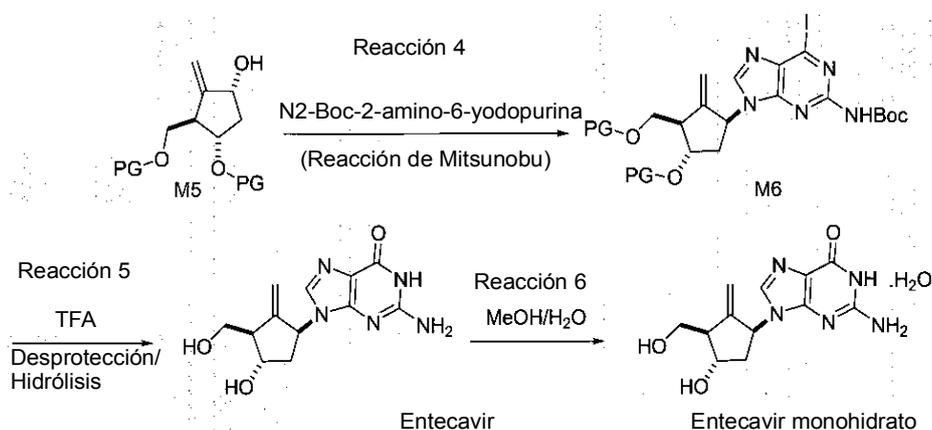
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,38 (s, 1H), 7,18 (s, 2H, NH₂), 1,60 (s, 9H).

Ejemplo 19 – Reacción 9

15 Preparación de N2-Boc-2-amino-6-yodopurina

En un recipiente adecuado se depositó, bajo nitrógeno, solución de 2-amino-9-Boc-6-yodopurina y la solución se enfrió a 0 a 10°C. Se agregó entonces a la solución hidruro sódico al 60% (4,7 kg, aproximadamente 3,0 eq.) en porciones a 0 a 15°C. Después de 2 h para la finalización, se agregó lentamente salmuera al 20% (28,6 kg) a la solución. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaOH al 10% (19,1 kg) y salmuera al 20% (19,1 kg). A continuación, se recogió la fase orgánica y se agregó HOAc al 10% (21 kg) a la solución. Después de la separación de fases, la capa orgánica se recogió y se filtró con una almohadilla de gel de sílice, se recogió el filtrado y se destiló aproximadamente a 60°C hasta observar una solución de suspensión de color amarillo (con un volumen de aproximadamente 8 v/p). Subsiguientemente, se agregó n-heptano (39,1 kg) a la mezcla y se enfrió a -5 a 10°C durante aproximadamente 1 h. La solución de suspensión se filtró y se lavó con n-heptano (13,15 kg). La torta húmeda se secó al vacío a 70°C para dar N2-Boc-2-amino-6-yodopurina (9,662 kg, 75-85% durante dos etapas).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1,46 (s, 9H, 3CH₃), 8,42 (s, 1H, H₈), 10,15 (s, 1H, NH)



Ejemplo 20 – Reacción 4

30 Preparación de carbamato de terc.-butil-6-yodo-9-((1S,3R,4S)-4-(metoxi-metoxi)-3-((metoxi-metoxi)-metil-2-metilenclopentil)-9H-purin-2-ilo (M6 con protección de MOM)

Una solución agitada de M5 (100,0 mg, 0,43 mmol), PPh₃ (225,6 mg, 0,86 mmol) y N2-Boc-2-amino-6-yodopurina (310,6 mg, 0,86 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 30 min a 0°C. A continuación, se agregó lentamente DEAD (150,0 mg, 0,86 mmol) a la solución aproximadamente a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. Después de finalizar, la solución se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 123 mg (aproximadamente 60%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (s, NH), 5,64 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,55 (s, 9H); LRMS [MH⁺] calculado para C₂₁H₃₀IN₅O₆ m/z 575,12, hallado 575,12.

Ejemplo 21

Preparación de entecavir

5 Una solución agitada de M6 (PG = MOM, 100,0 mg, 0,173 mL) y NaOH al 10% (exceso) en dioxano/THF (1:9,5 mL) se agitó durante aproximadamente 12 h a 50-60°C. Después de finalizar, se agregó NH₄Cl saturado para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna para dar un sólido incoloro. Rendimiento: 50 mg (aproximadamente 80%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,65 (m, 5H), 4,2= (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,35 (m, 2H).

10 A continuación, el sólido se agregó a una solución acuosa de HCl al 10% en DMSO/THF (1:9,5 mL), y se agitó durante 2 h a 50-60°C. Después de finalizar, la solución se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna para dar un sólido blanco. Rendimiento: aproximadamente 85% para entecavir en forma de sal.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 5,44 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,15 (m, 2H).

A continuación, la forma salina se neutralizó con una base (K₂CO₃) para dar la correspondiente forma libre de entecavir como un sólido blanco. Rendimiento: aproximadamente 95%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

20 Ejemplo 22 – Reacción 5

Preparación de entecavir

25 Una solución agitada de M6 (PG = MOM, 30,0 mg) y TFA al 80% (5 mL) se agitó durante 2 h a 50-60°C. Después de finalizar, la solución se neutralizó con solución acuosa de NH₄OH y, a continuación, se concentró hasta sequedad para dar un sólido crudo. El sólido recristalizó en agua y metanol para dar un sólido blanco. Rendimiento: aproximadamente 85%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 23 – Reacción 4

30 Preparación de carbamato de terc.-butil-9-((1S,3R,4S)-4-((benciloxi)-metoxi)-metil)-2-metileno-ciclopentil)-6-yodo-9H-purin-2-ilo (M6 con protección de BOM)

35 Una solución agitada de M5 (0,768 g, 2,0 mmol, 1 eq.), PPh₃ (1,05 g, 4,0 mmol, 2 eq.) y N2-Boc-6-yodopurina (1,45 g, 4,0 mmol, 2 eq.) en THF (5 mL) se agitó durante 30 min a 0°C. A continuación, se agregó lentamente a la solución DEAD (0,7 g, 4,0 mmol, 2 eq.) aproximadamente a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante a 2 horas. Después de finalizar, la solución se concentró hasta sequedad para dar un aceite crudo. El aceite se purificó por cromatografía de columna (EA/n-heptano = 3/7) para dar un aceite incoloro (1,1 g). Rendimiento: 70%.

Ejemplo 24 – Reacción 5

Preparación de entecavir

40 Método A: Una solución agitada de M6 (PG = BOM, 200,0 mg, 0,173 mL) y NaOH al 10% (exceso) en dioxano/THF (1:9;5 mL) se agitó durante aproximadamente 12 h a 50-70°C. Después de finalizar, se agregó NH₄Cl saturado para extinguir la reacción y se agregó acetato etílico para extracción aproximadamente dos veces. La capa orgánica se combinó y concentró hasta sequedad para dar un sólido crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna para dar un sólido incoloro. Rendimiento: 50 mg (aproximadamente 40%).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (m, 10H), 6,47 (S, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,73 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 4,30 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,27 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157,3 (C), 154,1 (C), 151,9 (C), 150,3 (C), 138,5 (2C), 136,2 (CH), 128,7 (2CH), 128,2 (2CH), 128,1 (2CH), 127,9 (2CH), 116,8 (C), 110,3 (CH₂), 94,8 (CH₂), 93,0 (CH₂), 76,7 (CH), 69,4 (2CH₂), 69,2 (CH₂), 55,6 (CH), 49,4 (CH), 36,6 (CH₂).

50 El sólido y HCl al 10% en DMSO/THF (1:9,5 mL) se agitaron durante 2 h a 50-60°C. Después de finalizar, la solución se extinguió con NaHCO₃ saturado hasta alcanzar un pH de 6-8. Entonces, la solución se concentró hasta sequedad para dar un sólido crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna para dar un sólido blanco. Rendimiento: aproximadamente 81% para entecavir.

ES 2 614 808 T3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,9 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 5,35 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 157,33 (C), 153,79 (C), 151,93 (C), 151,65 (C), 136,55 (CH), 116,64 (C), 119,82 (CH₂), 70,85 (CH), 63,34 (CH₂), 55,63 (CH), 54,39 (CH), 40,4 (CH₂).

- 5 Método B: Una solución agitada de M6 (PG = BOM, 200,0 mg, 0,173 mL) y TFA al 80% (5 mL) se agitó durante 2 h a 50-80°. Después de finalizar, la solución se neutralizó con solución acuosa de NH₄OH y, a continuación, se concentró hasta sequedad para dar un sólido crudo. El sólido recristalizó en agua y metanol para dar un sólido blanco. Rendimiento: aproximadamente 85%.

Ejemplo 25 – Reacción 4

- 10 Preparación de M6 con etilideno

En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno M5 (80 g, 0,47 mol, 1,0 eq.), N₂-Boc-2-amino-6-yodopurina (220,7 g, 0,60 mol, 1,3 eq.), PPh₃ (185 g, 1,5 eq.) y diclorometano (1040 mL) y, entonces, la solución se enfrió a -5 a 15°C. Se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (123,6 g, 1,3 eq.) en diclorometano (160 mL) a menos de 15°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas.

- 15 Se agregó a la mezcla de reacción solución acuosa de NaOH al 2% (800 mL) para extinguir la reacción. Después de la separación de fases, la fase orgánica se recogió y se lavó con agua (800 mL). Después de la separación de fases, la fase orgánica se recogió y se le agregaron porciones de MeOH (1600 mL) para llevar a cabo la destilación hasta alcanzar el punto de enturbiamiento. A continuación, la solución en suspensión se enfrió a 20 a 35°C, manteniéndola durante aproximadamente 1 h. La mezcla se filtró y lavó con MeOH (240 mL). La torta húmeda se secó al vacío a 60°C para dar M6 (170 g, 70%) y la pureza fue mayor que 99%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H, H-8), 7,52 (s, 1H, NH), 5,50 (d, 1H, CH), 5,03 (q, 1H, CH), 4,89 (s, 1H, CH₂), 4,61 (m, 2H, CH₂, CH₂), 4,47 (m, 1H, CH), 3,96 (t, 1H, CH₂), 2,47 (m, 2H, CH₂), 2,36 (m, 1H, CH), 1,55 (s, 9H), 1,44 (d, 3H, CH₃).

Ejemplo 26 – Reacción 5

- 25 Preparación de entecavir

En un recipiente adecuado, se depositó solución acuosa de ácido trifluoroacético al 80% (553 mL) y la solución se calentó a 70 a 85°C. La solución en suspensión de M6 (55,3 g) en THF (138 mL) se agregó a la solución citada anteriormente a 70 a 85°C durante aproximadamente 1,5 h. Después de finalizar, se agregó agua (400 mL) a la solución y se redujo el disolvente por destilación hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 550 mL.

- 30 Subsiguientemente, se agregó diclorometano (166 mL) y se procedió a la separación de fases. Se recogió la capa acuosa y se agregó diclorometano (166 mL) para volver a lavar y preparar para la separación de fases. Se recogió la capa acuosa y se agregó solución acuosa de NH₄OH aproximadamente al 30% (55,3 mL) para ajustar el pH. A continuación, se agregó metanol (55 mL, 1 v/p) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó para volver a disolverla y, entonces, se enfrió a 10 a 30°C. Se filtró la suspensión y se lavó con agua (55 mL) para dar una torta húmeda de aproximadamente 32,1 g. Rendimiento: 80-90%.

Ejemplo 27 – Reacción 6

Preparación de entecavir monohidrato

Una solución agitada de M6 (32,1 g), agua (240 mL) y metanol (144 mL) se agitó a 70 a 80°C. Después de la disolución, se agregó carbón activado (0,48 g) para la decoloración. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con agua (144 mL). Se enfrió y sembró tras mantenerla en el punto de enturbiamiento durante aproximadamente 2 h. La suspensión se agitó a 10 a 30°C durante aproximadamente 1 h. A continuación, la mezcla se filtró y se lavó con metanol (48 mL). Los sólidos se secaron a no más de 50°C para dar entecavir monohidrato (22,5 g). Rendimiento: 85-95%. EE: >99,5%, contenido de agua: 5 a 7%; el total de impurezas individuales es menor que 0,10%; la pureza es mayor que 99,5%.

- 45 Ejemplo 28 – Reacción 1: Preparación de M1 con protección de p-metoxi-fenil-difenilmetilo (MMTr) y TBS

En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno un diol de Corey (+) (5 g, 1,0 eq.), cloruro de p-metoxi-fenil-difenilmetilo (MMTrCl) (9 g, 1,0 eq.), Et₃N (10 mL, 2,5 eq.), DMAP (0,18 g, 0,05 eq.) y DCM (150 mL), y la mezcla se agitó a menos de 35°C durante aproximadamente 1 h. A continuación, se agregaron bajo nitrógeno a la mezcla de reacción TBSCl (10,11 g, 1,2 eq.) y DMF (50 mL) y se agitó durante 24 h.

- 50 Después de finalizar, se agregaron a la mezcla de reacción salmuera aproximadamente al 20% (200 mL) y DCM (200 mL) a menos de 35°C y se preparó para la separación de fases. Después de la separación de fases, se recogió la fase orgánica. Entonces, se redujo el disolvente por destilación y se llevó a cabo un intercambio de disolvente con tolueno hasta enturbiamiento. Subsiguientemente, se agregó n-heptano aproximadamente a 40°C. La suspensión resultante se enfrió a -5 a 10°C y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno frío (-5 a 10°C). La torta húmeda se secó al vacío a 60°C para dar M1 cristalino (14,2 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4-6,8 (m, 14H), 4,91 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Ejemplo 29 – Reacción de M2 con protección de p-metoxi-fenil-difenilmetilo (MMTr) y TBS

5 En un recipiente adecuado, se depositaron bajo nitrógeno M1 (7,2 g, 1,0 eq.) y tolueno (120 mL), y la solución se enfrió a menos de -45°C. A continuación, se agregó a la solución a menos de -45°C durante aproximadamente 0,5 h una solución de DIBAL (19,3 mL, 1,0 M en tolueno, aproximadamente 1,5-1,6 eq.). Después de finalizar, la reacción se extinguió por adición de metanol y, entonces, se agitó a menos de -45°C durante aproximadamente 0,5 h. Subsiguientemente, se agregó agua gota a gota a menos de 35°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH y tolueno. Se recogió el filtrado y el disolvente se redujo por destilación hasta un volumen adecuado. Subsiguientemente, la mezcla se sembró con M2 hasta observar el punto de enturbiamiento. La mezcla se enfrió a -5 a 10°C y el sólido se filtró y lavó con n-heptano frío. La torta húmeda se secó al vacío a menos de 60°C para dar M2 (aproximadamente 7,3 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4-6,8 (m, 28H), 5,68 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,18-3,0 (m, 4H), 2,76-2,0 (m, 13H), 0,89 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,07 (s, 6H), -0,03 (s, 6H).

15 Ejemplo 30 – Reacción 3d. Preparación de IM1 con protección de p-metoxi-fenil-difenilmetilo (MMTr) y TBS

En un recipiente adecuado, se agregaron bajo nitrógeno M2 (7,3 g, 1,0 eq.), Cu(OAc)₂ (0,42 g, 0,18 eq.), piridina (1,23 g, 0,3 eq.) y 1,2-dicloroetano (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 50 a 80°C y, a continuación, se agregó a la mezcla Pb(OAc)₄ (9,27 g, 1,6 eq.). Después de finalizar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 h a 50 a 80°C. El procedimiento de procesamiento es el mismo que el anterior. Se obtiene IM1 (~ 2,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,3-6,8 (m, 14H), 5,27 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 3H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,016-0,009 (m, 6H).

25 Las realizaciones preferidas que se han ofrecido anteriormente se pueden modificar de distintas formas. Por ejemplo, en la Reacción 1 (protección) del Esquema SPT 1 que se ha mostrado, los dos grupos protectores de diol se pueden seleccionar independientemente del grupo, tal como se define en la reivindicación 1.

En la Reacción 2 (reducción) del Esquema SPT 1 presentado anteriormente, los agentes reductores se pueden seleccionar de reactivos de hidruro con capacidad para reducir la lactona.

30 En la Reacción 3, Módulo 1 del Esquema SPT 1 que se ha presentado anteriormente (hidrólisis o alcoholisis), la hidrólisis del intermedio éster de formiato se podría sustituir con otras reacciones de desprotección eficaces, incluida la reducción de hidruro o la escisión nucleofílica, usando compuestos de nitrógeno, amoníaco, reactivos organometálicos y sulfuros. Los reactivos preferidos son Et₃N/MeOH y NaHCO₃/MeOH.

35 En la Reacción 3, Módulo 2 del Esquema SPT 1 que se ha mostrado anteriormente (escisión oxidativa), la escisión oxidativa se puede llevar a cabo utilizando Pb(OAc)₄/Cu(OAc)₂, PhI(OAc)₂/Cu(OAc)₂, I₂/AIBN, Pbl(OAc)₂/I₂/AIBN, Mn(OAc)₃, CAN, Fe(OAc)₃, PhI(OAc)₂, Dess-Martin, IBX, etc. Mientras tanto, Cu(OAc)₂ se puede sustituir con CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuSO₄. Piridina se puede sustituir con otras bases tales como trietilamina, 2-metilpiridina, DBU, diisopropil-etilamina, Na₂CO₃ y NaHCO₃. Además del 1,2-dicloroetano usado anteriormente, se pueden utilizar en esta reacción otros disolventes orgánicos tales como benceno, tolueno, anisol, clorobenceno, xileno, ACN, THF, DME, DCM, piridina, ácido acético y ciclohexano.

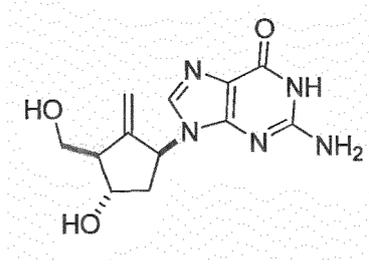
40 En la Reacción 4 del Esquema SPT 1 que se ha mostrado anteriormente (reacción de Mitsunobu), se puede sustituir DIAD con otros reactivos tales como DEAD. PPh₃ se puede sustituir con otras fosfinas tri-sustituidas tales como difenil-2-piridilfosfina, 4-(dimetilamino)-fenil-difenilfosfina, trialquilfosfina (trietilfosfina, tributilfosfina), triarilfosfina (trimetoxifenilfosfina y trinitrofenilfosfina). El disolvente preferido es diclorometano, pero se pueden utilizar otros disolventes orgánicos. El disolvente de purificación preferido es un alcohol.

45 En la Reacción 5 del Esquema SPT 1 anterior (hidrólisis/desprotección), el ácido trifluoroacético (TFA) se puede sustituir con otros ácidos orgánicos o inorgánicos. El disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en THF, 2-metil-THF, acetona, ACN, alcoholes C₁-C₈, DMSO, DMAc, DMF, agua, DCM, EA, n-heptano, MTBE, MIBK y sus combinaciones. El ácido preferido es una solución acuosa de TFA al 80%.

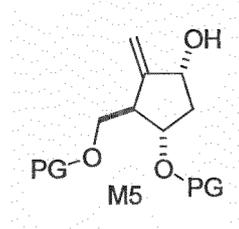
50 En la Reacción 6 del anterior Esquema SPT 1 (purificación), se puede usar un disolvente seleccionado del grupo que consiste en EA, n-heptano, acetona, tolueno, DCM, agua desmineralizada, MTBE, DIPE, alcoholes C₁-C₈, DMSO, DMAc, DM y sus combinaciones para cristalizar entecavir monohidrato.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar entecavir de la fórmula siguiente:



que comprende convertir un compuesto de fórmula (M5)

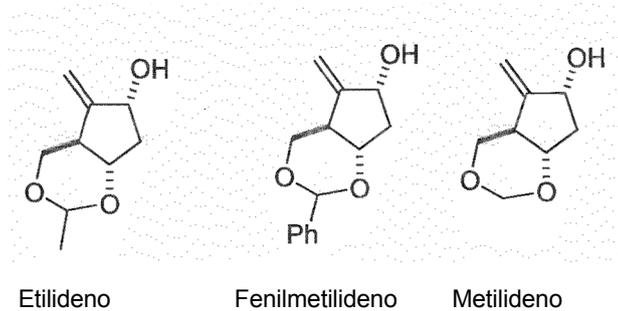


5

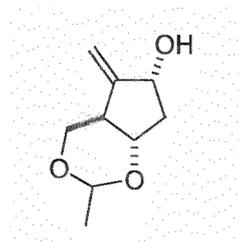
en entecavir,

en donde los dos PG en la fórmula (M5) se toman en consideración junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos y los átomos de carbono situados entre los dos átomos de oxígeno, para formar un anillo de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido.

10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula M5 es un compuesto con una de las fórmulas siguientes:



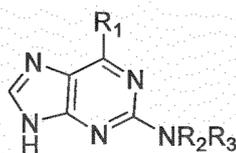
preferiblemente



15

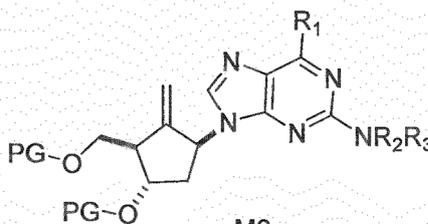
etilideno.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de conversión comprende:
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (M5) con un compuesto de fórmula (A):



(A)

para dar un compuesto de fórmula (M6)



M6

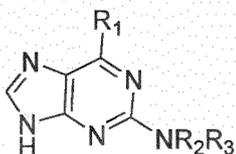
5 en donde R_1 es halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, tioalquilo, tio o hidroxilo; R_2 y R_3 se definen, independientemente, como H o un grupo amino-protector; y

desproteger el compuesto de fórmula (M6) para obtener entecavir,

10 en donde la reacción del compuesto de fórmula (M5) y el compuesto de fórmula (A) para preparar el compuesto de fórmula (M6) es, preferiblemente, una reacción de Mitsunobu llevada a cabo en presencia de un reactivo seleccionado del grupo que consiste en azodicarboxilato dietílico (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y sus combinaciones, una fosfina tri-sustituida y un disolvente orgánico.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (M6) se aísla por cristalización de una mezcla formada a partir de la reacción del compuesto de fórmula (M5) y el compuesto de fórmula (A).

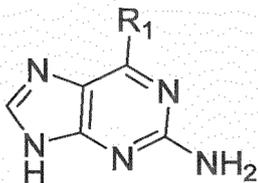
5. El procedimiento según la reivindicación 3, que comprende preparar el compuesto de fórmula (A)



A

15 en donde R_1 es halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, tioalquilo, tio o hidroxilo; preferiblemente, halógeno; cada uno de R_2 y R_3 se define, independientemente, como un grupo amino-protector, por un método que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de purina 6-sustituida de fórmula

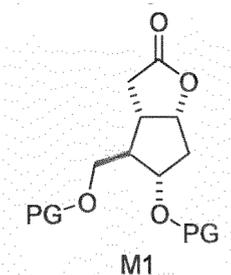


20 purina 6-sustituida

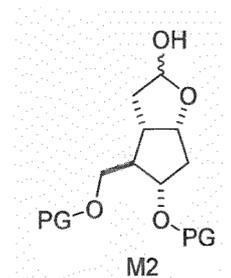
en donde R_1 es como se ha definido anteriormente en relación con el compuesto de fórmula (A), con un reactivo amino-protector en un disolvente orgánico, a una temperatura de entre -60°C hasta aproximadamente reflujo, para dar el compuesto de fórmula (A).

25 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (M5) se prepara por un método que comprende:

(a) reducir un compuesto de fórmula (M1):



para dar un compuesto de fórmula (M2):

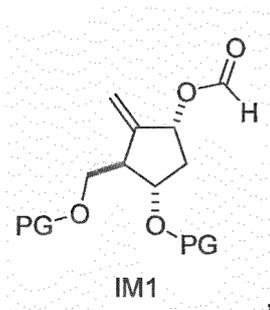


5 en donde cada uno de los PG en las fórmulas (M1) y (M2) es como se ha definido ya en la reivindicación 1 en relación con la fórmula (M5); y

(b) convertir el compuesto de fórmula (M2) para dar el compuesto de fórmula (M5) y, opcionalmente, aislar por cristalización el compuesto de fórmula (M5) de una mezcla resultante de la etapa (b) de conversión.

10 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa de convertir el compuesto de fórmula (M2) para dar el compuesto de fórmula (M5) comprende:

oxidar el compuesto de fórmula (M2) para obtener un compuesto de fórmula (IM1)

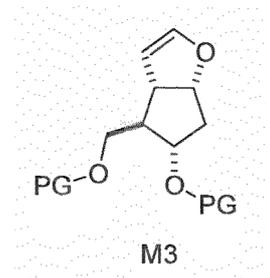


en donde cada uno de los PG en la fórmula (IM1) es como se ha definido ya en la reivindicación 1 en relación con la fórmula (M5); y

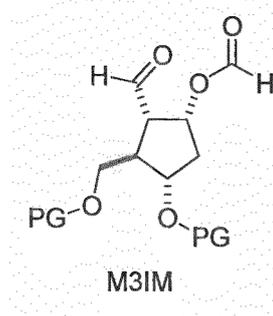
15 convertir el compuesto de fórmula (IM1) en el compuesto de fórmula (M5).

8. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa de conversión del compuesto de fórmula (M2) para dar el compuesto de fórmula (M5) comprende:

deshidratar el compuesto de fórmula (M2) para dar un compuesto de fórmula (M3);

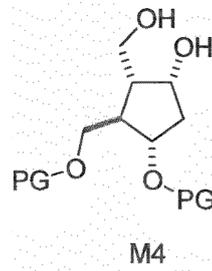


oxidar el compuesto de fórmula (M3) para obtener un compuesto de fórmula (M3IM)



y

reducir el compuesto de fórmula (M3IM) obtenido en la etapa de oxidación para dar un compuesto de fórmula (M4)



5

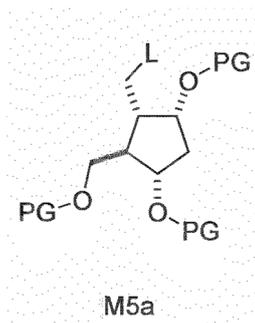
y

deshidratar el compuesto de fórmula (M4) hasta el compuesto de fórmula (M5);

en donde cada uno de los PG de las fórmulas (M3) y (M4) es, independientemente, como se ha definido ya en la reivindicación 1 en relación con el compuesto de fórmula (M5).

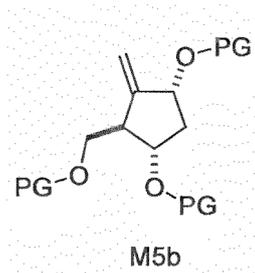
10 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa de deshidratar el compuesto de fórmula (M4) al compuesto de fórmula (M5) comprende:

convertir el compuesto de fórmula (M4) para dar un compuesto protegido de fórmula (M5a):



en donde L es un grupo saliente;

15 retirar el grupo saliente del compuesto protegido de fórmula (M5a) para dar un compuesto de fórmula (M5b):

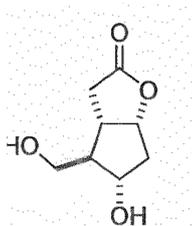


y

desproteger el compuesto de fórmula (M5b) para obtener el compuesto de fórmula (M5);

en donde cada uno de los PG de las fórmulas (M5a) y (M5b) es, independientemente, como se ha definido ya en la reivindicación 1 en relación con el compuesto de fórmula (M5).

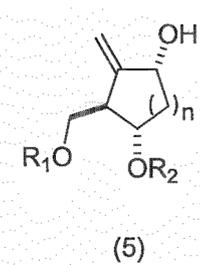
- 5 10. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (M1) se prepara por conversión de un diol de Corey (+) de fórmula



diol de Corey (+)

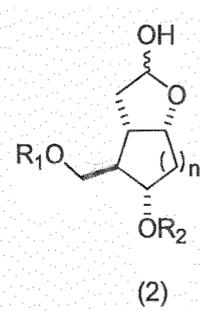
- 10 en el compuesto de fórmula (M1) y, opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula (M1) de una mezcla resultante de la reacción de convertir el diol de Corey (+) en el compuesto de fórmula (M1) por cristalización.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



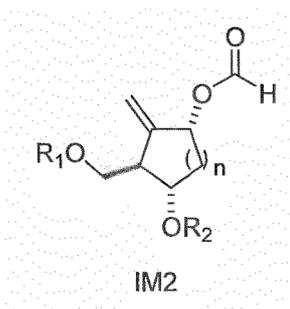
que comprende

oxidar un compuesto de fórmula (2):



15

para dar un intermedio de fórmula (IM2):



y

convertir el intermedio de fórmula (IM2) en el compuesto de fórmula (5), en donde esta etapa comprende, preferiblemente, hidrolizar el intermedio de fórmula (IM2),

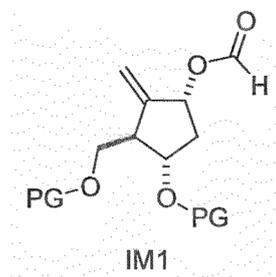
5 en donde R₁ y R₂ se toman en consideración junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos y los átomos de carbono situados entre los dos átomos de oxígeno, para formar un anillo de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido; n es 1 a 3,

en donde la etapa de oxidación y la etapa de conversión del intermedio de fórmula (IM2) en el compuesto de fórmula (5) se llevan a cabo, preferiblemente, en un único recipiente.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (5) se convierte posteriormente en un medicamento antiviral, en donde el medicamento antiviral es, preferiblemente, entecavir.

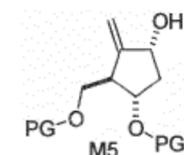
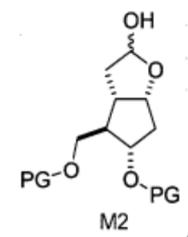
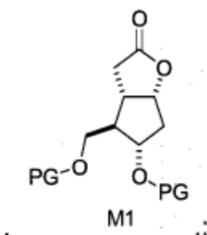
10 13. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la etapa de oxidación se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante seleccionado del grupo que consiste en Pb(OAc)₄/CuCl₂, PhI(OAc)₂ (diacetato de yodobenceno)/CuCl₂, Pb(OAc)₄/CuBr₂, PhI(OAc)₂/CuBr₂, Pb(OAc)₄/CuI₂, PhI(OAc)₂/CuI₂, Pb(OAc)₄/CuSO₄, PhI(OAc)₂/CuSO₄, I₂/AIBN, Pbl(OAc)₂/I₂/AIBN, Mn(OAc)₃, nitrato de amonio y cerio (CAN), Fe(OAc)₃, PhI(OAc)₂, peryodinano de Dess-Martin (DMP), ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) y sus combinaciones.

15 14. Un compuesto de fórmula (IM1):



en donde los PG se toman en consideración junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos y los átomos de carbono situados entre los dos átomos de oxígeno, para formar un anillo de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido.

20 15. Un compuesto con una de las fórmulas siguientes:



en donde los dos PG en cada una de las fórmulas (M1), (M2) y (M5) se toman en consideración junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos y los átomos de carbono situados entre los dos átomos de oxígeno, para formar un anillo de seis o siete miembros, opcionalmente sustituido.