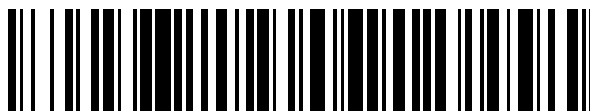


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 851**

51 Int. Cl.:

C07D 263/26 (2006.01)

C07D 307/33 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2014 PCT/EP2014/050439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2014 E 14700590 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2943475**

54 Título: **Proceso para la preparación de un derivado de fluorolactona**

30 Prioridad:

14.01.2013 WO PCT/CN2013/070413

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

21.02.2018

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, RONGMIN;
LI, YUANQIANG;
ZHAO, JIANQIANG;
ZHENG, JIANBING y
ZHU, GUOLIANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

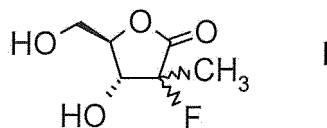
ES 2 655 851 T3

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

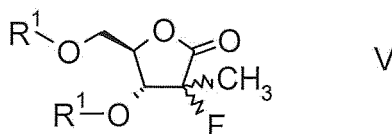
DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de un derivado de fluorolactona

5 La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de un derivado de fluorolactona de fórmula



10 y de su derivado acilado de fórmula

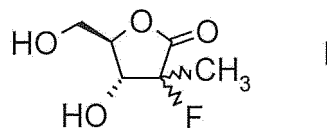


15 en la que R¹ representa un grupo protector hidroxilo.

Las fluorolactonas aciladas de fórmula V, particularmente el derivado de benzoílo con R¹ =benzoílo, son precursores importantes para la síntesis de compuestos de profármaco que tienen el potencial de ser inhibidores potentes de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) (publicación internacional PCT WO 2007/065829). El documento US2008/0177079 divulga procesos alternativos (véase el Esquema 2 en la página 4) para la preparación del compuesto de fórmula (I). El objetivo de la presente invención fue hallar una síntesis selectiva y escalable para la preparación de la fluorolactona de fórmula I y sus derivados acilados de fórmula V.

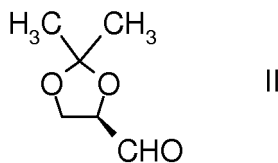
El objetivo pudo lograrse con la síntesis de la presente invención, tal como se describe a continuación.

25 El proceso de la presente invención comprende la preparación de un derivado de fluorolactona de fórmula

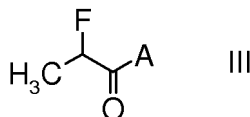


que comprende las etapas de

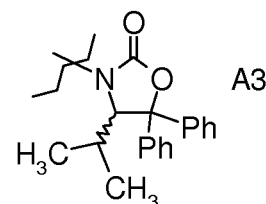
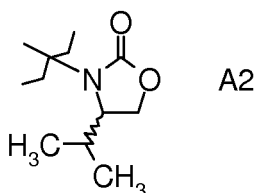
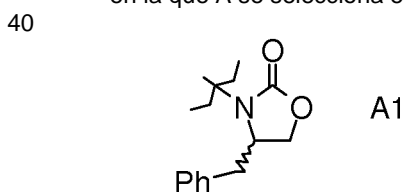
30 a) hacer reaccionar el aldehído de fórmula



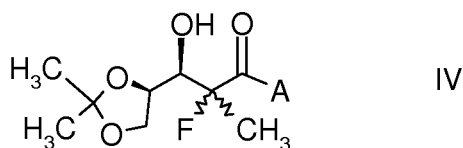
35 con un derivado de fluoropropionato de fórmula



en la que A se selecciona entre los restos quirales



y Ph representa fenilo para formar un aducto de aldol de fórmula



5 en la que A es como anteriormente; y

b) someter a hidrólisis el aducto de aldol de fórmula IV para dar el derivado de fluorolactona de fórmula I.

10 El término "grupo protector hidroxilo" usado para el sustituyente R¹ se refiere a cualquier sustituyente usado convencionalmente para impedir la reactividad del grupo hidroxilo. Los grupos protectores adecuados se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 1, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 10-142, y pueden seleccionarse, por ejemplo, entre bencilo, acetilo, trimetil sililo, terc-butilo, terc-butil dimetil sililo o dihidropiraniolo, pero, particularmente, bencilo.

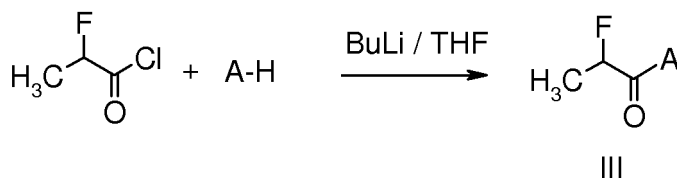
15 La línea de onda "~~~~" indica un enlace quiral, "▲" "○" ".....".

Etapa a)

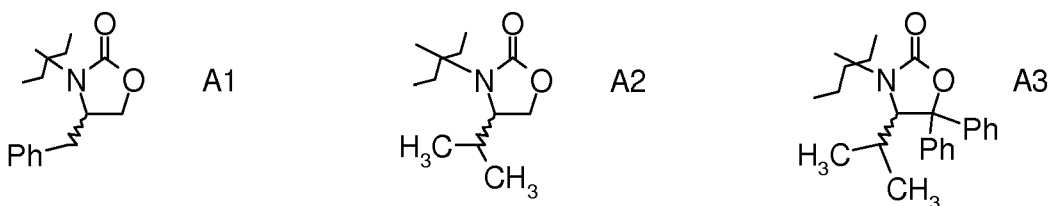
20 La Etapa a) requiere la reacción del aldehído de fórmula II con un derivado de fluoropropionato de fórmula III para formar un aducto de aldol de fórmula IV.

El acetónido de D-gliceraldehído es el aldehído de fórmula II y está disponible en el mercado.

25 Los derivados de fluoropropionato de fórmula III pueden prepararse mediante la conversión de cloruro de 2-fluoropropiónico con, por ejemplo, litio de butilo en tetrahidrofurano a temperaturas entre -50 °C y -10 °C siguiendo el esquema a continuación

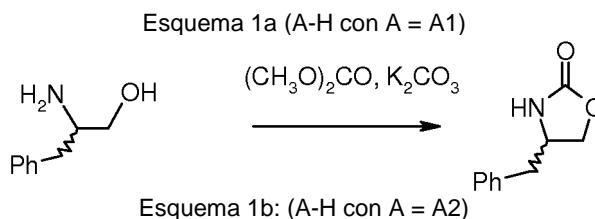


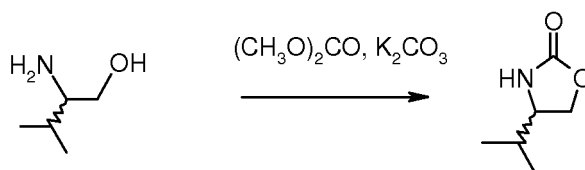
30 Las aminas quirales A-H, en las que A se selecciona entre los restos quirales



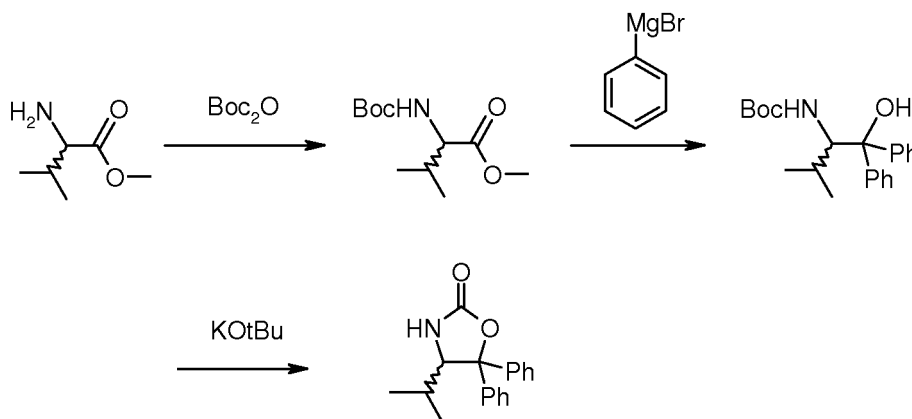
están disponibles en el mercado o pueden prepararse según los siguientes esquemas:

35





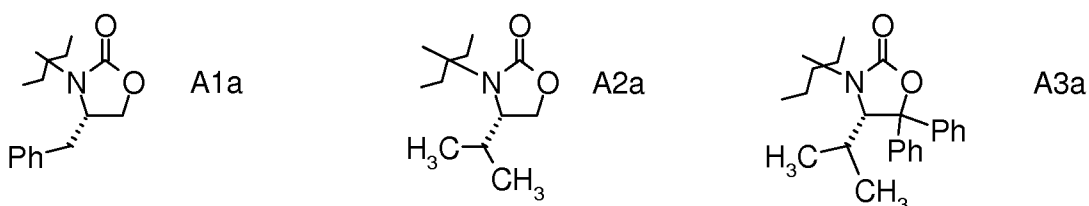
Esquema 1c: (A-H con A = A3)



5

En una realización particular, se usa el derivado de fluoropropionato de fórmula III en la que A es A3.

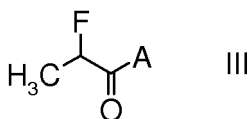
10 En una realización más particular, el sustituyente A en el derivado de fluoropropionato de fórmula III se selecciona entre los restos quirales



15

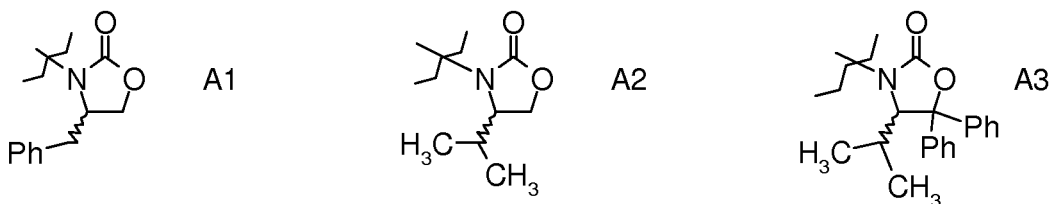
incluso más particularmente, entre A3a.

Los derivados de fluoropropionato de fórmula III



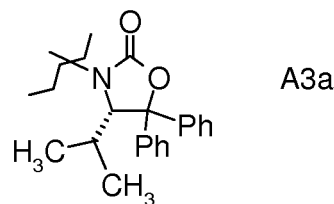
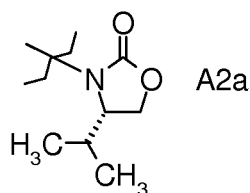
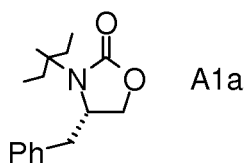
20

en la que A se selecciona entre los restos quirales



25

en los que Ph representa fenilo, hasta ahora no se han descrito en la técnica y, por lo tanto, representan realizaciones particulares de la presente invención. En un derivado de fluoropropionato más particular de fórmula III, A se selecciona entre



incluso más particularmente, entre A3a.

- 5 La reacción se realiza en presencia de un catalizador seleccionado entre trifluorometanosulfonato de dibutilboro, cloruro de titanio, isopropóxido de tricloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio, cloruro de magnesio, triflato de magnesio o cloruro de zinc.

Particularmente se usa trifluorometanosulfonato de dibutilboro.

- 10 Por regla general, están presentes una base, tal como una amina terciaria, seleccionada entre 2,6-lutidina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, trietil amina, diisopropiletil amina, dietilamina, piridina o 1,6-dimetilpiridina y un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, xileno, clorobenceno, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano de 2-metilo o isobutiléter de metilo, o mezclas de los mismos.

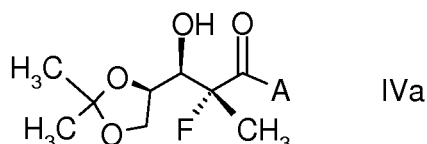
Una amina terciaria particularmente adecuada es 2,6-lutidina y un disolvente orgánico particularmente adecuado es cloruro de metileno.

- 20 La temperatura de reacción se mantiene normalmente entre -78 °C y 50 °C.

- El aducto de aldol resultante de fórmula IV puede obtenerse a partir de la mezcla de reacción aplicando métodos conocidos por el experto en la materia, particularmente, mediante la adición de agua a la mezcla de reacción, mediante la separación de la fase orgánica y retirada del disolvente. La purificación adicional puede lograrse mediante la cristalización de una solución de cloruro de metileno con hexano.

Los aductos de aldol de fórmula IV no se conocen en la técnica y, por lo tanto, representan realizaciones particulares de la presente invención.

- 30 Más particularmente, los aductos de aldol tienen la fórmula

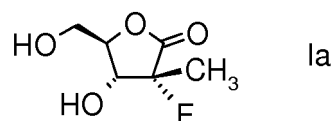


- en la que el resto quiral A es como anteriormente y se selecciona entre A1, A2 o A3, más particularmente, entre A1a, A2a o A3a, e incluso más particularmente, entre A3a.

Etapa b)

- La Etapa b) requiere someter a hidrólisis el aducto de aldol de fórmula IV para dar el derivado de fluorolactona de fórmula I.

En una realización particular, se usa el aducto de aldol de fórmula IVa con las preferencias descritas anteriormente, dando como resultado el derivado de fluorolactona de fórmula

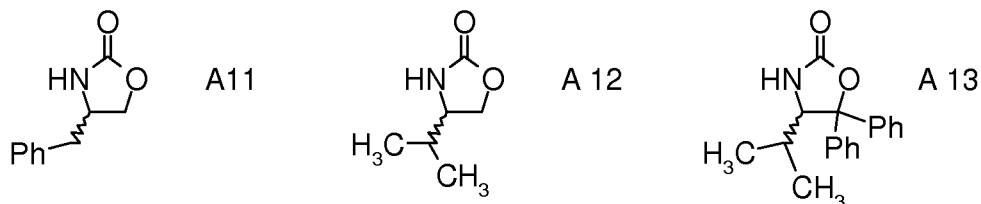


La hidrólisis, por regla general, se realiza con un agente oxidante seleccionado entre peróxido de hidrógeno, ácido meta-cloroperoxibenzoico, hipoclorito de sodio, perclorato de sodio u óxido de etileno en presencia de un hidróxido alcalino seleccionado entre hidróxido de litio, sodio o potasio como base.

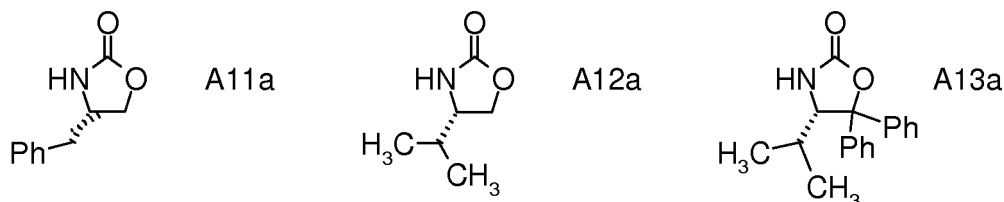
El peróxido de hidrógeno se selecciona normalmente como agente oxidante adecuado y una solución acuosa de hidróxido de litio se usa particularmente como base.

La hidrólisis se realiza normalmente a temperaturas de reacción entre -30 °C y 50 °C.

- 5 Una realización particular de la presente invención es que los restos quirales A se escinden con la hidrólisis y pueden recuperarse en forma de la amina quiral A-H respectiva de las fórmulas

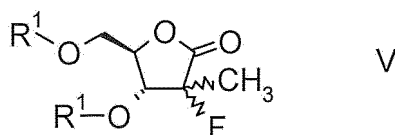


- 10 o más particularmente, de las fórmulas



- 15 La amina quiral A-H puede aislarse y recuperarse de la mezcla de reacción mediante los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, en el caso de la amina quiral A13a, simplemente retirándola por filtración de la mezcla de reacción.

- 20 En una realización particular de la invención, el derivado de fluorolactona de fórmula I se acila para formar la fluorolactona acilada de fórmula



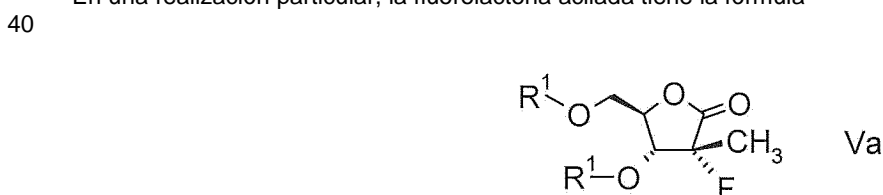
en la que R¹ representa un grupo protector hidroxilo.

- 25 La acilación se realiza con un agente de acilación adecuado seleccionado entre cloruro de benzoilo, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butil dimetilsililo o 3,4-dihidro-2H-pirano, particularmente, cloruro de benzoilo en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, piridina, 1,6-dimetilpiridina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o mezclas de los mismos, particularmente con trietilamina.

Normalmente, se añade 4-(dimetilamino)-piridina como catalizador.

- 35 Un disolvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tolueno, xileno, isobutilcetona de metilo, terc-butiléter de metilo o acetona, pero, particularmente, tetrahidrofurano, está presente y las temperaturas de reacción se mantienen, por regla general, entre -20 °C y 80 °C.

En una realización particular, la fluorolactona acilada tiene la fórmula



en la que R¹ representa un grupo protector hidroxilo.

El grupo protector hidroxilo R¹ adecuado es benzoilo, acetilo, trimetil sililo, terc-butilo, terc-butil dimetil sililo o dihidropiraniolo, pero, particularmente, es benzoilo.

5 La fluorolactona acilada puede aislarse de la mezcla de reacción aplicando métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado como metil-terc-butil éter y mediante la retirada del disolvente.

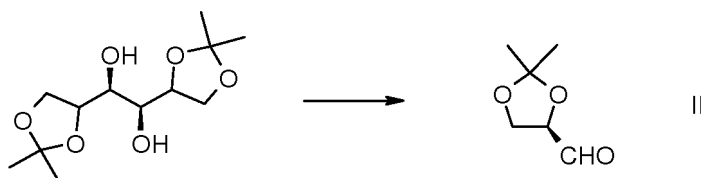
10 Ejemplos:

Abreviaturas:

AE	acetato de etilo
HE	hexano
MeOH	metanol
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

15 Materiales de partida:

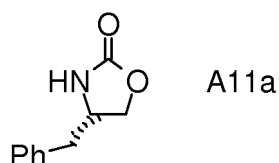
A. Preparación de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído



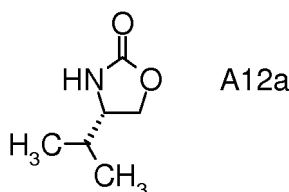
20 Se añadieron a un recipiente cloruro de metileno (400 g), solución saturada de NaHCO₃ (21 g) y (1S,2S)-1,2-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etano-1,2-diol (55 g, 0,21 mol). Se añadió NaIO₄ (64 g, 0,30 mol) en 6 partes en 60 min, al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 20-25 °C. La mezcla de reacción se agitó después a 20-25 °C durante 5 h, La verificación de TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido y la capa acuosa separada se extrajo con cloruro de metileno (140 g). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro (40 g) a 0-55 °C durante 3 h, después se filtraron para retirar Na₂SO₄ y se aclararon con cloruro de metileno (50 g). El filtrado se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se destiló a presión reducida y la fracción se recogió a 40 °C/1 Kpa. Se obtuvo (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (23 g, 0,18 mol, rendimiento del 42 %).

30 B. Preparación de aminas quirales

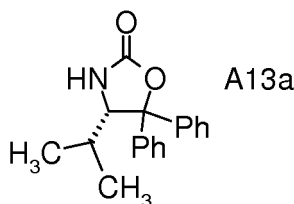
B 1. Preparación de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona



35 Se añadieron a un recipiente (S)-fenilalanol (25 g, 0,17 mol), carbonato de potasio anhidro (2,3 g, 0,017 mol) y carbonato de dimetilo (30 g, 0,33 mol). La mezcla se calentó hasta 80 °C. El receptor de destilación se enfrió en un baño de hielo y se recogió metanol (aproximadamente 13,5 ml) de la mezcla de reacción durante 4,5 h. El baño de aceite se retiró, cuando cesó la destilación de metanol. El residuo de color amarillo claro se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 125 ml de acetato de etilo. La solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (125 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró con evaporador rotatorio para proporcionar un sólido cristalino de color blanco. El sólido en bruto se añadió a una solución caliente de acetato de etilo/hexano a 2:1 (100 ml) y se filtró caliente. El filtrado se dejó templar hasta ta y los sólidos se cristalizaron de la solución para proporcionar (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (entre otros) (23 g, rendimiento del 78,5 %).

B 2. Preparación de (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

- 5 Se añadieron a un recipiente L-valinol (5 g, 48,5 mmol), carbonato de potasio anhidro (0,67 g, 4,85 mmol) y carbonato de dimetilo (8,7 g, 96,7 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C. El receptor de destilación se enfrió en un baño de hielo y se recogió metanol (aproximadamente 3,8 ml) de la mezcla de reacción durante 4,5 h. El baño de aceite se retiró, cuando cesó la destilación de metanol. El residuo de color amarillo claro se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. La solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró con evaporador rotatorio para proporcionar un sólido cristalino de color blanco. El sólido en bruto se añadió a una solución caliente de acetato de etilo/hexano a 1:1 (20 ml) y se filtró caliente. El filtrado se dejó templar hasta ta y los sólidos se cristalizaron de la solución para proporcionar (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (A12a) (5,0 g, rendimiento del 80,0 %).

B 3. Preparación de (S)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona

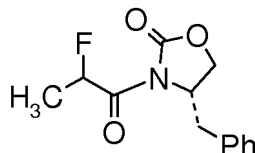
- 20 Se añadieron a un recipiente clorhidrato de metiléster de L-valina (50 g, 0,30 mol) y 200 g de metanol. Se cargó trietilamina (37,5 ml, 0,27 mol) y la temperatura de reacción se mantuvo a <25 °C. Después, se cargó carbonato de di-terc-butilo (68,3 g, 0,31 mol). Después de esto, se cargó gota a gota trietilamina (63,7 ml, 0,46 mol), al tiempo que se controlaba la temperatura de reacción a <25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h hasta que la TLC no mostró material de partida restante. Posteriormente, el metanol se retiró a presión reducida. Se cargó isobutil éter de metilo (200 ml), seguido de la adición de agua (150 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con terc-butiléter de metilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución (150 ml) de Na₂SO₄ (10 g), después se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta sequedad. Se obtuvo metiléster de Boc-L-valina (74,5 g) como producto en bruto que pudo usarse directamente para la reacción posterior.
- 30 Se cargaron en un recipiente bromobenceno (158,6 g, 1,0 mol) y THF (500 ml) para preparar la solución de bromobenceno/THF y se cargaron en un embudo de adición. Se cargaron Mg (27,1 g, 1,1 mol) y THF (100 ml) en un matraz, después se añadieron 1/10 de la solución de bromobenceno/THF y un gránulo pequeño de I₂ y se calentaron hasta 60 °C para iniciar la reacción. La solución de bromobenceno/THF restante se cargó a una velocidad tal que pudiera mantenerse un reflujo suave de la mezcla de reacción. El reflujo se mantuvo durante 1 h más, después se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de metiléster de Boc-L-valina (74,5 g, 0,30 mol) en THF (75 ml) al tiempo que se controlaba la temperatura de reacción a ≤3 °C. Después de la adición, se calentó la solución hasta 20 °C durante 1 h y se mantuvo a 20 °C durante 15 h. Después del enfriamiento hasta 0 °C, se cargó una solución saturada de NH₄Cl (200 ml), después se agitó la mezcla durante 30 min seguido de la separación de fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (150 ml), se secaron con Na₂SO₄ (20 g) y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (250 ml) al residuo y la mezcla se calentó hasta reflujo para disolver el sólido. Se añadió hexano (250 ml) a >60 °C y después se enfrió la mezcla hasta 0 °C en 2 h y se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido se separó después mediante filtración, se lavó con 70 ml de hexano y se secó al vacío para dar el ((S)-2-(Boc-amino)-3-metil-1,1-difenil-1-butanol) de Boc-aminol en forma de un sólido de color blanco (84 g). El licor madre se concentró hasta aproximadamente 70 g. Después, se cargó hexano (70 ml) para la cristalización. Se recogió un 2^o cultivo de sólido mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de hexano. El sólido se secó al vacío y se obtuvieron 12,5 g de sólido.
- 45 Se cargaron en un recipiente Boc-aminol (96 g, 0,27 mol) y THF (1.500 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se cargó terc butóxido de potasio (36,3 g, 0,32 mol) en una parte y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Tras la

finalización (verificación de TLC), se vertió la mezcla de reacción en una solución de NH_4Cl (2.000 ml) al 10 % y se agitó durante 10 min. El sólido se retiró por filtración, se aclaró con agua (4 x 400 ml) y después se disolvió en metanol (500 ml). La solución se calentó hasta reflujo durante 1 h, después se enfrió hasta 15~20 °C y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con metanol (100 ml). El sólido se secó al vacío a 38 °C y se obtuvieron 75 g de (S)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (A13a).

C. Preparación de fluoropropionatos de fórmula III

C1. (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona

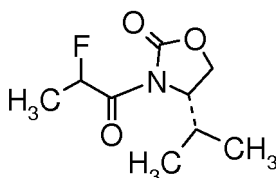
(Fórmula III con A = A1a)



Se cargaron en un recipiente (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (10 g, 0,056 mol) y THF (200 ml). La solución se enfrió hasta -70 °C, después se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 2,7 M (27,5 ml, 0,074 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-70 °C. Después, se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, después se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoropropiónico (10,1 g, 0,095 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-70 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 15~20 °C durante 3 h, seguido de agitación a 15~20 °C durante 60 min adicionales. Tras finalizar la reacción, se añadió una solución de NH_4Cl (60 ml) al 10 % y se agitó la mezcla durante 30 min. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con terc-butiléter de metilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para retirar los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: HE/EA=3/1 v/v) para obtener (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (12,1 g, rendimiento del 85 %) como aceite de color amarillo claro.
 RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,28 (m, 5H), 6,05 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,65 (m, 3H).

C2. (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

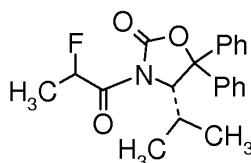
(Fórmula III con A = A2a)



Se cargaron en un recipiente (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (3,8 g, 0,029 mol) y THF (75 ml). La solución se enfrió hasta -60 °C, después se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 2,7 M (18 ml, 0,049 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-50 °C. Después, se agitó la mezcla de reacción a -50 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoropropiónico (6,3 g, 0,057 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-50 °C. Después, la mezcla de reacción se aumentó hasta 15~20 °C durante 3 h, seguido de agitación a 15~20 °C durante 60 min adicionales. Tras finalizar la reacción, se cargó una solución de NH_4Cl (30 ml) al 10 % y se agitó la mezcla durante 30 min. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con terc-butiléter de metilo (30 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: HE/EA=3/1 v/v) para obtener (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2,9 g, rendimiento del 48 %) como aceite de color amarillo claro.
 RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,00 (m, 1H), 4,39 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 0,91 (m, 6H).

C3. (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona

(Fórmula III con A = A3a)

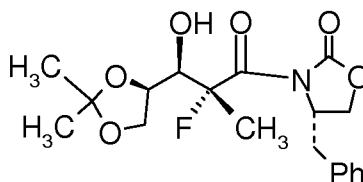


Se cargaron en un recipiente (S)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (70 g, 0,25 mol) y THF (500 ml). La solución se enfrió hasta -50 °C, después se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 2,5 M (120 ml, 0,30 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-40 °C. Después de la adición, se aumentó la temperatura de reacción hasta -10 °C durante 3 h, y se agitó a -10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, se añadió gota a gota cloruro de 2-fluoropropiónico (41 g, 0,37 mol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo a <-60 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 15~20 °C en 3 h y se agitó a 15~20 °C durante 60 min. Se cargó una solución de NH₄Cl (350 ml) al 10 % y se agitó la mezcla durante 30 min. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con terc-butiléter de metilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (150 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar los disolventes. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) mediante calentamiento de la mezcla, después se añadieron 210 ml de hexano durante 30 min. La suspensión se enfrió hasta 0 °C en 2 h y se agitó a 0 °C durante 60 min. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío. Se obtuvo (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (74,5 g, rendimiento del 84,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36 (m, 10H), 5,96 (m, 1H), 5,49 (d, J=3,2 Hz, 0,5H), 5,31 (d, J=3,2 Hz, 0,5H), 2,02 (m, 1H), 1,73 (dd, J=23,6, 6,8 Hz, 1,5H), 1,15 (dd, J=23,6, 6,8 Hz, 1,5H), 0,83 (m, 6H).

D. Preparación de aducto de aldol de fórmula IV

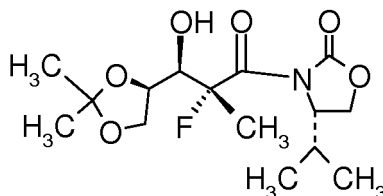
D1. (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (Fórmula IV con A = A1a)



Se cargaron en un recipiente (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (2,9 g, 0,0115 mol) y cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se cargó trifluorometanosulfonato de dibutilboro (Bu₂BOTf, 1 M en CH₂Cl₂), (17,3 ml, 0,0173 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió 2,6-lutidina (2,47 g, 0,0231 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C durante 15 min. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción hasta 15~20 °C y se agitó durante 4 h. Después, se enfrió la mezcla hasta -78 °C, posteriormente, se añadió gota a gota 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído (2,25 g, 0,0173 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-65 °C. Después, se calentó la mezcla hasta 0 °C en 5 h y se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1 h más. Se añadió agua (30 ml), se agitó la mezcla durante 30 min, después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó con Na₂SO₄ (10 g), se filtró y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: HE/EA=3/1 v/v), para dar el producto del título (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,5 g, rendimiento del 79,5 %) como aceite de color amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29 (m, 5H), 4,63 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 4,04 (dd, J=8, 6,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=13,2, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,2, 10,8 Hz, 1H), 1,86 (d, J=23,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

D2. (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (Fórmula IV con A = A2a)



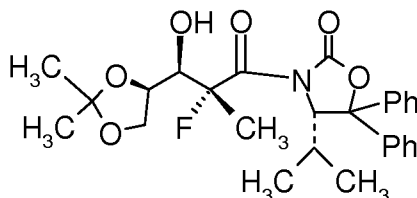
Se añadieron a un recipiente (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1,5 g, 7,4 mmol) y cloruro de metileno (20 ml) y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Se cargó trifluorometanosulfonato de dibutilboro (Bu₂BOTf, 1 M en CH₂Cl₂), (11,0 ml, 11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió 2,6-lutidina (1,6 g, 14,9 mmol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C durante 15 min. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción hasta 15~20 °C y se agitó durante 4 h. Después, se enfrió la mezcla hasta -78 °C, posteriormente, se añadió gota a gota 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído (1,5 g, 11,5 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-65 °C. Después, se calentó la mezcla hasta 0 °C en 5 h y se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1 h más. Se añadió agua (16 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y después se separaron las caras. La capa orgánica se lavó con agua (16 ml), se secó con Na₂SO₄ (10 g), se filtró y se

concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: HE/EA=3/1 v/v), para dar el producto del título (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2,2 g, rendimiento del 89,8 %) como aceite de color amarillo claro.

5 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,50 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,81 (d, J=23,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,96 (m, 6H).

D3. (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (Fórmula IV con A = A3a)

10



Se cargaron en un recipiente (4S)-3-(2-fluoropropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (90 g, 0,25 mol) y cloruro de metileno (720 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se cargó trifluorometanosulfonato de dibutilboro (Bu₂BOTf, 1 M en CH₂Cl₂), (378 ml, 0,38 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió 2,6-lutidina (55,8 g, 0,52 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C durante 15 min. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción hasta 15~20 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Después, se enfrió la mezcla hasta -78 °C, posteriormente, se añadió gota a gota 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído (54,6 g, 0,42 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <-65 °C. Después, se calentó la mezcla hasta 0 °C en 5 h y se agitó a 0 °C durante 1 h más. Se añadió agua (450 ml), se agitó la mezcla durante 30 min, después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (450 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (90 ml) tras calentamiento hasta reflujo. Después, se añadió gota a gota hexano (270 ml) para el inicio de la cristalización. La suspensión se enfrió hasta 10 °C en 2 h, se agitó a 10 °C durante 1 h, se filtró y la torta de filtro se lavó con hexano (90 ml) y se secó al vacío. Se obtuvo (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona en un rendimiento de 79 g (64,3 %).

15

20

25

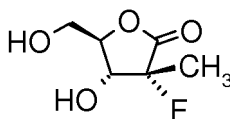
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38 (m, 10H), 5,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,00 (dd, J=12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,47 (d, J=23,2 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,98 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 3H).

30

Ejemplo 1

Preparación de (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metilhidrofuran-2(3H)-ona (a partir del aducto de aldol del Ejemplo D1)

35



Se cargaron en un recipiente (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,3 g, 0,0086 mol), THF (10 ml) y agua (2 ml), y se enfrió la solución hasta 0 °C. Se añadió el 50 % de peróxido de hidrógeno (2,36 g, 0,035 mol), seguido de una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,3 g, 0,014 mol) en agua (15 ml), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <5 °C. Después, se agitó la mezcla a 0~5 °C durante 1 h. Tras la finalización de la reacción (verificación de TLC), se añadió una solución de sulfito de sodio (5,50 g) en agua (60 ml) a <10 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 6,5~7,0 mediante la adición de solución acuosa de HCl al 10 %. Después, se retiró el THF a presión reducida y después se añadió cloruro de metileno (20 ml) al residuo. Las capas se separaron, la capa de agua se extrajo con cloruro de metileno (20 ml) y la capa acuosa se evaporó a presión reducida hasta sequedad. Se añadió THF (20 ml) al residuo y se filtraron los sólidos. La torta de filtro se aclaró con THF (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo se recogió de nuevo en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se aclaró de nuevo con THF (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida hasta sequedad. Después, se añadieron etanol (15 ml) y 0,3 ml de HCl (0,3 ml) al residuo y la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH =1/1 v/v), se recogió el producto del título (1,2 g) y se cristalizó a partir de CH₂Cl₂/MeOH=20/1 v/v para conseguir el producto puro del título (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metilhidrofuran-2(3H)-ona (1,0 g, rendimiento del 70 %).

40

45

50

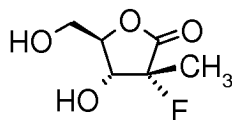
55

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz): δ 4,55 (m, 1H), 4,19 (dd, J=21,2, 7,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J=13,2, 1,6 Hz, 1H), 3,81 (dd,

$J=13,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,62 (d, $J=24,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 2

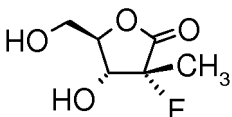
- 5 **Preparación de (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona** (a partir del aducto de aldol del Ejemplo D2)



- 10 Se cargaron en un recipiente (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2,2 g, 0,0066 mol), THF (10 ml) y agua (2 ml), y se enfrió la solución hasta 0 °C. Se añadió el 50 % de peróxido de hidrógeno (1,75 g, 0,026 mol), seguido de una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,2 g, 0,011 mol) en agua (10 ml), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <5 °C. Después, se agitó la mezcla a 0-5 °C durante 1 h. Tras la finalización de la reacción (verificación de TLC), se añadió una solución de sulfito de sodio (3,6 g) en agua (35 ml) a <10 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 6,5-7,0 mediante la adición de solución acuosa de HCl al 10 %. Después, se retiró el THF a presión reducida y después se añadió cloruro de metileno (15 ml) al residuo. Las capas se separaron, la capa de agua se extrajo con cloruro de metileno (20 ml) y la capa acuosa se evaporó a presión reducida hasta sequedad. Se añadió THF (15 ml) al residuo y se filtraron los sólidos. La torta filtrada se aclaró con THF (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo se recogió de nuevo en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta filtrada se aclaró de nuevo con THF (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida hasta sequedad. Después, se añadieron etanol (15 ml) y 0,3 ml de HCl (0,3 ml) al residuo y la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH=1/1 v/v), se recogió el producto del título (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (0,72 g, rendimiento del 67 %).

Ejemplo 3

- 30 **Preparación de (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona** (a partir del aducto de aldol del Ejemplo D3)



- 35 Se cargaron en un recipiente (S)-3-((2R,3R)-3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-fluoro-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona (75 g, 0,155 mol), THF (375 ml) y agua (95 g) y se enfrió la solución hasta 0 °C. Se añadió el 50 % de peróxido de hidrógeno (42 ml, 0,62 mol), seguido de una solución de monohidrato de hidróxido de litio (10,39 g, 0,25 mol) en agua (100 ml), al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a <5 °C. Después, se agitó la mezcla a 0-55 °C durante 1 h. Tras la finalización de la reacción (verificación de TLC), se añadió una solución de sulfito de sodio (120 g, 0,95 mol) en agua (600 ml) a <10 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 6,5-7,0 mediante la adición de solución acuosa de HCl al 10 %. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro (= amina quiral de fórmula A13a; véase el ejemplo de recuperación a continuación) se lavó con agua (75 ml). Después, se retiró el THF del filtrado a presión reducida y después se añadió cloruro de metileno (375 ml) al residuo y se agitó la mezcla durante 30 min. Las capas se separaron, la capa de agua se extrajo con cloruro de metileno (375 ml) y la capa acuosa se evaporó a presión reducida hasta sequedad (para el tratamiento de la capa orgánica, véase el ejemplo de recuperación a continuación). El residuo se recogió en etanol (150 ml), la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol (25 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo se recogió de nuevo en etanol (75 ml), la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol (15 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida hasta sequedad. Después, se disolvió el residuo en THF (75 ml), se retiraron por filtración los sólidos insolubles y el filtrado se concentró hasta sequedad. Este procedimiento se repitió tres veces. Se pudo obtener (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (25,5 g, rendimiento del 100 %), que se usó sin purificación adicional para la etapa de bencilación.

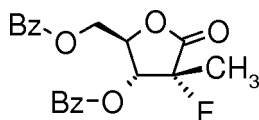
- 55 **Recuperación de (S)-4-isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona** (= amina quiral de fórmula A13a)

La torta húmeda (véase anteriormente) se recogió en agua (375 ml), la mezcla se agitó durante 30 min, se filtró y la torta de filtro se lavó dos veces con agua (100 ml x 2). La torta húmeda se secó al vacío a 50 °C durante 24 h para conseguir un sólido de color blanco (35,2 g). La capa orgánica (véase anteriormente) se evaporó a presión reducida

hasta sequedad y el residuo se recogió en metanol (25 ml), se filtró y se lavó con metanol (5 ml). La torta húmeda se secó al vacío a 50 °C durante 24 h para dar un sólido de color blanco (6,3 g). La amina quirál recuperada total fue de 41,5 g = rendimiento de recuperación del 95 %.

5 Ejemplo 4

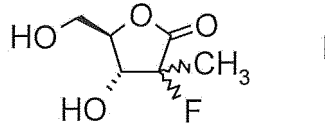
Preparación de benzoato de ((3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metilo



10 El (3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (25,5 g, 0,155 mol) obtenido a partir del
Ejemplo 3 se disolvió en 200 ml de THF. Se añadieron 4-(dimetilamino)-piridina (8,3 g, 0,067 mol) y trietilamina (35
g, 0,35 mol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de benzoilo (46,7 g, 0,33 mol) y la
15 mezcla se calentó hasta 35–40 °C en el transcurso de 2 h. Tras la finalización de la reacción (verificación de TLC),
se cargó agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y a la fase acuosa se añadió
terc-butil éter de metilo (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se
lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ (20 g),
se filtraron y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en i-propanol (250 ml) y la mezcla se
20 calentó hasta 50 °C y se agitó durante 60 min, después se enfrió hasta 0 °C y se agitó adicionalmente durante 60
min. El sólido se filtró y la torta húmeda se lavó con i-propanol (50 ml) y después se secó al vacío. Se obtuvo el
compuesto del título benzoato de ((3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)metilo (48,3 g,
rendimiento del 83,9 %).
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,10 (d, J=7,6 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6
Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,53 (dd, J=17,6, 5,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,77 (dd, J=12,8, 3,6 Hz, 1H), 4,62
25 (dd, J=12,8, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (d, J=23,2 Hz, 3H).

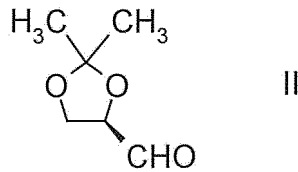
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un derivado de fluorolactona de fórmula

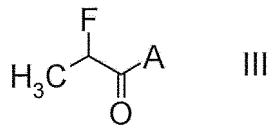


que comprende las etapas de

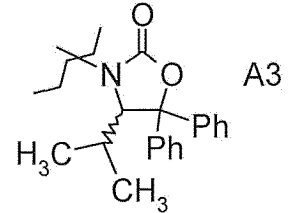
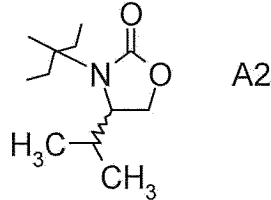
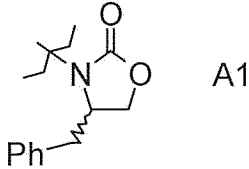
a) hacer reaccionar el aldehído de fórmula



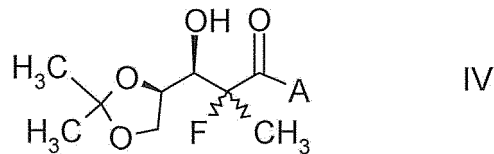
con un derivado de fluoropropionato de fórmula



en la que A se selecciona entre los restos quirales



y Ph representa fenilo para formar un aducto de aldol de fórmula

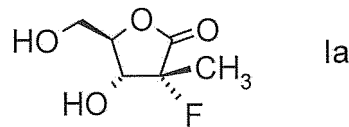


en la que A es como anteriormente; y

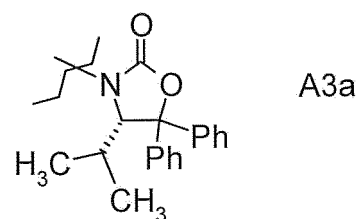
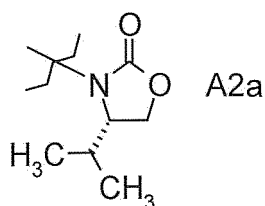
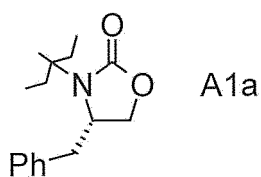
b) someter a hidrólisis el aducto de aldol de fórmula IV para dar el derivado de fluorolactona de fórmula I.

2. Proceso de la reivindicación 1, en el que el resto quiral A en el derivado de fluoropropionato de fórmula III es A3.

3. Proceso de la reivindicación 1, en el que el derivado de fluorolactona tiene la fórmula

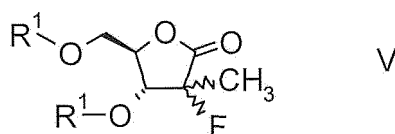


y A se selecciona entre los restos quirales

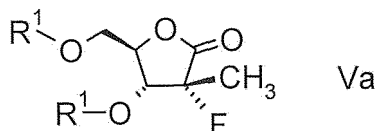


y Ph es fenilo, opcionalmente, en los que el resto quiral A en el derivado de fluoropropionato de fórmula III es A3a.

- 5 4. Proceso de la reivindicación 1, en el que el derivado de fluorolactona de fórmula I está acilado para formar la fluorolactona acilada de fórmula



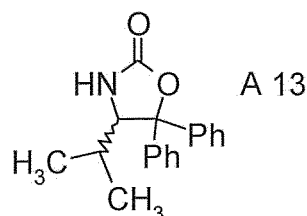
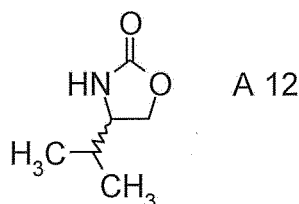
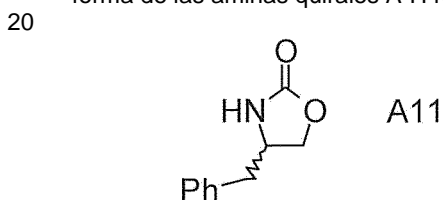
- 10 en la que R¹ representa un grupo protector hidroxilo, opcionalmente, en donde la fluorolactona acilada tiene la fórmula



en la que R¹ representa un grupo protector hidroxilo.

- 15 5. Proceso de la reivindicación 4, en el que el grupo protector hidroxilo R¹ representa benzoílo.

6. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los restos quirales A pueden recuperarse en la forma de las aminas quirales A-H respectivas de las fórmulas



- 25 7. Proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción en la Etapa a) se realiza en presencia de un catalizador seleccionado entre trifluorometanosulfonato de dibutilboro, cloruro de titanio, isopropóxido de tricloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio, cloruro de magnesio, triflato de magnesio o cloruro de zinc, opcionalmente en donde el catalizador es trifluorometanosulfonato de dibutilboro.

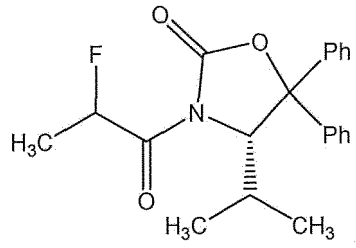
- 30 8. Proceso de las reivindicaciones 1 y 7, en el que la reacción en la Etapa a) se realiza en presencia de una base y un disolvente orgánico a temperaturas de reacción de entre -78 °C y 50 °C.

9. Proceso de la reivindicación 1, en el que la hidrólisis en la Etapa b) se realiza con un agente oxidante en presencia de una base de hidróxido alcalino, opcionalmente en donde la hidrólisis en la Etapa b) se realiza con peróxido de hidrógeno como agente oxidante e hidróxido de litio como base de hidróxido alcalino.

- 35 10. Proceso de las reivindicaciones 1 y 9, en el que la hidrólisis en la Etapa b) se realiza a temperaturas de reacción de entre -30 °C y 50 °C.

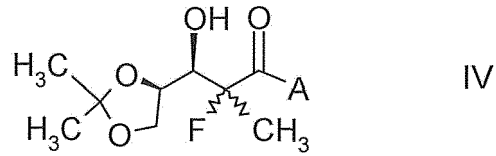
- 40 11. Proceso de la reivindicación 4, en el que la acilación se realiza en presencia de una amina terciaria a temperaturas de reacción de entre -20 °C y 80 °C, opcionalmente en donde el agente de acilación es cloruro de benzoílo.

12. Derivado de fluoropropionato de fórmula

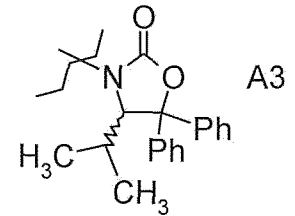
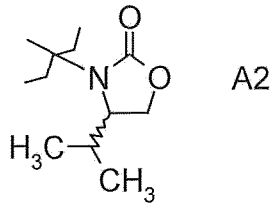
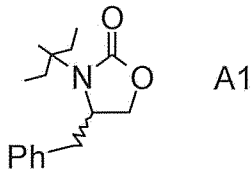


13. Aducto de aldol de fórmula

5

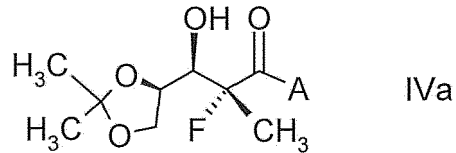


en la que A se selecciona entre los restos quirales



10

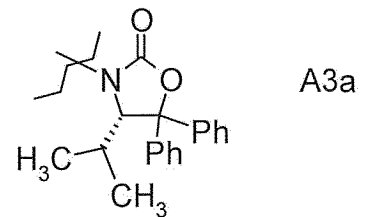
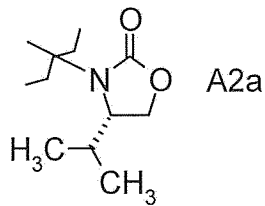
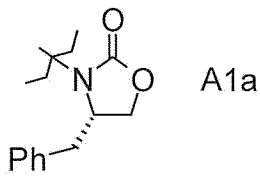
en los que Ph representa fenilo, opcionalmente en los que el aducto de aldol es de fórmula



15

en la que A es como anteriormente.

14. Aducto de aldol de la reivindicación 13, en el que A es



20

y en las que Ph representa fenilo.

15. Aducto de aldol de las reivindicaciones 13 y 14 en el que A es A3a.