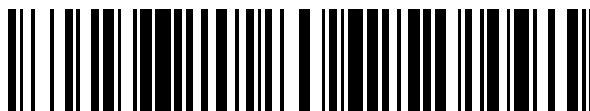


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 564**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2011** **PCT/US2011/062038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012** **WO12071508**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2011** **E 11793950 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2643337**

54 Título: **Método para la preparación de (2R,3S)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidrofuran-3-ol libre de compuestos de piranosa**

30 Prioridad:

23.11.2010 US 416594 P

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

28.05.2018

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**FU, XING y
ZUMBRUNN, ALBRECHT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 669 564 T3

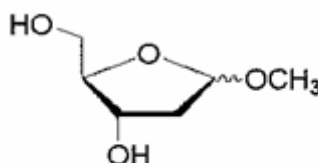
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método para la preparación de (2R,3S)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydrofuran-3-ol libre de compuestos de piranosa

Antecedentes de la invención

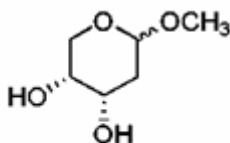
El compuesto del título, también denominado metil-2-desoxirribósido (MDR), es un derivado de ribofuranosa que se ha preparado de forma tradicional mediante metanólisis catalizada con ácido de 2-desoxi-D-ribose (2DR).



metil-2-desoxirribósido (MDR)

El MDR se puede usar como un material de partida para la producción de derivados de 2DR, útiles como compuestos intermedios en muchas aplicaciones de síntesis farmacéutica.

Durante la formación del MDR, una cantidad significativa del isómero de piranosa (3R,4S)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4-diol, también denominado metil-2-desoxirribopiranósido (MDRP), se genera junto con el producto deseado.



metil-2-desoxirribopiranósido (MDRP)

El MDRP genera impurezas de piranosa en derivados preparados a partir del MDR, y por lo tanto es deseable eliminarlo antes de la preparación de los derivados de ese tipo. Por ejemplo, R. K. Ness et ál., J. Org. Chem. 1961, 26, 2895 describen el uso de peryodato sódico para eliminar MDRP mediante oxidación. La oxidación se realiza en un medio acuoso que se tampona con fosfato a pH 6,4-6,8, aparentemente para proteger al grupo metoxi sensible a ácidos en la posición 1. El método de tratamiento complicado implica el uso de elementos de intercambio iónico para eliminar los productos de oxidación del peryodato. Por lo tanto la industria farmacéutica se podría beneficiar de métodos más sencillos y más fácilmente ampliables para eliminar el MDRP del MDR.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un método para preparar un MDR que contiene como máximo un 5 % en peso de MDRP basándose en el peso total de MDR y MDRP, que incluye una etapa de puesta en contacto de una solución de MDR que contiene MDRP como una impureza en un disolvente que incluye metanol y agua con al menos un peryodato de metal alcalino en condiciones suficientes como para oxidar al menos una parte del MDRP, en el que la solución tiene un pH en un intervalo de 2,5 a 5,5 durante la puesta en contacto y en el que la solución no comprende ningún tampón añadido, para proporcionar MDR que comprende MDRP, en el que la cantidad de MDRP presente después de la oxidación es inferior a la cantidad de MDRP presente antes de la oxidación.

Descripción detallada de la invención

En la actualidad se desvela un método para disminuir una cantidad de MDRP presente como una impureza que acompaña a MDR mediante oxidación del MDRP con un peryodato de metal alcalino en un disolvente que comprende metanol. A diferencia de métodos previos tales como el de Ness et ál., que requieren el uso de un tampón de fosfato en agua durante la oxidación, en la actualidad se ha encontrado que la oxidación en un disolvente basado sustancialmente en metanol puede evolucionar muy bien sin un tampón. La oxidación se puede realizar sin ningún fosfato añadido, y de hecho sin ningún tampón añadido en absoluto, y la mezcla de reacción puede estar esencialmente libre de fosfato y/o cualquier otro tampón. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, la mezcla de reacción consiste esencialmente en MDR, MDRP, al menos un peryodato de metal alcalino y un disolvente que comprende metanol y opcionalmente agua.

Evitar el uso de un tampón simplifica en gran medida el tratamiento y el aislamiento del MDR purificado, especialmente en una escala comercial. Por lo general, a la mezcla de reacción no se le añaden sales de metales distintas a más de uno o más peryodatos de metal alcalino antes o durante la oxidación. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la mezcla de reacción está esencialmente libre de metales no obtenidos a partir del peryodato(s) metálico. El peryodato de metal alcalino por lo general será la sal de potasio y/o sodio.

Sin embargo la reacción de oxidación se puede realizar en presencia de metales no obtenidos a partir del o los peryodatos de metal alcalino, pero por lo general al menos un 50 % en moles de todos los metales presentes durante la oxidación provienen del uno o más peryodatos de metal alcalino. Más habitualmente, al menos un 60 % en moles, o al menos un 70 % en moles, o al menos un 80 % en moles, o al menos un 90 % en moles, o al menos un 95 % en moles de los metales provienen del peryodato(s).

El pH natural de la mezcla de reacción es por lo general aproximadamente 4, que corresponde a peryodato sódico sin tamponar. Sin embargo, la reacción se puede realizar a un pH de al menos 2,5, o al menos 3,0, o al menos 3,5. El pH puede ser tan elevado como 4,5, o 5,0, o 5,5.

La cantidad de peryodato se basa por lo general en la cantidad de MDRP que acompaña al MDR, y esto se puede determinar por ejemplo mediante análisis de cromatografía de gases (GC). La proporción molar de peryodato con respecto a MDRP es por lo general al menos 0,9:1 y más habitualmente al menos 1,0:1. En algunas realizaciones, es al menos 1,1:1, o al menos 1,2:1, o al menos 1,3:1, o al menos 1,4:1, o al menos 1,5:1. La proporción molar no tiene un límite superior en particular, pero puede estar limitado por cuestiones que se refieren al coste del material sin procesar y a la facilidad del tratamiento de la reacción. La proporción por lo general será como máximo 2,0:1, o como máximo 3,0:1, o como máximo 4,0:1, o como máximo 5,0:1.

La forma física del peryodato influye en la tasa de destrucción de MDRP. Se ha encontrado que el peryodato finamente dividido proporciona una reactividad más rápida que el material granular. Para su uso de acuerdo con la invención es adecuado cualquier medio que proporcione un tamaño de partícula fina. Por ejemplo, el peryodato en polvo finamente dividido se puede preparar triturando o moliendo material cristalino granular o de tamaño más grande. Como alternativa, se puede preparar enfriando rápidamente una solución caliente de peryodato en un disolvente en el que solo es ligeramente soluble, o mediante la adición de una solución de peryodato en un disolvente bueno o mediocre con respecto a un mal disolvente. Un ejemplo del último método se desvela en el Ejemplo 3, en el que se añade una solución acuosa caliente a una solución de MDR en metanol, dando como resultado la formación de peryodato sódico sólido en forma de una dispersión fina de color blanco.

El disolvente de la reacción de oxidación puede comprender una cantidad principal de metanol, que puede constituir por ejemplo al menos un 70 % en peso del disolvente, o al menos un 75 % en peso, o al menos un 80 % en peso, o al menos un 85 % en peso, o al menos un 90 % en peso, o al menos un 95 % en peso. El disolvente puede ser esencialmente solo metanol. En la actualidad también se ha sabido que la presencia de una cierta cantidad de agua ayuda a acelerar la reacción de oxidación, y no existe un límite en particular con respecto a la cantidad de agua que puede estar presente con el metanol para fines de la invención. Sin embargo, se ha encontrado que cantidades excesivas de agua hacen que el tratamiento sea más complicado y requiere más tiempo, y de ese modo ciertos límites prácticos pueden estar en orden, dependiendo de los detalles de la situación en particular.

En algunos casos, en la mezcla ya está presente una cantidad de agua suficiente para aumentar de la tasa de reacción de forma significativa. Por ejemplo esta situación se puede producirse la solución de MDR en metanol es la mezcla de reacción parcialmente tratada obtenida a partir de la formación de MDR mediante metanólisis de 2DR catalizada con ácido. El agua resultante de la reacción puede hacer que el contenido de agua del disolvente sea de al menos un aproximadamente un 1,7 % en peso sin adición separada de agua. También son eficaces cantidades menores de agua, y en algunas realizaciones del contenido de agua puede ser de al menos un 0,1 % en peso, un 0,2 % en peso, un 0,3 % en peso, un 0,4 % en peso, un 0,5 % en peso, o un 1 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de agua es de al menos un 2 % en peso, o al menos un 3 % en peso, o al menos un 4 % en peso. los límites superiores del contenido de agua están impuestos por los contenidos mínimos de metanol indicados anteriormente.

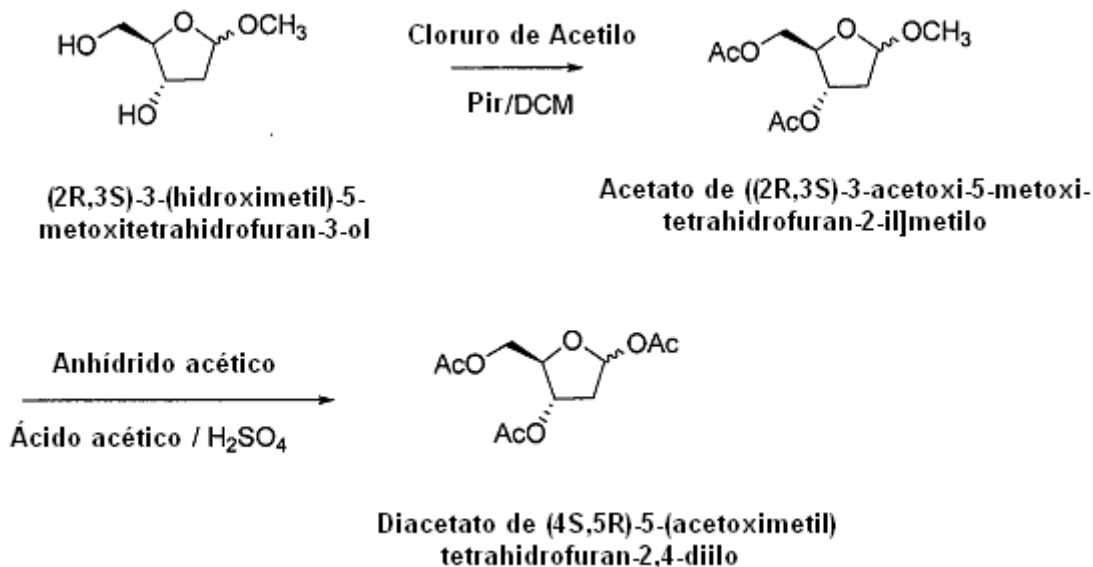
En algunas realizaciones de la invención, el disolvente de oxidación puede comprender una cantidad principal de tetrahidrofurano. Esta puede sustituir una cierta parte o todo el metanol tal como se ha descrito en el párrafo precedente, y los porcentajes de metanol y agua que se describen en el presente documento se refieren igualmente a porcentajes de tetrahidrofurano y agua, o a porcentajes de mezclas de metanol/tetrahidrofurano en cualquier proporción y agua.

El MDR purificado preparado de acuerdo con la invención contiene una cantidad significativamente menor de MDRP de la que estaba presente antes de la oxidación. La cantidad de MDRP en el MDR purificado es inferior a un 5 % en peso, o inferior a un 4 % en peso, o inferior a un 3 % en peso, o inferior a un 2 % en peso, o inferior a un 1 % en peso. Por lo general, la cantidad de MDRP es como máximo de un 0,5 % en peso, o como máximo de un 0,15 % en

peso. En algunas realizaciones, está presente como máximo un 0,10 % en peso de MDRP, o como máximo un 0,07 % en peso, o como máximo un 0,05 % en peso. Como se usa en el presente documento, las referencias a un % en peso o ppm de MDRP son relativas al peso combinado total de MDR y MDRP, a menos que el contexto no indique claramente de otro modo. Estos niveles de MDRP se pueden alcanzar en la mezcla de la reacción de oxidación así como en el MDR aislado final después del tratamiento apropiado.

En la realización, la oxidación se produce a un pH de aproximadamente 4 (el pH de una solución de peryodato sódico sin tamponar) sin escisión del grupo metoxi a temperatura ambiente en aproximadamente 6 a 24 horas en metanol en presencia de un 0 % a un 10 % en peso de agua. Por ejemplo, una solución de 2DR en metanol (10 ml / g) se trata con una cantidad catalítica de cloruro de hidrógeno (0,014 equivalentes como una solución en éter) y se agita hasta que se consume la 2DR. La solución resultante se trata con un exceso de bicarbonato sódico para neutralizar el cloruro de hidrógeno to, agita durante 30 min y se filtra. El filtrado se trata con peryodato sódico en agua (un 5 % del volumen total) ya sea en forma de una suspensión o en forma de una solución caliente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas o un periodo de tiempo superior. A continuación se carga el bicarbonato sódico, agitando de forma continuada durante otros 30 min y la mezcla se filtra y se concentra hasta un aceite. Este aceite se puede disolver en un disolvente adecuado y se puede filtrar para retirar las sales. El material adecuado para su uso en la producción de derivados se obtiene mediante concentración del filtrado. En un método alternativo, la oxidación de MDRP con peryodato se puede realizar en tetrahidrofurano, usando el producto de MDR formado por la metanólisis de 2DR catalizada con ácido mencionada anteriormente con la eliminación posterior de todo o una cierta parte del metanol. La cantidad de tetrahidrofurano puede ser la misma, en una base de peso, que la cantidad de metanol que se puede usar para la oxidación, pero también se pueden usar cantidades menores o mayores.

El MDR libre de la impureza de piranosa MDRP se puede elaborar en otros derivados de ribofuranosa útiles como compuestos intermedios farmacéuticos, de manera correspondiente libres de impurezas de piranosa. Por ejemplo, la acetilación de MDR proporciona acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo, que a su vez se puede convertir en diacetato de (4S,5R)-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2,4-diilo como se muestra a continuación.



En la segunda etapa, la acetólisis de acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il]metilo usando anhídrido acético en ácido acético como el disolvente y catalizada por ácido sulfúrico da el correspondiente glicósido tri-acetilado. Se informa que la reacción es sensible a una concentración elevada de ácido sulfúrico y temperatura elevada, lo que da como resultado carbonización y rendimientos del producto bajos. En un procedimiento de tratamiento tradicional, la mezcla de reacción por lo tanto se vierte en hielo triturado y se extrae con cloroformo. Aunque este procedimiento evita la carbonización y otras pérdidas de producto, es problemático porque se generan emulsiones muy estables durante las etapas de extracción debido a la presencia de grandes cantidades de ácido acético, haciendo difícil la separación de fases.

La presente invención resuelve este problema al evitar la adición de agua en el tratamiento. En su lugar, la cantidad paralítica de ácido sulfúrico en la mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de una cantidad apropiada de acetato sódico sólido a la mezcla, convirtiendo de ese modo el ácido sulfúrico en sulfato sódico y formando ácido acético adicional. A continuación es que permite que la mezcla se pueda calentar a temperaturas más elevadas sin descomposición del producto, y el disolvente (ácido acético) se puede eliminar mediante destilación. Por ejemplo,

esto se puede realizar con vacío suave a 50 °C. El producto se puede purificar mediante evaporación en película fina. Este proceso se puede reproducir a escala fácilmente, y elimina la formación de emulsión durante el tratamiento.

Ejemplos

5 **Ejemplo 1 - Formación de metil-2-desoxirribósido y destrucción de metil-2-desoxirribopiranósido mediante oxidación**

La 2-desoxi-D-ribosa (50 g, 0,373 moles) se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l seguido por metanol (500 ml). La mezcla se agitó hasta su disolución. Una solución de HCl en dietil éter (5,0 ml, 0,005 moles) se añadió en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización, el lote se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico sólido (7,0 g, 0,08 moles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con fritas y el sólido en el filtro se lavó con metanol. El filtrado de lavado se combinó con el filtrado del producto principal. El filtrado se transfirió a un matraz de reacción a través de tubo de polietileno usando vacío. En este momento estaba presente aproximadamente un 1,7 % en peso de agua de reacción, con respecto al disolvente total. En el matraz de reacción se cargó peryodato sódico (12,0 g, 0,056 moles) en polvo finamente dividido en porciones. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y a continuación se tomaron muestras para el ensayo de GC en proceso. El análisis de GC indicaba aproximadamente un 0,73 % de MDRP en la mezcla de reacción.

El lote se agitó continuamente a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 18 h y el análisis de GC se repitió. Este indicaba la presencia de aproximadamente un 0,5 % de MDRP en la mezcla de reacción. Un peryodato sódico (1,6 g, 0,007 moles) sólido adicional se cargó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El ensayo de GC indicaba que no había MDRP detectable en la mezcla de reacción. Para interrumpir la reacción, se cargó bicarbonato sódico sólido (12,0 g, 0,149 moles) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con fritas y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta que no se observó más condensado. El aceite resultante se diluyó con acetonitrilo (500 ml) y a continuación se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró en un rotavapor parada del producto (55,4 g, rendimiento de un 106 %).

Ejemplo 2 - Formación de metil-2-desoxirribósido y destrucción de metil-2-desoxirribopiranósido mediante oxidación

Un matraz de 4 bocas de 22 l se colocó en un recipiente secundario y se equipó con un agitador en la parte superior, sonda de temperatura, adaptador de entrada/salida de nitrógeno a un burbujeador de aceite y un tapón en la cuarta boca. La 2-desoxi-D-ribosa (950 g, 7,08 moles) se cargó en el matraz de reacción, seguido por metanol (9,5 l, 235 moles). Después de disolver el lote totalmente, se cargó cloruro de hidrógeno 1,0 M en dietil éter (95 ml, 0,095 moles) en una porción con un embudo de adición. La reacción endotérmica resultante dio como resultado una disminución de la temperatura a 9,6 °C. A continuación la mezcla se agitó y se permitió que volviera lentamente a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC (DCM/metanol a 8:2) y análisis de GC (un 7,1 % de MDRP y cantidades traza de 2DR). Después de la finalización, se cargó bicarbonato sódico sólido (190 g, 2,26 moles) en una porción para interrumpir la reacción, y la mezcla se agitó durante un periodo mínimo de 30 min. Se observó una ligera evolución de gas durante este tiempo; no se observó cambio de temperatura. La mezcla se filtró a través de un embudo con fritas y el sólido filtrado se lavó con etanol (250 ml). El filtrado lavado se combinó con el filtrado del producto principal.

A los filtrados combinados se cargó peryodato sódico granular (154 g, 0,72 moles) a la solución agitada en porciones durante un periodo de 30 min a la vez que se controlaba la temperatura. No se observó exotermia. A continuación la mezcla se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, seguido por análisis de GC en proceso. El resultado del ensayo indicaba que solamente se había destruido una cantidad muy pequeña de MDRP. Se añadió agua (533 ml) a través de un embudo de adición a la solución agitada durante un periodo de 2 h. Durante este tiempo la temperatura de la mezcla alcanzó se elevó de 16,5 °C a 20,7 °C debido a la reacción de oxidación exotérmica. El agua constituía aproximadamente un 7,8 % en peso del disolvente en este punto. A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. El análisis de GC indicaba un 1,42 % de MDRP en la mezcla de reacción.

Se añadió una segunda carga de peryodato sódico granular (45,4 g, 0,21 moles). Después de agitar el lote durante otras 7 h, la mezcla (una suspensión de color blanco) se volvió a analizar (por GC) y el resultado indicaba aproximadamente un 0,07 % de MDRP en el lote. En el lote se cargó bicarbonato sódico sólido (120 g, 1,49 moles) y la agitación continuó durante un periodo mínimo de 30 min. A continuación la mezcla se filtró a través de un embudo con fritas y el sólido se lavó con metanol (530 g, 700 ml). El filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El concentrado se disolvió en acetonitrilo (2 kg) y de nuevo se evaporó hasta que paró la condensación. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (2 kg) y la solución se filtró para eliminar cualquier sólido. El filtrado se concentró en un rotavapor con una temperatura del baño de 30 ± 5 °C. Se preparó una tercera carga de acetonitrilo (2 kg) y la

mezcla se evaporó de nuevo y se secó durante un periodo de 1 h a presión reducida para dar 1039 g de producto.

Ejemplo 3 - Formación de metil-2-desoxirribósido y destrucción de metil-2-desoxirribopiranósido mediante oxidación

Un matraz de 50 l se colocó en un recipiente secundario y se equipó con un agitador en la parte superior, sonda de temperatura, adaptador de entrada/salida de nitrógeno a un burbujeador de aceite. La 2-desoxi-D-ribosa (1500 g, 11,2 moles) se cargó en el matraz de reacción, seguido por metanol (11,9 kg). Después de disolver el lote totalmente, se cargó cloruro de hidrógeno 1,0 M en dietil éter (114 g) en una porción con un embudo de adición. La reacción se controló por TLC (DCM/metanol a 8:2) y análisis GC (un 6,9 % de MDRP y sin 2DR). Se cargó bicarbonato sódico sólido (184 g) en una porción y la agitación continuó durante un periodo mínimo de 30 min. La mezcla se filtró a través de un embudo con frita y el sólido filtrado se lavó con metanol (0,6 kg). El filtrado lavado se combinó con el filtrado del producto principal.

A los filtrados combinados en el matraz de reacción se cargó una solución caliente de peryodato sódico (312 g) en agua (700 ml) a 63 °C en porciones a una tasa que mantenían a la temperatura del lote a ≤ 25 °C. Después de la adición del peryodato acuoso, la mezcla alcanzó un color blanco lechoso, lo que indicaba la precipitación del peryodato sólido finamente disperso. La mezcla resultante, en la que el agua constituía aproximadamente un 6,7 % en peso del disolvente, se agitó a aproximadamente 23 °C durante 2 h y a continuación el análisis de GC se repitió. El análisis de GC indicaba un 0.19 % de MDRP en la mezcla de reacción.

Se cargó peryodato sódico granular (24,2 g) en forma de un sólido. Después de agitar durante 11 h la mezcla se volvió a analizar y el análisis indicaba un 0,05 % de MDRP en el lote. El bicarbonato sódico sólido (302 g) se cargó en el lote (suspensión de color blanco) y la agitación continuó durante otros 30 min. La mezcla se filtró a través de un embudo con frita y el sólido filtrado se lavó con metanol (200 g). A continuación el filtrado se concentró a presión reducida. El acetonitrilo (3,0 kg x 2) se cargó al concentrado, y a continuación se evaporó hasta que cesó la condensación. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (3,0 kg) y la solución se filtró para eliminar cualquier sólido. El filtrado lavado se combinó con el filtrado del producto principal, y el filtrado combinado se concentró en un rotavapor y se secó durante 1 h para dar el producto (1,6 kg).

Ejemplo 4 Comparativo - Formación de metil-2-desoxirribósido y destrucción de metil-2-desoxirribopiranósido mediante oxidación

Un matraz de 4 bocas de 22 l se colocó en un recipiente secundario y se equipó con un agitador en la parte superior, sonda de temperatura, adaptador de entrada/salida de nitrógeno a un burbujeador de aceite y un tapón en la cuarta boca. La 2-desoxi-D-ribosa (948 g, 7,07 moles) se cargó en el matraz de reacción, seguido por metanol (9,5 l, 235 moles). Después de disolver el lote totalmente, se cargó cloruro de hidrógeno 1,0 M en dietil éter (95 ml, 0,095 moles) en una porción con un embudo de adición. La reacción endotérmica resultante dio como resultado una disminución de la temperatura, y la mezcla se agitó de nuevo mientras que su temperatura volvía lentamente a temperatura ambiente (15 °C). La reacción se controló por TLC (DCM/metanol a 8:2), con la confirmación posterior del contenido por GC. Después de la finalización, se cargó bicarbonato sódico sólido (150 g, 1,71 moles) se cargó en una porción y la agitación continuó durante otros 40 min. La mezcla se filtró a través de un embudo con frita y el sólido filtrado se lavó con metanol. El filtrado lavado se combinó con el filtrado del producto principal.

El matraz de reacción se limpió y los filtrados combinados se cargaron de nuevo en el matraz. Se cargó peryodato sódico granular (340 g) a la solución agitada en porciones durante un periodo de tiempo de 1 h a la vez que se controlaba la temperatura. No se observó exotermia. A continuación la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, dando como resultado una suspensión de color blanco. Se cargó bicarbonato sódico sólido (190 g, 2,26 moles) en el lote y la agitación continuó durante otros 20 min. La mezcla se filtró a través de un embudo con frita y el sólido filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró en un rotavapor, seguido por la adición de acetonitrilo (2 kg) y evaporación adicional hasta que paró la condensación. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (2 kg) y la solución se filtró para eliminar cualquier sólido. A continuación el filtrado se concentró en un rotavapor con una temperatura del baño de 35 °C y se secó durante 1 h para dar el producto (1046 g). El análisis de GC indicaba la presencia de un 6,0 % de MDRP en el producto.

Tabla 1 - Porcentajes relativos de MDR y MDRP¹

Ejemplo N.º	Composición antes de la carga de NaIO ₄		Composición del Producto	
	% de MDR	% de MDRP	% de MDR	% de MDRP
1	94,1	5,9	100,0	ND ²
2	92,7	7,3	99,9	0,11

Ejemplo N.º	Composición antes de la carga de NaIO ₄		Composición del Producto	
	% de MDR	% de MDRP	% de MDR	% de MDRP
3	92,8	7,2	99,9	0,08
Comp. 4	93,2	6,8	94,0	6,00
¹ Tanto MDR como MDRP son una mezcla de anómeros α y β. ² Zona detectada a un límite de detección de 100 ppm MDRP en MDR.				

Ejemplo 5 - Síntesis de acetato de [(2R, 3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo

Una porción de 1039 g de MDR se cargó en un matraz de 3 bocas de 20 l equipado con un agitador en la parte superior, un adaptador de Claisen con adaptador de entrada/salida de nitrógeno a un burbujeador de aceite, una sonda de temperatura y un embudo de adición de 1 l. Se cargó diclorometano anhidro (5,5 kg, 4,15 l) para disolver el material de partida en el matraz de reacción. A continuación se cargó piridina anhidra (1203 g, 15,21 moles) en una porción con agitación, dando como resultado un aumento de la temperatura de 15,8 °C a 21,0 °C. A continuación la mezcla se enfrió por debajo de -30 °C por medio de un baño de acetonitrilo/CO₂.

Se cargó cloruro de acético (1216 g, 15,49 moles) en el embudo de adición y se añadió gota a gota a la mezcla enfriada a < 0 °C. Esta adición necesitó ~45 min. Treinta minutos después del final de la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 7 h a la vez que se calentaba a temperatura ambiente. Una muestra se analizó por TLC (acetato de etilo / heptano a 1 : 1 y metanol / diclorometano a 2 : 8, PMA).

Cuando el material de partida ya no se detectaba, el matraz se sumergió en un baño de hielo/agua y se enfrió a 6,6 °C, y se cargó agua (2,75 kg) desde el embudo de adición durante un periodo de tiempo de 6 min, dando como resultado una temperatura final de 11,1 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 480 g). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 N (1,4 l), seguido por solución salina semisaturada (2 x 750 g). El extracto se transfirió a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador en la parte superior y se secó sobre sulfato sódico durante 60 min con agitación. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor en un baño a una temperatura de 35 °C. Para aclarar el matraz y el sulfato sódico se usó diclorometano (2 x 200 g). El aclarado se cargó en el matraz en el rotavapor y se concentró. El producto se secó adicionalmente durante 1 h en el rotavapor. El producto era un líquido de color parduzco, rendimiento: 1543 g (85 %).

Ejemplo 6 - Síntesis de diacetato de (4S,5R)-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2,4-diilo

Un matraz de 3 bocas de 20 l 3 se colocó en un recipiente secundario y se equipó con un agitador en la parte superior, un adaptador de Claisen con sonda de temperatura y adaptador de entrada/salida de nitrógeno a un burbujeador de aceite y un embudo de adición. Se cargaron ácido acético (2683 g) y anhídrido acético (1915 g, 18,76 moles) en el matraz de reacción y se agitó en un baño de hielo/agua hasta que la temperatura de la mezcla se encontró en ≤ 6 °C. Mientras tanto el material de partida (1533 g, 6,6 moles) se disolvió en ácido acético (1606 g) en el matraz rotavapor.

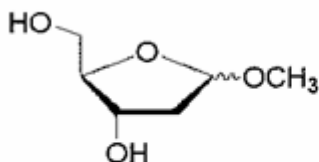
En un vial se pesó ácido sulfúrico de un 95 % a un 98 % (18,6 g, 0,19 moles). Cuando la mezcla en el matraz de reacción había alcanzado una temperatura de ≤ 6 °C, el ácido sulfúrico se cargó al lote en porciones pequeñas durante un periodo de tiempo de 10 min, manteniendo la temperatura a ≤ 8 °C. La solución de material de partida se transfirió a continuación en porciones a un frasco de color ámbar usando vacío y se cargó desde el frasco de color ámbar al embudo de adición. La solución se añadió lentamente a la mezcla de reacción árabe que se mantenía la temperatura a ≤ 8 °C. Una cantidad adicional de 197 g de ácido acético se usó para aclarar el matraz rotavapor y el frasco de color ámbar, y los aclarados junto con la cantidad restante (1300 g) de ácido acético se cargaron a la mezcla agitada.

El baño frío se retiró y se permitió que la mezcla volviera a temperatura ambiente con agitación y controlando por TLC (acetato de etilo / heptano a 3:7, PMA). Después de agitar durante aproximadamente 5,5 h la reacción se completó, y en lote se inactivó mediante la adición de acetato sódico anhidro sólido (64,9 g, 0,79 moles). La mezcla se agitó durante 30 min hasta que el acetato sódico se disolvió completamente, seguido por adición de carbón vegetal activado (46 g) y 30 min de agitación adicional. A continuación la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite (300 g). Para lavar el matraz de reacción y el lecho de Celite se usó ácido acético (500 ml).

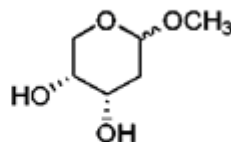
- 5 A continuación el filtrado se transfirió a un matraz de evaporación en porciones y se concentró en un rotavapor en un baño con una temperatura de 50 °C. Cuando todo el disolvente se había eliminado y la condensación ya no se observaba más, las trampas se vaciaron y el residuo se secó en el rotavapor durante 1 h en un baño con una temperatura de 50 °C. En el matraz se cargaron xilenos (1 kg) y se evaporó hasta sequedad a 50 °C, seguido por dilución con xilenos (3 kg) y enfriando a temperatura ambiente. Un sólido esponjoso se retiró por filtración a través de un embudo con frita. Para lavar los sólidos en el filtro se usaron xilenos (730 g). El filtrado se cargó de nuevo en el rotavapor y se concentró y se secó para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color marrón oscuro, 1644 g (96 % del rendimiento teórico). A continuación el producto en bruto se sometió a una evaporación en película fina en cuatro pases:
- 10 Pase 1: Vacío 120 Pa, T = 50 °C, bomba de alimentación: 100 rpm, rotador: 193 rpm. El producto estaba en la fracción no volátil.
- Pase 2: Vacío 100 Pa, T = 78 °C, bomba de alimentación: 50 rpm, rotador: 218 rpm. El producto estaba en la fracción no volátil.
- 15 Pase 3: Vacío 33,3 Pa, T = 120 °C, bomba de alimentación: 50 rpm, rotador: 257 rpm. El producto estaba en la fracción volátil así como la fracción no volátil. La fracción volátil se retuvo y la fracción no volátil se sometió al Pase 4.
- Pase 4: Vacío 33,3 Pa, T = 120 °C, bomba de alimentación: 50 rpm, rotador: 257 rpm. El producto estaba en la fracción volátil, y se combinó con la fracción volátil desde el Pase 3.
- Las fracciones de producto combinadas proporcionaron 1166,7 g (63,3 %).
- 20 Aunque la invención se ilustra y se describe en el presente documento con referencia a realizaciones específicas, la invención no pretende quedar limitada a los detalles que se muestran. En su lugar, se pueden realizar diversas modificaciones en los detalles dentro del alcance de las reivindicaciones sin apartarse de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar metil-2-desoxirribósido (MDR) que contiene como máximo un 5 % en peso de metil-2-desoxirribopiranósido (MDRP) basándose en el peso total de MDR y MDRP, que comprende una etapa de puesta en contacto de una solución de MDR que contiene MDRP como una impureza en un disolvente que incluye metanol y agua con al menos un peryodato de metal alcalino en condiciones suficientes para oxidar al menos una parte del MDRP, en el que la solución tiene un pH en un intervalo de 2,5 a 5,5 durante la puesta en contacto y en el que la solución no comprende ningún tampón añadido, para dar MDR que comprende MDRP, en el que la cantidad de MDRP presente después de la oxidación es inferior a la cantidad de MDRP presente antes de la oxidación.



metil-2-desoxirribósido (MDR)



metil-2-desoxirribopiranósido (MDRP)

2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente el aislamiento posteriormente del MDR purificado de la solución, en el que el MDR aislado contiene como máximo un 5 % en peso de MDRP basándose en el peso total de MDR y MDRP.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la solución no comprende ningún fosfato añadido.
4. El método de la reivindicación 1, en el que al menos un 50 % en peso de todos los metales alcalinos en la solución proviene del al menos un peryodato de metal alcalino.
5. El método de la reivindicación 1, en el que el metanol constituye al menos un 70 % en peso del disolvente.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el agua constituye de un 0,1 % en peso a un 30 % en peso del disolvente.
7. El método de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente, antes de dicha puesta en contacto, la preparación de la solución del MDR que contiene el MDRP con un método que comprende la puesta en contacto de 2-desoxi-D-ribosa (2DR) con metanol en presencia de un ácido en condiciones suficientes para convertir sustancialmente todos de la 2DR al MDR que contienen el MDRP como dicha impureza.
8. El método de la reivindicación 1, en el que el al menos un peryodato de metal alcalino comprende peryodato sódico.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el peryodato sódico se prepara mediante un proceso que incluye la adición de peryodato sódico acuoso a metanol que también puede contener opcionalmente agua y/o el MDR que contiene el MDRP, en condiciones suficientes para hacer que al menos una parte del peryodato sódico precipite en forma de un sólido en partículas.
10. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la conversión del MDR en diacetato de (4S,5R)-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2,4-diilo.
11. El método de la reivindicación 10, que comprende las etapas de conversión del MDR en acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo y la conversión del acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo en dicho diacetato de (4S,5R)-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2,4-diilo.
12. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa de conversión del acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo en dicho diacetato de (4S,5R)-5-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2,4-diilo comprende la reacción del acetato de [(2R,3S)-3-acetoxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il]metilo con anhídrido acético en ácido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico; en el que el método comprende adicionalmente después de la reacción una etapa de adición de acetato sódico a la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para neutralizar el ácido sulfúrico.