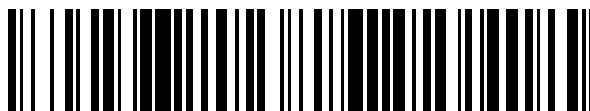


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 085**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030635**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145807**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14721670 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2970147**

54 Título: **Proceso para la preparación de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361800475 P

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

08.08.2018

73 Titular/es:

**REXAHN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
15245 Shady Grove Road, Suite 455
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**YIN, HAIFENG;
KIM, DEOG JOONG;
FALB, ELIEZER;
PEARCEY, LEIGH ANDRE;
CUMMINS, JONATHAN;
DIETERICH, PETRA;
CARNIAUX, JEAN-FRANCOIS;
WANG, YI, y
PUROHIT, VIKRAIN , CHANDRAKANT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 678 085 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

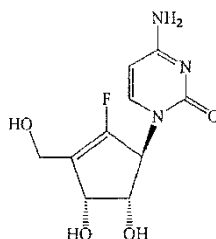
Proceso para la preparación de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al proceso para la preparación de (3R,4R,6aR)-terc-butil-(5-fluoro-2,2-dimetil-6-tritiloximetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[1,3]dioxol-4-iloxi)-difenilsilano (9).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se desvela 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona (RX-3117)



- 10 en la patente de EE.UU. N.º 7.405.214, que describe un método sintético y método de tratamiento también. El método descrito en la patente de EE.UU. N.º 7.405.214 incluye un total de 11 etapas para sintetizar (3R,4R,6aR)-terc-butil-(5-fluoro-2,2-dimetil-6-tritiloximetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[1,3]dioxol-4-iloxi)-difenilsilano a partir de D-ribosa, que es un producto intermedio importante para la síntesis de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona. La patente de EE.UU. N.º 7.405.214 usa un catalizador caro que
15 plantea un reto para la implementación en la producción de plantas.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, vol 14, p. 5641-5644, describe la síntesis de análogos de fluoro-neplanocina A 5'-sustituida. Se diseñaron y sintetizaron cuatro análogos de fluoro-neplanocina A 5'-sustituida, usando un derivado de ciclopentenona como producto intermedio clave.

- 20 Journal of Medicinal Chemistry 2012, vol 55, p. 4521-4525 describe una fluorociclopentenil-citosina con actividad antitumoral. Basándose en la actividad biológica de las ciclopentenil-pirimidinas, se diseñaron y sintetizaron fluorociclopentenil-pirimidinas a partir de d-ribosa.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención desvela un proceso para la preparación de (3R,4R,6aR)-terc-butil-(5-fluoro-2,2-dimetil-6-tritiloximetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[1,3]dioxol-4-iloxi)-difenilsilano.

- 25 También se desvela un proceso para la preparación de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-(hidroximetil)-ciclopent-2-en-1-il)-pirimidin-2(1H)-ona (13) haciendo reaccionar 4-amino-1-(3aS,4S,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona (12) con ácido, por ejemplo HCl.

- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar 4-amino-1-(3aS,4S,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona (12) haciendo reaccionar metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (11) con citosina.
30

Realizaciones del proceso pueden incluir preparar metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (11) haciendo reaccionar (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (10) con MsCl.

- 35 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (10) por desprotección de terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (9).

- Realizaciones del proceso pueden incluir la preparación de terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (9) haciendo reaccionar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) con NFSI (N-fluorobencenosulfonimida).
40

La presente invención desvela un proceso para la preparación de terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (9) por conversión de terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) en un producto intermedio de ácido borónico seguido de hidrólisis y reacción con bis(tetrafluoroborato) de 1-

- clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®). En algunas realizaciones, el producto intermedio de ácido borónico es ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (**9c-1**), y se prepara haciendo reaccionar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) con trimetilborato. En algunas realizaciones, el producto intermedio de ácido borónico es [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butil-difenilsilano (**9c-2**), preparado haciendo reaccionar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) haciendo reaccionar (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**) con t-BDPSCI.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**) con CeCl₃ y NaBH₄.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**) oxidando (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxo-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**). La oxidación puede ser con, por ejemplo, dicromato de piridinio (PDC).
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxo-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**) haciendo reaccionar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) con n-BuLi.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) oxidando 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**). La etapa de oxidación puede realizarse, por ejemplo, con dicromato de piridinio (PDC) o por oxidación de Swern usando diisopropilcarbodiimida, piridina, ácido trifluoroacético (CF₃COOH) e hipoclorito sódico (NaOCl).
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) con yodoformo.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar el (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**) con cloruro de tritilo.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**) con cloruro de tritilo.
- Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**), por ejemplo haciendo reaccionar D-ribosa con 2,2-dimetoxipropano o haciendo reaccionar D-ribosa con acetona en presencia de ácido.

Objetivos y ventajas adicionales, además de la estructura y función de realizaciones preferidas, serán evidentes a partir de una consideración de la descripción, y ejemplos no limitantes que siguen.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- Realizaciones de la invención se tratan en detalle a continuación. En la descripción de realizaciones, se emplea terminología específica por motivo de claridad. Sin embargo, la invención no pretende limitarse a la terminología específica así seleccionada. Aunque se tratan realizaciones específicas a modo de ejemplo, debe entenderse que se hace para fines de ilustración solo. Se sabe que los nucleósidos son las subunidades en macromoléculas de ADN y ARN, y también desempeñan funciones en la neurotransmisión (Baldwin, S.A.; Mackey, J.R.; Cass, C.E.; Young, J.D. Mol. Med. Today 1999, 5, 216) y actividad cardiovascular (Shryock, J.C.; Belardinelli, L. Am. J. Cardiol. 1997, 79, 2) y como moléculas de señalización (Schachter, J.B.; Yasuda, R.P.; Wolfe, B.B. Cell Signaling 1995, 7, 659), además de su función en vías biosintéticas celulares. Se usan nucleósidos y sus análogos para el tratamiento de cáncer, infecciones antivirales y SIDA. Por ejemplo, la gemcitabina (Giesrigl, B. et al. Human Molecular Genetics, 2012, 21(21), 4615-4627; Hertel, L.W.; Kroin, J.S.; Misner, J.W.; Tustin, J.M. J. Org. Chem. 1988, 53, 2406; Plunkett, W.; Huang, P.; Ganghi, V. Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 1261) está autorizada para el tratamiento de cáncer pancreático y AZT (3'-azido-2'-desoxitimidina) está autorizada para el tratamiento de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Otros ejemplos incluyen FMAU (fluoro-L-arabinofuranosil)-5-metiluracilo, clevudina (Wiebe, L. I. et al. Current Radiopharmaceuticals, 2012, 5(1), 38-46; Chu, C.K. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1995, 6, 979) Fiac (fiacitabina, fluoro-L-arabinofuranosil)-5-yodocitosina (Prichard, Mark N.; Antiviral Research, 2006, 71(1), 1-6), FLT (alovudina, 3'-fluoro-timidina) (Agarwal, H. K.; Buckheit, K. W.; Buckheit, R. W.; Parang, K.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(17), 5451-5454; Balzarini, J.; Baba, M., Pauwels, R., Herdewijn, P., De Clercq, E. Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 2847) F-ddC (2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-treo-pentofuranosil)-citosina, 2-fluorodidesoxicidina) (Okabe, M.; Sun, R.-C.; Zenchoff, G.B. J. Org. Chem. 1991, 56, 4392) y SFDC (1-(2-desoxi-2-C-fluorometilarabinofuranosil)citosina) (Yoshimura Y.; Saitoh, K.; Ashida, N.; Sakata S.; Matsuda, A. Bioorganic Med. Chem. Lett., 1994, 4, 721).

Los nucleósidos pueden clasificarse en dos subtipos principales, N-nucleósidos y C-nucleósidos, donde el enlace entre el carbono anomérico del resto del azúcar y la base son mediante el nitrógeno o el carbono de la base, respectivamente. Además, los nucleósidos donde el oxígeno del anillo de azúcar anillo se sustituye por azufre, fósforo, nitrógeno y carbono se llaman tionucleósidos (Yokoyama, M. Synthesis, 2000, 1637), fosfonucleósidos (Yamashita, M.; Kato, Y.; Suzuki, K.; Reddy, P.M.; Oshikawa, T. Abstracts of 29th Congress of Heterocyclic Chemistry, 1998, 461), azanucleósidos (Yokoyama, M.; Momotake, A. Synthesis, 1999, 1541) y nucleósidos carbocíclicos (Akella, Lakshmi B.; Vince, Robert From Tetrahedron (1996), 52(25), 8407-8412; Crimmins, M. T. Tetrahedron, 1998, 54, 9229), respectivamente.

La neplanocina A y (-)-aristeromicina, aisladas de fuentes naturales, son miembros de la subfamilia de nucleósidos carbocíclicos. A pesar de su potente actividad antiviral, solo se han llevado a cabo estudios de la relación estructura-actividad (SAR) limitados de estos nucleósidos. Los principales motivos para esta escasez es la dificultad sintética en preparar los D-carba-azúcares, por lo que principalmente se han hecho modificaciones en el resto de base.

Métodos convencionales de síntesis de carba-azúcares tienen el inconveniente de que son vías largas que no permiten la preparación a gran escala. Por ejemplo: en 2000, el grupo de Chu convirtió D-gliceraldehído en *E*-alqueno, un producto intermedio, en ocho (8) etapas. El producto intermedio se sometió a sustitución nucleófila intramolecular para proporcionar el armazón de fluoro-ciclopentenilo (Gumina, G.; Chong, Y.; Choi, Y. Chu, C. K. Org. Lett., 2000, 2, 1229). Se usó un producto intermedio similar para dar 1,6-dieno, que se sometió a metátesis con ciclación de anillo (RCM) usando catalizador de Grubbs (Chong, Y.; Gumina, G.; Chu, C. K. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 4853). En 2005, Schmeller y Yin (Yin, X.-Q.; Schneller, S. W. Tetrahedron Lett., 2005, 46, 7535) informaron de la síntesis de 6'- β -fluoroaristeromicina a partir de acetato de 4-hidroxi-2-ciclopenten-1-ilo ópticamente activo en un procedimiento similar descrito antes por Prisbe et al. (Madhavan, G. V. B.; McGee, D. P.C.; Rydzewski, R. M.; Boehme, R.; Martin, J. C.; Prisbe, E. J. Med. Chem., 1988, 31, 1798). Estos procedimientos empiezan a partir de un esqueleto de ciclopentano/ciclopenteno funcionalizado, que se somete a una secuencia de manipulaciones químicas (por ejemplo, estrategias de protección, epoxidación, formación de azida y fluoración mediante sustitución nucleófila) para producir el nucleósido fluoro-carbocíclico objetivo.

Otras estrategias para nucleósidos fluorocarbocíclicos de armazones que contienen ciclopenteno incluyen la síntesis de Roberts a partir de un sistema de cetona bicíclico dando un nucleósido 6'-fluorocarbocíclico (Payne, A. N.; Roberts, S. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, 2633), trabajo de Samuelsson a partir de (3*S*,4*R*)-bis(hidroxi)metil)ciclopentanona-etilenglicol-cetal enantioméricamente puro para proporcionar el resto fluorocarbocíclico en 10 etapas (Wachtmeister, J.; Muhlman, A.; Classon, B., Samuelsson B. Tetrahedron 1999, 55, 10761) y la vía de Biggadike y Borthwick para convertir el derivado de 2' β -fluoro-guanosina carbocíclico en otro nucleósido fluorocarbocíclico (Biggadike, K.; Borthwick A.D. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1380).

En 2008, el grupo de Schneller informó de la síntesis de 5'-fluoro-5'-desoxiaristeromicina mediante el acoplamiento de Mitsunobu de adenina protegida con 4-fluorometilciclopentan-1-ol, que se preparó en once (11) etapas a partir de ribosa, y que se transfirió a un sistema de dieno para permitir RCM (Li, W.; Yin, X.; Schneller, S. W. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 220).

En 2003, el grupo de Jeong informó de la síntesis de fluoroneplanocina A, que se encontró más potente que la neplanocina A parental (Jeong, L. S. et al. J. Med. Chem., 2003, 46, 201). Se preparó el producto intermedio clave 3-hidroximetil-D-ciclopentenona a partir de ribosa en siete (7) etapas que implicaban 2,2-O-isopropilidenación, reacción de Wittig seguido de oxidación de Swern, reacción de Grignard y RCM para formar el anillo de ciclopenteno como una mezcla de grupos OH terciarios α/β . Solo el isómero β se sometió a transposición oxidativa en el sintón (Choi, W. J. et al. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 611-613). En 2005, el grupo de Jeong informó de la síntesis y actividad antitumoral de una novedosa fluorociclopentenil-citosina. La síntesis utiliza el último sintón, que se convirtió en fluorociclopentenol en cuatro (4) etapas: yodación con I_2 ; reducción estereo y regioselectiva (de cetona α,β -insaturada); protección del grupo OH resultante con TBDPS (terc-butildifenilsilil éter); y fluoración electrófila en la posición de vinilo mediante intercambio metal-halógeno, con N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) y *n*-BuLi Jeong, L. S. et al. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2007, 26, 713-716). El nucleósido de pirimidina final (Ejemplo 13) se obtuvo acoplando el derivado de uracilo protegido con el fluorociclopentenol en condiciones de Mitsunobu, seguido de transformación de base (uracilo en citosina) en tres (3) etapas (i) $POCl_3$, Et_3N ; ii) 1,2,4-triazol; iii) NH_4OH).

En un método desvelado, se sintetiza 4-amino-1-((1*S*,4*R*,5*S*)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1*H*-pirimidin-2-ona (compuesto del Ejemplo 13) usando el Esquema de reacción 1. Brevemente, se prepara (3*aR*,6*aR*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**1**) haciendo reaccionar D-ribosa con acetona en presencia de ácido o haciendo reaccionar D-ribosa con 2,2-dimetoxipropano, que se tritila para formar (3*aR*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**2**). El tritolato **2** se hace reaccionar con

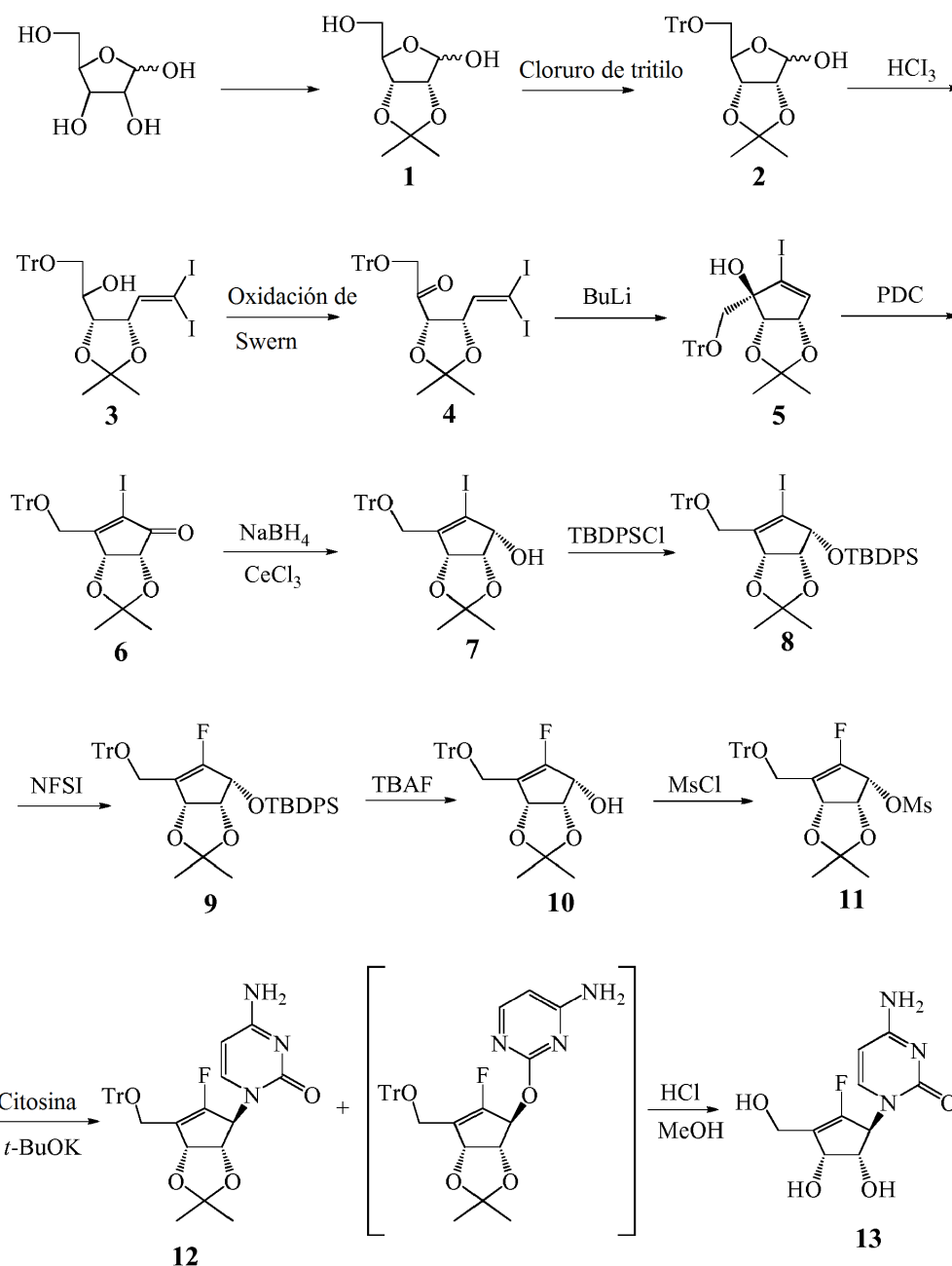
yodoformo para proporcionar el compuesto de diyodovinilo 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**) que entonces se oxida por oxidación de Swern o usando dicromato de piridinio (PDC) para proporcionar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**). El cierre de anillo de **4** se lleva a cabo mediante la adición de, por ejemplo, n-BuLi para proporcionar (1R,4S,5S)-2-Yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**), que se oxida a (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**), que puede aislarse antes de la reducción a (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**), y protección del grupo hidroxilo posteriormente formado con, por ejemplo, t-BDPSCI (TBDPSCI; terc-butildifenil-clorosilano) proporcionando terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**).

El compuesto protegido **8** puede convertirse en el compuesto fluorado terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**9**) usando una variedad de métodos. En una primera realización, la conversión se lleva a cabo mediante reacción con N-fluorobencenosulfonimida (NFSI). Alternativamente, según la invención, el compuesto protegido **8** puede convertirse en un producto intermedio de borano que puede hidrolizarse y fluorarse usando Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano). El producto intermedio de borano puede ser, por ejemplo, ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (**9c-1**), preparado haciendo reaccionar el compuesto protegido **8** con trimetilborato, o [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butyl-difenilsilano (**9c-2**), preparado haciendo reaccionar el compuesto protegido **8** con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

El compuesto fluorado **9** se desprotege dando (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**10**), por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), y se mesila dando metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (**11**). El mesilato **11** se hace reaccionar con citosina dando 4-amino-1-(3aS,4S,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona (**12**), que se desprotege completamente proporcionando 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-(hidroximetil)-ciclopent-2-en-1-il)-pirimidin-2(1H)-ona (**13**).

Las reacciones en el Esquema 1 pueden llevarse a cabo utilizando las condiciones de reacción descritas en más detalle en el presente documento y como se muestra en los ejemplos. Sin embargo, los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no limitantes. Expertos habituales en la materia reconocerán otros métodos para realizar las reacciones y conversiones descritas en el presente documento y reconocerán ciertos equivalentes, por ejemplo uso de grupos protectores alternativos, que pueden ser sustituidos por reactivos específicos, grupos protectores, etc., descritos en el presente documento.

Esquema 1



Este método no requiere el uso de catalizador de Grubbs caro (un complejo de carbeno de metal de transición (por ejemplo, rutenio)), para efectuar la metátesis con cierre de anillo (RCM) en la construcción del carba-azúcar (anillo de C-hidrato de carbono, es decir, el anillo O está sustituido por C). Además, este método no requiere una reacción de Grignard para introducir un resto vinilo para formar el sistema de dieno para permitir RCM. Durante esta última etapa, la reacción de Grignard exotérmica a escala presenta problemas de seguridad sustanciales. Además, las reacciones de Grignard son difíciles de iniciar y es difícil detectar cuando ha ocurrido el inicio. Esto puede producir variación de lote a lote, y, si el inicio se retrasa, podría haber un efecto sobre el perfil de impurezas. La reacción de Grignard heterogénea podría producir problemas de mezcla en un proceso de aumento de escala. El método de cierre de anillo alternativo expuesto en el Esquema 1 es más seguro cuando se aumenta de escala, más rápido y rentable, no requiere calentamiento, no requiere una duración de reacción larga, y no requiere un catalizador de Grubbs de 2^a generación caro. Como tal, la síntesis expuesta en el Esquema 1, anteriormente, tiene ventajas con respecto a otros esquemas sintéticos en la materia.

En el esquema 1, se hace reaccionar yodoformo con el compuesto 2 en condiciones de Wittig dando el compuesto 3 que se oxida en 4, de manera que no se requiere etapa de yodación separada. El compuesto 4 puede experimentar

cierre de anillo intramolecular y entrada en el ciclopentenol **5**. La síntesis del Esquema 1 es más corta que otros esquemas sintéticos en la materia. El Esquema 1 puede aumentarse de escala para fabricación en planta y es adaptable para la fabricación del compuesto **9** a escala de kilogramo, como se expone en los ejemplos más adelante. La presente vía inventiva evita el uso de POCl_3 y NH_4OH potencialmente peligrosos. A conocimiento de los

5 presentes inventores, no existe ejemplo previo en la bibliografía científica y de patentes de un acoplamiento directo de citosina con un derivado de carba-azúcar.

Se prepararon varias citosinas N^4 -aciladas diferentes: acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, 4-metoxibenzoílo y BOC, además de los derivados siliados bistrimetilsililcitosina y bistrimetilacetilcitosina. Éstos se hicieron reaccionar con diversos derivados del alcohol de compuesto **10** (tal como el mesilato). Se obtuvo una mezcla casi 1:1 de citosina

10 N^1 -alquilada/ O -alquilada.

Los esquemas de reacción expuestos en el presente documento incluyen una transformación directa con selectividad por región deseada para formar, por ejemplo, el compuesto **13** (4-amino-1-((1S,R4,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona), que incluye una entrada novedosa en carba-azúcares.

15 Una reacción usando el mesilato **11** y desplazamiento con citosina en condiciones de $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ dio conversión completa, aproximadamente el 90 % a favor del producto N^1 -alquilado deseado, siendo el resto el producto O -alquilado. Los dos se separaron fácilmente por cromatografía. Después de la posterior desprotección de tritilo y acetónido, se proporcionó el compuesto **13** con pureza química del 98,34 % de área con 50 % de rendimiento a partir del alcohol **10**.

20 El proceso sintético según la presente invención tiene ventajas con respecto a las síntesis en el estado de la técnica, por ejemplo en términos de vía más corta, evitación de catalizador caro, capacidad para adaptarse para la producción a granel y evitación de las separaciones usando técnicas cromatográficas en columna de gel de sílice.

EJEMPLOS

25 Los siguientes ejemplos (el Ejemplo 9c es parte de la invención y los otros ejemplos son ejemplos de referencia), ejemplifican algunas de las realizaciones según la presente invención. No debe considerarse que los siguientes ejemplos limiten la invención de algún modo. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse disolventes polares (por ejemplo, agua, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y metanol), apolares (por ejemplo, hexano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y diclorometano), próticos (por ejemplo, agua, metanol y etanol), apróticos (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo), donantes de pares de electrones (por ejemplo, tetrahidrofurano y metanol) y no donantes de pares de electrones distintos de aquellos expuestos en las etapas de proceso más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos la fuerza iónica de una disolución puede variar de lo que se expone que puede usarse en las etapas de proceso más adelante. Por ejemplo, en ciertos casos, puede usarse una sal o sales diferentes de aquellas expuestas en las etapas de proceso más adelante para inducir la precipitación de un compuesto o compuestos. En ciertos casos, puede omitirse o eliminarse una etapa de precipitación, en otros casos, puede añadirse una etapa de precipitación. En ciertos casos, un disolvente individual puede ser sustituido por una mezcla de disolventes; en otros casos, una mezcla de disolventes puede ser sustituida por un único disolvente. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse temperaturas distintas de aquellas expuestas en las síntesis de más adelante; por ejemplo, temperaturas que son 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 °C mayores o menores que las temperaturas expuestas pueden usarse en ciertos casos. Por ejemplo, "temperatura ambiente" puede significar aproximadamente 5, 10, 15, 20, 22, 25, 30, 35, 40 o 45 °C. Por ejemplo, "temperatura de la sala" puede significar aproximadamente 5, 10, 15, 20, 22, 25, 30, 35, 40 o 45 °C. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse valores de pH distintos de aquellos expuestos en las síntesis de más adelante; por ejemplo, un pH que es 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 unidades de pH mayor o menor que el valor de pH expuesto puede usarse en ciertos casos. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse tiempos para la reacción, agitación, disolución, u otras etapas de proceso, distintos de aquellos expuestos en las síntesis de más adelante; por ejemplo, tiempos que son el 25 %, 33 %, 50 %, 67 %, 80 %, 125 %, 150 %, 200 %, 300 % o el 400 % de aquellos expuestos pueden usarse en ciertos casos. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos puede usarse la proporción de un reactante con respecto a otro reactante y/o la relación de un reactante con respecto a disolvente distinta de aquellas expuestas en las síntesis de más adelante. Por ejemplo, en ciertos casos el porcentaje en peso de uno o más reactantes, disolventes, agentes de precipitación, u otros materiales o compuestos en una mezcla, puede ser del 25 %, 33 %, 50 %, 67 %, 80 %, 125 %, 150 %, 200 %, 300 % o el 400 % de aquellos expuestos en los ejemplos de más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos puede usarse un reactante distinto del indicado en las síntesis de más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos puede usarse un reactante y/o un disolvente de mayor o menor pureza que la indicada en las síntesis de más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos una etapa de proceso, tal como una etapa de purificación, separación o extracción, puede modificarse de aquellas expuestas más adelante o que puede sustituirse una etapa de proceso diferente. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que puede sustituirse un agente secante o agentes diferentes de aquél o aquellos especificados, y o que un vacío casi completo (alto), parcial, o ningún vacío, puede ser sustituido por una condición de presión especificada en ciertos casos. Por ejemplo, un experto en la materia

entenderá que en ciertos casos pueden usarse tamices moleculares distintos de aquellos expuestos más adelante. Por ejemplo, en ciertos casos, pueden sustituirse entre sí carbono activo, geles de sílice, arcillas, vidrios y zeolitas. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse técnicas de separación y/o técnicas cromatográficas distintas de aquellas expuestas más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos pueden usarse medios cromatográficos y/o sustratos distintos de aquellos expuestos más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos una etapa de proceso, tal como una etapa sintética y/o de purificación, puede ser dividida en dos o más etapas de proceso separadas, y que en otros casos pueden combinarse dos o más etapas de proceso separadas en una única etapa de proceso. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos una etapa de proceso, tal como una etapa de purificación, puede ser omitida o eliminada, y que en otros casos puede añadirse una etapa de proceso, tal como una etapa de purificación. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos puede realizarse etapas de proceso, tales como etapas sintéticas y/o de purificación, en un orden diferente al expuesto más adelante. Por ejemplo, un experto en la materia entenderá que en ciertos casos puede usarse una técnica analítica diferente de aquella expuesta a continuación o una técnica analítica realizada en condiciones diferentes a aquellas expuestas más adelante. En ciertos casos, puede omitirse una etapa analítica expuesta más adelante (por ejemplo, para determinar la cantidad o concentración de un componente de producto), en otros casos puede añadirse una etapa analítica. Un experto en la materia entenderá que tales modificaciones a reactantes usados, disolventes usados, condiciones de reacción, tales como temperatura, tiempo y concentraciones, y proporciones relativas de reactantes y/o disolventes, etapas sintéticas, etapas y técnicas de purificación, separación y/o extracción, materiales usados en las etapas de separación y/o de purificación, y técnicas analíticas pueden hacerse para optimizar además los parámetros de proceso tales como el rendimiento y la pureza y la economía del proceso global (tal como tiempo total y número de etapas y coste de materiales, tales como reactantes y disolventes, usados), y que tales modificaciones están dentro del alcance de la presente invención y realizaciones de la invención expuestas en el presente documento.

Las reacciones desveladas en el presente documento se demuestran para compuestos específicos. Sin embargo, estas reacciones pueden aplicarse a otros compuestos estructuralmente relacionados. Expertos en la materia reconocerán que las reacciones pueden usarse en compuestos estructuralmente similares, por ejemplo, cuando se usan en el campo de los carba-azúcares.

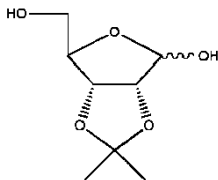
General

Todos los productos químicos fueron de calidad de reactivo y se compraron de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.) o Sigma Chemical Company (St. Louis, MO.). Los disolventes se destilaron rutinariamente antes de uso. Se destiló tetrahydrofurano anhidro de sodio/benzofenona antes de uso.

Se registraron los espectros de RMN de protón en un espectrómetro Varian-400 MHz en disolventes deuterados tales como DMSO- d_6 , $CDCl_3$, acetonitrilo- d_3 o acetona- d_6 . Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno a cero ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercio (Hz) y las abreviaturas s, d, t, q y m se refieren a singlete, doblete, triplete, cuádruplete y multiplete, respectivamente. Se realizó CCF en placas 60F₂₅₄ previamente recubiertas de Merck. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice 60 (230-400 de malla, Merck).

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Ejemplo 1a: (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (1).



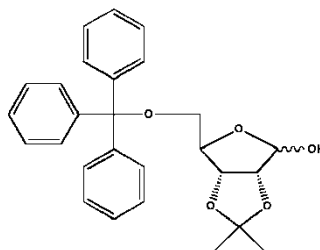
En un reactor de 200 l se cargó acetona (1200 l) y 2,2-dimetoxipropano (125 kg, 1200 moles, 1,2 eq), seguido de D-ribosa (150 kg, 999 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió p-TSA (ácido p-toluenosulfónico) (9,6 kg, 49,5 moles, 0,05 eq) en porciones durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se monitorizó por CCF cada hora. Después de 14 horas, la CCF indicó la conversión completa. Se aplicaron una muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para ribosa y ribosa acetónido a un placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se ejecutó en la fase móvil diclorometano/etanol=8:1. Entonces, la placa se pulverizó con 10 % de H_2SO_4 en etanol y se calentó usando una pistola de calor. Compuestos relacionados con ribosa dieron manchas oscuras en la placa. R_f para ribosa fue $\sim 0,1$, mientras que R_f para ribosa acetónido (1) fue normalmente 0,3 \sim 0,35. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (8,1 kg, 0,08 eq). Se destiló a vacío acetona (temperatura del baño de agua < 60 °C) durante 12 horas. El residuo se diluyó con diclorometano (300 l). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, y entonces se eliminó el disolvente a vacío durante 4 horas. Esta operación se repitió una vez, y el residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,44 (s, 3H, CH_3), 3,59 (dd, $J = 5,6, 12,0$ Hz, 1H, $HOCHH$), 3,63 (dd, $J = 4,8, 12,0$ Hz,

1H, HOCHH), 4,19 (t irregular, $J = 4,4, 5,2$ Hz, 1H, 4-H), 4,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 3-H), 4,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 2-H), 5,26 (s, 1H, H anomérico). Anal. calcd para $C_8H_{14}O_5$: C, 50,52; H, 7,42. Hallado: C, 50,48; H, 7,36; $[\alpha]^{25}_D -36,2$ (c 1,45, acetona) [bibl., $[\alpha]^{25}_D -37$ (c 0,53, acetona)].

Ejemplo 1b (ejemplo de referencia):

5 Al reactor 1 de 1000 l se cargaron 312 kg de acetona y 40,0 kg de D-ribosa, y la mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C. Se añadieron gota a gota 1,60 kg de H_2SO_4 concentrado a 5-10 °C y la mezcla se agitó a 5-10 °C durante 1 hora, tiempo después del cual la mezcla se dejó calentar a 25-30 °C y se agitó durante 2 h adicionales. La HPLC (ELSD) mostró que permaneció el 3,5 % de D-ribosa. La mezcla de reacción se enfrió a < -5 °C y se añadió lentamente a una mezcla de 160 kg de acetona, 8,5 kg de Na_2CO_3 , 20 kg de Na_2SO_4 en el reactor 2 de 1000 l y la
10 mezcla se agitó a 5 ± 5 °C durante 1 h para producir la neutralización ($pH > 7$). La mezcla se filtró para eliminar Na_2SO_4 , Na_2CO_3 adicional y sal, y la torta se lavó con acetona (10 kg \times 3). La disolución de acetona combinada (504 kg, de los cuales 702 g muestreados se concentraron a 74,2 g de residuo para estimar 53,3 kg del bruto total **1**) se concentró a vacío a < 20 °C, seguido de la adición de 120 kg de DCM (diclorometano) y eliminación del disolvente a 20-25 °C a vacío proporcionando el bruto **1** (KF, 0,4 %) al que se añadieron 692 kg de DCM. La disolución se usó
15 directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 2a (ejemplo de referencia): (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**)

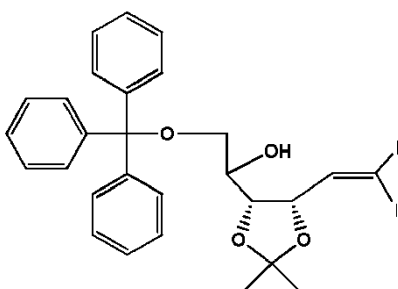


Al residuo de la última etapa (Ejemplo 1a) (~ 189 kg, 999 moles) en el reactor de 2000 l (Ejemplo 1a) se cargaron
20 900 l de DMF (dimetilformamida), y la disolución se agitó 0,5 horas a temperatura ambiente. A la disolución con agitación se añadió cloruro de tritilo (Trt-Cl, 336 kg, 1200 moles, 1,2 eq), trietilamina (202 kg, 1998 moles, 2 eq) y DMAP (dimetilaminopiridina) (7,3 kg, 60 moles, 0,06 eq). La mezcla se agitó 32 horas a 30 °C. La CCF mostró conversión completa (se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **1** y **2** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se ejecutó en la fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo=4:1. Puede detectarse el compuesto **2**, cloruro de tritilo, alcohol tritílico y tritil metil éter bajo UV_{254} . También
25 pueden visualizarse usando tratamiento con yodo. R_f para tritil metil éter fue ~0,9. R_f para el compuesto **2** fue ~ 0,4. R_f para el alcohol tritílico fue ~ 0,3. El compuesto **1** no se mueve en la placa de CCF usando este método. Puede detectarse usando el método de CCF descrito para el Ejemplo 1a. Se añadió metanol (50 l) en una porción, la reacción se agitó durante 1 hora más. La mitad de este material se transfirió a otro reactor de 2000 l. La mezcla de reacción en cada reactor se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso (600 l) durante 0,5 horas con agitación, luego con acetato de etilo (500 l). Se cortaron las capas. Se extrajo la capa acuosa en cada reactor con 150 l de acetato de etilo. Se introdujo el extracto de acetato de etilo combinado (aproximadamente 1400 l) en un reactor de 2000 l, se lavó dos veces con salmuera (300 l) y se secó 6 horas sobre sulfato de sodio. Se destiló a vacío acetato de etilo durante 15 horas (temperatura del baño de agua < 60 °C) a aproximadamente 600 l de volumen. Este residuo se usó en la siguiente cromatografía. El residuo de antes se dividió en 20 porciones. Cada porción se añadió a 30 kg
30 de gel de sílice (100-200 de malla) en un recipiente de 100 l con agitación vigorosa para conseguir una mezcla homogénea. El gel de sílice con producto en bruto se secó entonces en una estufa de vacío durante 12 horas. A una columna (1500 mm, ϕ 400 mm) se añadieron 4 kg de gel de sílice (200-300 de malla). Encima se añadieron 2,5 kg de gel de sílice con producto en bruto. Se ejecutaron quince de tales columnas al mismo tiempo y se monitorizaron por CCF. La columna se lavó primero con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano=10:1:1 (60 l), luego se cambió a éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano=5:1:1. Estas quince columnas normalmente necesitaron de tres a cinco horas para completarse. Los eluatos se monitorizaron por CCF. Se combinaron los eluatos con el compuesto **2** como el componente principal. El eluato combinado se concentró en un reactor de 300 l dando ~ 50 l a vacío (no superando el baño de agua 60 °C). El conjunto de las quince columnas se llevó a cabo 34 veces para este lote. Se combinaron los eluatos concentrados y se concentraron adicionalmente a aproximadamente 200 l a vacío en un reactor de 500 l (no superando el lote de agua 60 °C). Al residuo se añadieron 100 l de tolueno, y la mezcla se destiló a vacío a casi sequedad para eliminar el agua del residuo (baño de agua a 60 °C). Se añadieron otros 100 l de tolueno, y se repitió la destilación. En total se obtuvieron 115 kg de compuesto **2**. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7,21-7,40 (m, 15H), 5,72 (d, $J=4,0$ Hz, 0,4H), 5,32 (s, 0,6H), 4,76 (d, $J=5,6$ Hz, 0,6H), 4,72 (dd, $J=6,0, 4,0$ Hz, 0,4H), 4,63 (d, $J=6,0$ Hz, 0,6H), 4,57 (dd, $J=6,4, 1,2$ Hz, 0,4H), 4,33 (m, 0,6H), 4,17 (m, 0,4H), 4,09 (s a, 2H), 3,40 (dd, $J=10,4, 2,8$ Hz, 0,4H), 3,39 (dd, $J=10,0, 3,6$ Hz, 0,6H), 3,32 (dd, $J=10,0, 3,6$ Hz, 0,6H), 3,00 (dd, $J=10,4, 3,2$ Hz, 0,4H), 1,53 (s, 1,2H), 1,46 (s, 1,8H), 1,35 (s, 1,2H), 1,32 (s, 1,8H).

Ejemplo 2b (ejemplo de referencia): Al compuesto **1** (casi 120 kg) y 1590 kg de DCM se añadieron 152 kg de cloruro de tritilo a -5 a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno en un reactor de 200 l y se añadieron lentamente una

disolución de TEA (trietilamina) (71 kg) y DMAP (2,88 kg) en DCM 175 kg. La mezcla de reacción se agitó a -5 a -10 °C durante 32 h y se calentó a 15-20 °C (4 °C/h) y se mantuvo a 15-20 °C durante 12 h, tiempo después del cual la CL-EM mostró cloruro de tritilo < 2 %. La reacción se inactivó por 20 kg de agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando un residuo, y se añadió MTBE (metil terc-butil éter) (500 kg), con agitación para producir una disolución transparente. Se añadió agua (600 kg), y la mezcla se agitó durante 3 h, luego se añadieron 500 kg de heptano, se enfrió -5 °C - 0 °C y se agitó durante 3 h. Precipitó una pequeña cantidad de precipitado amarillo, se filtró por una centrífuga. Entonces se lavó la capa orgánica con disolución saturada de NH₄Cl (600 kg), el pH se ajustó con ácido cítrico acuoso 0,5 N a pH = 3-4, y la capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para conseguir el compuesto en bruto (**2**), (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol, como aceite. Este bruto (**2**) (228,5 kg) se purificó por columna de gel de sílice (se usó 1,0 x de gel de sílice para pre-absorber el material en bruto, se usó 2,3 x de gel de sílice para empaquetar la columna), se eluyó por el disolvente (EA (acetato de etilo) : PE (éter de petróleo) = 1:8), para conseguir 93 kg (cuatro lotes) de (**2**) disperso en tolueno (ensayo por HPLC).

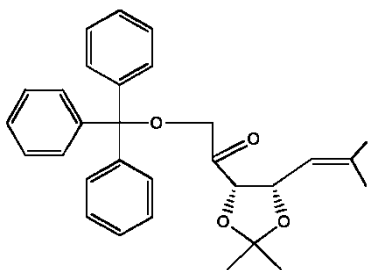
Ejemplo 3a (ejemplo de referencia): 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**).



A un reactor de 20 l se cargó trifetilfosfina (2,55 kg, 9,72 moles, 2,1 eq) y yodoformo (3,83 kg, 9,72 moles, 2,1 eq), seguido de tolueno (8 l). La disolución con agitación se enfrió a -20 °C en baño de nieve carbónica/acetona. Se añadió terc-butóxido de potasio (1,13 kg, 9,26 moles, 2 eq) en porciones (en el plazo de ~ 30 minutos) mientras se mantenía la temperatura de reacción < 10 °C. La mezcla se volvió oscura y se formó algún precipitado. Después de la adición, la suspensión se agitó otra hora a 5~10 °C. Se añadió una disolución del compuesto **2** (2 kg, 4,63 moles, 1 eq) en tolueno (5 l) a la suspensión a 5 °C. La reacción se inactivó con salmuera (1,5 l) después de 1,5 horas. La HPLC mostró la relación de **2** (6,4 min) y **3** (~9,8 min) como aproximadamente 1:3, mientras que se observó poco o ningún subproducto **3a** (donde el grupo OH de **3** se añade con eliminación de HI en el doble enlace de **2** para formar (3aR,6aR)-4-(yodometil)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 l) y se agitó 15 minutos para conseguir una suspensión diluida. Se combinaron ocho de tales reacciones de 20 l. El sobrenadante se decantó y se centrifugó. El residuo se diluyó con agua (40 l) y acetato de etilo (40 l). La suspensión se agitó durante 10 minutos y entonces se centrifugó. El sólido se lavó con 40 l de acetato de etilo una vez. Se combinaron el filtrado y lavado. Se cortaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 l) y agua (30 l). Entonces se concentró a sequedad (temperatura del baño de agua <50 °C). El residuo se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó primero con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1), y luego con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano (20:1:1). Después de aparecer el producto deseado, la columna se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano (5:1:1). En total se obtuvieron 5,3 kg de **3** (pureza por HPLC 95 %, rendimiento 21 %). Se aplicaron una muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **2** y **3** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se ejecutó en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1. Los compuestos **2**, **3** y **3a** pueden detectarse bajo UV₂₅₄. También puede visualizarse con yodo. *R_f* para el compuesto **2** fue ~ 0,4. *R_f* para **3** fue ~ 0,7. *R_f* para **3a** fue ~0,9.; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,23-7,46 (m, 15H), 7,05 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J*=5,7, 8,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J*=5,7, 8,4 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,46 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,65 (-CH=C₂), 143,75, 128,68, 128,00, 127,29, 127,23, 109,55, 86,97, 83,39, 77,21, 69,19, 27,84, 25,52, 15,99 (=C₁₂).

Ejemplo 3b (ejemplo de referencia): A un matraz de 1000 l se añadió tolueno (344 kg) y THF (110 kg) bajo descarga de N₂. Se añadió yodoformo (58,4 kg) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min dando una disolución homogénea a la que se añadieron tamices moleculares (50 kg), y la mezcla se agitó durante 13 h (el contenido de agua fue 110 ppm por KF), después de lo cual los tamices moleculares se filtraron y se añadió PPh₃ (37,2 kg) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min y se enfrió a 0 - 5 °C. Entonces se añadió t-BuOK (15,6 kg) en algunas porciones, durante lo cual la temperatura se mantuvo como < 15 °C produciendo una suspensión que se agitó a 25 °C durante 10 h. Se añadió gota a gota disolución de **2** (28 kg) en 80 kg de tolueno (KF: no se detectó agua) en la mezcla de Wittig y la mezcla se agitó durante 3 h a 10 °C. IPC (control en curso) por HPLC mostró que quedó ~5,5 % de **2**. Se añadieron 2,0 kg de agua para extinguir la reacción y después de 30 min, se añadió Na₂SO₄ (50 kg) y se agitó durante 3 h. Entonces se filtró el sólido, la torta se suspendió con 100 kg de tolueno y se filtró el sólido. Se combinaron las fases orgánicas (el ensayo de HPLC mostró aproximadamente 23,07 kg de **3** en la fase orgánica), se secaron y se enfriaron a 0 - 10 °C y la disolución se usó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación.

Ejemplo 4a (ejemplo de referencia): 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritolil)etanona (4)

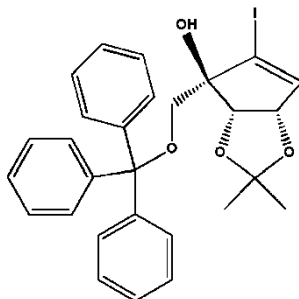


Se disolvió el compuesto **3** (38 kg, 55,7 moles) en 100 l de diclorometano y la disolución se añadió a un reactor de 1000 l cargado con diclorometano (500 l), seguido de la adición de tamices moleculares de 4 Å (42,9 kg) y alúmina neutra (84 kg). A la suspensión con agitación a temperatura ambiente se añadió PDC (dicromato de piridinio) (25,1 kg, 66,8 moles) y la mezcla se agitó 16 horas, hasta que la HPLC indicó conversión completa. La suspensión se filtró usando una centrífuga. Se recogió el filtrado de la centrífuga. La torta de la centrífuga (principalmente alúmina, tamices moleculares y residuo de PDC) se lavó con 2 x 100 l de metil terc-butil éter. Se introdujo el filtrado y lavado combinado en un reactor de 1000 l y se concentró a sequedad mientras que el calentamiento se mantenía por debajo de 50 °C. Al residuo se añadieron 600 l de metil terc-butil éter, seguido de 5 kg de carbono activo. La suspensión oscura se calentó 1 hora a 60 °C, luego se enfrió a 30 °C. Se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el carbono activo. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo aceitoso se diluyó con 60 l de metanol y empezaron a formarse precipitados. La suspensión densa se agitó 1 hora a temperatura ambiente, entonces los precipitados se recogieron por filtración. La torta se lavó dos veces con 50 l de éter de petróleo y se secó a 40 °C proporcionando 25,3 kg de **4** (rendimiento 67 %, pureza >99 %) como un sólido blanco. R_f para **3** fue ~0,7, mientras que R_f para **4** fue ~ 0,75 sobre placa de CCF de gel de sílice realizada en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 y visualizada bajo luz UV₂₅₄ o usando tratamiento con yodo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,48 (m, 15H), 6,80 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,75-4,85 (m, 2H), 3,95 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203,22, 145,93 (-CH=Cl₂), 143,07, 128,62, 128,52, 128,21, 128,08, 127,43, 111,01, 87,57, 82,95, 80,00, 69,10, 26,85, 25,11, 18,53 (=Cl₂).

Ejemplo 4b (ejemplo de referencia): A la disolución final en el Ejemplo 3b se añadió DMSO (sulfóxido de dimetilo) (5,2 kg), DIC (diisopropilcarbodiimida) (7,9 kg) y piridina (7,6 kg). Entonces se añadió gota a gota CF₃COOH (4,9 kg), manteniendo la temperatura < 20 °C (reacción exotérmica) y la mezcla se agitó durante una hora. Entonces se añadieron DMSO adicional (2,6 kg), DIC (3,9 kg) y piridina (3,8 kg), seguido de adición gota a gota de CF₃COOH (2,45 kg) a < 20 °C. La HPLC mostró consumo completo de **3**. La mezcla de reacción se enfrió a 0 - 5 °C. Se añadió lentamente NaOCl (~7 %, 108 kg) con agitación durante 1 h después de que la mezcla se filtrara, el sólido se lavó (2 x 30 kg de tolueno), las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2x 200 kg), salmuera (250 kg) y se destiló a presión reducida < 65 °C dando un residuo. El residuo se enfrió a 0-5 °C, se añadió etanol (120 kg) y la disolución se agitó a 0 °C durante 4 h produciendo una suspensión. El sólido se filtró y se secó dando **4** puro (19,2 kg).

La formación de **4** a partir de **3** puede llevarse a cabo con oxidación de Moffat u oxidación de Swern.

Ejemplo 5a (ejemplo de referencia): (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**)



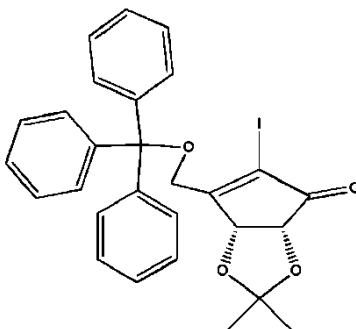
A un reactor de 20 l se añadió **4** (1,5 kg, 2,2 moles) y THF anhidro (7 l). La disolución con agitación se enfrió a < -70 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1,06 l, 2,65 moles, 1,2 eq) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura no superara -65 °C. Duró aproximadamente 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a por debajo de -70 °C. La HPLC indicó consumo completo de **4**. Se añadió gota a gota una disolución saturada de cloruro de amonio (1 l) a la mezcla de reacción. Entonces la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se combinaron ocho de tales reacciones de 20 l y se introdujeron en un reactor de 300 l. La mezcla se repartió entre salmuera (16 l) y acetato de etilo (60 l) y se agitó durante 30 minutos. Se cortaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío (temperatura <40 °C). El residuo se

puso sobre una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano=15:1:1. En total se obtuvieron 4,09 kg de **5** (rendimiento 42 %, HPLC > 95 %). Se ejecutaron la muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **4** ($R_f \sim 0,75$) y **5** ($R_f \sim 0,55$) sobre placa de CCF de gel de sílice en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 visualizando con luz UV₂₅₄ y también por tratamiento con yodo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,62 (m, 15H), 6,50 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J=1,8$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,68 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,36 (s, 1H, OH), 3,27 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,23 (-CH=Cl-), 143,53, 128,89, 127,95, 127,29, 112,44, 104,99 (=Cl-), 87,64, 85,66, 84,40, 83,10, 65,40, 27,45, 26,62.

Ejemplo 5b (ejemplo de referencia): Se disolvió el compuesto **4** (29,0 kg) en THF (220,0 kg, 247 l, KF: 190 ppm) y se enfrió a -75 °C. Se añadió n-BuLi (17,8 kg, 1,15 eq) a temperatura por debajo de -70 °C durante 3 h, entonces la mezcla se agitó a -70 ± 2 °C durante 3 h, tiempo después del cual la HPLC indicó consumo casi completo de **4** (quedó el 5,9 % de área) y formación de **5**. Por tanto, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -40 °C durante 1,5 h, seguido de calentamiento lento y continuo de la mezcla de reacción a -25 °C durante 1,5 h para producir solo 1,1 % de **4**. La reacción se añadió a NH₄Cl saturado (15 kg) en 1 h, la mezcla se mantuvo a -7 ± 2 °C mientras se extinguía. Entonces, la mezcla se extrajo con EA (4,5 kg x 2). La fase de EA (23 kg) se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró a vacío a 40 °C en -0,08 MPa durante aproximadamente 5 h. El residuo se disolvió en DCM (10,1 kg) proporcionando la disolución de **5** (10,7 kg) que se usó en la siguiente etapa de oxidación.

Esta reacción de **4** a **5** es una reacción general, es decir, por ejemplo, útil para formar compuestos carbocíclicos. Esta reacción no ha sido previamente informada. Por ejemplo, esta reacción puede usarse con otros reactivos y productos.

Ejemplo 6a (ejemplo de referencia): (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**)



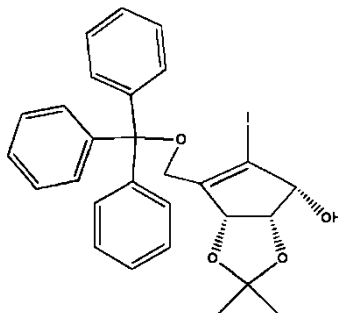
A un reactor de 100 l se añadió una disolución de **5** (5,54 kg, 10 moles) en diclorometano (50 l), seguido de tamices moleculares de 4 Å (8,3 kg) y alúmina neutra (16,6 kg) y PDC (12,03 kg, 32 moles). La suspensión se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La HPLC indicó conversión completa. La suspensión se centrifugó. La torta se lavó con metil terc-butil éter (2 x 50 l). Se introdujeron el filtrado y lavado combinados a un reactor de 200 l y se concentró a vacío a sequedad (la temperatura de calentamiento se mantuvo a < 50 °C). Al residuo se añadieron 100 l de metil terc-butil éter, seguido de 0,5 kg de carbono activo. La suspensión oscura se calentó durante 1 hora a 60 °C y luego se enfrió a 30 °C y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con 6 l de metanol. La suspensión densa se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta se lavó dos veces con 5 l de éter de petróleo, y se secó en una estufa de vacío (< 40 °C) proporcionando 2,94 kg de **6** (rendimiento 53 %, HPLC ~99 %) como un sólido blanco. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **5** y **6** a una placa de CCF de gel de sílice comercial que se ejecutó en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 y se visualizó bajo UV₂₅₄ y/o usando tratamiento con yodo. R_f para **5** fue ~ 0,55 mientras que R_f para el compuesto **6** fue ~ 0,57. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,53 (m, 15H), 5,44 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) δ 128,73, 128,11, 127,45, 79,34, 74,9, 64,33 (OCH₂-), 27,4, 26,81.

Ejemplo 6b (ejemplo de referencia): Se añadió la disolución de **5** en DCM al reactor, luego se añadieron PDC (1800 g) y tamices moleculares (362 g) y la mezcla se agitó y se calentó a 25 °C. Se añadió Ac₂O (274 g) a 25 °C durante 0,5 h, y entonces se agitó durante 30 min. La mezcla alcanzó 36 °C en 10 min, luego se enfrió a 25 °C y se agitó durante 1,5 h, hasta que IPC mostró consumo completo de **5**. La suspensión se filtró a través de almohadilla de sílice (1,37 kg) y el filtrado se lavó con salmuera (3,69 kg) y la fase orgánica se concentró a vacío a 15 ± 5 °C. El residuo se disolvió en MTBE (4,4 kg), se añadió carbono activo (0,05 kg) y la suspensión se agitó durante 2 h. Luego se filtró proporcionando la disolución de **6** en MTBE (4,84 kg) lista para uso en la siguiente etapa de reducción.

Ejemplo 6c (ejemplo de referencia): Se recogió el compuesto **5** (72,5 g, 130,7 mmoles) en cloruro de metileno (725 ml, 10 V) y se cargó a un matraz de tres bocas de 2 l equipado con un agitador superior, una entrada de nitrógeno, un termopar y tamices moleculares (72,5 g). Se añadió anhídrido acético (24,7 ml, 2,0 eq), seguido de dicromato de piridinio (54,1 g, 143,8 mmoles, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La

mezcla de reacción se filtró a través de 350 g de gel de sílice. Las sales de cromo de color oscuro quedaron sobre el tapón de sílice. El tapón de sílice se lavó con 200 ml de cloruro de metileno. El filtrado resultante se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), y entonces se lavó con 200 ml de tiosulfato de sodio saturado. Se eliminó el color. La fase orgánica se concentró dando un aceite naranja proporcionando el compuesto **6**. Se recogieron aproximadamente 72 g de material en bruto con 59 % A de pureza.

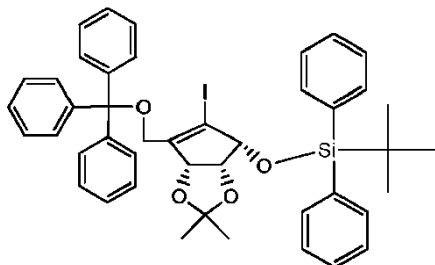
Ejemplo 7a (ejemplo de referencia): (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**)



A un reactor de 500 l se cargaron 100 l de metanol, seguido de la adición de **6** (9,7 kg) y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7,2 kg) en porciones de 1 kg durante 0,5 horas. La temperatura de la mezcla de reacción aumentó a $\sim 5^\circ\text{C}$ durante la adición. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C , y se añadió NaBH_4 (0,77 kg) en porciones (~ 150 g) durante 1 hora produciendo un fuerte desprendimiento de H_2 con elevación de la temperatura de reacción. Entonces se agitó la mezcla de reacción transparente durante 2 horas a 0°C hasta que la HPLC indicó conversión completa. Entonces se añadieron 150 l de salmuera para producir precipitados blancos. La suspensión se concentró a vacío para eliminar la mayoría del metanol y se añadió acetato de etilo (100 l) al residuo resultante y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 l) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad, y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **6** y **7** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, con éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 como fase móvil. **6** y **7** pueden detectarse bajo UV_{254} o visualizarse usando tratamiento con yodo. R_f para **6** fue $\sim 0,55$ mientras que R_f para el compuesto **7** fue $\sim 0,57$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,48 (m, 15H), 5,20 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J=5,4, 11,2$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) δ 128,79, 127,89, 127,11, 82,91, 78,14, 76,48, 62,58 (OCH_2^-), 27,54, 27,11.

Ejemplo 7b (ejemplo de referencia): Se añadió una disolución del compuesto **6** (del Ejemplo 6b) al reactor y se enfrió a 0°C . Se añadieron 2,2 kg de MeOH, seguido de la adición de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (355 g) y la mezcla se agitó durante 1 h para producir disolución homogénea. Se añadió NaBH_4 (8,8 g) en porciones a 0°C , se agitó durante 30 min, IPC mostró que la reacción había empezado y se añadió NaBH_4 adicional (30 g) en porciones con agitación durante 1 h a 0°C . IPC mostró consumo completo del compuesto **6**. Se añadió NH_4Cl saturado (0,27 kg), seguido de Celite (266 g), y la mezcla se agitó durante 30 min después de lo cual se filtró, se lavó con agua (12 l x 3) y se secó sobre Na_2SO_4 dando el compuesto **7** en disolución de MTBE (5,5kg), que se concentró (por debajo de 40°C) para proporcionar un residuo. Se añadió DMF (3 kg) y la disolución se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 8a (ejemplo de referencia): terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**)

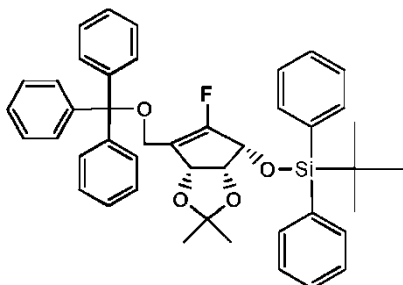


A un reactor de 500 l se cargó DMF (100 l), imidazol (3,6 kg) y compuesto en bruto **7** (del Ejemplo 7a, $\sim 9,7$ kg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se añadió t-BDPSCI (terc-butildifenilclorosilano) (1 kg) en porciones durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La HPLC indicó conversión completa. En el reactor se cargó salmuera (100 l) y acetato de etilo (100 l) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 l de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo combinado dos veces con agua (30 l) y se concentró a vacío dando un residuo de color dorado ($\sim 15,2$ kg). El residuo se diluyó con 20 l de metanol y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se

recogieron precipitados blancos por filtración y se secaron en una estufa de vacío (< 40 °C) proporcionando el compuesto **8** (8,3 kg, rendimiento 60 %, pureza ~99 %) como un sólido blanco. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **7** y **8** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se desarrolló en la fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo=10:1. Los compuestos **7** y **8** pueden detectarse bajo UV₂₅₄. También pueden visualizarse usando tratamiento con yodo. R_f para **7** fue ~ 0,1. R_f para el compuesto **8** fue ~ 0,9. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,82 (m, 25H), 4,94 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃, δ<100) δ 82,68, 78,96, 76,63, 62,78, 27,50, 27,11.

Ejemplo 8b (ejemplo de referencia): Se añadió imidazol (133,6 g) a disolución del compuesto **7** (del Ejemplo 7b, KF: 0,14 %) y se añadió gota a gota t-BDPSCI (448,5 g) a 20-25 °C y la mezcla se agitó durante 14 h, tiempo después del cual se añadió gota a gota en 12 kg de agua por debajo de 25 °C, luego se agitó durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (5,8kg), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2,9 kg x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2,9 kg x 2), se secó y entonces se concentró por debajo de 45 °C. Se añadió EtOH (600 g) y la mezcla se calentó a 30 °C dando una disolución en la que precipitó un precipitado en el plazo de 10 min. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h y se filtró el sólido. La torta se lavó con EtOH (50 g x 2) dando un sólido blanco que se secó a vacío a 45 °C durante 20 h dando 400 g del compuesto **8**.

Ejemplo 9a (ejemplo de referencia): terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**9**)



Se disolvieron el compuesto **8** (0,48 kg) y NFSI (N-fluorobencenosulfonimida) (0,29 kg) en THF (3 l) y éter (1 l). A la disolución se añadió 1,5 l de n-pentano, y la mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de nieve carbónica. Se añadió gota a gota una disolución de n-BuLi en THF (2,5 M, 0,72 l) a la mezcla de reacción en el plazo de 4 horas, mientras que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó otra hora hasta que la HPLC indicó consumo completo del compuesto **8**. Se añadió gota a gota disolución saturada de cloruro de amonio (acuosa, 2 l) a la mezcla de reacción. Entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. Se combinaron ocho de tales reacciones y se diluyeron con 30 l de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, entonces se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con 20 l de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. La HPLC indicó que la relación de compuesto **9** con su producto secundario de des-flúor correspondiente era aproximadamente 3/1. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice (300 ~ 400 de malla) y se eluyó con éter de petróleo/diclorometano/acetato de etilo (primero 100/0/0, luego 200/10/1 para eliminar las impurezas delanteras, luego cambió a 200/15/1 para recoger el producto deseado **9** (luego 200/20/1 para recoger el producto secundario). En total se obtuvieron 1,38 kg de compuesto **9** (rendimiento 36 %, pureza ~95 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,92 (m, 25H), 5,04 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,98 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (s, 9H); RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃, δ<100) δ 78,70, 75,35, 71,10, 56,39, 28,04, 27,25, 26,82.

Ejemplo 9b (ejemplo de referencia): Se disolvieron el compuesto **8** (1,53 kg) y NFSI (1,64 kg) en una mezcla de THF/hexano/MTBE y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para formar una disolución transparente. Entonces, la disolución se enfrió a -65 °C con baño de nieve carbónica (en acetona) bajo atmósfera de N₂. Precipitaron más sólidos durante el enfriamiento y la disolución se volvió turbia. A ~-65 °C, se añadió gota a gota n-BuLi a la mezcla. La temperatura de reacción necesitó una estricta monitorización y se mantuvo a -55~-65 °C. La adición de n-BuLi duró durante 4 h (durante la adición de n-BuLi (aproximadamente 40 % de la cantidad), precipitó una gran cantidad de precipitado. Esto bloqueó la agitación). Después de la adición de n-BuLi, la disolución se agitó a aproximadamente -60 °C durante 0,5 h. La CCF y HPLC mostraron consumo completo del compuesto **8**. La disolución se inactivó con NH₄Cl sat. (3 l), luego se retiró el baño de nieve carbónica. Se añadió lentamente agua (6 l) a la mezcla, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos para separarse en dos capas. Se separó la capa orgánica (10,3 kg). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1,8 kg x 1). Se combinaron cinco de tales reacciones y la fase orgánica combinada de los cinco lotes se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ (55 kg totales basados en el ensayo, el peso de producto fue 3,4 kg). Se añadieron gel de sílice (300-400 de malla, 8 kg, 1,3 eq. (basado en **8**, p/p)) y TEA (0,003 eq. (basado en gel de sílice, p/p)) a la disolución de producto en bruto (aproximadamente 8 kg) y la mezcla se evaporó a sequedad a ~35 °C y se cargó sobre una columna (diámetro: 45 cm; altura: ~130 cm; gel de sílice: 300-400 de malla, 60 kg, 10

eq. (basado en 8, p/p); TEA: 0,003 eq. (basado en gel de sílice, p/p); eluyente: PE/EA = 200/1~150/1). Durante la cromatografía en columna, las fracciones (cubos de plástico (5 l)) se monitorizaron estrictamente por CCF/HPLC. Según datos de CCF/HPLC, se recogieron diferentes partes y se concentraron respectivamente. Se suspendieron los sólidos resultantes de la cromatografía con diferente pureza con heptano (3 v, agitado a 20-25 °C durante 0,5 h) primero para eliminar algunas de las impurezas de baja polaridad, y luego recrystalizaron con 6,6 v de iPrOH/heptano (10/1, v/v). El disolvente mixto se añadió al producto sólido en bruto, y la mezcla se calentó a 85 °C a reflujo hasta que el sólido se disolvió completamente, luego se retiró el baño de calentamiento, la disolución se enfrió a 20-25 °C automáticamente con agitación, y se agitó durante otras 1-2 h a esta temperatura. El sólido resultante se filtró y se monitorizó por HPLC. Normalmente se necesitaron 2-3 (o más) recrystalizaciones para alcanzar la pureza de $\geq 97,0$ % de **9** y la impureza de des-flúor $\leq 0,5$ % de área (por HPLC, nota: la recrystalización fue eficaz para minimizar la impureza de des-flúor)).

Ejemplo 9c: Se realizó fluoración selectiva del compuesto **8** a través de un producto intermedio de ácido borónico. Se prepararon productos intermedios de ácido borónico a partir del compuesto **8** por las siguientes reacciones de boronato, Ejemplos 9c-1 a 9c-3.

Ejemplo 9c-1: Ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butyl(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (compuesto **9c-1**): A un matraz de 3 bocas redondo de 100 ml equipado con entrada/salida de nitrógeno, barra de agitación y termopar con controlador de temperatura se cargaron 3,0877 g del compuesto **8** (3 mmoles, 1,0 eq) y 30 ml de tetrahidrofurano (10 V). La reacción se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadieron 6,98 ml (9 mmoles, 2,4 eq) de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, 1,3 M en THF lentamente durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Un ensayo de HPLC indicó la formación de producto intermedio. Se añadieron 1,05 ml de trimetilborato (9 mmoles, 2,5 eq) a la reacción. Un ensayo de HPLC después de 1 hora a 0 °C indicó que la reacción se había completado. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 V). Se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se cargó con agua DI (3 V) y acetato de etilo (6 V). Las capas se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (6 V). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 V) y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró a sequedad con un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2,87 gramos (100 % de rendimiento del bruto), 96 % A de pureza de ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butyl(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (compuesto **9c-1**).

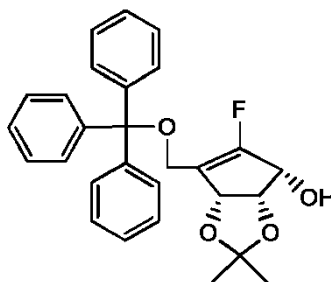
Ejemplo 9c-2: [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butyl-difenilsilano (**9c-2**): A una matraz de 3 bocas redondo de 25 ml equipado con entrada/salida de nitrógeno, barra de agitación y termopar con controlador de temperatura se cargaron 0,2806 g del compuesto **8** (0,353 mmoles, 1,0 eq) y 3 ml de tetrahidrofurano (10 V). La reacción se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadieron 0,653 ml (0,847 mmoles, 2,4 eq) de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, 1,3 M en THF lentamente durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El ensayo de HPLC indicó la formación de producto intermedio. Se añadieron 0,128 ml de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,884 mmoles, 2,5 eq) a la reacción. Un ensayo de HPLC después de 1 hora a 0 °C indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 V). Se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se cargó con agua DI (3 V) y acetato de etilo (6 V). Se separaron las capas y la fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (6 V). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 V) y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró a sequedad por el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 0,098 gramos como un sólido blanco, (35 % rendimiento), 80 % A de pureza de [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butyl-difenilsilano (compuesto **9c-2**).

Ejemplo 9c-3: ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butyl(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (**9c-1**) usando ligando: A un matraz de 3 bocas redondo de 100 ml equipado con entrada/salida de nitrógeno, barra de agitación y termopar con controlador de temperatura se cargaron 0,2272 g del compuesto **8** (0,286 mmoles, 1,0 eq) y 3 ml de tetrahidrofurano (THF). La reacción se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadieron 0,528 ml (0,686 mmoles, 2,4 eq) de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, 1,3 M en THF lentamente durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron 0,065 ml (0,343 mmoles, 1,2 eq) de bis[2-(N,N-dimetilamino)etil] éter. Un ensayo de HPLC indicó la formación de producto intermedio. Se añadieron 1,05 ml de trimetilborato (0,009 mmoles, 2,5 eq) a la reacción. Se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Un ensayo de HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a 0 °C. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 V). Se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se cargó con agua DI (3 V) y acetato de etilo (6 V). Se separaron las capas y la capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (6 V). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 V) y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró a sequedad con un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 0,077 gramos como un sólido blanco, (36 % de rendimiento) y 100 % A de pureza de ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butyl(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (compuesto **9c-1**).

Ejemplo 9c-4: terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (compuesto **9**): A un matraz redondo de 100 ml equipado con entrada/salida de nitrógeno, barra de agitación y termopar con controlador de temperatura se cargaron 2,877 gramos de producto intermedio de ácido borónico (por ejemplo, cualquiera de compuesto **9c-1** o compuesto **9c-2**) (3,89 mmoles, 1,0 eq) en metil terc-butil éter (6 V). En un matraz separado se cargaron 0,186 gramos de escamas de hidróxido sódico (4,67 mmoles, 1,2 eq) y metanol (10 V).

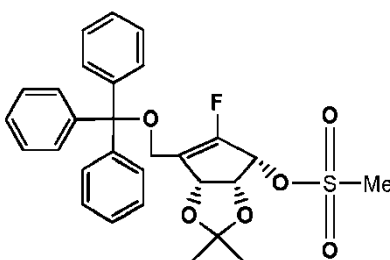
La disolución se agitó hasta que se disolvió todo el hidróxido sódico. Se añadió la disolución de hidróxido sódico/metanol al producto intermedio de ácido borónico y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de 15 minutos la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron 3,012 gramos de trifluorometano-sulfonato de plata (11,67 mmoles, 3,0 eq) en una porción. La reacción se volvió marrón. Después de 30 minutos la HPLC mostró que se consumió todo el producto intermedio de ácido borónico de partida. El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio no usando calor en el baño de agua. Se coevaporó cualquier metanol residual con acetona (2 X 5 V). Se añadió acetona (10 V) al residuo en bruto. Se añadieron 7,042 gramos de tamices moleculares de 4 Å (2,5 peso) y 4,2312 gramos de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®) (4,67 mmoles, 3,0 eq) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La HPLC mostró que la reacción estaba completa. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener 2,07 gramos (78 % de rendimiento) de compuesto **9** como un sólido blanco.

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia): (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**10**)



Se disolvió el compuesto **9** (1370 g, 1 peso, 1 eq) en THF (5,5 l, 4 vol). Se añadió TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio) 1,0 M en THF (2,20 l, 1,61 vol) en una porción (no exotérmico) y la disolución resultante se agitó a 20 a 25 °C. Después de 2 h, el análisis por CCF (70:30 de heptanos:TBME (metil terc-butil éter) 7:3, visualización de KMnO_4) indicó que la reacción estaba completa por ausencia de material de partida. La mezcla de reacción se concentró dando un aceite a presión reducida a 40 °C (baño de agua) en un evaporador rotatorio hasta que cesó la recogida de disolvente. El residuo se disolvió en TBME (11,0 l, 8 vol) y posteriormente se lavó con agua (2 x 4,1 l, 2 x 3 vol) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (4,1 l, 3 vol). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (1,37 kg, 1 peso), se filtró y la torta se lavó con TBME (1,37 l x 2, 2 x 1 vol). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida a hasta 40 °C (baño de agua) en un evaporador rotatorio hasta que el contenido de TBME fue <5 % en p/p por RMN ^1H dando **10** como un aceite amarillo pálido / naranja denso. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,7 ppm (d, 4H) TBDPS-F, 7,2 - 7,5 ppm, (m, 21H) Tritoilo y TBDPS-F, 5,1 ppm, (t, J=6,3 Hz, 1H) (CH), 4,7 ppm, (m, J=3,5 Hz, 1H) (CH), 4,4 ppm, ancho (t, 6,3 Hz, 1H) (CH), 3,9 ppm, (d, J=11,9 Hz) 1H, 3,8 ppm, (d, J=9,9 Hz, 1,7 Hz, 1H) (CH_2), δ 2,8 ppm, (d, J=9,4 Hz, 1H) (OH), δ 1,48 ppm, s, 3H CH_3 acetónido, δ 1,46 ppm, s, 3H CH_3 acetónido, δ 1,1 ppm, s, 9H TBDPS-F (3x CH_3), disolventes δ 3,2 ppm, 1,2 ppm TBME, δ 3,7 ppm, 1,7 ppm THF.

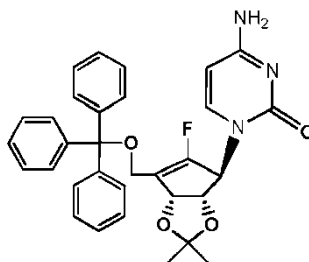
Ejemplo 11 (ejemplo de referencia): metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (**11**)



Se disolvió el compuesto **10** (787 g (corregido), 1 peso), (entrada global 1292 g) en DCM (7,87 l, 10 vol) y se enfrió a 0 a 5 °C. Se cargó trietilamina (368 ml, 0,468 vol, 1,5 eq) seguido de MsCl (164 ml, 0,208 vol, 1,3 eq) mientras se mantenía la temperatura a 0 a 5 °C. El análisis de IPC por RMN ^1H después de 30 minutos indicó que se había logrado el 94,2 % de conversión. Se hizo una carga adicional de trietilamina (28 ml) y MsCl (16 ml) (2 % en moles por 1 % de conversión restante). El análisis de IPC después de 30 minutos indicó que la conversión había aumentado al 97,3 %. Se hizo una segunda carga adicional de trietilamina (13 ml) y MsCl (7,5 ml). Después de 30

minutos adicionales, el análisis de IPC por RMN ¹H indicó que se había logrado el 100 % de conversión. Se cargó agua (7,87 l, 10 vol) a la reacción y la mezcla se calentó a 15 a 25 °C. Una vez la reacción estaba dentro del intervalo de temperatura, se agitó durante 10 minutos y se separaron las fases. La fase orgánica se devolvió al matraz, se cargó NaHCO₃ saturado (7,87 l, 10 vol) y las dos fases se mezclaron durante 10 a 20 minutos, luego se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (787 g, 1 peso) durante 10 minutos, se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (2 x 787 ml, 2 x 1 vol). Se concentraron el filtrado y los lavados combinados hasta 30 °C en un evaporador rotatorio a vacío para obtener **11** como un aceite naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,7 ppm, d, 4H, subproducto de la etapa 1 de TBDPS-F, δ 7,25 a 7,5 ppm, 21H. Grupo tritilo y subproducto de TBDPS-F, δ 5,23 ppm, (d, J=5,8 Hz, 1H) (CH), δ 5,10 ppm, (t, J=7,1 Hz, 1H) (CH), δ 4,77 ppm, (m, J=2,8 Hz, 1H) (CH), δ 4,0 ppm, (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,9 ppm, (d, J=12,6 Hz, 1H) (CH₂), δ 3,1 ppm, s, 3H, mesilato, (CH₃), δ 1,4 ppm, 6H, acetónido, (2xCH₃), δ 1,1 ppm, 3, 9H, (3xCH₃, TBDPSF), disolventes δ 5,8 ppm, s, 2H DCM.

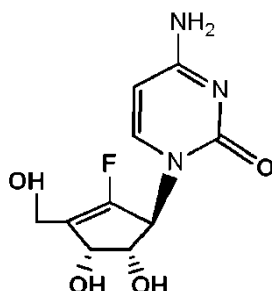
Ejemplo 12 (ejemplo de referencia): 4-amino-1-((3aS,4S,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona (**12**)



Se suspendieron citosina (47,9 g, 0,42 peso, 2 eq) y carbonato de cesio (141,4 g, 1,24 peso, 2 eq) en DMSO (684 ml, 6 vol) y se calentó a 40 a 45 °C. Después de 75 minutos, **11** (114 g, 1 peso, corregido, 1 eq) disuelto en DMSO (400 ml, 3,5 vol) se cargó a la reacción, seguido de un aclarado en línea de DMSO (57 ml, 0,5 vol) y la temperatura de reacción se ajustó a 40 a 45 °C. La temperatura se mantuvo en el extremo superior del intervalo de temperatura a 44 a 45 °C durante la duración de la reacción. La conversión por HPLC después de 4 h fue del 60,9 %, aumentando hasta el 97,6 % después de 20 h y se obtuvo un resultado apto del 99,0 % después de 23 h. La relación de los isómeros N con respecto a O fue 88:12. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó EtOAc (1140 ml, 10 vol), seguido de agua (1140 ml, 10 vol), manteniéndose la temperatura por debajo de 25 °C (la adición de agua es exotérmica). Después de agitar durante 10 minutos, se dejó que las fases sedimentaran durante 10 minutos y luego se separaron. La fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (1140 ml, 10 vol) agitando durante 10 minutos y otra vez dejándola sedimentar durante 10 minutos antes de separarse. La fase acuosa se comprobó por CCF y HPLC para el contenido de producto, que indicó que todo el producto había sido recuperado con los primeros dos extractos. Se combinaron los extractos orgánicos. Se realizaron lavados de 3 % en p/p de salmuera (3 x 570 ml, 3 x 5 vol) mezclando los extractos orgánicos durante 10 minutos y dejando un mínimo 10 minutos para que las fases sedimentaran al cesar antes de la separación. El análisis de cada fase acuosa por HPLC indicó que se había perdido muy poco / nada de producto. Se realizó un cuarto lavado con agua (5 vol). En cada caso, el lavado acuoso fue de aspecto muy ligeramente turbio. Después de completarse la secuencia de lavado, el nivel de DMSO se había reducido al 0,02 % en p/p frente al producto de *N*-alquilo, por debajo del límite del 0,15 % en p/p objetivo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (114 g, 1 peso), se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 1 vol). Los filtrados se concentraron hasta 40 °C (baño de agua) en un evaporador rotatorio dando el bruto **12** como una espuma naranja 175,1 g. El análisis de RMN ¹H dio la siguiente composición: **12** 56,4 % en p/p, producto de *O*-alquilo secundario 7,2 % en p/p, *t*-BDPSF (*t*-butildifenilsililfluoruro) 31,3 % en p/p y EtOAc 5,1 % en p/p, que fue igual a una masa contenida aproximada de **12** de 98 g. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida seca sobre sílice (1,7 kg, 10 peso), se obtuvo separación completa de los isómeros. Las fracciones de producto se concentraron hasta 40 °C (baño de agua) dando **12** como una espuma marrón pálida 90,5 g, 77,2 % (corregido por ensayo de RMN ¹H). La pureza química por HPLC fue 97,8 % de área. La cromatografía se realizó usando 4 columnas ultrarrápidas secas por lote de material en bruto (4 x ~170 g) usando cada una 1,7 kg (10 peso) de sílice. El producto en bruto se cargó en aproximadamente 1 vol de DCM y luego se eluyó usando el gradiente: 1 x DCM, 9 x 1 % de MeOH / DCM, 10 x 2 % de MeOH / DCM, 10 x 6 % de MeOH / DCM. Se logró separación limpia del subproducto de la etapa 1 e isómero de *O*-alquilo de **12**. Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotatorio hasta 40 °C para obtener una espuma naranja. La concentración continuó hasta que el contenido de DCM fue < 10 % en p/p. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,7 ppm, s ancho, 1H, δ 7,2 a 7,5 ppm, m, 16H, δ 6,7 ppm, (d, J=7,3 Hz, 1H) (CH), δ 6,6 ppm, s ancho, 1H, δ 5,5 ppm, (d, J=7,4 Hz, 1H) (CH), δ 5,4 ppm, (t, J=5,6 Hz, 1H) (CH), δ 4,9 ppm, s ancho, 1H, (CH), δ 4,7 ppm, s ancho, 1H, (CH), δ 3,9 ppm, (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,8 ppm, (d, J=12,1 Hz, 1H) (CH₂), δ 1,48 ppm, s, 3H (CH₃), δ 1,41 ppm, s, 3H (CH₃), disolventes δ 5,3 ppm, s, 2H DCM.

Esta reacción de **11** a **12** es una reacción general, formando **12** con alta regio y estereoselectividad, es decir, por ejemplo, útil para acoplar citosina y otras bases de nucleótidos. Esta reacción no ha sido previamente informada. Por ejemplo, esta reacción puede usarse con otros reactantes y productos.

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia): 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (**13**)



5 Se cargó el compuesto **12** (720 g, 1 peso) a un matraz, seguido de metanol (3,6 l, 5,0 vol) que formó una suspensión. Se añadió HCl 2 M (734 ml, 1,02 vol, 1,1 eq) que dio una disolución turbia. La mezcla se calentó a reflujo (68 a 69 °C), después de 1 h, IPC por RMN ¹H indicó que la desprotección de tritilo era completa y que la eliminación del acetónido había alcanzado el 89 %. Empezó la destilación y se recogió el destilado en porciones de 1 volumen. Después de la eliminación de 1 volumen de destilado, se añadió 1 volumen de 95:5 de metanol:agua. Cada destilación requirió 40 a 50 minutos para completarse. Después de 2 ciclos, se logró el 97,5 % de conversión.

10 Después de 3 ciclos de destilación adicionales, la conversión por HPLC fue del 99,6 %; se realizó una destilación adicional que aumentó la conversión al 99,8 %. El tiempo de reacción total fue 5,5 h. La reacción se dejó enfriar, el subproducto de tritilo, mientras que inicialmente formó un aceite, cristalizó una vez la temperatura alcanzó ~40 °C, se dejó que la suspensión se enfriara hasta temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 1 vol), los filtrados combinados se concentraron en un evaporador rotatorio a hasta 40 °C hasta que se eliminó el metanol (2,75 h). Se obtuvo una disolución acuosa del producto de ~1,5 l que tuvo algún precipitado presente (quedando subproducto de tritilo). Se añadió agua adicional, 3 l, para aumentar los volúmenes totales a aproximadamente 6. Se extrajo la disolución acuosa con TBME (2 x 2,1 l, 2 x 3 vol) para eliminar el subproducto de tritilo restante. El pH de la disolución acuosa se ajustó posteriormente de 1,13 a 9,89 con resina Ambersep 900 (forma OH) (previamente preparada) 650,2 g. Después de agitar durante 40 minutos, el pH no cambió.

15 La suspensión se filtró (microfibra de vidrio) y se lavó con agua (1,08 l, 1,5 vol). La disolución acuosa resultante se lavó con TBME dos veces y el pH se ajustó con la resina Ambersep 900 previamente preparada. Se requirió (~0,8 peso) de resina para aumentar el pH de 1,36 a 10,47. Después de la filtración, la torta de filtración se suspendió posteriormente en metanol (5 volúmenes) durante 1 hora y los filtrados se combinaron con el filtrado de producto. La concentración de esta disolución de producto en agua/metanol, seguido de secado en estufa del residuo resultante bajo alto vacío (durante 72 h), dio el producto en bruto (299,6 g, 87,5 %) como un sólido amarillo que pudo ser cristalizado del siguiente modo: se agitaron **13** en bruto (1,0 peso) y metanol (4,5 vol) bajo nitrógeno y la suspensión resultante se calentó a 60 a 65 °C y luego se enfrió a 50 a 55 °C y se clarificó a través de un filtro de microfibra de vidrio, seguido de un aclarado en línea de metanol (0,25 vol). La disolución clarificada se enfrió gradualmente a 20 a 25 °C durante 1 a 1,5 hora. Una vez el contenido del matraz estuvo dentro del intervalo de temperatura y la cristalización se había iniciado, se cargó etanol filtrado (4,75 vol) durante al menos 45 minutos mientras se mantenía la temperatura a 20 a 25 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0 a 5 °C y entonces se envejeció durante al menos 15 horas a 0 a 5 °C dando **13** puro que se filtró como un sólido blanquecino a amarillo (con un rendimiento del 65 al 95 % en p/p). RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d6), δ 7,40 ppm, (d, J=7,3 Hz, 1H) CH citosina, δ 7,20 ppm, (d ancho, J=9,1 Hz, 2H) NH₂, δ 5,74 ppm, (d, J=7,3 Hz, 1H) CH citosina, δ 5,30 ppm, s ancho, 1H, CH, δ 5,15 ppm, (d, J=7,1 Hz, 1H) (OH), δ 5,00 ppm, (d, J=6,1 Hz, 1H) (OH), δ 4,80 ppm, (q, J=5,3 Hz, 1H)(OH), δ 4,48 ppm, (q, J=5,3 Hz, 1H) CH, δ 4,17 ppm, (dd, J=9,1 Hz, 3,8 Hz, 1H) CH, δ 4,13 ppm, (dt, J=6,1 Hz, 5,8 Hz, 1H) CH, δ 3,91 ppm, (d ancho, J=12,9 Hz, 2,8 Hz, 1H) CH.

20
25
30
35

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (9) que comprende:

5 hidrolizar un producto intermedio de ácido borónico de terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8), y

hacer reaccionar el hidrolizado con bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano para obtener terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (9).

10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el hidrolizando comprende añadir hidróxido sódico en metanol, seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de plata.

15 3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el producto intermedio de ácido borónico es ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (9c-1), y en el que se hace reaccionar terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) con trimetilborato para obtener el ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (9c-1).

20 4. El proceso de la reivindicación 1, en el que el producto intermedio de ácido borónico es [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butil-difenilsilano (9c-2), y en el que el terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) se hace reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para formar [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butil-difenilsilano (9c-2).

25 5. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar el complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio con terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) para formar un producto intermedio; y hacer reaccionar el producto intermedio con trimetilborato para obtener el ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (9c-1).

30 6. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar el complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio con terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (8) para formar un producto intermedio; y hacer reaccionar el producto intermedio con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para formar [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il]oxi-terc-butil-difenilsilano (9c-2).

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en el que la hidrólisis comprende añadir hidróxido sódico en metanol, seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de plata.