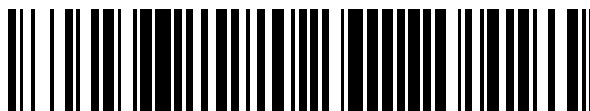


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 307**

51 Int. Cl.:

C07C 69/618	(2006.01)	C07D 333/32	(2006.01)
C07C 69/76	(2006.01)	C07C 45/00	(2006.01)
A61K 31/7068	(2006.01)	C07B 53/00	(2006.01)
C07C 67/29	(2006.01)	C07C 309/73	(2006.01)
C07C 68/06	(2006.01)	C07H 13/04	(2006.01)
C07C 69/28	(2006.01)	C07H 13/08	(2006.01)
C07C 69/78	(2006.01)	C07H 15/04	(2006.01)
C07C 69/92	(2006.01)	C07H 15/18	(2006.01)
C07C 303/28	(2006.01)	C07H 15/203	(2006.01)
C07C 69/96	(2006.01)	C07H 17/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2013 E 13879640 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2883866**

54 Título: **Intermedio para la síntesis de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-beta-d-arabinofuranosil)citosina, intermedio para la síntesis de tionucleósido y métodos para producir estos intermedios**

30 Prioridad:

13.08.2012 JP 2012179380
25.01.2013 JP 2013012693

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2019

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP

72 Inventor/es:

NAKAMURA, KOUKI;
SHIMAMURA, SATOSHI;
IMOTO, JUNICHI;
TAKAHASHI, MOTOMASA;
WATANABE, KATSUYUKI;
WADA, KENJI;
FUJINO, YUUTA;
MATSUMOTO, TAKUYA;
TAKAHASHI, MAKOTO;
OKADA, HIDEKI;
YAMANE, TAKEHIRO y
ITO, TAKAYUKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 718 307 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

Intermedio para la síntesis de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-beta-d-arabinofuranosil)citosina, intermedio para la síntesis de tionucleósido y métodos para producir estos intermedios

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir un intermedio sintético de 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina, siendo esta última útil como agente antitumoral.

10

Antecedentes de la técnica

Se sabe que un tionucleósido en el que un átomo de oxígeno se sustituye con un átomo de azufre muestra actividad antivírica y/o actividad antitumoral.

15

Por ejemplo, se ha sabido que la 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina (en lo sucesivo en el presente documento denominado como "compuesto A" en ocasiones) tiene una actividad antitumoral excelente y que este compuesto es útil como un agente terapéutico tumoral (bibliografía de patente 1). Como método para producir el compuesto A, se conoce un método que usa 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-alofurano, por ejemplo (bibliografía de patente 1). Además, también se conoce un método que usa 5-O-bencil-2,3-O-isopropiliden-L-lixono-1,4-lactona (bibliografía de patente 2).

20

Por otra parte, como método para producir un compuesto de anillo de 5 miembros que contiene azufre, se conocen un método que permite a un γ-halogenoéster reaccionar con tioacetato potásico (bibliografía no de patente 1) y un método que permite a una γ-halogenocetona reaccionar con hidrogenosulfato sódico (bibliografía no de patente 2), etc.

25

Johan Fanton *et al* (European Journal of Organic Chemistry, vol, 2012, n. 1, 16 de noviembre de 2011, páginas 203-210) divulga reacciones de aldolización asimétrica enzimáticas y organocatalizadas para la síntesis de armazones de tioazúcar.

30

Bibliografía de la técnica anterior

Bibliografía de patente

35

Bibliografía de patente 1: Publicación internacional WO1997/038001

Bibliografía de patente 2: Publicación internacional WO 2011/074484

Bibliografía no de patente

40

Bibliografía no de patente 1 Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, páginas 389-398

Bibliografía no de patente 2: European Journal of Organic Chemistry, 2012, páginas 203-210

Sumario de la invención

45

[Problemas a solucionar por medio de la invención]

No obstante, el método de producción descrito en la bibliografía no de patente 1 ha sido problemático en cuanto a que este método implica una reacción que se lleva a cabo a temperatura criogénica (-78 °C), en cuanto a que el método usa un reactivo que debe manejarse con cuidado y en términos de baja estereoselectividad. El método de producción descrito en la bibliografía no de patente 2 ha sido problemático en términos de estructura limitada de un tionucleósido y baja reactividad.

50

Por otra parte, los métodos de producción descritos en la bibliografía de patente 1 y la bibliografía de patente 2 también han sido problemáticos en cuanto a que los métodos incluyen un gran número de etapas, en cuanto a que requieren cromatografía en columna, en cuanto a que tienen bajos rendimientos, en cuanto a que usan reactivos nocivos, etc.

55

Por lo tanto, se ha deseado firmemente desarrollar un método para producir de manera industrial un tionucleósido y el compuesto A, que implica una reacción a corto plazo realizada a alta velocidad de reacción con alta estereoselectividad y que no requiere condiciones de reacción y reactivos que no sean preferibles para la producción industrial de los compuestos.

60

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir compuestos útiles para la producción de un tionucleósido, etc. y un método para producir tionucleósidos.

65

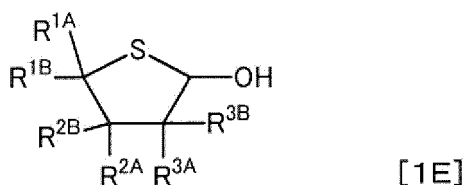
Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir compuestos útiles para la producción del compuesto A que es útil como agente antitumoral y un método para producir el compuesto A.

Medios para solucionar el problema

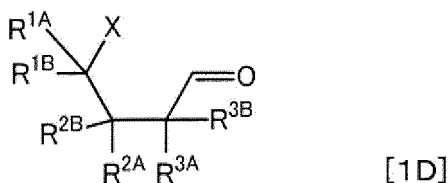
5 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos dirigidos a lograr los objetivos anteriormente mencionados. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto representado por la fórmula [1E] mostrada a continuación puede obtenerse en poco tiempo, a una velocidad de reacción alta y con alta estereoselectividad, permitiendo que un compuesto representado por una fórmula [1D] mostrada a continuación reaccione con un compuesto de azufre.

Específicamente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona:

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula [1E] siguiente:



en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados que los descritos a continuación que comprende permitir a un compuesto representado por la fórmula [1D] siguiente reaccionar con un sulfuro de hidrógeno o una de sus sales:



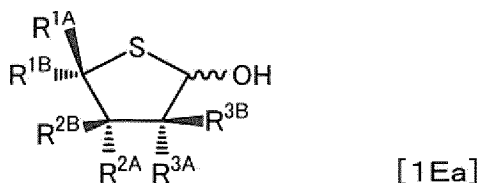
en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; al menos uno de R^{1A} y R^{1B} es un sustituyente;

R^{2A} y R^{2B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo oxi heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u -OR^{2a} en donde R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{2A} y R^{2B} juntos pueden formar un grupo alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

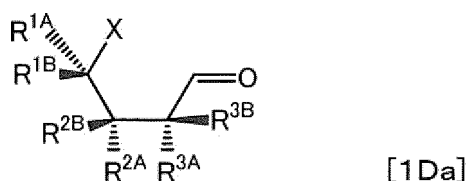
R^{3A} y R^{3B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo oxi heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u -OR^{3a} en donde R^{3a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{3A} y R^{3B} juntos pueden formar un grupo alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R^{2A} y R^{3A} juntos pueden formar un enlace o un grupo representado por -O-Y¹-O- en donde Y¹ representa un grupo alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo siloxano opcionalmente sustituido; y el enlace en el lado izquierdo se une a un átomo de carbono unido a R^{2A}, y X representa un grupo saliente.

2. Un método de acuerdo con [1], en donde la sal del sulfuro de hidrógeno es hidrogenosulfuro de sodio, sulfuro de sodio, hidrogenosulfuro de potasio, hidrogenosulfuro de calcio o sulfuro de magnesio.

5 3. El método de acuerdo con [1], en donde el compuesto representado por la fórmula [1E] es un compuesto representado por la fórmula [1Ea] siguiente:



10 en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados tal como se definen en [1] y el compuesto representado por la fórmula [1D] es un compuesto representado por la fórmula [1Da] siguiente:

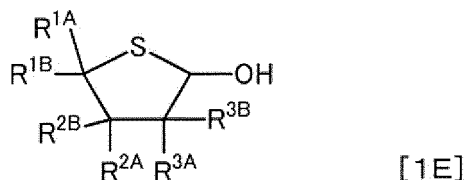


15 en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B} y X tienen los mismos significados tal como se definen en [1].

4. El método de acuerdo con [1] o [3], en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; al menos uno de R^{1A} y R^{1B} es un sustituyente; R^{2A} y R^{2B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente sustituido u -OR^{2A} en donde R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{3A} y R^{3B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo arilitio opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u -OR^{3a} en donde R^{3a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{2A} y R^{3A} juntos pueden formar un enlace o un grupo representado por -O-Y¹-O- en donde Y¹ representa un grupo alquileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo siloxano opcionalmente sustituido; y el enlace en el lado izquierdo se une a un átomo de carbono unido a R^{2A}.

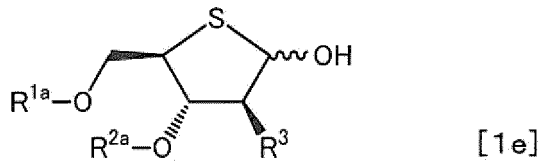
30 5. El método de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o -CH₂OR^{1a}, en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo.

35 6. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que hace uso de un compuesto representado por la fórmula [1E] siguiente como intermedio



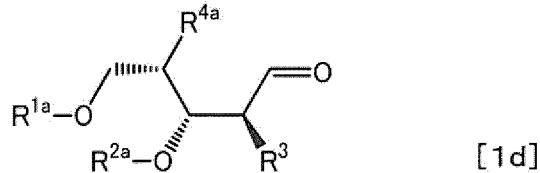
40 en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados tal como se definen en [1], produciéndose el compuesto de fórmula [1E] por el método tal como se define en [1].

7. El método de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en donde el compuesto representado por la fórmula [1E] es un compuesto es un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente.



en donde R^{1a}, R^{2a} y R³ tienen los mismos significados que los descritos a continuación y el compuesto representado por la fórmula [1D] es un compuesto representado por la fórmula [1d] siguiente:

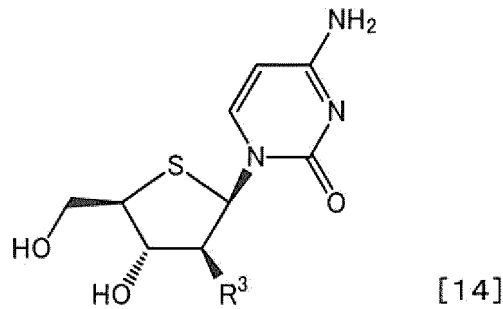
5



en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ representa un átomo de halógeno; y R^{4a} representa un átomo de halógeno.

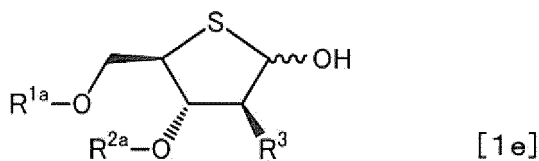
10

8. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:



15

en donde R³ representa un átomo de halógeno que hace uso de un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente como un intermedio

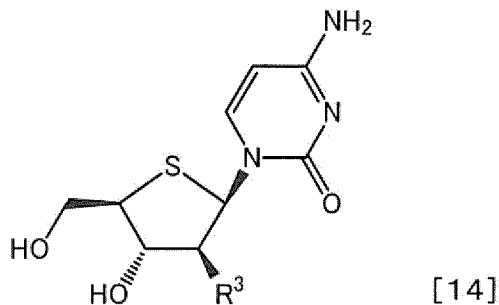


20

en donde R³ es como se ha definido anteriormente y R^{1a} y R^{2a} son como se definen en [7], produciéndose el compuesto de fórmula [1e] por el método tal como se define en [7].

25

9. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:

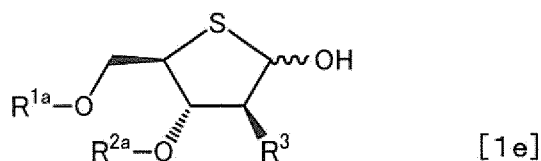


30

en donde R³ tiene los mismos significados que se describen a continuación

que comprende

obtener un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente mediante un método de producción tal como se define en [7]:



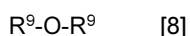
5

en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido; y R^3 representa un átomo de halógeno,

10 permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [1e] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [7] siguiente:

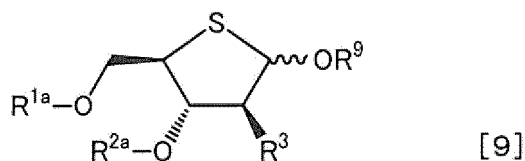


15 en donde R^9 representa un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido; y X^2 representa un átomo de halógeno, o con un compuesto representado por la fórmula [8] siguiente:



20

en donde R^9 tiene los mismos significados que se describen anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [9] siguiente:

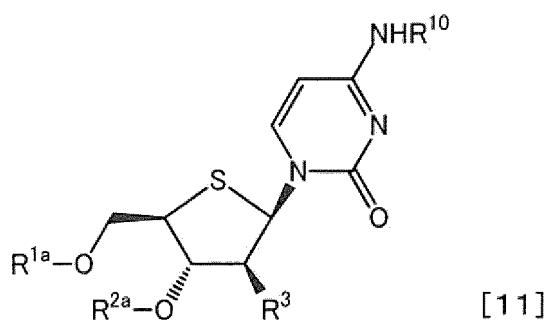


25

en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^9 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [9] a uno cualquiera de los métodos (1) a (4) siguientes:

30

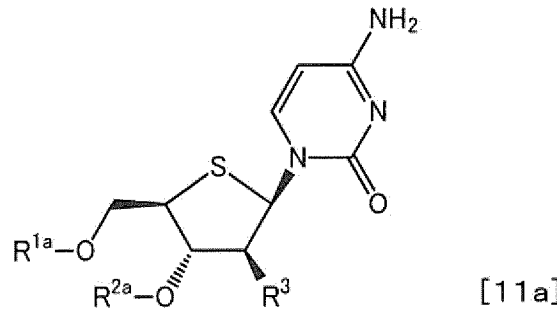
(1) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con citosina protegida o N^4 -acilcitosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11] siguiente:



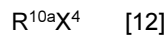
35

en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo opcionalmente sustituido; y R^{1a} , R^{2a} y R^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y después se desprotege el compuesto representado por la fórmula [11],

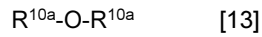
(2) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con la citosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11a] siguiente:



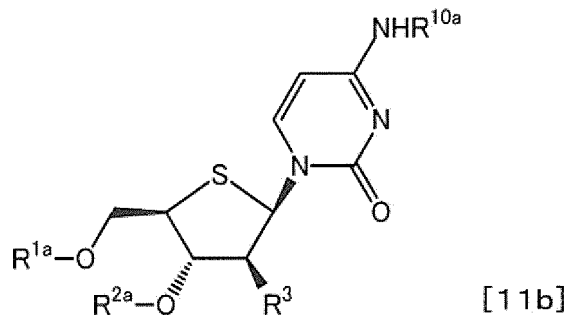
5 en donde R^{1a}, R^{2a} y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [12] siguiente:



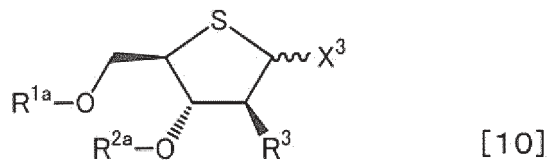
10 en donde R^{10a} representa un grupo acilo opcionalmente sustituido; y X⁴ representa un átomo de halógeno, o con un compuesto representado por la fórmula [13] siguiente:



15 en donde R^{10a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [11b] siguiente:

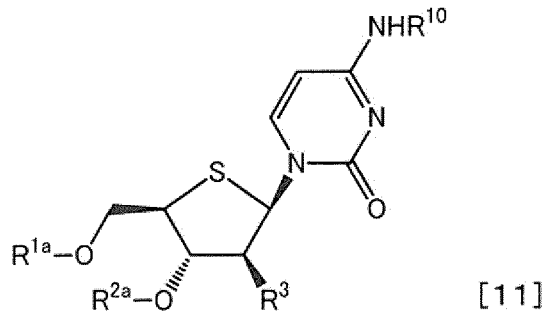


20 en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R^{10a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11b],
 (3) un método para halogenar el compuesto representado por la fórmula [9] para obtener un compuesto representado por la fórmula [10] siguiente:

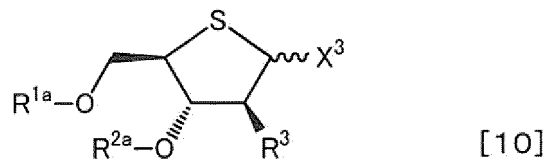


25 en donde X³ representa un átomo de halógeno; y R^{1a}, R^{2a} y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con citosina protegida o N⁴-acilcitosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11] siguiente:

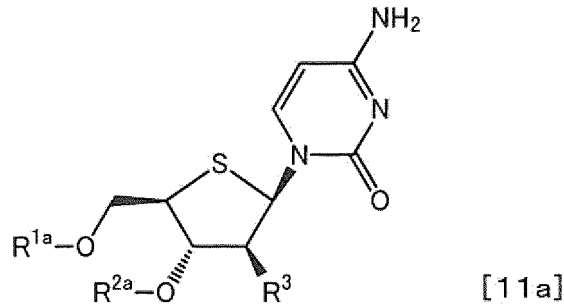
30



5 en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R¹⁰ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11], y (4) un método para halogenar el compuesto representado por la fórmula [9] para obtener un compuesto representado por la fórmula [10] siguiente:



10 en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y X³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con citosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11a] siguiente:



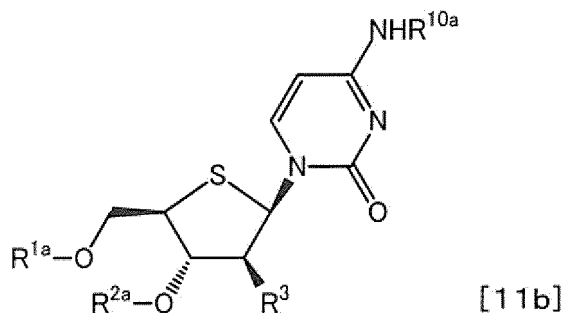
15 en donde R^{1a}, R^{2a} y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [12] siguiente:



en donde R^{10a} y X⁴ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, o con un compuesto representado por la fórmula [13] siguiente:

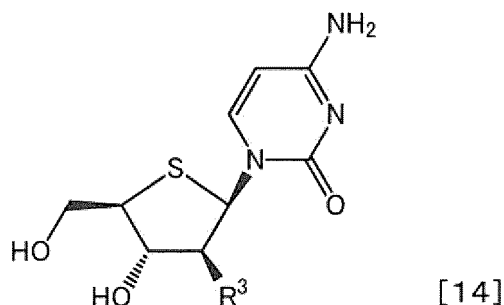


en donde R^{10a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [11b] siguiente:

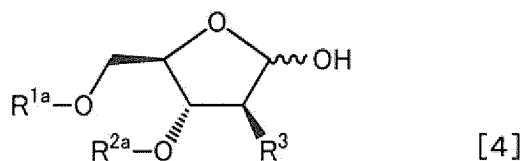


en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R^{10a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11b].

5 10. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:



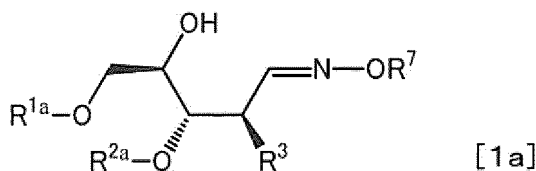
10 en donde R³ tiene los mismos significados que se describen a continuación que comprende permitir un compuesto representado por la fórmula [4] siguiente:



15 en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alqueno C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y R³ representa un átomo de halógeno, reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [5] siguiente:

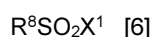


25 en donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un grupo sililo opcionalmente sustituido o una de sus sales, para obtener un compuesto representado por la fórmula [1a] siguiente;

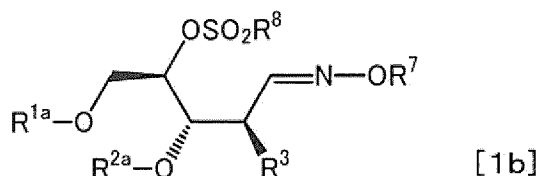


30 en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R⁷ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [1a] al método (1) o (2) siguiente:

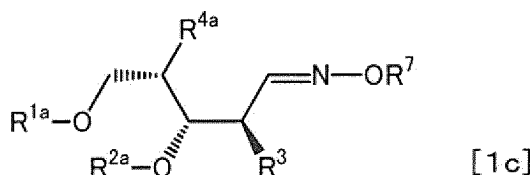
- 35 (1) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar con un agente de halogenación en presencia de una base o
 (2) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar, en presencia de una base, con un compuesto representado por la fórmula [6] siguiente:



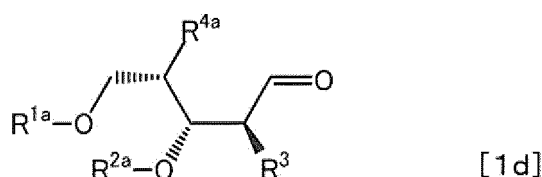
en donde R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; y X¹ representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto representado por la fórmula [1b] siguiente:



en donde R^{1a}, R^{2a}, R³, R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [1b] reaccionar con un haluro de metal alcalino, para obtener de este modo un compuesto representado por la fórmula [1c] siguiente:



en donde R^{4a} representa un átomo de halógeno; y R^{1a}, R^{2a}, R³ y R⁷ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, hidrolizando después el compuesto representado por la fórmula [1c] para obtener un compuesto representado por la fórmula [1d] siguiente:



en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R^{4a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [1d] al método de producción de [9].

- 20
11. El método de acuerdo con [9], en donde R³ representa un átomo de flúor; y R^{10a} representa un grupo acetilo.
- 25
12. El método de acuerdo con [9], en donde R^{1a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido; y R^{2a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido.
13. El método de acuerdo con [9], en donde uno cualquiera de los métodos (1) a (4) es el método (4).
- 30
14. El método de acuerdo con [13], en donde el compuesto representado por la fórmula [11b] se aísla en forma de un sólido.

Efectos ventajosos de la invención

35 El compuesto [1E] producido por un método de la presente invención es útil como intermedio para producir un tionucleósido y el método de producción de la presente invención es útil como método para producir un tionucleósido.

40 Por otra parte, el compuesto [1E] producido por un método de la presente invención es útil como intermedio para producir el compuesto A. El método de producción de la presente invención es útil como método para producir el compuesto A.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

45 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

En la presente invención, los términos individuales tienen los significados siguientes, a menos que se especifique lo contrario.

50 El término "átomo de halógeno" se usa en el presente documento para referirse a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- El término "grupo alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.
- 5 El término "grupo alquenilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquenilo C₂₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo, pentenilo y hexenilo.
- 10 El término "grupo alquinilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquinilo C₂₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 15 El término "grupo arilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo fenilo o naftilo, etc.
- 20 El término "grupo ar-alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos ar-alquilo C₁₋₆, tales como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo.
- El término "grupo alquilenilo C₁₋₃" se usa en el presente documento para referirse a un grupo metileno, etileno o propileno, etc.
- 25 El término "grupo alquilideno C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilideno C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno y hexilideno.
- 30 El término "grupo alcoxi C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.
- 35 El término "grupo ariloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo fenoxi o naftiloxi, etc.
- El término "grupo alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, tales como grupos metoximetilo y 1-etoxietilo.
- 40 El término "grupo alcanoililo C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alcanoililo C₂₋₆, tales como grupos acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo y pivaloililo.
- El término "grupo aroílo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo benzoílo o naftoílo, etc.
- 45 El término "grupo carbonilo heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo nicotinoílo, tenoílo, pirrolidincarbonilo o furoílo, etc.
- El término "grupo aminoacetilo (α -sustituido)" se usa en el presente documento para referirse a grupos aminoacetilo (α -sustituidos) que tienen un extremo N opcionalmente protegido, que se derivan de aminoácidos (tal como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina).
- 50 El término "grupo acilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo formilo, grupo succinilo, grupo glutarilo, grupo maleoílo, grupo ftaloílo, grupo alcanoililo C₂₋₆, grupo aroílo, grupo carbonilo heterocíclico o grupo aminoacetilo (α -sustituido), etc.
- 55 El término "grupo alcanoiloxi C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alcanoiloxi C₂₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos acetiloxi y propioniloxi.
- El término "grupo aroiloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo benzoiloxi o naftoiloxi, etc.
- 60 El término "grupo aciloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alcanoiloxi C₂₋₆ o un grupo aroiloxi.
- 65 El término "grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilo C₁₋₆ alcoxycarbonilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo y 1,1-dimetilpropoxycarbonilo.
- El término "grupo ariloxycarbonilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo feniloxycarbonilo o naftiloxycarbonilo, etc.

El término "grupo ar-alcoxicarbonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse grupos ar-alquilocarbonilo C₁₋₆, tales como grupos benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo y naftilmetiloxycarbonilo.

5 El término "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilocarbonilo C₁₋₆, tales como grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo y 1,1-dimetilpropoxycarbonilo.

10 El término "grupo alquilamino C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilamino C₁₋₆, tales como grupos metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, pentilamino y hexilamino.

15 El término "grupo di(alquil C₁₋₆)amino" se usa en el presente documento para referirse a grupos di(alquil C₁₋₆)amino lineales o ramificados, tales como grupos dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, di(*terc*-butil)amino, dipentilamino, dihexilamino, (etil)(metil)amino y (metil)(propil)amino.

El término "grupo aroilamino" se usa en el presente documento para referirse grupos amino sustituidos con grupos aroilo, tal como un grupo benzoilamino.

20 El término "grupo alquiltio C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquiltio C₁₋₆, tales como grupos metiltio, etiltio y propiltio.

El término "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

25 El término "grupo arilsulfonilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftalenosulfonilo, etc.

30 El término "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

El término "grupo arilsulfonilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo fenilsulfonilo o naftilsulfonilo, etc.

35 El término "anillo aromático" se usa en el presente documento para referirse a un anillo de benceno o un anillo de naftaleno, etc.

El término "grupo siloxano" se usa en el presente documento para referirse a un grupo disiloxano o grupo trisiloxano, etc.

40 El término "grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos monocíclicos que contienen solamente un átomo de nitrógeno como un heteroátomo que forma el anillo, tal como grupos azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirrolilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, piridilo, homopiperidino, octahidroazocinilo, imidazolidino, imidazolino, imidazolilo, pirazolidino, pirazolinilo, pirazolilo, piperazino, pirazino, piridazino, pirimidino, homopiperazino, triazolilo y tetrazolilo.

45 El término "grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno" se usa en el presente documento para referirse a grupo tetrahydrofuranoilo, furanoilo, tetrahydropiranoilo o piranoilo, etc.

50 El término "grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre" se usa en el presente documento para referirse a un grupo tienilo, etc.

55 El término "grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos monocíclicos que contienen oxígeno y nitrógeno que contienen solamente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tales como grupos oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo y morfolinilo.

60 El término "grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre y nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos monocíclicos que contienen azufre y nitrógeno que contienen solamente un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tales como grupos tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo y 1,1-dioxidotiomorfolinilo.

65 El término "grupo heterocíclico monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno, grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno, grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre, grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno o grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre y nitrógeno, etc.

El término "grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen nitrógeno que contienen solamente un átomo de nitrógeno como un heteroátomo que forma el anillo, tales como grupos indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo y quinuclidinilo.

El término "grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen oxígeno que contienen solamente un átomo de oxígeno como un heteroátomo que forma el anillo, tales como grupos 2, 3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo y 1,4-benzodioxanilo.

El término "grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen azufre que contienen solamente un átomo de azufre como un heteroátomo que forma el anillo, tales como grupos 2,3-dihidrobenzotienilo y benzotienilo.

El término "grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno y nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen oxígeno y nitrógeno que contienen solamente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como un heteroátomo que forman el anillo, tales como grupos benzoxazolilo, benzoisooxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolinilo, dihidropiranopiridilo, dihidrodioxinopiridilo y dihidropiridoxazinilo.

El término "grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre y nitrógeno" se usa en el presente documento para referirse a grupos heterocíclicos bicíclicos que contienen azufre y nitrógeno que contienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tales como grupos benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzotiadiazolilo.

El término "grupo heterocíclico bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno y nitrógeno o un grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre y nitrógeno, etc.

El término "grupo heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico.

El término "grupo oxi heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo, en el cual un átomo de hidrógeno (-H) unido a un átomo de carbono que forma el anillo de un grupo heterocíclico está sustituido con un átomo de oxígeno (-O).

El término "grupo tio heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo, en el cual un átomo de hidrógeno (-H) unido a un átomo de carbono que forma el anillo de un grupo heterocíclico está sustituido con un átomo de azufre (-S-).

El término "grupo sililo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, tributilsililo, *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo, etc.

El término "sililación" se usa en el presente documento para referirse a la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo, grupo amida o grupo mercapto con un grupo sililo.

El término "N⁴-acilcitosina" se usa en el presente documento para referirse a citosinas, en las cuales un grupo amino está protegido con un grupo acilo opcionalmente sustituido, tal como N⁴-formilcitosina, N⁴-acetilcitosina, N⁴-propionilcitosina, N⁴-pivaloilcitosina, N⁴-benzoilcitosina, N⁴-(4-metilbenzoil)citosina, N⁴-(4-bromobenzoil)citosina, N⁴-(4-nitrobenzoil)citosina y N⁴-(4-metoxibenzoil)citosina.

El término "citosina protegida" se usa en el presente documento para referirse a citosinas protegidas por un grupo sililo, tal como N⁴,O-bis(trimetilsilil)-4-amino-2-hidroxipirimidina y N⁴,O-bis(trietilsilil)-4-amino-2-hidroxipirimidina.

El término "N⁴-acilcitosina protegida" se usa en el presente documento para referirse a N⁴-acilcitosinas protegidas por un grupo sililo, tal como 2-trimetilsililoxi-4-acetilaminopirimidina, N⁴,O-bis(trimetilsilil)-4-acetilamino-2-hidroxipirimidina, 2-trietilsililoxi-4-acetilaminopirimidina, N⁴,O-bis(trietilsilil)-4-acetilamino-2-hidroxipirimidina, 2-trimetilsililoxi-4-benzoilaminopirimidina y N⁴,O-bis(trimetilsilil)-4-benzoilamino-2-hidroxipirimidina.

El término "base de ácido nucleico" se usa en el presente documento para referirse a una adenina opcionalmente sustituida, una guanina opcionalmente sustituida, una citosina opcionalmente sustituida, una timina opcionalmente sustituida o un uracilo opcionalmente sustituido.

El término "base de ácido nucleico protegida" se usa en el presente documento para referirse a bases de ácido

nucleico, en las cuales un grupo amino y/o un grupo hidroxilo están protegidos por grupos sililo.

El término "grupo saliente" se usa en el presente documento para referirse a un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} o un grupo arilsulfonilo. El grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y el grupo arilsulfonilo pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A. El grupo protector de hidroxilo incluye todos los grupos que pueden usarse normalmente como grupos protectores para grupos hidroxilo. Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen aquellos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, págs. 16-366, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Los ejemplos específicos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropirano y un grupo sililo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo protector de amino incluye todos los grupos que pueden usarse normalmente como grupos protectores para grupos amino. Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen aquellos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, págs. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Los ejemplos específicos del grupo protector de amino incluyen un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo protector de carboxilo incluye todos los grupos que pueden usarse normalmente como grupos protectores para grupos carboxilo. Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen aquellos descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, págs. 533-646, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Los ejemplos específicos del grupo protector de carboxilo incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo arilo, un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y un grupo sililo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

Sustituyentes del grupo A: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo carbamilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo sulfamilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo aciloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo sililo C_{1-12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo B y un grupo oxo.

Sustituyentes del grupo B: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

Los hidrocarburos alifáticos incluyen pentano, hexano o ciclohexano, etc.

Los hidrocarburos halogenados incluyen cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano, etc.

ES 2 718 307 T3

- Los alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o 2-metil-2-propanol, etc.
- Los éteres incluyen éter dietílico, diisopropil éter, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, éter dimetílico de etilenglicol, dietilenglicol dimetil éter o dietilenglicol dietil éter, etc.
- 5 Los ésteres incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, etc.
- Las cetonas incluyen acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona, etc.
- 10 Los nitrilos incluyen acetonitrilo, etc.
- Las amidas incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, etc.
- 15 Los sulfóxidos incluyen dimetilsulfóxido, etc.
- El ácido carboxílico incluye ácido acético, etc.
- Los hidrocarburos aromáticos incluyen benceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, tolueno o xileno, etc.
- 20 Las ureas incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc.
- La base incluye una base orgánica y una base inorgánica.
- 25 La base orgánica incluye trietilamina, piridina o N-metilimidazol, etc.
- La base inorgánica incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico o fosfato sódico, etc.
- 30 El grupo alquilo C_{1-6} , grupo alqueno C_{2-6} , grupo alquino C_{2-6} , grupo arilo y grupo heterocíclico, que están representados por R^{1A} y R^{1B} , opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 35 El grupo alquilo C_{1-6} , grupo alqueno C_{2-6} , grupo alquino C_{2-6} , grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo arilo, grupo ariloxi, grupo ariltio, grupo heterocíclico, grupo oxi heterocíclico y grupo tio heterocíclico, que están representados por R^{2A} y R^{2B} , opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 40 El grupo alquilideno C_{1-6} , que está formado por R^{2A} y R^{2B} juntos, opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 45 El grupo alquilo C_{1-6} , grupo alqueno C_{2-6} , grupo alquino C_{2-6} , grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo arilo, grupo ariloxi, grupo ariltio, grupo heterocíclico, grupo oxi heterocíclico y grupo tio heterocíclico, que están representados por R^{3A} y R^{3B} , opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 50 El grupo alquilideno C_{1-6} , que está formado por R^{3A} y R^{3B} juntos, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 55 El grupo alquileno C_{1-6} o grupo siloxano opcionalmente sustituido, que está representado por Y^1 , opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- La base de ácido nucleico y la base de ácido nucleico protegida opcionalmente puede estar sustituida con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 60 El grupo alquileno C_{1-3} , que está formado por R^{1a} y R^{2a} juntos, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- 65 El grupo benzoilo, que está representado por R^{1a} , opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- El grupo benzoilo, que está representado por R^{2a} , opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.
- El grupo alquilo C_{1-6} , que está representado por R^7 , opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo arilo, que está representado por R⁷, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

5 El grupo heterocíclico, que está representado por R⁷, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo sililo, que está representado por R⁷, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

10 El grupo alquilo C₁₋₆, que está representado por R⁸, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo arilo, que está representado por R⁸, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

15 El grupo acilo, que está representado por R⁹, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

20 El grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, que está representado por R⁹, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

El grupo arilsulfonilo, que está representado por R⁹, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

25 El grupo acilo, que está representado por R¹⁰ y R^{10a}, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

Los ejemplos preferidos del método de producción de la presente invención incluyen los métodos de producción siguientes.

30 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; y es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{1A} y R^{1B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo representado por la fórmula [18] siguiente:

40
$$-\text{CH}_2\text{OR}^{1a} \quad [18]$$

(en donde R^{1a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente).

45 Dado que la reacción de cierre del anillo de la presente invención tiene alta reactividad y alta estereoselectividad, proporciona efectos particularmente grandes cuando al menos uno de R^{1A} y R^{1B} es un sustituyente.

Se prefiere en particular un método de producción que usa un compuesto, en el cual uno de R^{1A} y R^{1B} representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo metilo o un grupo representado por la fórmula [18] siguiente: [Fórmula 76]

50
$$-\text{CH}_2\text{OR}^{1a} \quad [18]$$

(en donde R^{1A} tiene los mismos significados que se describen anteriormente).

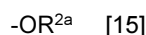
55 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1A} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo ar-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo ar-alcocarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo sililo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo cinnamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo tetrahidrofuranoilo o un grupo tetrahidropiranoilo; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1A} representa un grupo ar-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo aralcoxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo sililo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A o un grupo cinnamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1a} representa un grupo alcanóilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A o un grupo aroilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1a} representa un grupo acetilo, un grupo pivaloilo o un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es incluso más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es aún más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; se prefiere en particular un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{1a} representa un grupo benzoilo, un grupo 4-clorobenzoilo, un grupo 2,4-diclorobenzoilo, un grupo 4-nitrobenzoilo, un grupo 4-metoxibenzoilo, un grupo 4-(trifluorometil)benzoilo, un grupo 4-fenilbenzoilo, un grupo 3,5-dimetilbenzoilo o un grupo 4-metilbenzoilo; y el más preferible es un método de producción que usa un método, en donde R^{1a} representa un grupo benzoilo.

El grupo benzoilo usado como grupo protector es ventajoso porque es fácilmente eliminable durante la desprotección y porque resiste las condiciones de reacción para el método de producción de la presente invención. Además, un compuesto protegido por un grupo benzoilo, el cual se obtiene por el método de producción de la presente invención, tiene una cristalinidad excelente y se purifica fácilmente.

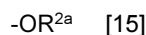
Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{2A} y R^{2B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo representado por la fórmula [15] siguiente:

[Fórmula 77]



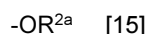
(en donde R^{2a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente) o un grupo arilo opcionalmente sustituido; es más preferible un método de producción que usa un compuesto en el cual R^{2A} y R^{2B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo representado por la fórmula [15] siguiente:

[Fórmula 78]



(en donde R^{2a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente) o un grupo arilo opcionalmente sustituido; y es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{2A} y R^{2B} , que son iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo representado por la fórmula [15] siguiente:

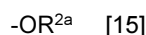
[Fórmula 79]



(en donde R^{2a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente).

Se prefiere en particular un método de producción que usa un compuesto, en el cual uno de R^{2A} y R^{2B} representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo representado por la fórmula [15] siguiente:

[Fórmula 80]



(en donde R^{2a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente).

Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo aralquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo ar-alcoxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo sililo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo cinnamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo tetrahidrofuranoilo o un grupo tetrahidropiranoilo; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo ar-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6}

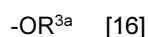
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A, un grupo sililo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A o un grupo cinnamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo alcanóilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A o un grupo aroilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo acetilo, un grupo pivaloilo o un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es incluso más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; es aún más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; se prefiere en particular un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{2a} representa un grupo benzoilo, un grupo 4-clorobenzoilo, un grupo 2,4-diclorobenzoilo, un grupo 4-nitrobenzoilo, un grupo 4-metoxibenzoilo, un grupo 4-(trifluorometil)benzoilo, un grupo 4-fenilbenzoilo, un grupo 3,5-dimetilbenzoilo o un grupo 4-metilbenzoilo; y el más preferible es un método de producción que usa un método, en donde R^{2a} representa un grupo benzoilo.

El grupo benzoilo usado como grupo protector es ventajoso porque es fácilmente eliminable durante la desprotección y porque resiste las condiciones de reacción para el método de producción de la presente invención. Además, un compuesto protegido por un grupo benzoilo, el cual se obtiene por el método de producción de la presente invención, tiene una cristalinidad excelente y se purifica fácilmente.

R^{1a} y R^{2a} pueden ser idénticos o distintos entre sí.

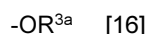
Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{3A} y R^{3B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo representado por la fórmula [16] siguiente:

[Fórmula 81]



(en donde R^{3a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente), un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido o un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido; y más preferentemente es un método de producción que usa un compuesto, en donde R^{3A} y R^{3B}, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo representado por la fórmula [16] siguiente:

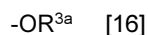
[Fórmula 82]



(en donde R^{3a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente) o un grupo ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A.

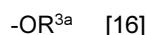
Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que uno de R^{3A} y R^{3B} representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de halógeno, un grupo representado por la fórmula [16] siguiente:

[Fórmula 83]



(en donde R^{3a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente) o un grupo ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes del grupo A; y más preferentemente es un método de producción que usa un compuesto, en el que uno de R^{3A} y R^{3B} representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de halógeno o un grupo representado por la fórmula [16] siguiente:

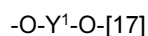
[Fórmula 84]



(en donde R^{3a} tiene los mismos significados que se describen anteriormente).

Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que R^{2A} y R^{3A} juntos representan un grupo representado por la fórmula [17] siguiente:

[Fórmula 85]



(en donde Y¹ tiene los mismos significados que se describen anteriormente) o un enlace.

Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que Y¹ representa un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

5 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que R³ representa un átomo de flúor o un átomo de cloro; y más preferentemente es un método de producción que usa un compuesto, en el que, R³ representa un átomo de flúor.

10 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que R⁹ representa un grupo acilo opcionalmente sustituido; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el que R⁹ representa un grupo acilo; y es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el que R⁹ representa un grupo acetilo.

15 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que X³ representa un átomo de bromo.

Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el cual la citosina protegida es N⁴,O-bis(trimetilsilil)-4-amino-2-hidroxipirimidina.

20 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el cual la N⁴-acilcitosina protegida es 2-trimetilsililoxi-4-acetilaminopirimidina o N⁴, O-bis(trimetilsilil)-4-acetilamino-2-hidroxipirimidina; y más preferentemente es un método de producción que usa un compuesto, en el cual la N⁴-acilcitosina protegida es N⁴,O-bis(trimetilsilil)-4-acetilamino-2-hidroxipirimidina.

25 Se prefiere un método de producción que usa un compuesto, en el que R^{10a} representa un grupo formilo, un grupo alcanoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo aroilo opcionalmente sustituido; es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{10a} representa un grupo alcanoilo C₂₋₆; y es más preferible un método de producción que usa un compuesto, en el cual R^{10a} representa un grupo acetilo.

30 En una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula [11b] a partir del compuesto representado por la fórmula [11a], es preferible usar el compuesto representado por la fórmula [13].

El método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina a partir del compuesto representado por la fórmula [9] es preferentemente el método (3) o (4) y más preferentemente el método (4).

35 En el caso de usar el método (3), es preferible usar N⁴-acilcitosina protegida.

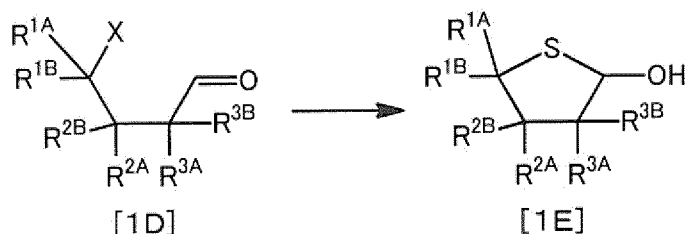
Es preferible aislar el compuesto representado por la fórmula [11b] en forma de un sólido. Al aislar el compuesto, se mejora la pureza del compuesto A.

40 A continuación, se describirá el método de producción de la presente invención.

Método de producción 1

[Fórmula 88]

45



en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B} y X tienen los mismos significados tal como se definen anteriormente.

50 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1E] permitiendo que el compuesto representado por la fórmula [1D] reaccione con un compuesto de azufre.

55 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y ureas. Entre estos, son más preferibles las amidas.

5 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1D].

El compuesto de azufre usado en esta reacción es sulfuro de hidrógeno o una de sus sales.

10 Los ejemplos de la sal de sulfuro de hidrógeno incluyen hidrogenosulfuro de sodio, sulfuro de sodio, hidrogenosulfuro de potasio, hidrogenosulfuro de calcio y sulfuro de calcio. Entre estos, es preferible es hidrogenosulfuro de sodio.

15 El compuesto de azufre puede usarse a una relación molar de 0,2:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,5:1 a 2,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 0,7:1 a 1,5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1D].

20 La temperatura de reacción puede ser de -20 °C a 100 °C. Preferentemente es de -10 °C a 80 °C y más preferentemente de -5 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

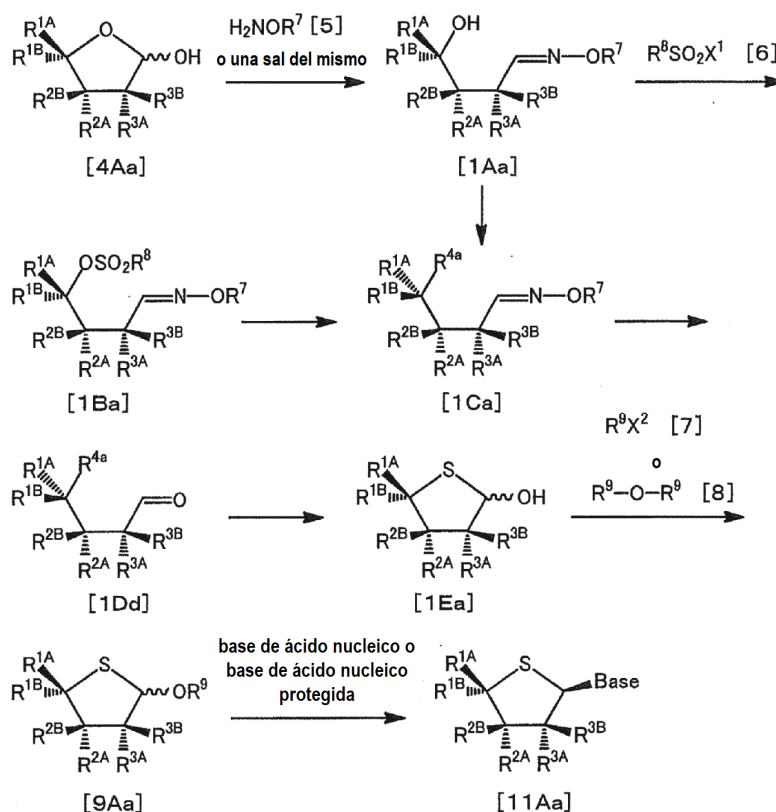
25 En el presente método de producción, se añade un compuesto de azufre a un grupo formilo del compuesto representado por la fórmula [1D], después progresa una reacción de sustitución nucleófila y luego se cierra el anillo. Por lo tanto, puede suponerse que la reacción puede llevarse a cabo en poco tiempo, con alta reactividad y con alta estereoselectividad. No obstante, la presente invención no se limita a este mecanismo de reacción.

30 Cabe señalar que el compuesto representado por la fórmula [1D] puede producirse sometiendo los azúcares a una reacción de apertura del anillo o por otro método.

Método de producción general 2

[Fórmula 89]

35



en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4a}, R⁷, R⁸, R⁹, X¹, X² y Base tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

(Primera etapa)

5 Por ejemplo, se conoce el benzoato de ((2R,3R,4S)-3-benzoiloxi-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo como un compuesto representado por la fórmula [4Aa].

10 Por ejemplo, se conocen la O-metilhidroxilamina y la O-bencilhidroxilamina como compuestos representados por la fórmula [5] o sus sales.

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Aa] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [4Aa] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [5] o una de sus sales.

15 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

20 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos halogenados, alcoholes, nitrilos, hidrocarburos aromáticos y agua.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [4Aa].

25 El compuesto representado por la fórmula [5] usado en esta reacción o una de sus sales puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [4Aa].

30 Cuando se usa una sal del compuesto representado por la fórmula [5], es preferible añadir una base al mismo.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, son preferibles trietilamina e hidrogenocarbonato sódico.

35 Puede usarse la base a una relación molar de 0,1:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,2:1 a 2,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 0,5:1 a 1,5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [5].

40 La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

45 (Segunda etapa)

Como compuestos representados por la fórmula [6], se conocen, por ejemplo, el cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo, el cloruro de 2,4,5-triclorobenzenosulfonilo y el cloruro de pentafluorobenzenosulfonilo.

50 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Ba] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1Aa] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [6] en presencia de una base.

55 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen ésteres, nitrilos e hidrocarburos aromáticos.

60 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefieren trietilamina y N-metilimidazol.

65 Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 4,0:1 y

más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 3,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

5 Puede usarse el compuesto representado por la fórmula [6] usado en esta reacción a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 4,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

10 La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Tercera etapa)

15 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Ca] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1Ba] reaccionar con un haluro de metal alcalino.

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y ureas. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

25 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y ureas. Entre estos, son más preferibles amidas y ureas.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ba].

30 Los ejemplos del haluro de metal alcalino usado en esta reacción incluyen fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, yoduro de litio, yoduro de sodio y yoduro de potasio. Entre estos, se prefiere el bromuro de litio.

35 El haluro de metal alcalino puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 20:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 8,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 5,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ba].

40 La temperatura de reacción puede ser de -50 °C a 150 °C. Preferentemente es de -10 °C a 120 °C, más preferentemente de 0 °C a 100 °C y aún más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Método alternativo)

45 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Ca] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1Aa] reaccionar con un agente de halogenación en presencia de una base.

50 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

55 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas, hidrocarburos aromáticos y ureas. Entre estos, son más preferibles las amidas.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

60 Los ejemplos del agente de halogenación usado en la presente reacción incluyen un agente de cloración y un agente de bromación.

65 Los ejemplos del agente de cloración incluyen cloruro de fosforilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, reactivo de Vilsmeier (N,N-dimetilformamida-pentacloruro de fósforo, N,N-dimetilformamida-oxiclорuro de fósforo, etc.), reactivo de Rydon (Ph₃PCl₂, trifenilfosfina-tetracloruro de carbono), cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo. Entre

otros, se prefiere el cloruro de sulfurilo.

Los ejemplos del agente de bromación incluyen tribromuro de fósforo, N,N-dimetilformamida-tribromuro de fósforo, trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono y dibromuro de trifenilfosfina.

5 El agente de halogenación puede usarse a una relación molar de 0,1: 1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

10 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefieren trietilamina y piridina.

15 Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

En la presente reacción, es preferible añadir una sal al sistema de reacción.

20 Los ejemplos de la sal incluyen cloruro de litio, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de calcio y clorhidrato de piridina.

En la presente reacción de halogenación, en general, se obtiene una mezcla epimérica. Para aumentar la pureza óptica del compuesto de fórmula [1Ca], es preferible usar cloruro de sulfurilo y cloruro de litio en combinación.

25 La sal puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 20:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 3,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Aa].

30 La temperatura de reacción puede ser de -50 °C a 80 °C. Preferentemente es de -40 °C a 60 °C y más preferentemente de -30 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

35 (Cuarta etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Dd] al hidrolizar el compuesto representado por la fórmula [1Ca] en presencia de un ácido.

40 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

45 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y agua. Entre estos, son más preferibles éteres y agua.

50 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ca].

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido glioxílico y ácido fosfórico. Entre otros, se prefiere el ácido glioxílico.

55 El ácido puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 100:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 60:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,5:1 a 40:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ca].

En la presente reacción, se prefiere añadir un compuesto carbonilo al sistema de reacción.

60 Los ejemplos del compuesto carbonilo incluyen: cetonas tales como acetona y 2-butanona; y aldehídos tales como formaldehído, benzaldehído, glioxal y ácido glioxílico. Entre estos, se prefieren los aldehídos y el ácido glioxílico es más preferible.

65 El compuesto carbonilo puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 100:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 60:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,5:1 a 40:1, con respecto al compuesto

representado por la fórmula [1Ca].

La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 120 °C. Preferentemente es de 0 °C a 100 °C y más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

5 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Quinta etapa)

10 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Ea] permitiendo que el compuesto representado por la fórmula [1Dd] reaccione con un compuesto de azufre.

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método de producción 1.

15 (Sexta etapa)

Por ejemplo, se conocen el cloruro de acetilo, el cloruro de benzoílo, el cloruro de bencenosulfonilo y el cloruro de metanosulfonilo como compuestos representados por la fórmula [7].

20 Por ejemplo, se conocen el anhídrido acético y el anhídrido propiónico como compuestos representados por la fórmula [8].

25 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [9Aa] permitiendo que al compuesto representado por la fórmula [1Ea] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [7] o el compuesto representado por la fórmula [8].

30 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos y amidas. Entre estos, éteres, son más preferibles nitrilos y amidas.

35 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ea].

40 El compuesto representado por la fórmula [7] o el compuesto representado por la fórmula [8] pueden usarse en esta reacción a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ea].

En la presente reacción, es preferible añadir una base al sistema de reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefiere trietilamina.

45 Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1Ea].

50 La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

55 (Séptima etapa)

La base de ácido nucleico o la base de ácido nucleico protegida usada en el presente documento no está particularmente limitada, siempre y cuando se sepa que se usa en una reacción de glucosilación.

60 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11Aa] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [9Aa] reaccionar con una base de ácido nucleico o una base de ácido nucleico protegida en presencia de un ácido.

65 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas,

nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Entre estos, son más preferibles hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos.

5 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1,0:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1,0:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9Aa].

10 Los ejemplos del ácido usado en la presente reacción incluyen ácidos Lewis tales como cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, isopropóxido de titanio (IV), cloruro de cinc y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

15 Los ácidos preferidos incluyen cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y, entre estos, es más preferible el trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

20 La cantidad usada de ácido no está particularmente limitada. El ácido puede usarse a una relación molar de 0,0001:1 a 10:1 y preferentemente a una relación molar de 0,001:1 a 1,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9Aa].

La base de ácido nucleico o la base de ácido nucleico protegida puede usarse en esta reacción a una relación molar de 1,0:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9Aa].

25 La temperatura de reacción puede ser de 20 °C a 150 °C y preferentemente de 20 °C a 100 °C.

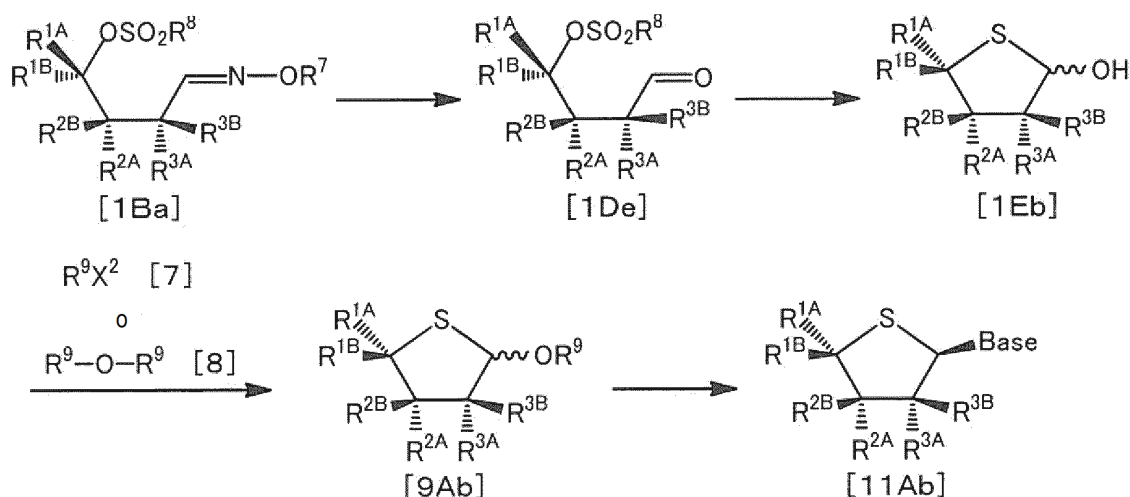
El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 30 minutos a 24 horas y más preferentemente de 1 hora a 10 horas.

30 Cuando el compuesto representado por la fórmula [11Aa] tiene un grupo protector, puede producirse un tionucleósido realizando la desprotección.

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, págs. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC., etc.

35 Método de producción general 3

[Fórmula 90]



40 en donde R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R⁷, R⁸, R⁹, X² y Base tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

45 (Primera etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1De] al hidrolizar el compuesto representado por la fórmula [1Ba] en presencia de un ácido. El presente método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en

el método de producción 2 (cuarta etapa).

(Segunda etapa)

- 5 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1Eb] permitiendo que el compuesto representado por la fórmula [1De] reaccione con un compuesto de azufre.

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método de producción 1.

- 10 (Tercera etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [9Ab] permitiendo que al compuesto representado por la fórmula [1Eb] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [7] o el compuesto representado por la fórmula [8].

- 15

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método de producción 2 (sexta etapa).

(Cuarta etapa)

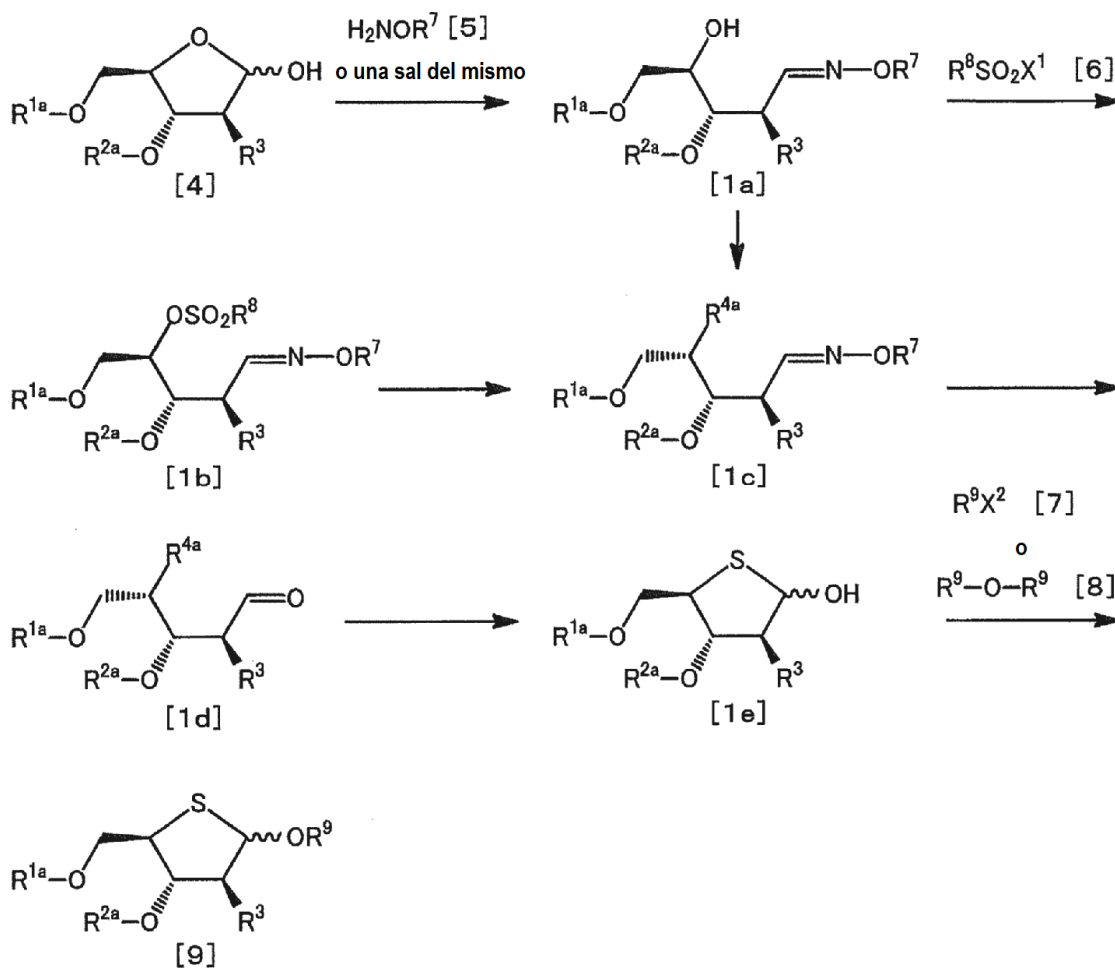
- 20 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11Ab] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [9Ab] reaccionar con una base de ácido nucleico o una base de ácido nucleico protegida en presencia de un ácido.

- 25 Este método puede realizarse de acuerdo con de acuerdo con el método descrito en el método de producción 2 (séptima etapa).

Método de producción general 4

[Fórmula 91]

- 30



en donde R^{1a}, R^{2a}, R³, R^{4a}, R⁷, R⁸, R⁹, X¹ y X² tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Primera etapa)

- 5 Por ejemplo, se conoce el benzoato de ((2R,3R,4S)-3-benzoiloxi-4-fluoro-5-hidroxiolan-2-il)metilo como un compuesto representado por la fórmula [4].

La O-metilhidroxilamina, la O-bencilhidroxilamina y similares se conocen como compuestos representados por la fórmula [5] o sus sales.

- 10 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1a] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [4] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [5] o una de sus sales.

- 15 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

- 20 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos halogenados, alcoholes, nitrilos, hidrocarburos aromáticos y agua.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [4].

- 25 El compuesto representado por la fórmula [5] o una de sus sales puede usarse en la presente reacción a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [4].

Cuando se usa una sal del compuesto representado por la fórmula [5], es preferible añadir una base al mismo.

- 30 Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, son preferibles trietilamina e hidrogenocarbonato sódico.

- 35 Puede usarse la base a una relación molar de 0,1:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,2:1 a 2,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 0,5:1 a 1,5:1, con respecto a la sal del compuesto representado por la fórmula [5].

La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

- 40 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Segunda etapa)

- 45 Como compuestos representados por la fórmula [6], se conocen, por ejemplo, el cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo, el cloruro de 2,4,5-triclorobenzenosulfonilo y el cloruro de pentafluorobenzenosulfonilo.

- 50 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1b] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [6] en presencia de una base.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

- 55 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen ésteres, nitrilos e hidrocarburos aromáticos.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

- 60 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefieren trietilamina y N-metilimidazol.

- 65 Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 4,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 3,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula

[1a].

5 El compuesto representado por la fórmula [6] puede usarse en la presente reacción a una relación molar de 0,5:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 4,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

10 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Tercera etapa)

15 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1c] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1b] reaccionar con un haluro de metal alcalino.

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y ureas. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y ureas. Entre estos, son más preferibles amidas y ureas.

25 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1b].

30 Los ejemplos del haluro de metal alcalino usado en esta reacción incluyen fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, yoduro de litio, yoduro de sodio y yoduro de potasio. Entre estos, se prefiere el bromuro de litio.

35 El haluro de metal alcalino puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 20:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 8,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 5,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1b].

La temperatura de reacción puede ser de -50 °C a 150 °C. Preferentemente es de -10 °C a 120 °C, más preferentemente de 0 °C a 100 °C y aún más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

40 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Método alternativo)

45 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1c] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar con un agente de halogenación en presencia de una base.

50 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas, hidrocarburos aromáticos y ureas. Entre estos, son más preferibles las amidas.

55 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

60 Los ejemplos del agente de halogenación usado en la presente reacción incluyen un agente de cloración y un agente de bromación.

65 Los ejemplos del agente de cloración incluyen cloruro de fosforilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, reactivo de Vilsmeier (N,N-dimetilformamida-pentacloruro de fósforo, N,N-dimetilformamida-oxicloruro de fósforo, etc.), reactivo de Rydon (Ph₃PCl₂, trifenilfosfina-tetracloruro de carbono), cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo. Entre otras, se prefiere el cloruro de sulfurilo.

Los ejemplos del agente de bromación incluyen tribromuro de fósforo, N,N-dimetilformamida-tribromuro de fósforo, trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono y dibromuro de trifenilfosfina.

5 El agente de halogenación puede usarse a una relación molar de 0,1: 1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 2,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

10 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefieren trietilamina y piridina.

Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

15 En la presente reacción, es preferible añadir una sal al sistema de reacción.

Los ejemplos de la sal incluyen cloruro de litio, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de calcio y clorhidrato de piridina.

20 En la presente reacción de halogenación, en general, se obtiene una mezcla epimérica. Para aumentar la pureza óptica del compuesto de fórmula [1c], es preferible usar cloruro de sulfúrico y cloruro de lito en combinación.

25 La sal puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 20:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 5,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 3,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1a].

La temperatura de reacción puede ser de -50 °C a 80 °C. Preferentemente es de -40 °C a 60 °C y más preferentemente de -30 °C a 40 °C.

30 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Cuarta etapa)

35 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1d] al hidrolizar el compuesto representado por la fórmula [1c] en presencia de un ácido.

40 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

45 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y agua. Entre estos, son más preferibles éteres y agua.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1c].

50 Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido glioxílico y ácido fosfórico. Entre otros, se prefiere el ácido glioxílico.

55 El ácido puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 100:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 60:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,5:1 a 40:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1c].

En la presente reacción, se prefiere añadir un compuesto carbonilo al sistema de reacción.

60 Los ejemplos del compuesto carbonilo incluyen: cetonas tales como acetona y 2-butanona; y aldehídos tales como formaldehído, benzaldehído, glioxal y ácido glioxílico. Entre estos, se prefieren los aldehídos y el ácido glioxílico es más preferible.

65 El compuesto carbonilo puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 100:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 60:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,5:1 a 40:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1c].

La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 120 °C. Preferentemente es de 0 °C a 100 °C y más preferentemente de 20 °C a 80 °C.

5 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Quinta etapa)

10 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [1e] permitiendo que el compuesto representado por la fórmula [1d] reaccione con un compuesto de azufre.

15 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos, ureas y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos, amidas y ureas. Entre estos, son más preferibles las amidas.

20 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1d].

25 El compuesto de azufre usado en esta reacción es sulfuro de hidrógeno o una de sus sales.

Los ejemplos de la sal de sulfuro de hidrógeno incluyen hidrogenosulfuro de sodio, sulfuro de sodio, hidrogenosulfuro de potasio, hidrogenosulfuro de calcio y sulfuro de calcio. Entre estos, es preferible es hidrogenosulfuro de sodio.

30 El sulfuro de hidrógeno o una de sus sales puede usarse a una relación molar de 0,2:1 a 10:1, preferentemente a una relación molar de 0,5:1 a 2,0:1 y más preferentemente a una relación molar de 0,7:1 a 1,5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1d].

35 La temperatura de reacción puede ser de -20 °C a 100 °C. Preferentemente es de -10 °C a 80 °C y más preferentemente de -5 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

40 (Sexta etapa)

Como compuestos representados por la fórmula [7], se conocen, por ejemplo, el cloruro de acetilo, el cloruro de benzoilo, el cloruro de bencenosulfonilo y el cloruro de metanosulfonilo.

45 Como compuestos representados por la fórmula [8], se conocen, por ejemplo, el anhídrido acético y el anhídrido propiónico.

50 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [9] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [1e] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [7] o el compuesto representado por la fórmula [8].

55 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, ésteres, nitrilos y amidas. Entre estos, éteres, son más preferibles nitrilos y amidas.

60 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1e].

65 El compuesto representado por la fórmula [7] o el compuesto representado por la fórmula [8] pueden usarse en esta reacción a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1e].

En la presente reacción, es preferible añadir una base al sistema de reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre otras, se prefiere trietilamina.

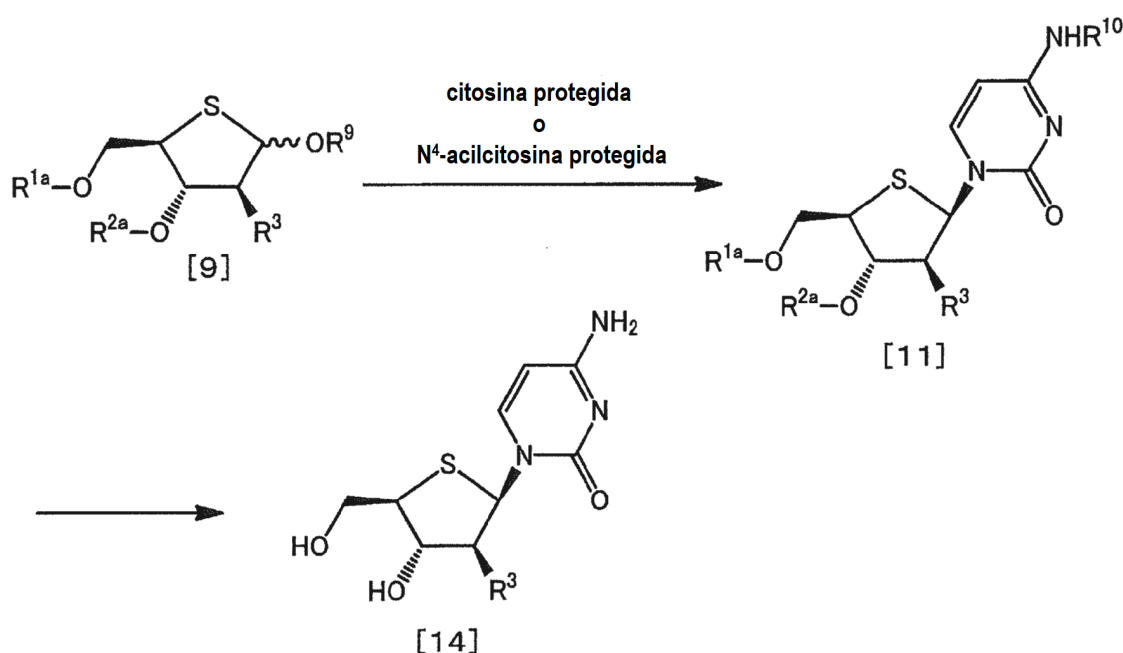
Puede usarse la base a una relación molar de 0,5:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 0,8:1 a 20:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [1e].

La temperatura de reacción puede ser de -10 °C a 100 °C. Preferentemente es de -5 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

Método (1)

[Fórmula 92]



en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 , R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Primera etapa)

Puede producirse la citosina protegida o la N^4 -acilcitosina permitiendo a la citosina o a la N^4 -acilcitosina reaccionar con un agente de silylación en presencia de un catalizador.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos. Entre estos, son más preferibles los hidrocarburos aromáticos y son aún más preferibles el clorobenceno y el tolueno.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1,0:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1,0:1 a 15:1, con respecto a la citosina o a la N^4 -acilcitosina.

Un ejemplo del agente de silylación usado en la presente reacción es 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano.

La cantidad usada del agente de silylación no está particularmente limitada. El agente de silylación puede usarse a una relación molar de 1,0:1 a 50:1 y preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto a la citosina o la N^4 -acilcitosina.

Los ejemplos del catalizador usado en la presente reacción incluyen sales de amonio tales como hidrogenosulfato de amonio.

5 El catalizador puede usarse a una relación molar de 0,001:1 a 1:1 y preferentemente a una relación molar de 0,01:1 a 0,1:1, con respecto a la citosina o la N⁴-acilcitosina.

La temperatura de reacción puede ser de 20 °C a 150 °C y preferentemente de 50 °C a 150 °C.

10 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 10 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

Preferentemente esta reacción se lleva a cabo en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

15 Preferentemente, la citosina protegida o la N⁴-acilcitosina protegida se usa directamente en la siguiente reacción sin ser sometida a aislamiento.

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con la citosina protegida o la N⁴-acilcitosina protegida en presencia de un ácido.

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

25 Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Entre estos, son más preferibles hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos.

30 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1,0:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1,0:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9].

Los ejemplos del ácido usado en la presente reacción incluyen ácidos Lewis tales como cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, isopropóxido de titanio (IV), cloruro de cinc y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

35 Los ácidos preferidos incluyen cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y, entre estos, es más preferible el trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

40 La cantidad usada de ácido no está particularmente limitada. El ácido puede usarse a una relación molar de 0,0001:1 a 10:1 y preferentemente a una relación molar de 0,001:1 a 1,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9].

45 La citosina protegida o la N⁴-acilcitosina protegida puede usarse en la presente reacción a una relación molar de 1,0:1 a 50:1, preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 10:1 y más preferentemente a una relación molar de 1,0:1 a 5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9].

La temperatura de reacción puede ser de 20 °C a 150 °C y preferentemente de 20 °C a 100 °C.

50 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 30 minutos a 24 horas y más preferentemente de 1 hora a 10 horas.

(Segunda etapa)

55 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [14] desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula [11].

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en la bibliografía de Patente 1 o en Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a edición, págs. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Un ejemplo preferido de desprotección es un método que usa una base.

60 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres y agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

65 Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen alcoholes y agua. Entre estos, son más preferibles los alcoholes.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1,0:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1,0:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [11].

5 Los ejemplos de la base usada en la presente reacción incluyen: bases inorgánicas tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; amoníaco; y alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Los ejemplos preferidos de la base incluyen amoníaco y alcóxidos de metal. Entre otros, son más preferibles el amoníaco y el metóxido de sodio.

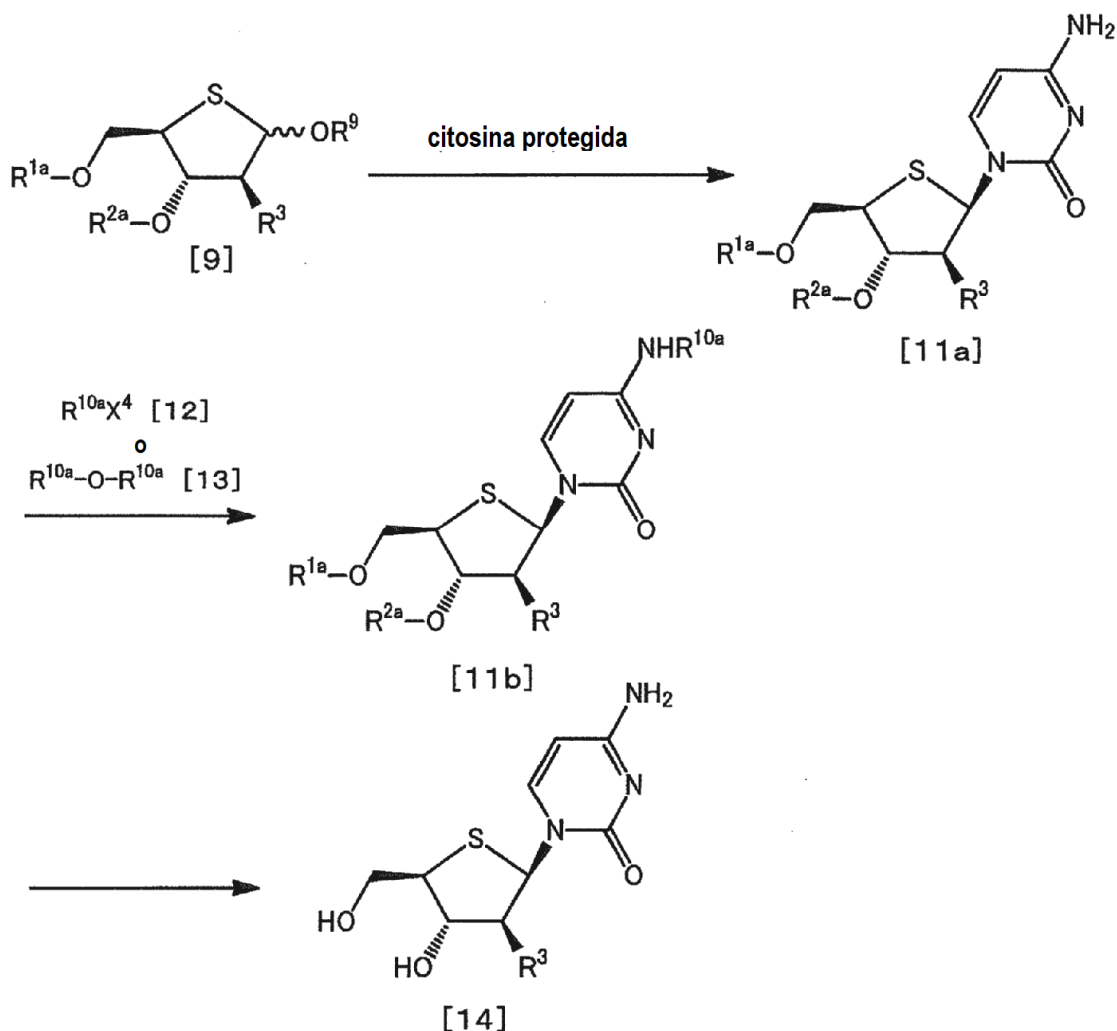
10 La cantidad usada de base no está particularmente limitada. La base puede usarse a una relación molar de 0,001:1 a 10:1 y, preferentemente a una relación molar de 0,01:1 a 1,0:1.

La temperatura de reacción puede ser de 0 °C a 100 °C y, preferentemente, de 10 °C a 70 °C.

15 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 7 días y, preferentemente, de 1 hora a 24 horas.

Método (2)

20 [Fórmula 93]



25 en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 , R^9 , R^{10a} y X^4 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Primera etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11a] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con la citosina protegida.

Este método puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en el método 1 (primera etapa).

Preferentemente, el compuesto representado por la fórmula [11a] se usa directamente en la siguiente reacción, sin ser sometido a aislamiento.

5
(Segunda etapa)

Como compuestos representados por la fórmula [12], se conocen el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, el cloruro de pivaloilo y el cloruro de benzoilo, por ejemplo.

10 Como un compuesto representado por la fórmula [13], se conoce, por ejemplo, el anhídrido acético.

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11b] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [12] o el compuesto representado por la fórmula [13] en presencia o ausencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador.

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos. Entre estos, son más preferibles hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos.

25 La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 50:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 15:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [11a].

Cuando se usa el compuesto representado por la fórmula [12], es preferible añadir una base al mismo.

30 Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas y, entre estas, se prefieren las bases orgánicas.

35 La base puede usarse a una relación molar de 0,5:1 a 10:1 y, preferentemente, a una relación molar de 1,0:1 a 5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [11a].

Cuando se usa el compuesto representado por la fórmula [13], se prefiere añadir un catalizador al mismo.

Los ejemplos del catalizador incluyen bases orgánicas. Entre otras, se prefiere la dimetilaminopiridina.

40 El catalizador puede usarse a una relación molar de 0,001:1 a 1,0:1 y, preferentemente, a una relación molar de 0,01:1 a 1,0:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [11a].

45 El compuesto representado por la fórmula [12] o el compuesto representado por la fórmula [13] puede usarse a una relación molar de 1,0:1 a 20:1 y, preferentemente, a una relación molar de 1,0:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [11a].

La temperatura de reacción puede ser de -20 °C a 100 °C y, preferentemente de -10 °C a 80 °C.

50 El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 50 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 24 horas y más preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

55 En la presente reacción, es preferible aislar el compuesto representado por la fórmula [11b] en forma de un sólido. Al aislar el compuesto representado por la fórmula [11b], se mejora la pureza del compuesto representado por la fórmula [14].

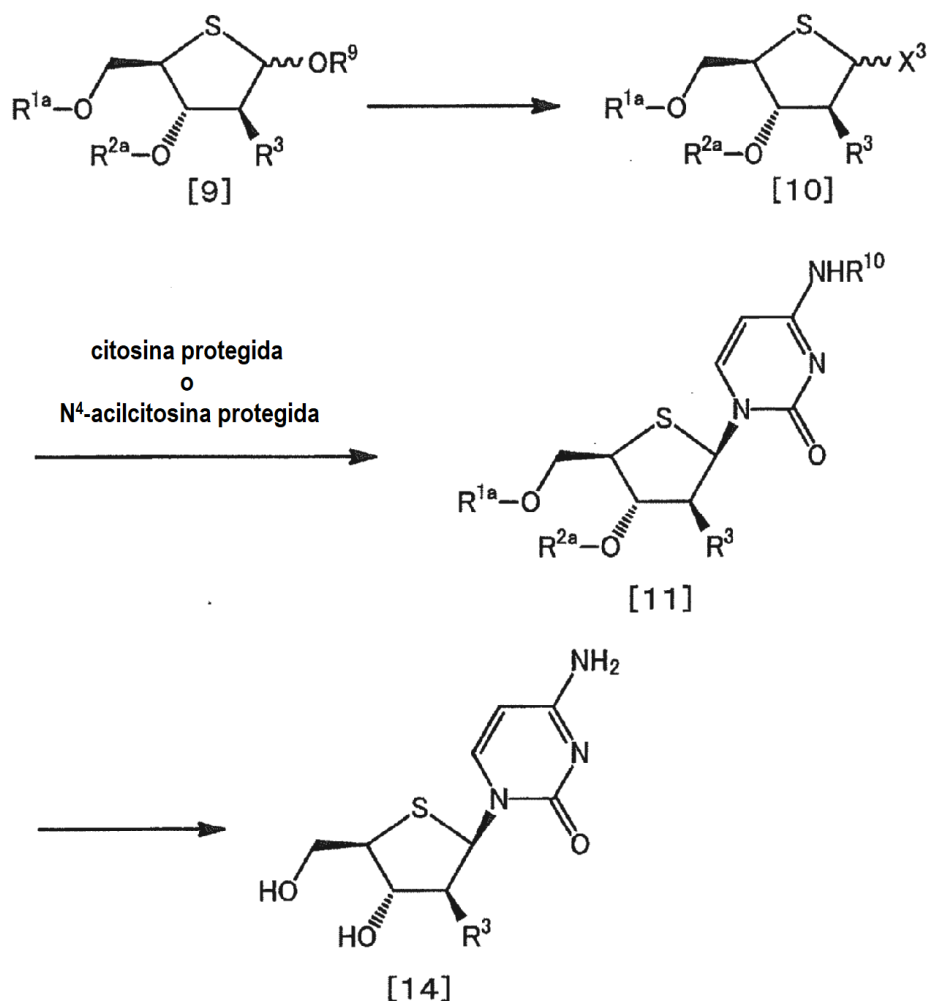
(Tercera etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [14] desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula [11b].

60 Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método de producción 1 (segunda etapa).

Método (3)

[Fórmula 94]



5

en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 , R^9 , R^{10} y X^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Primera etapa)

10

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [10] por halogenación del compuesto representado por la fórmula [9].

15

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, ácidos carboxílicos, cetonas, nitrilos, amidas y sulfóxidos. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

20

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos halogenados, éteres, ácidos carboxílicos y nitrilos. Entre estos, son más preferibles los hidrocarburos halogenados.

La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada. El disolvente puede usarse a una relación (v/p) de 1:1 a 100:1 y preferentemente a una relación (v/p) de 1:1 a 10:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9].

25

Los ejemplos de un reactivo usado en la halogenación incluyen haluro de hidrógeno, un haluro de metal alcalino y un agente de halogenación.

Los ejemplos de haluro de hidrógeno incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno. Entre estos, se prefiere el bromuro de hidrógeno.

30

Los ejemplos del haluro de metal alcalino incluyen cloruro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, yoduro de litio, yoduro de sodio y yoduro de potasio.

Los ejemplos del agente de halogenación usado en la presente reacción incluyen cloruro de fosforilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y tribromuro de fósforo.

Un reactivo preferido es haluro de hidrógeno y, entre otros, es más preferible el bromuro de hidrógeno.

El reactivo puede usarse a una relación molar de 1:1 a 100:1, preferentemente a una relación molar de 1:1 a 10:1 y más preferentemente a una relación molar de 1:1 a 5:1, con respecto al compuesto representado por la fórmula [9].

La temperatura de reacción puede ser de -30 °C a 40 °C y, preferentemente de -5 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 10 horas. Preferentemente es de 5 minutos a 3 horas y más preferentemente de 5 minutos a 1 hora.

(Segunda etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con citosina protegida o N⁴-acilcitosina protegida.

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en la bibliografía de patente 1 o el método (1) (primera etapa).

(Tercera etapa)

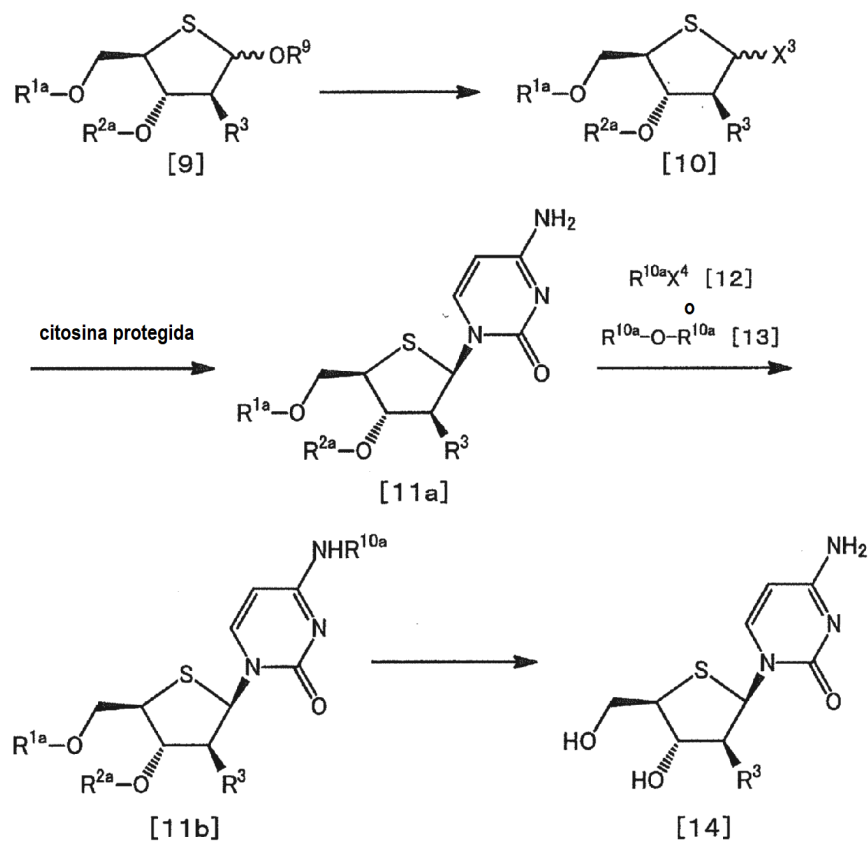
Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [14] desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula [11].

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método 1 (segunda etapa).

Método (4)

[Fórmula 95]

35



en donde R^{1a}, R^{2a}, R³, R⁹, R^{10a}, X³ y X⁴ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(Primera etapa)

- 5 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [10] por halogenación del compuesto representado por la fórmula [9].

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método (3) (primera etapa).

- 10 (Segunda etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11a] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con la citosina protegida.

- 15 Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método (3) (segunda etapa).

(Tercera etapa)

- 20 Como compuestos representados por la fórmula [12], se conocen, por ejemplo, el cloruro de acetilo, el cloruro de, el cloruro de pivaloilo y el cloruro de benzoilo cloruro.

Como un compuesto representado por la fórmula [13], se conoce, por ejemplo el anhídrido acético.

- 25 Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [11b] permitiendo al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [12] o el compuesto representado por la fórmula [13].

Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método (2) (segunda etapa).

- 30 (Cuarta etapa)

Puede producirse el compuesto representado por la fórmula [14] desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula [11b].

- 35 Este método puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el método (1) (segunda etapa).

En los métodos de producción descritos anteriormente, pueden reorganizarse los grupos protectores para el grupo hidroxilo, el grupo amino o el grupo carboxilo, según sea adecuado.

- 40 Los compuestos obtenidos por los métodos de producción mencionados con anterioridad pueden aislarse y purificarse por métodos comunes tales como extracción, cristalización, destilación o cromatografía en columna. Además, los compuestos obtenidos por los métodos de descripción mencionados anteriormente pueden usarse directamente en la siguiente reacción sin ser aislados.

- 45 Un compuesto que tiene un grupo formilo, el cual se obtiene por el método de producción descrito anteriormente, en algunos casos puede incluir aductos de agua y aductos de alcohol. La presente invención los incluye a todos.

En algunos casos, los compuestos obtenidos por los métodos de producción descritos anteriormente, pueden incluir tautómeros y enantiómeros. La presente invención incluye estos isómeros.

- 50 Por otra parte, cuando están presentes polimorfos cristalinos, sales, hidratos o solvatos, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, sales, hidratos o solvatos.

- 55 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en los ejemplos siguientes. No obstante, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

[Ejemplos]

- 60 A menos que se especifique de otro modo, para la cromatografía en columna de gel de sílice se usaron cartucho SNAP KP-Sil (Biotage Japón Ltd.), columna FR-260 Hi-Flash™ (YAMAZEN) o Wakogel C-200.

La relación de mezcla usada con respecto al eluyente indica una relación de volumen.

- 65 Por ejemplo, la frase "hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50" significa que un eluyente que consiste en "hexano: acetato de etilo = 90:10" se cambió a un eluyente que consistía en "hexano: acetato de etilo = 50:50."

Los espectros de la RMN ^1H se midieron empleando un Bruker AV400N (Bruker) o Bruker AV300 (Bruker), usando tetrametilsilano como patrón interno. El valor δ total se indicó con ppm.

Los espectros de RMN ^{19}F se midieron empleando un Bruker AV400N (Bruker) y el valor δ total se indicó con ppm.

5

El análisis por LC/MS se realizó en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: Waters SQD

Columna: Waters BEHC 18, 1,7 μm , 2,1 x 30 mm

10 Disolvente: Líquido A: ácido fórmico al 0,1 %/agua

Líquido B: ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo

Ciclo de gradiente: 0,00 min (líquido A/líquido B = 95/5), 2,00 min (líquido A/líquido B = 5/95), 3,00 min (líquido A/líquido B = 5/95), 3,01 min (líquido A/líquido B = 100/0), 3,80 min (líquido A/líquido B = 100/0)

Caudal: 0,5 ml/min

15

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Método de ionización: método de ionización por electropulverización (ESI) (en el que se detectan picos de iones positivos y negativos)

Longitud de onda de detección: 254 nm

20

Las abreviaturas individuales usadas en los ejemplos tienen los significados siguientes.

Ac: acetilo

Bn: bencilo

Bz: benzoílo

25

Cbz: benciloxicarbonilo

Et: etilo

Me: metilo

Ms: metilsulfonilo

Ph: fenilo

30

PMB: 4-metoxibencilo

^iPr : isopropilo

TBDPS: *tert*-butil(difenil)sililo

THP: tetrahidropiranilo

TIPS: tris(propan-2-il)sililo

35

Tol: (4-metilfenil)carbonilo

DMSO- d_6 : dimetilsulfóxido deuterado

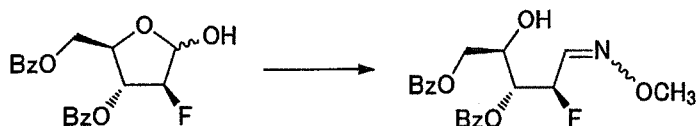
TR (min): Tiempo de retención (min)

Ejemplo 1

40

(1)

[Fórmula 96]



45

Se añadieron 474 ml de metanol y 21,4 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 119 g de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo. Posteriormente, se añadieron gota a gota 35,7 ml de trietilamina a la mezcla a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción 400 ml de acetato de etilo y 400 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa acuosa se eliminó después. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 92,6 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro. Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 78:22.

55

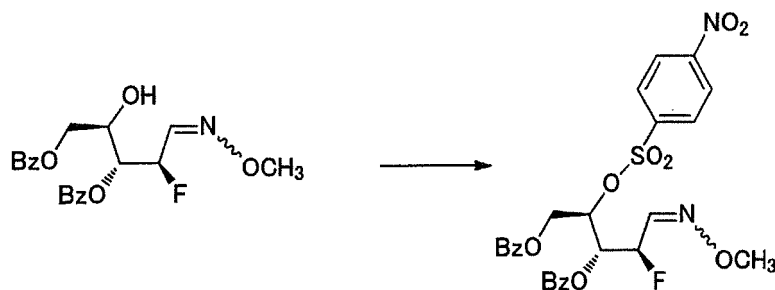
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

3,05 (0,22 H, d, J = 5,6 Hz), 3,11 (0,78 H, d, J = 6,0 Hz), 3,83 (2,34 H, s), 3,92 (0,66 H, s), 4,35-4,49 (m, 2 H), 4,55-4,68 (m, 1 H), 5,42-5,54 (m, 0,78 H), 5,48-5,67 (m, 0,78 H), 5,74 (0,22 H, ddd, J = 28,0, 8,0, 1,6 Hz), 6,06 (0,22 H, ddd, J = 46,4, 4,8, 1,6 Hz), 6,84 (0,22 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 7,38-7,48 (4,78 H, m), 7,54-7,63 (2 H, m), 8,00-8,10 (4 H, m)

60

(2)

[Fórmula 97]



5

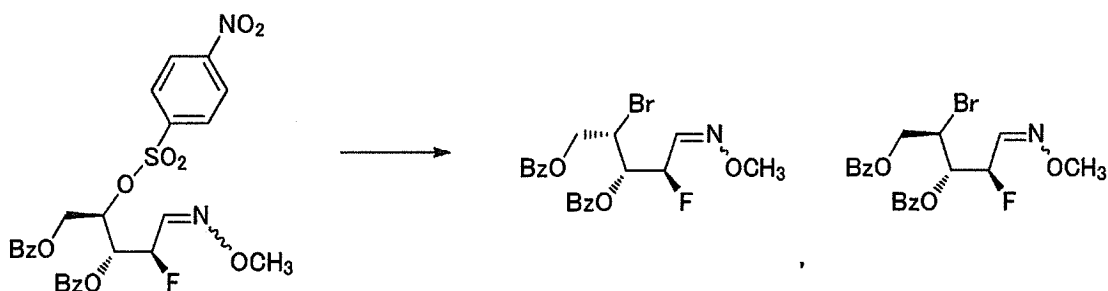
Se añadieron 64,4 g de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo a una solución de 87,0 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en 300 ml de un acetato de etilo a una temperatura de 0 °C a 10 °C. Después de esto, se añadieron gota a gota a la mezcla 40,5 ml de trietilamina a 15 °C o inferior durante 30 minutos y la mezcla así obtenida se agitó después a 26 °C durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron 300 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 2 horas. Posteriormente, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución mezclada de 100 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y 100 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mezclada de 100 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 100 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener así 126 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((4-nitrobenzeno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en forma de un sólido de color amarillo claro. Posteriormente, Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 1:2.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 8,20-8,15 (2 H, m), 8,10-8,05 (2 H, m), 8,03-7,96 (2 H, m), 7,92-7,86 (2 H, m), 7,64-7,54 (2 H, m), 7,48-7,38 (4,23 H, m), 6,82 (0,77 H, dd, J = 11,2, 4,4 Hz), 5,94 (0,77 H, ddd, J = 26,4, 6,0, 2,4 Hz), 5,84 (0,77 H, ddd, J = 46,8, 4,4, 2,4 Hz), 5,77 (0,23 H, ddd, J = 23,2, 5,6, 2,8 Hz), 5,43 (0,23 H, ddd, J = 6,8, 5,6, 2,8 Hz), 5,40 (0,77 H, ddd, J = 7,2, 6,0, 2,8 Hz), 5,34 (0,23 H, ddd, J = 46,0, 6,8, 2,8 Hz), 4,76 (0,23 H, dd, J = 12,4, 2,8 Hz), 4,75 (0,77 H, dd, J = 12,4, 2,8 Hz), 4,52 (0,77 H, dd, J = 12,4, 7,2 Hz), 4,51 (0,23 H, dd, J = 12,4, 6,8 Hz), 3,89 (2,31 H, s), 3,85 (0,69 H, s)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:
 -204,4--204,7 (0,77F, m), -196,4-196,6 (0,23F, m)

(3)

[Fórmula 98]



35

Se añadieron 153,4 g de bromuro de litio anhidro a una solución de 101,5 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((4-nitrobenzeno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en 350 ml de una N,N-dimetilformamida por partes seis veces a una temperatura de 50 °C a 60 °C. La mezcla obtenida se agitó a 57 °C durante 4 horas 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 400 ml de acetato de etilo y 250 ml de 1 mol/l ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 250 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico y 250 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 79,9 g de un producto oleoso de color pardo.

Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso de color pardo era una mezcla de benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo y benzoato de

45

(2R,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo (87:13) y que la relación sin-anti del benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo era de 82:18. benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo

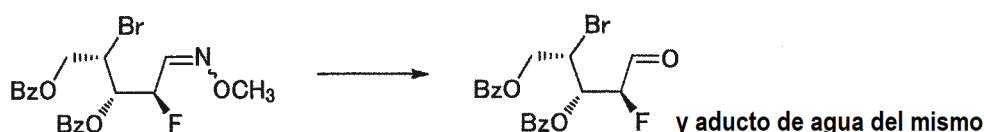
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5 8,15-8,00 (4 H, m), 7,65-7,55 (2 H, m), 7,51-7,40 (4,82 H, m), 6,87 (0,18 H, dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz), 6,07 (0,18 H, ddd, $J = 46,8, 4,4, 3,2$ Hz), 5,94 (0,18 H, ddd, $J = 24,4, 6,0, 3,2$ Hz), 5,82 (0,82 H, ddd, $J = 16,4, 6,0, 2,8$ Hz), 5,52 (0,82 H, dt, $J = 46,8, 6,0$ Hz), 4,84-4,71 (1 H, m), 4,64-4,55 (2 H, m), 3,89 (2,46 H, s), 3,85 (0,54 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

10 -193,3-193,5 (0,82F, m), -203,1-203,4 (0,18F, m)
(4)

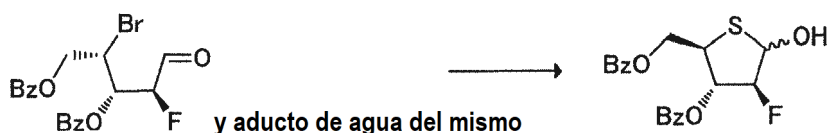
[Fórmula 99]



15 Se añadieron 170 ml de una solución acuosa al 50 % ácido glioxílico a una solución de 79,9 g del producto oleoso de color pardo obtenido en el ejemplo 1 (3) en 255 ml de tetrahidrofurano y la mezcla obtenida se agitó después a 56 °C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 255 ml de acetato de etilo y se añadieron a la mezcla 170 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 170 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mixta de 170 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 170 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó esta sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 70,4 g de un producto oleoso de color pardo. El producto oleoso obtenido era una mezcla de benzoato de (2S,3S,4S)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-oxopentan-3-ilo y uno de sus aductos de agua.

20
25
25 (5)

[Fórmula 100]



30 Se añadieron 26,7 g de un hidrogenosulfato de sodio x-hidrato (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una solución de 70,4 g del producto oleoso de color pardo obtenido en el ejemplo 1 (4) en 700 ml de N-metilpirrolidona a una temperatura de 0 °C a 10 °C y después la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 13,4 g de un hidrogenosulfato de sodio x-hidrato a la mezcla de reacción y después la mezcla así obtenida se agitó a de 0 °C a 10 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 1050 ml de acetato de etilo y 700 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución mixta de 700 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico y 350 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mixta de 350 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 350 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y esta se secó después sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 52,1 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso de color pardo claro.

35
40

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

45 8,08-7,97 (4 H, m), 7,63-7,31 (6 H, m), 6,05 (0,61 H, ddd, $J = 12,0, 7,2, 5,6$ Hz), 5,83 (0,39 H, ddd, $J = 12,4, 2,8, 2,0$ Hz), 5,64 (0,39 H, ddd, $J = 9,6, 8,4, 2,0$ Hz), 5,49 (0,61 H, m), 5,31 (0,39 H, dt, $J = 47,6, 2,0$ Hz), 5,20 (0,61 H, ddd, $J = 51,2, 7,2, 4,0$ Hz), 4,67 (0,61 H, dd, $J = 11,6, 6,8$ Hz), 4,60 (0,61 H, dd, $J = 11,6, 6,8$ Hz), 4,53-4,47 (0,78 H, m), 4,21 (0,39 H, tdd, $J = 8,0, 2,8, 1,2$ Hz), 3,75 (0,61 H, td, $J = 6,8, 5,6$ Hz), 3,01 (0,61 H, d, $J = 4,8$ Hz, -OH), 2,64 (0,39 H, d, $J = 8,4$ Hz, -OH)

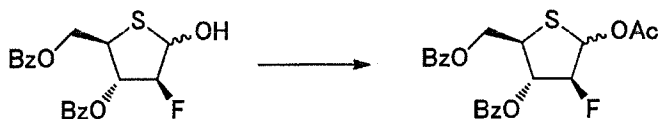
50

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-183,6-183,9 (0,61F, m), -192,3-192,6 (0,39F, m)
(6)

55

[Fórmula 101]



5 Se añadieron 26,0 ml de anhídrido acético a una solución de 52,1 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en 210 ml de tetrahidrofurano y después se añadieron 58,0 ml de trietilamina gota a gota a la mezcla a 10 °C o inferior. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 100 ml de acetato de etilo, 210 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 100 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. Posteriormente, se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución mixta de 150 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y 100 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mixta de 50 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 100 ml de una solución al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó de nuevo en metanol, para obtener de este modo 29,3 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3-(benzoiloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

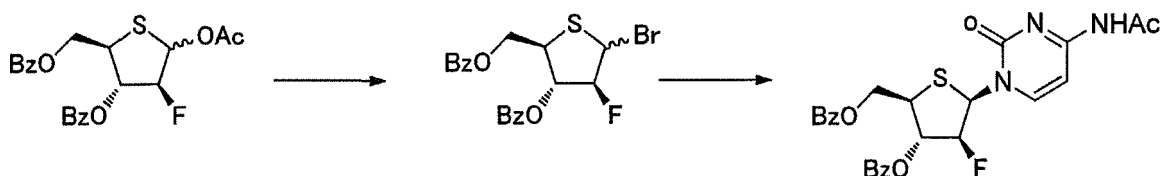
10

15

(7)

[Fórmula 102]

20



25 Se añadieron 9,2 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 5,0 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3-(benzoiloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en 20 ml de cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura de 5 °C a 7 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron gota a gota 10 ml de una solución acuosa al 30 % de acetato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se combinó con el extracto y la mezcla obtenida se lavó después con una solución acuosa al 25 % de hidrogenocarbonato sódico. La capa de agua se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La capa orgánica se combinó con el extracto y la mezcla obtenida se lavó después con una solución acuosa al 3 % de hidrogenocarbonato sódico. La capa de agua se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se combinó con el extracto y después se secó la mezcla obtenida sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, para obtener de este modo 15 ml de una solución en cloruro de metileno de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo.

30

35 Por separado, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 7,7 g de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano y 15,8 mg de sulfato de amonio a una suspensión de 3,66 g de acetilcitosina en 15 ml de etilbenceno y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura de 110 °C a 115 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 7,5 g de un sólido de color blanco. se añadieron gota a gota 1,25 ml de N-etilpirrolidona al sólido de color blanco obtenido y 15 ml de la solución de cloruro de metileno anteriormente descrita a la mezcla a una temperatura de 70 °C a 75 °C. La mezcla así obtenida se agitó a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron a la mezcla 75 ml de cloruro de metileno, 4 ml de agua y 5 g de Celite, seguido de agitación a una temperatura de 27 °C a 28 °C durante 2 horas. Posteriormente, las materias insolubles se eliminaron por filtración y después se lavó el residuo con cloruro de metileno. El filtrado se combinó con el líquido de lavado y la mezcla se lavó después con una solución de 2,85 g de hidrogenofosfato de dipotasio y 0,38 g de dihidrogenofosfato de potasio en 14,3 ml de agua. La capa de agua se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se combinó con el extracto y las materias insolubles se eliminaron después por filtración. El disolvente se reemplazó con acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con acetato de propilo, para obtener de este modo 1,53 g de 4-benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

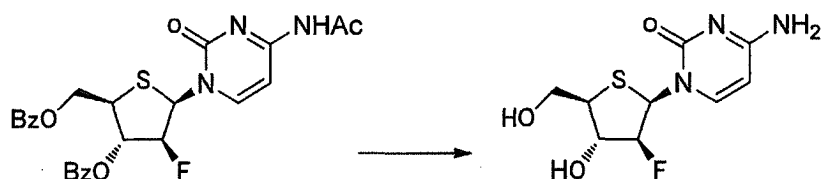
40

45

50

(8)

[Fórmula 103]



5 se añadieron 20 ml de amoníaco acuoso al 25 % a una solución de 2,03 g de 4-benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en 40 ml de metanol y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, el disolvente se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se lavó después con metanol, para obtener de este modo 374 mg de (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano en forma de un sólido de color blanco. El líquido de lavado se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se disolvió después en 150 ml de acetato de etilo. Se eliminaron 80 ml del disolvente por destilación a presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con acetato de etilo, para obtener de este modo 491 mg de (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano en forma de un sólido de color blanco.

15 Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

7,99 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,20 (2 H, s a), 6,46 (1 H, dd, J = 14,5, 5,3 Hz), 5,88 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 5,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,25 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 4,92 (1 H, dt, J = 50,9, 5,3 Hz), 4,30-4,19 (1 H, m), 3,78-3,54 (2 H, m), 3,23 (1 H, c, J = 5,9 Hz)

20 Ejemplo 2

(1)

[Fórmula 104]

25



30

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 76 ml de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una suspensión de 150 g de benzoato de (3S,4R,5R)-4-(benzoiloxi)-5-((benzoiloxi)metil)-3-fluorooxolan-2-ilo en 105 ml de ácido acético a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla obtenida a 25 °C durante 8 horas. Posteriormente, se añadieron 450 ml de tolueno y 450 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 5 minutos. Después de eso, la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 450 ml de agua y 450 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 136 g de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluorooxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.

35

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que todos los compuestos obtenidos eran formas α .

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

40

8,11 (2 H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 8,07 (2 H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,63 (1 H, tt, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,56 (1 H, tt, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,49 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 7,43 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 6,64 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 5,60 (1 H, d, J = 50,0 Hz), 5,54 (1 H, dd, J = 22,0, 3,0 Hz), 4,68-4,86 (3 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-165,8--166,1 (1F, m)

45

(2)

[Fórmula 105]



50

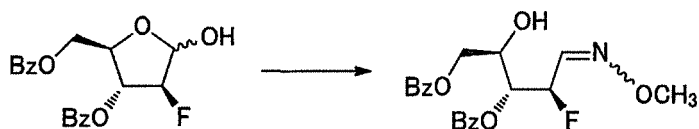
Se añadieron 270 ml de acetonitrilo y 300 ml de una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico a 136 g de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluorooxolan-2-il)metilo y la mezcla obtenida se agitó después a 50 °C durante 4 horas. Posteriormente, se añadieron 150 ml de tolueno a la mezcla de reacción y se eliminó la capa acuosa. Posteriormente, el residuo se enfrió a 25 °C para obtener una solución en

tolueno/acetronitrilo de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo.
El benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo obtenido se usó en forma de una solución para la siguiente reacción, sin ser aislado.

(3)

5

[Fórmula 106]



10 Se añadieron 135 ml de agua y 40,2 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a una solución en tolueno/acetronitrilo de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo. Posteriormente, se añadieron gota a gota 58,2 ml de trietilamina a la mezcla a una temperatura de 25 °C a 30 °C y después se agitó la mezcla obtenida durante 6 horas. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción 150 ml de tolueno y 300 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 122 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

15

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 3:1. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

20

8,10-8,00 (4 H, m), 7,63-7,54 (2 H, m), 7,48-7,38 (4,75 H, m), 6,84 (0,25 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 6,06 (0,25 H, ddd, J = 46,4, 4,8, 1,6 Hz), 5,74 (0,25 H, ddd, J = 28,0, 8,0, 1,6 Hz), 5,75 (0,75 H, ddd, J = 45,6, 6,8, 2,4 Hz), 5,49 (0,75 H, ddd, J = 26,0, 8,4, 2,4 Hz), 4,64 (0,75 H, dd, J = 12,0, 2,4 Hz), 4,60 (0,25 H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 4,50-4,35 (2 H, m), 3,91 (0,75 H, s), 3,82 (2,25 H, s), 3,11 (0,75 H, d, J = 6,0 Hz), 3,05 (0,25 H, d, J = 5,6 Hz)

25

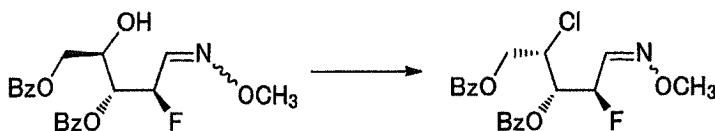
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:
-199,9--200,2 (0,75F, m), -207,3--207,5 (0,25F, m)

Ejemplo 3

(1)

30

[Fórmula 107]



35

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6,50 g de cloruro litio a una solución mezclada de 30,0 g de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo benzoato en 150 ml de N,N-dimetilacetamida y 30 ml de piridina. Posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 6,40 ml de cloruro de sulfurilo a una temperatura de -20 °C a 0 °C durante 20 minutos y después se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 300 ml de acetato de etilo, 150 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 100 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con 150 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico dos veces y después con 150 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y esta se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 34,2 g de benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-cloro-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

40

El benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-cloro-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo obtenido se usó directamente en la siguiente reacción sin ser aislado.

Se diluyó una pequeña cantidad de la solución de reacción con cloroformo deuterado y después se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin/anti era 85:15.

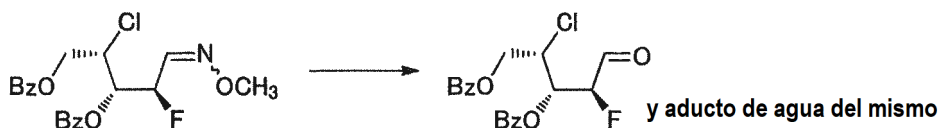
50

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
3,84 (0,45 H, s), 3,88 (2,55 H, s), 4,54-4,74 (3 H, m), 5,52 (0,85 H, dt, J = 46,4, 6,4 Hz), 5,85 (0,85 H, ddd, J = 17,2, 5,9, 3,2 Hz), 5,88-6,00 (0,15 H, m), 5,95-6,12 (0,15 H, m), 6,88 (0,15 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 7,40-7,53 (4,85 H, m), 7,55-7,66 (2 H, m), 8,01-8,15 (4 H, m)

(2)

55

[Fórmula 108]



5 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 30,6 g del benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-cloro-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo obtenido en el ejemplo 3 (1), 183 ml de tetrahidrofurano y 133 ml de ácido glioxílico se agitaron a 60 °C durante 10 horas. Posteriormente, se añadieron 300 ml de acetato de etilo, 200 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro, 300 ml de agua y 65,1 g de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 27,3 g de un producto oleoso incoloro.

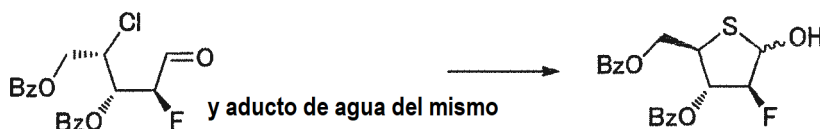
10 El producto oleoso obtenido era una mezcla de benzoato de (2S,3S,4S)-1-(benzoiloxi)-2-cloro-4-fluoro-5-oxopentan-3-ilo y un aducto de agua del mismo.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 4,69-4,78 (3 H, m), 5,37 (1 H, dd, J = 46,8, 4,0 Hz), 5,85 (1 H, dt, J = 20,8, 3,6 Hz), 7,39-7,53 (4 H, m), 7,54-7,66 (2 H, m), 8,01-8,12 (4 H, m), 9,83 (1 H, d, J = 6,4 Hz)
(3)

[Fórmula 109]

20



25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 96,2 mg de un monohidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 350 mg del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 3 (2) en 5,25 ml de N-metilpirrolidona y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron 7,90 ml de acetato de etilo, 5,25 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 5,25 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1), para obtener de este modo 80,0 mg de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

35 3,74 (0,55 H, c, J = 6,8 Hz), 4,17-4,23 (0,45 H, m), 4,44-4,55 (0,90 H, m), 4,56-4,64 (0,55 H, m), 4,64-4,72 (0,55 H, m), 5,20 (0,55 H, ddd, J = 51,5, 7,6, 4,0 Hz), 5,32 (0,45 H, dt, J = 47,6, 2,4 Hz), 5,48 (0,55 H, t, J = 4,4 Hz), 5,64 (0,45 H, dd, J = 8,411,2, 1,6 Hz), 5,82 (0,45 H, dt, J = 12,8, 3,2 Hz), 6,04 -6,12 (0,55 H, m), 7,28-7,65 (6 H, m), 7,94-8,16 (4 H, m)
(4)

[Fórmula 110]

40



45 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 39,5 ml de trietilamina y 17,9 ml de anhídrido acético gota a gota a una solución de 10,3 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en 20 ml de acetato de etilo y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, 20 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. Posteriormente, se añadieron 30 ml de agua saturada de cloruro de amonio a la capa orgánica y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener de este modo 8,35 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3-(benzoiloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso de color pardo.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

50 2,12 (1,29 H, s), 2,13 (1,71 H, s), 3,74 (0,57 H, c, J = 6,8 Hz), 4,11 (0,43 H, c, J = 6,8 Hz), 4,43-4,59 (1,43 H, m),

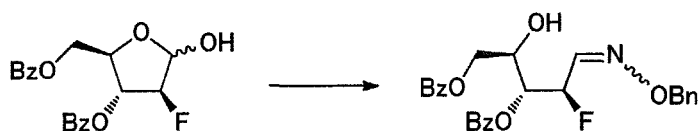
4,69 (0,57 H, dd, J = 11,1, 6,0 Hz), 5,31 (0,57 H, ddd, J = 50,8, 9,1, 4,8 Hz), 5,39 (0,43 H, dt, J = 47,6, 3,2 Hz), 5,85 (0,43 H, dt, J = 12,0, 4,0 Hz), 6,08 (0,57 H, dt, J = 11,6, 8,4 Hz), 6,18 (0,57 H, d, J = 4,8 Hz), 6,24 (0,43 H, dd, J = 13,6, 2,0 Hz), 7,28-7,36 (1,14 H, m), 7,37-7,65 (4,86 H, m), 7,92-7,98 (1,14 H, m), 8,00-8,09 (2,86 H, m)

5 Ejemplo 4

(1)

[Fórmula 111]

10



15 Se añadieron 200 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico a una suspensión de 17,2 g de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina en 86 ml de acetato de etilo y después se eliminó la capa acuosa. Posteriormente, el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 130 ml de cloruro de metileno, 19,4 g de benzoato de ((2R,3R,4S)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo, 13,6 g de hidrogenocarbonato sódico y 1,36 g de p-toluenosulfonato de piridinio y la mezcla obtenida se agitó después a 50 °C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente.

15

20

Posteriormente, se añadieron 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 50 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener de este modo 36,4 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-5-((benciloxi)imino)-4-fluoro-2-hidroxipentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

25

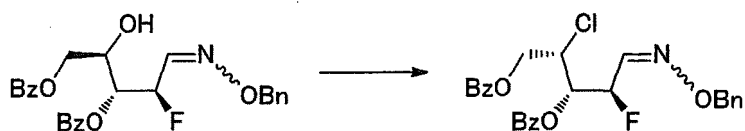
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

2,88 (0,31 H, s), 2,91 (0,69 H, s), 4,33-4,46 (2 H, m), 4,55-4,64 (1 H, m), 5,06 (1,38 H, s), 5,16 (0,62 H, dd, J = 6,8, 5,5 Hz), 5,49 (0,69 H, ddd, J = 25,9, 7,6, 1,6 Hz), 5,58 (0,69 H, ddd, J = 46,7, 6,4, 2,4 Hz), 5,79 (0,31 H, dd, J = 27,5, 7,9 Hz), 6,10 (0,31 H, ddd, J = 46,7, 4,8, 2,0 Hz), 6,90 (0,31 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 7,24 (5 H, m), 7,38-7,53 (4,69 H, m), 7,54-7,64 (2 H, m), 7,99-8,10 (4 H, m)

30

(2)

[Fórmula 112]



35

40 En atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -20 °C una mezcla de 1,00 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-5-((benciloxi)imino)-4-fluoro-2-hidroxipentilo, 5,00 ml de N,N-dimetilformamida y 1,00 ml de piridina. Mientras se mantuvo la temperatura interna a 0 °C o menos, se añadieron gota a gota 0,210 ml de cloruro de sulfurilo a la mezcla de reacción durante 20 minutos y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 10 ml de acetato de etilo, 5 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 5 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l a la capa orgánica y después se eliminó la capa acuosa. Esta operación se repitió dos veces. Posteriormente, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la capa orgánica y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener de este modo 1,01 g de benzoato de (2S,3S,4R)-3-(benzoiloxi)-5-((benciloxi)imino)-2-cloro-4-fluoropentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

40

45

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

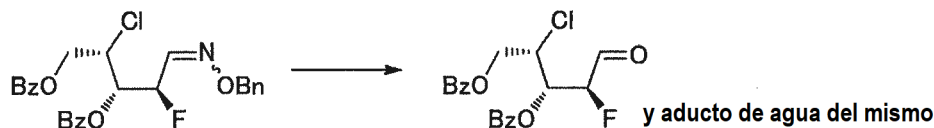
50 4,48-4,75 (3 H, m), 5,07 (0,4 H, s), 5,11 (1,6 H, s), 5,52 (0,8 H, dt, J = 46,8, 6,0 Hz), 5,84 (0,8 H, ddd, J = 16,4, 6,0, 3,2 Hz), 5,89-6,00 (0,2 H, m), 6,01-6,18 (0,2 H, m), 6,92 (0,2 H, dd, J = 8,1, 3,6 Hz), 7,25-7,34 (5 H, m), 7,39-7,51 (4,8 H, m), 7,53-7,64 (2 H, m), 8,00-8,12 (4 H, m)

50

(3)

55

[Fórmula 113]

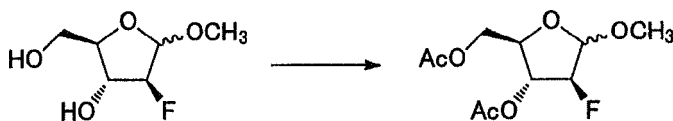


- 5 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 0,610 g de benzoato de (2S,3S,4R)-3-(benzoiloxi)-5-((benciloxi)imino)-2-cloro-4-fluoropentilo, 3,00 ml de benzaldehído y 0,300 ml de ácido sulfúrico concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 5 ml de acetato de etilo, 5 ml de una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico y 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener de este modo 0,260 g de un producto oleoso incoloro.
- 10 El producto oleoso obtenido era una mezcla de benzoato de (2S,3S,4S)-1-(benzoiloxi)-2-cloro-4-fluoro-5-oxopentan-3-ilo y un aducto de agua del mismo.
- 15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
4,69-4,78 (3 H, m), 5,37 (1 H, dd, J = 46,8, 4,0 Hz), 5,85 (1 H, dt, J = 20,8, 3,6 Hz), 7,39-7,53 (4 H, m), 7,54-7,66 (2 H, m), 8,01-8,12 (4 H, m), 9,83 (1 H, d, J = 6,4 Hz)

Ejemplo 5

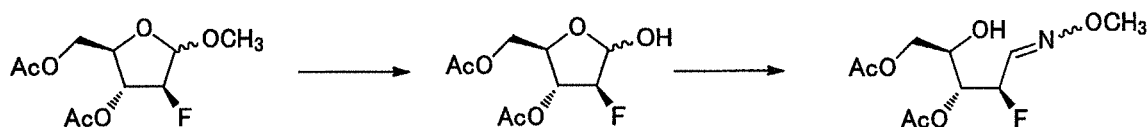
- 20 (1)

[Fórmula 114]



- 25 Se agitó a 25 °C durante 2 horas una mezcla de 1,70 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol, 30 ml de tetrahidrofurano, 4,24 ml de trietilamina, 2,8 ml de anhídrido acético y 0,01 g de 4-dimetilaminopiridina. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó, después se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 2,2 g de acetato de ((2R,3R,4S)-3-(acetiloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.
- 30 Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
5,28-5,12 (2 H, m), 5,01 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,31 (1 H, dd, J = 3,6, 11,2 Hz), 4,10-4,02 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,23 (3 H, s)
- 35 (2)

[Fórmula 115]



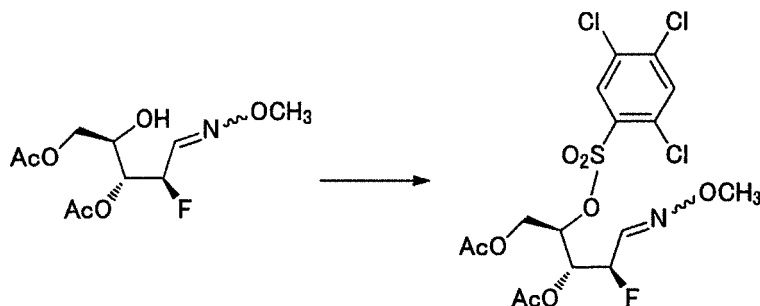
- 40 Se agitó a 50 °C durante 8 horas una mezcla de 2,1 g de acetato de ((2R,3R,4S)-3-(acetiloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo, 9 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de agua. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo acetato de ((2R,3R,4S)-3-(acetiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.
- 45 Se agitó a 25 °C durante 0,5 horas una mezcla del acetato ((2R,3R,4S)-3-(acetiloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo obtenido, 10 ml de metanol, 0,85 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 0,7 ml de trietilamina. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener de este modo 0,35 g de acetato de (2R,3R,4R)-1-(acetiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.
- 50
- 55

Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

7,51 (0,75 H, dd, $J = 6,8, 7,2$ Hz), 7,02 (0,25 H, dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz), 5,93-5,73 (1,25 H, m), 5,36 (0,75 H, ddd, $J = 2,8, 6,8, 45,6$ Hz), 5,12 (0,25 H, ddd, $J = 1,6, 9,2, 29,6$ Hz), 4,97 (0,75 H, ddd, $J = 2,4, 8,4, 26,4$ Hz), 4,05-3,85 (3 H, m), 3,83 (0,75 H, s), 3,80 (2,25 H, s), 2,06 (2,25 H, s), 2,04 (0,75 H, s), 1,99 (3 H, m)

5

[Fórmula 116]



10

Se agitó a 25 °C durante 5 horas una mezcla de 0,35 g del acetato de (2R,3R,4R)-1-(acetiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo, 5 ml de acetonitrilo, 0,15 ml de N-metilimidazol y 0,41 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonylo. Además, se le añadió a la mezcla de reacción 0,10 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonylo y después la mezcla así obtenida se dejó a 25 °C durante 3 días. Posteriormente, se le añadió a la mezcla de reacción 1,0 ml de N-metilimidazol y después la mezcla así obtenida se dejó a 25 °C durante 1 día. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido y después con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener de este modo 0,44 g de un sólido incoloro. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de metanol, para obtener de este modo 0,29 g de acetato de (2R,3R,4R)-1-(acetiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en forma de un sólido incoloro.

15

20

Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

8,33 (1,0 H, m), 8,23 (1,0 H, m), 7,55 (0,75 H, dd, $J = 6,0, 7,2$ Hz), 7,05 (0,25 H, dd, $J = 4,8, 11,2$ Hz), 5,81 (0,25 H, ddd, $J = 2,0, 4,8, 46,4$ Hz), 5,53 (0,25 H, ddd, $J = 2,4, 5,2, 28,4$ Hz), 5,49-5,33 (1,5 H, m), 5,18-5,11 (1 H, m), 4,35-4,12 (2 H, m), 3,81 (3 H, m), 2,07 (3 H, m), 1,86-1,85 (3 H, m)

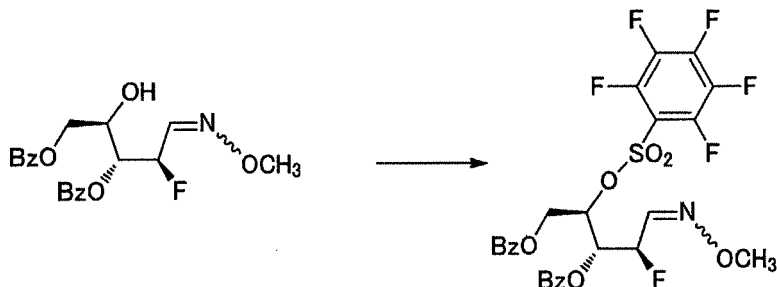
25

Ejemplo 6

30

(1)

[Fórmula 117]



35

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 0,53 ml de cloruro de pentafluorobencenosulfonylo a una solución de 1,3 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en 4 ml de un acetato de etilo y 4,0 ml de trietilamina a una temperatura de 0 °C a 4 °C y después la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 2 horas 40 minutos. Posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción 0,27 ml de trietilamina y 0,26 ml de cloruro de pentafluorobencenosulfonylo y después la mezcla así obtenida se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron a la mezcla de reacción 5,4 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y dimetilaminopiridina. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

40

el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 1,8 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((pentafluorobenceno)sulfonyl)oxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

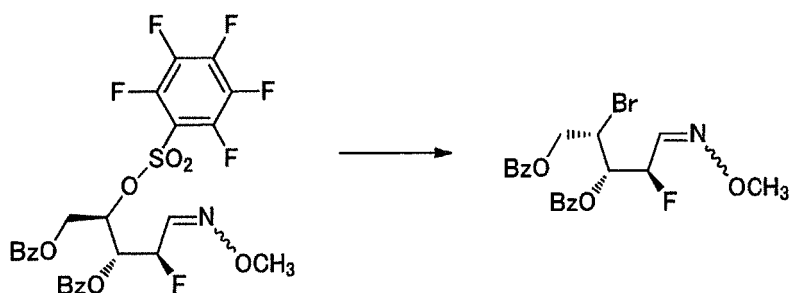
5 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

3,86 (2,16 H, s), 3,92 (0,84 H, s), 4,57 (1 H, dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz), 4,80 (0,72 H, dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 4,81 (0,28 H, dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 5,42 (0,72 H, ddd, $J = 45,6, 6,4, 3,2$ Hz), 5,51-5,60 (1 H, m), 5,83 (0,72 H, ddd, $J = 22,8, 5,6, 3,2$ Hz), 5,90 (0,28 H, ddd, $J = 46,8, 4,4, 2,4$ Hz), 6,00 (0,28 H, ddd, $J = 26,0, 5,6, 2,4$ Hz), 6,84 (0,28 H, dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz), 7,38-8,07 (10,72 H, m)

10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-133,79 (2F, m), -142,45 (1F, m), -157,66 (2F, m), -196,43 (0,72F, ddd, $J = 45,6, 22,8, 6,8$ Hz), -204,90 (0,28F, ddd, $J = 46,8, 26,0, 11,2$ Hz)
(2)

15 [Fórmula 118]



20 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 430 mg de bromuro de litio anhidro a una solución de 615 mg de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((pentafluorobenceno)sulfonyl)oxi)pentilo en 2,2 ml de dimetilimidazolidinona y después la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 3 ml de agua y 3 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 379 mg de benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

25 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

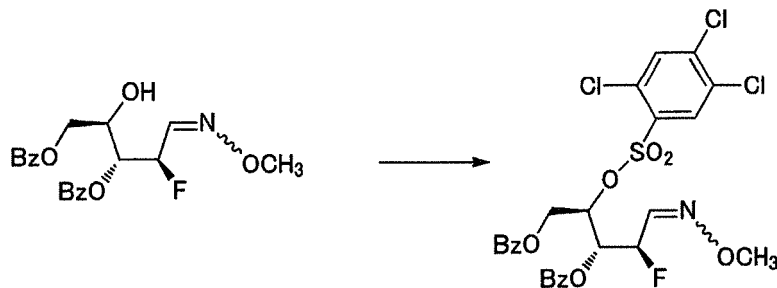
3,85 (0,51 H, s), 3,88 (2,49 H, s), 4,52-4,65 (2 H, m), 4,70-4,85 (1 H, m), 5,52 (0,83 H, ddd, $J = 46,8, 6,4, 6,4$ Hz), 5,82 (0,83 H, ddd, $J = 16,4, 6,4, 2,8$ Hz), 5,94 (0,17 H, ddd, $J = 24,4, 6,0, 2,8$ Hz), 6,07 (0,17 H, ddd, $J = 47,2, 4,4, 2,8$ Hz), 6,87 (0,17 H, dd, $J = 10,8, 4,4$ Hz), 7,41-8,16 (10,83 H, m) Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -193,45 (0,83F, ddd, $J = 46,8, 16,4, 6,4$ Hz), -203,28 (0,17F, ddd, $J = 47,2, 24,4, 10,8$ Hz)

30

Ejemplo 7

35 (1)

[Fórmula 119]



40 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 5,1 ml de 1-metilimidazol a una solución de 20,0 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo y 17,3 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonyl en 50 ml de acetonitrilo a una temperatura de 0 °C a 4 °C y después la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, se añadieron 50 ml de una solución acuosa

saturada de hidrogenocarbonato sódico y 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió un sólido por filtración y este se lavó con 50 ml de agua dos veces y después con 25 ml de metanol dos veces, para obtener de este modo 28,3 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentilo en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

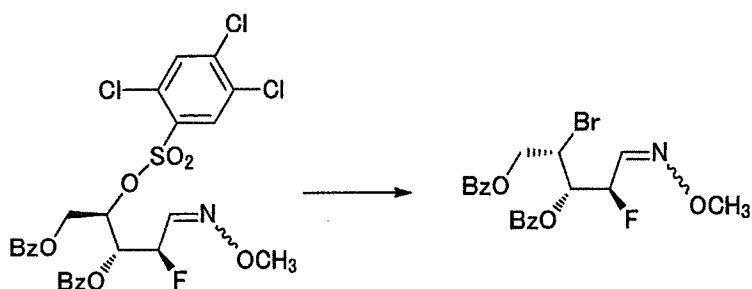
3,85 (2,22 H, s), 3,91 (0,78 H, s), 4,54 (1 H, dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz), 4,73 (0,74 H, dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz), 4,75 (0,26 H, dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 5,37-5,52 (1,74 H, m), 5,82 (0,74 H, ddd, $J = 22,8, 5,6, 2,8$ Hz), 5,90 (0,26 H, s a, $J = 48,0$ Hz), 6,00 (0,26 H, ddd, $J = 26,0, 5,6, 2,0$ Hz), 6,83 (0,26 H, dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz), 7,38-8,11 (12,74 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-196,70 (0,74F, ddd, $J = 45,6, 22,8, 6,8$ Hz), -204,90 (0,26F, ddd, $J = 48,0, 26,0, 11,2$ Hz)

(2)

[Fórmula 120]

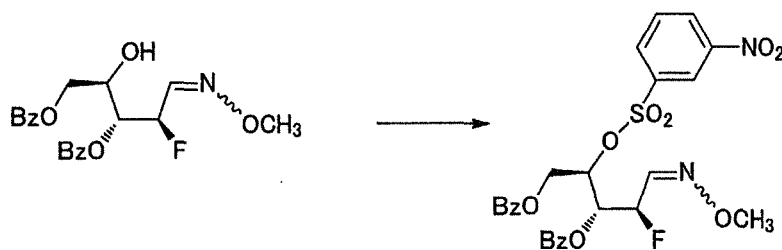


En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 291 mg de bromuro de litio anhidro a una solución de 421 mg de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentilo en 1,34 ml de dimetilimidazolidinona y la mezcla obtenida se agitó después a 40 °C durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento. Como resultado, se descubrió que el porcentaje de reacción era del 98 % y se generó benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo.

Ejemplo 8

(1)

[Fórmula 121]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 0,30 ml de 1-metilimidazol a una solución de 1,0 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo y 857 mg de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo en 5,0 ml de acetonitrilo a una temperatura de 0 °C a 4 °C y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 15 horas 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 5,0 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 1,59 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((3-nitrobenzeno)sulfonil)oxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

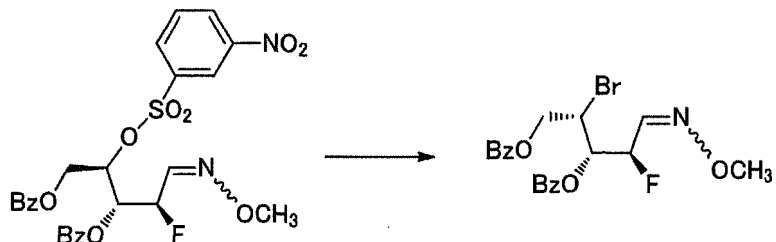
3,84 (2,01 H, s), 3,89 (0,99 H, s), 4,50 (1 H, dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz), 4,73-4,80 (1 H, m), 5,33 (0,67 H, ddd, $J = 45,6, 6,8, 3,2$ Hz), 5,39-5,48 (1 H, m), 5,73-5,87 (1 H, m), 5,95 (0,33 H, ddd, $J = 26,4, 6,0, 2,4$ Hz), 6,80 (0,33 H, dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz), 7,30-8,75 (14,67 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-196,64 (0,67F, ddd, J = 45,6, 23,3, 6,8 Hz), -204,77 (0,33F, ddd, J = 46,7, 26,4, 11,2 Hz)
(2)

[Fórmula 122]

5



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 73,6 mg de bromuro de litio anhidro a una solución de 103 mg de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((3-nitrobenzeno)sulfonyl)oxi)pentilo en 0,34 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla obtenida se agitó después a 60 °C durante 5 horas 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento. Como resultado, se descubrió que el porcentaje de reacción era del 98 % y se generó benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo.

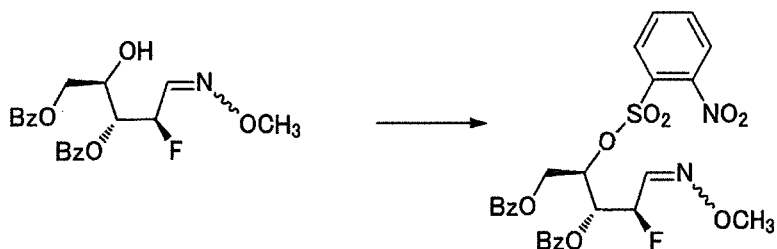
10

15 Ejemplo 9

(1)

[Fórmula 123]

20



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 0,30 ml de 1-metilimidazol a una solución de 1,0 g de benzoato de (2R,3R,4R)-1-(benzoiloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo y 857 mg de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonyl en 5,0 ml de acetonitrilo a una temperatura de 0 °C a 4 °C y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 15 horas 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 5,0 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 1,44 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2-nitrobenzeno)sulfonyl)oxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

25

30

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

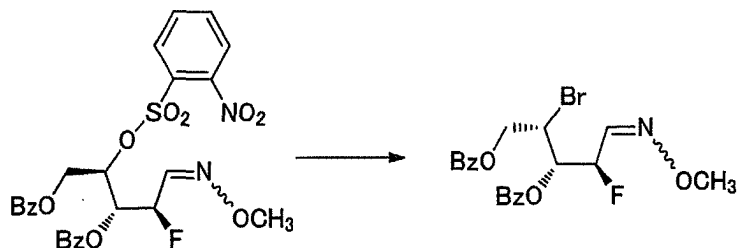
3,83 (2,13 H, s), 3,90 (0,87 H, s), 4,56 (1 H, dd, J = 12,8, 6,0 Hz), 4,84 (1 H, dd, J = 12,8, 2,8 Hz), 5,42 (0,71 H, ddd, J = 45,6, 6,4, 3,2 Hz), 5,39-5,55 (1,71 H, m), 5,87 (0,71 H, ddd, J = 23,6, 6,0, 2,8 Hz), 5,93 (0,29 H, ddd, J = 49,2, 4,4, 2,4 Hz), 6,80 (0,29 H, dd, J = 11,2, 4,4 Hz), 7,35-8,15 (14,71 H, m) Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-197,12 (0,71F, ddd, J = 45,6, 23,6, 6,8 Hz), -205,10 (0,29F, ddd, J = 49,2, 26,4, 11,2 Hz)

40

(2)

[Fórmula 124]



5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 875 mg de bromuro de litio anhidro a una solución de 1,15 g de benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2-nitrobenzeno)sulfonyl)oxi)pentilo en 4 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla obtenida se agitó después a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento. Como resultado, se descubrió que el porcentaje de reacción era del 98 % y se generó benzoato de (2S,3S,4R)-1-(benzoiloxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo.

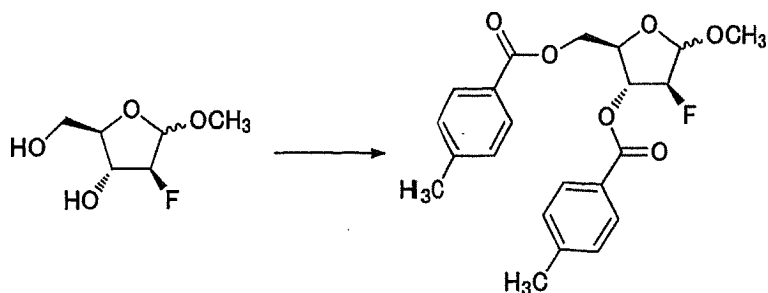
10

Ejemplo 10

(1)

15

[Fórmula 125]



20 Se agitó una mezcla de 800 mg de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol, 67 mg de cloruro de tetrabutilamonio, 4 ml de tolueno, 481 mg de hidróxido sódico, 4 ml de agua y 1,56 g de cloruro de 4-metilbenzoilo a 5 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, la capa orgánica se fraccionó, después se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/2), para obtener de este modo 1,61 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((4-metilfenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

25

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

30 7,98-7,93 (4 H, m), 7,25-7,20 (4 H, m), 5,79 (1 H, ddd, J = 17,2, 6,0, 6,0 Hz), 5,25 (1 H, ddd, J = 52,4, 6,4, 4,4 Hz), 5,07 (1 H, d, J=4,4 Hz), 4,72 (1 H, dd, J = 11,6, 6,4 Hz), 4,56 (1 H, dd, J = 11,6, 6,4 Hz), 4,38-4,34 (1 H, m), 3,48 (3 H, s), 2,43 (3 H, s)

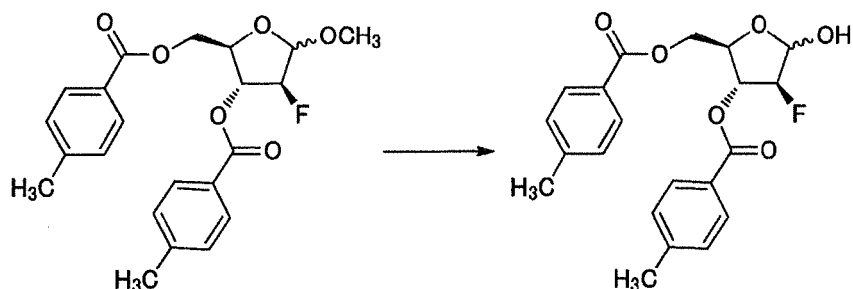
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-206,73 (1F, dd, J = 52,1, 17,5 Hz)

(2)

35

[Fórmula 126]



5 Una mezcla de 800 mg de 4-metilbenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((4-metilfenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo, 2,2 ml de ácido trifluoroacético y 268 mg de agua se agitó a 50 °C durante 7 horas. Posteriormente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después

10 de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/2), para obtener de este modo 720 mg de 4-metilbenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-metilfenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.

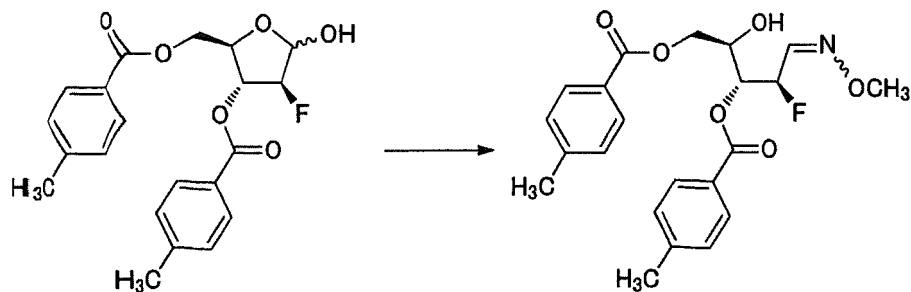
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 7,97-7,93 (4 H, m), 7,24-7,21 (4 H, m), 5,68 (1 H, dd, J = 10,0, 3,6 Hz), 5,47 (1 H, dd, J = 22,0, 4,4 Hz), 5,16 (1 H, d, J = 49,2 Hz), 4,74-4,67 (2 H, m), 4,60-4,56 (1 H, m), 2,93 (1 H, dd, J = 3,4, 3,4 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,40 (3 H, s)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -190,09 (1F, ddd, J = 49,3, 22,4, 10,4 Hz)

(3)

20 [Fórmula 127]



25 Se obtuvo 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)-3-((4-metilfenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

30 7,97-7,89 (4 H, m), 7,39 (0,80 H, dd, J = 6,8, 6,8 Hz), 7,26-7,21 (4 H, m), 6,83 (0,20 H, dd, J = 11,1, 4,7 Hz), 6,05 (0,20 H, ddd, J = 46,4, 4,2, 1,5 Hz), 5,70 (0,20 H, dd, J = 28,2, 1,9 Hz), 5,56 (0,80 H, ddd, J = 45,4, 6,9, 2,3 Hz), 5,44 (0,80 H, ddd, J = 26,0, 8,4, 2,4 Hz), 4,61 (0,80 H, dd, J = 12,4, 3,2 Hz), 4,57 (0,20 H, dd, J = 11,1, 1,9 Hz), 4,45-4,34 (2 H, m), 3,91 (0,60 H, s), 3,83 (2,40 H, s), 3,03 (0,80 H, d, J = 5,8 Hz), 2,98 (0,20 H, d, J = 2,4 Hz), 2,42-2,41 (6 H, m)

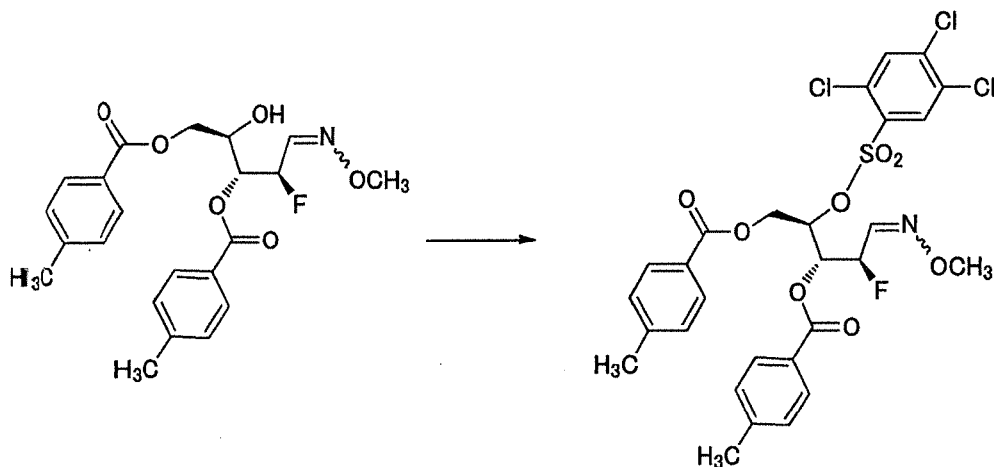
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-200,06 (0,8F, ddd, J = 45,2, 25,7, 6,9 Hz), -207,4 (0,2F, ddd, J = 46,5, 28,2, 11,1 Hz)

(4)

35

[Fórmula 128]



5 Se obtuvo 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-5-((4-metilfenil)carboniloxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

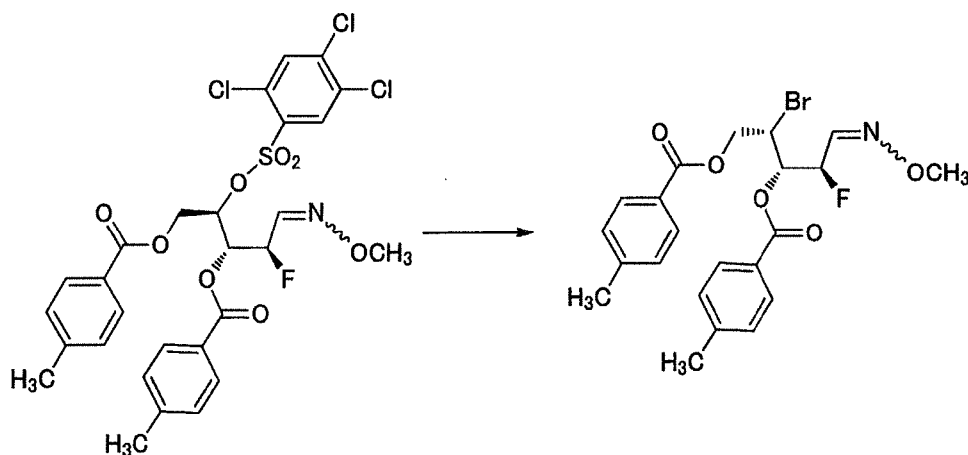
10 8,06 (1 H, s), 7,83 (4 H, dd, $J = 45,8, 8,2$ Hz), 7,41-7,39 (1,18 H, m), 7,26-7,20 (4 H, m), 6,83 (0,82 H, dd, $J = 11,0, 4,6$ Hz), 6,00-5,91 (1,41 H, m), 5,85-5,83 (0,41 H, m), 5,77 (0,18 H, ddd, 22,8, 5,9, 3,1 Hz), 5,46 (0,09 H, ddd, $J = 28,5, 6,5, 2,9$ Hz), 5,41-5,36 (0,91 H, m), 4,72-4,65 (1 H, m), 4,56-4,51 (1 H, m), 3,90 (2,46 H, s), 3,86 (0,54 H, s), 2,42 (6 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

15 -196,58 (0,18F, ddd, $J = 45,6, 22,6, 6,7$ Hz), -204,85 (0,82F, ddd, $J = 46,5, 26,3, 11,0$ Hz)

(5)

[Fórmula 129]



20 Se obtuvo 4-metilbenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-((4-metilfenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

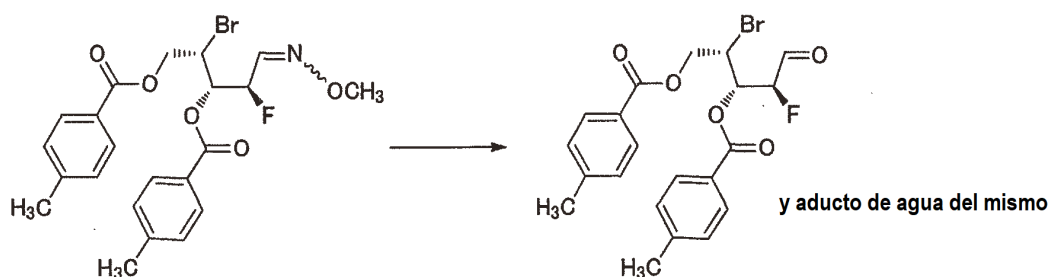
25 8,02-7,88 (4 H, m), 7,47 (0,86 H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 7,28-7,19 (4 H, m), 6,86 (0,14 H, dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz), 6,05 (0,14 H, ddd, $J = 47,0, 4,7, 3,0$ Hz), 5,91 (0,14 H, ddd, $J = 24,8, 5,7, 3,1$ Hz), 5,79 (0,86 H, ddd, $J = 17,2, 5,7, 3,1$ Hz), 5,51 (0,86 H, ddd, $J = 46,8, 5,2, 5,3$ Hz), 4,79-4,70 (1,14 H, m), 4,62- 4,54 (1,86 H, m), 3,88 (2,58 H, m), 3-85 (0,42 H, m), 2,43-2,40 (6 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

30 -193,52 (0,86F, ddd, $J = 46,7, 16,8, 6,3$ Hz), -203,30 (0,14F, ddd, $J = 46,9, 24,6, 10,8$ Hz)

(6)

[Fórmula 130]



5 Se obtuvo una mezcla de 4-metilbenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-3-((4-metilfenil)carboniloxi)-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso de la misma manera que la del ejemplo 1 (4).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,81 (1 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,01-7,88 (4 H, m), 7,26-7,18 (4 H, m), 5,80-4,61 (5 H, m), 2,42-2,34 (6 H, m)

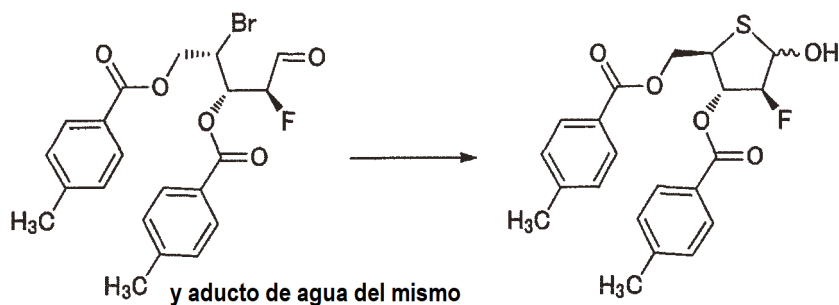
10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-210,08 (1F, ddd, $J = 47,1, 20,8, 6,5$ Hz)

(7)

[Fórmula 131]

15



20 Se obtuvo 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,01-7,87 (4 H, m), 7,26-7,14 (4 H, m), 6,03-5,97 (0,54 H, m), 5,81 (0,46 H, dt, $J = 12,1, 4,6$ Hz), 5,62 (0,46 H, dd, $J = 9,6$ Hz), 5,49 (0,54 H, dd, $J = 9,6, 5,2$ Hz), 5,37 (0,23 H, m), 5,25 (0,50 H, m), 5,12 (0,27 H, m), 4,68-4,56 (1,1 H, m), 4,48-4,46 (0,92 H, m), 4,19-4,15 (0,46 H, m), 3,74 (0,54 H, dd, $J = 12,0, 6,8$ Hz), 2,81 (0,54 H, dd, $J = 5,8, 1,4$ Hz), 2,45-2,37 (6,46 H, m)

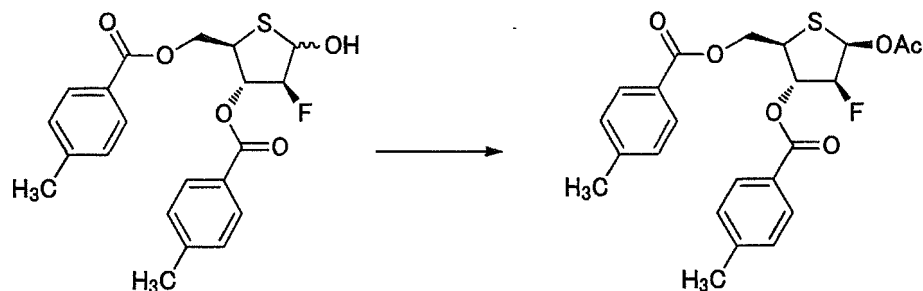
25 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-183,63 (0,54F, dd, $J = 47,4, 11,4$ Hz), -192,74 (0,46F, ddd, $J = 51,2, 11,5, 5,1$ Hz)

(8)

[Fórmula 132]

30



35 se añadieron 12 mg de dimetilaminopiridina y 622 mg de 2-picolina a una solución de 1,35 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en 8,1 ml de tetrahidrofurano y después se añadieron 511 mg de anhídrido acético a la mezcla a una temperatura de 10 °C o menos. La mezcla

obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla así obtenida se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió metanol al residuo obtenido y se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo

5 546 mg de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-4-fluoro-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

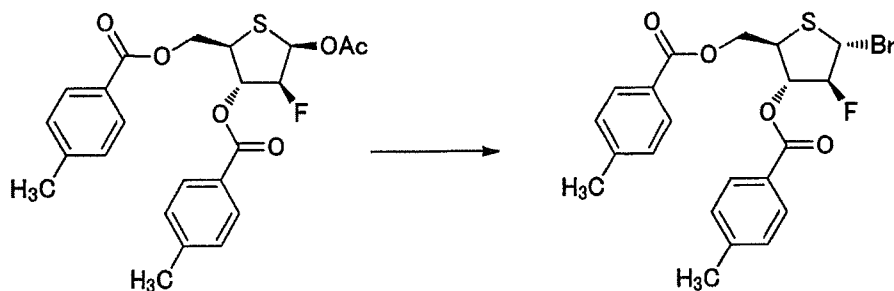
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,88 (4 H, dd, $J = 28,0, 8,0$ Hz), 7,16 (4 H, dd, $J = 32,0, 8,0$ Hz), 6,17 (1 H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,08-6,01 (1 H, m), 5,30 (1 H, ddd, $J = 50,8, 9,6, 4,5$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 11,2, 6,0$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 11,4, 6,6$ Hz), 3-72 (1 H, dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz), 2,42 (3 H, s), 2,36 (3 H, s), 2,12 (3 H, s)

10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -191,83 (1F, dd, $J = 50,8, 11,7$ Hz)

(9)

[Fórmula 133]



Se obtuvo 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

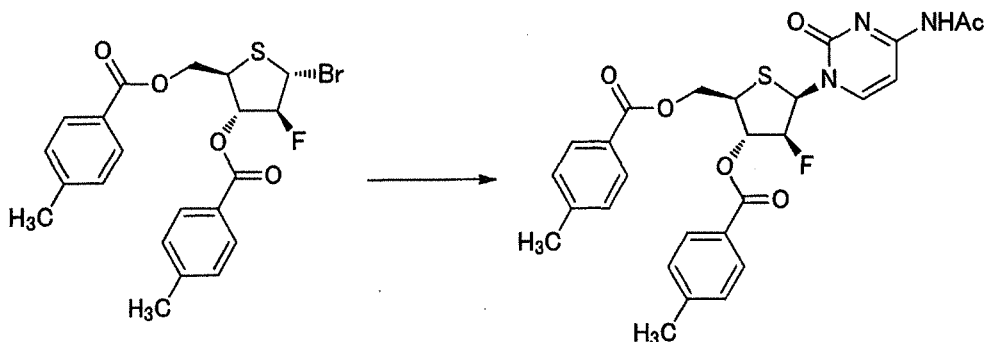
20 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,01-7,86 (4 H, m), 7,27-7,20 (4 H, m), 5,82-5,80 (0,5 H, m), 5,77-5,75 (0,5 H, m), 5,73-5,71 (1 H, m), 5,68-5,67 (0,5 H, m), 5,58-5,56 (0,5 H, m), 4,66-4,60 (1 H, m), 4,57-4,49 (1 H, m), 4,34-4,28 (1 H, m), 2,42 (3 H, s), 2,40 (3 H, s)

25 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -163,52 (1F, dd, $J = 46,9, 14,4$ Hz)

(10)

[Fórmula 134]

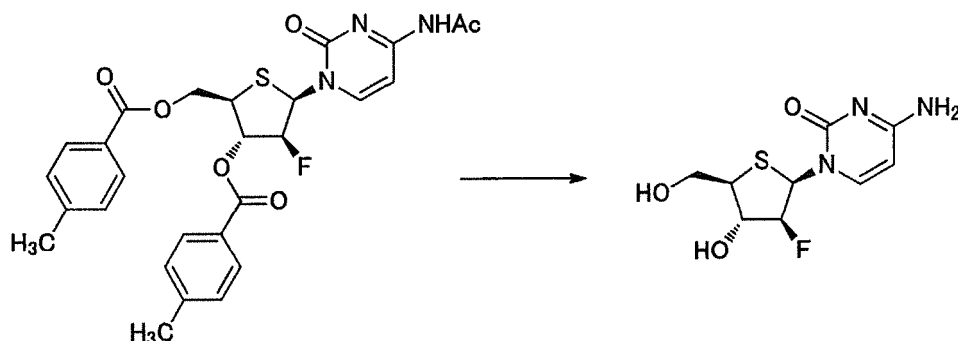


Usando una solución en cloruro de metileno de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo, se obtuvo 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color pardo amarillo de la misma manera que la del ejemplo 22 (2). m/z (ESI-positiva): 540,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -195,82 (1F, ddd, $J = 49,0, 23,5, 9,2$ Hz)

(11)

[Fórmula 135]

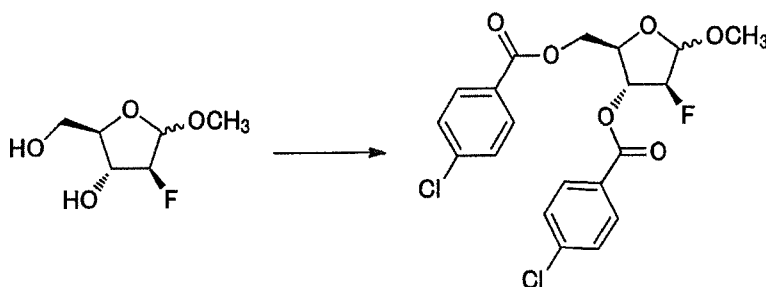


- 5 Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 11

10 (1)

[Fórmula 136]



15

Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1), con la excepción de que el tiempo de reacción se ajustó a 8 horas.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

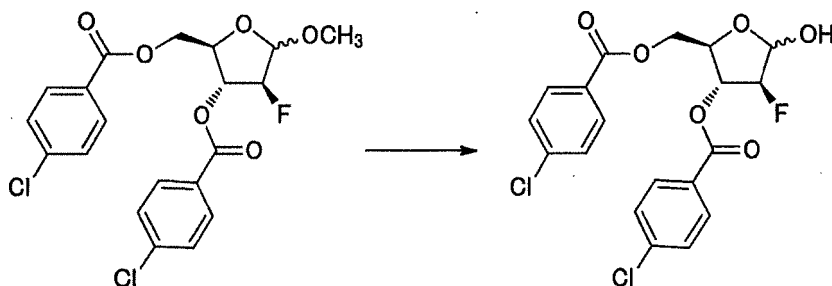
20 8,02-7,96 (4 H, m), 7,45-7,26 (4 H, m), 5,83 (1 H, ddd, $J = 17,2, 6,0, 6,0$ Hz), 5,25 (1 H, ddd, $J = 52,0, 6,4, 4,4$ Hz), 5,07 (1 H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,73 (1 H, dd, $J = 11,6, 4,0$ Hz), 4,56 (1 H, dd, $J = 11,6, 6,4$ Hz), 4,37-4,33 (1 H, m), 3,48 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -191,75 (1F, dd, $J = 50,6, 11,9$ Hz)

(2)

25

[Fórmula 137]



30 Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

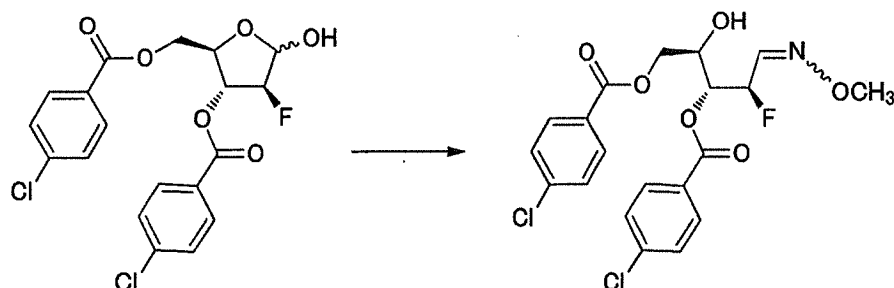
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

35 8,01-7,97 (4 H, m), 7,45-7,39 (4 H, m), 5,69 (1 H, d, $J = 10,0$ Hz), 5,46 (1 H, dd, $J = 21,8, 4,2$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 49,2$ Hz), 4,76-4,59 (3 H, m), 2,92 (1 H, s a)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,45 (1F, ddd, $J = 49,1, 21,9, 10,1$ Hz)

(3)

[Fórmula 138]



5 Se obtuvo 4-clorobenzoato de (2R,3R,4R)-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

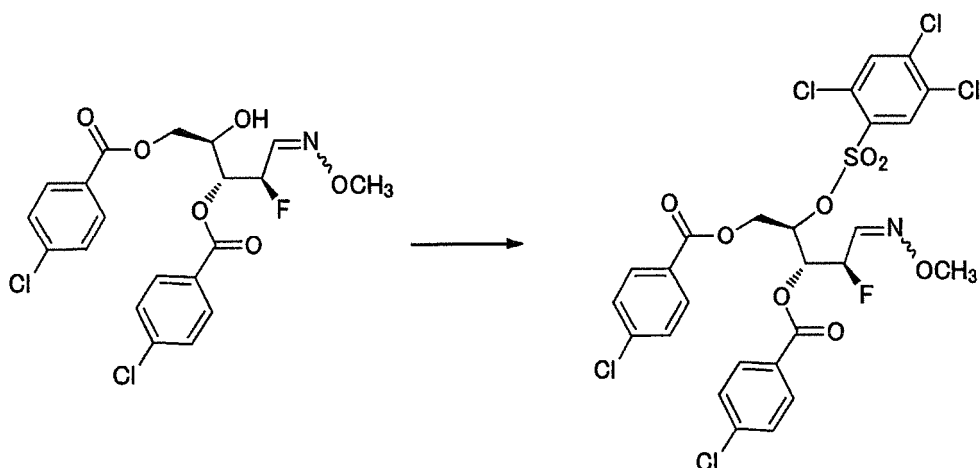
7,98-7,92 (4 H, m), 7,58 (0,86 H, dd, J = 6,0, 6,0 Hz), 7,45-7,39 (4 H, m), 6,82 (0,14 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 6,04 (0,14 H, ddd, J = 46,4, 4,6, 2,0 Hz), 5,75 (0,14 H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 5,55-5,50 (1,72 H, m), 4,63-4,54 (1 H, m), 4,46-4,35 (2 H, m), 3,91 (0,42 H, s), 3-85 (2,58 H, s), 3,08 (0,86 H, d, J = 6,6, 1,1 Hz), 2,91 (0,25 H, d, J = 6,0 Hz)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-200,31 (0,86F, ddd, J = 46,5, 23,6, 5,7 Hz), -207,35 (0,14F, ddd, J = 45,2, 29,2, 10,4 Hz)

(4)

15 [Fórmula 139]



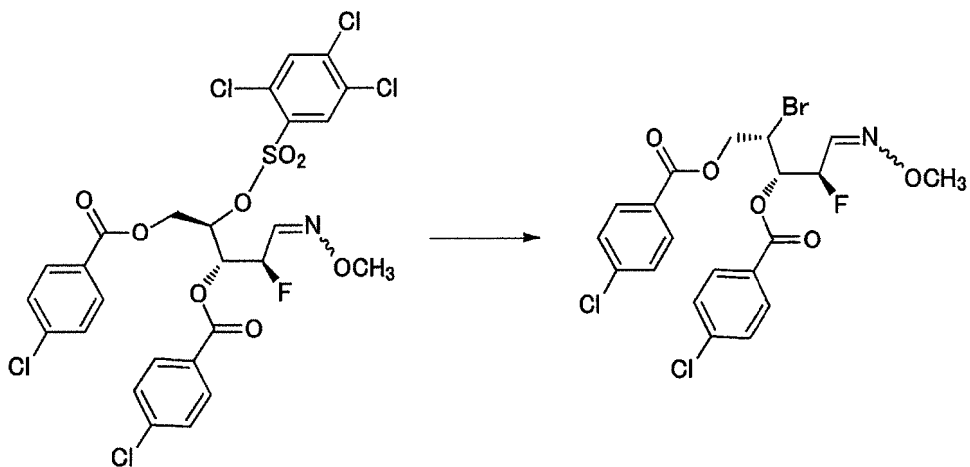
20 Se obtuvo 4-clorobenzoato de (2R,3R,4R)-1-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en la forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el ejemplo 7 (1). Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,99 (1 H, s), 7,96-7,89 (4 H, m), 7,65 (1 H, s), 7,44-7,40 (4 H, m), 7,35 (1 H, m), 5,62-5,58 (1 H, m), 5,37-5,22 (2 H, m), 4,84-4,79 (1 H, m), 4,68-4,63 (1 H, m), 3,83 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,52 (1F, ddd, J = 47,4, 17,4, 6,5 Hz)

(5)

[Fórmula 140]



5 Se obtuvo 4-clorobenzoato (2S,3S,4R)-2-bromo-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

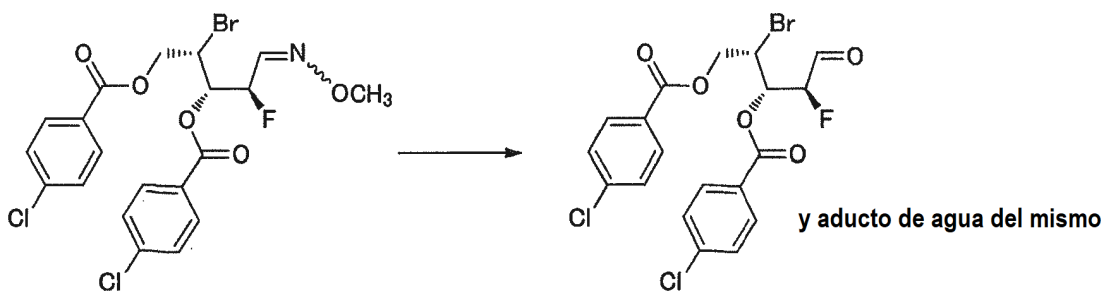
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,02-7,91 (4 H, m), 7,46-7,40 (5 H, m), 5,87 (1 H, ddd, J = 6,1, 6,1, 1,7 Hz), 5,14 (1 H, ddd, J = 46,8, 27,2, 11,7 Hz), 4,65-4,64 (2 H, m), 4,53-4,48 (1 H, m), 3,81 (3 H, s)

10 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -171,64 (1F, ddd, J = 46,6, 8,7, 5,2 Hz)

(6)

[Fórmula 141]



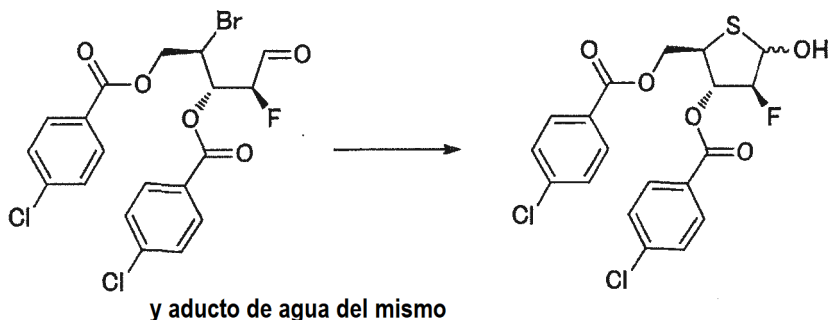
15

Se obtuvo una mezcla de 4-clorobenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 7 horas y después a temperatura ambiente durante 3 días. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

20 9,80-9,78 (1 H, m), 8,02-7,90 (4 H, m), 7,48-7,39 (4 H, m), 5,80-4,54 (5 H, m) Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -194,14 (1F, ddd, J = 47,3, 18,5, 4,4 Hz)

(7)

25 [Fórmula 142]



Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3S,4S)-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color pardo amarillo de la misma manera que la del ejemplo 1 (5), con la excepción de que la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 24 horas.

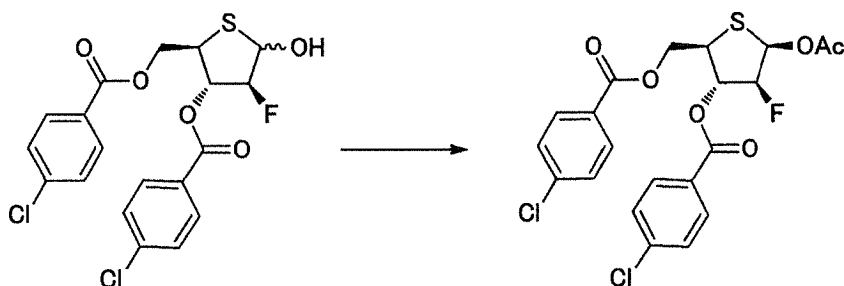
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5 8,00-7,90 (4 H, m), 7,44-7,31 (4 H, m), 6,04-6,01 (0,56 H, m), 5,79 (0,44 H, dt, $J = 12,6, 5,3$ Hz), 5,68-5,62 (0,44 H, m), 5,48 (0,54 H, dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz), 5,37-5,36 (0,22 H, m), 5,27-5,24 (0,50 H, m), 5,12-5,11 (0,28 H, m), 4,65-4,59 (1,3 H, m), 4,49-4,47 (0,7 H, m), 4,20-4,15 (0,44 H, m), 2,79 (0,54 H, d, $J = 4,0$ Hz), 2,37 (0,54 H, d, $J = 8,0$ Hz)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

10 -183,81 (0,54F, dd, $J = 46,7, 11,8$ Hz), -192,29 (0,46F, ddd, $J = 51,6, 11,8, 4,2$ Hz)
(8)

[Fórmula 143]



15

Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

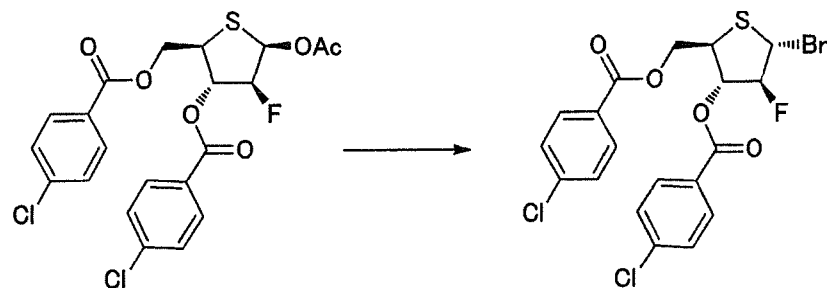
20 7,96 (4 H, dd, $J = 14,0, 2,4$ Hz), 7,41 (4 H, dd, $J = 18,8, 8,4$ Hz), 6,23 (1 H, dd, $J = 14,0, 2,0$ Hz), 5,82 (1 H, ddd, $J = 12,0, 8,0, 3,0$ Hz), 5,38 (1 H, ddd, $J = 44,8, 3,4, 2,3$ Hz), 4,55-4,43 (2 H, m), 4,10-4,07 (1 H, m), 2,12 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -191,76 (1F, dd, $J = 50,8, 11,7$ Hz)

(9)

25

[Fórmula 144]



30

Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso pardo amarillo de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

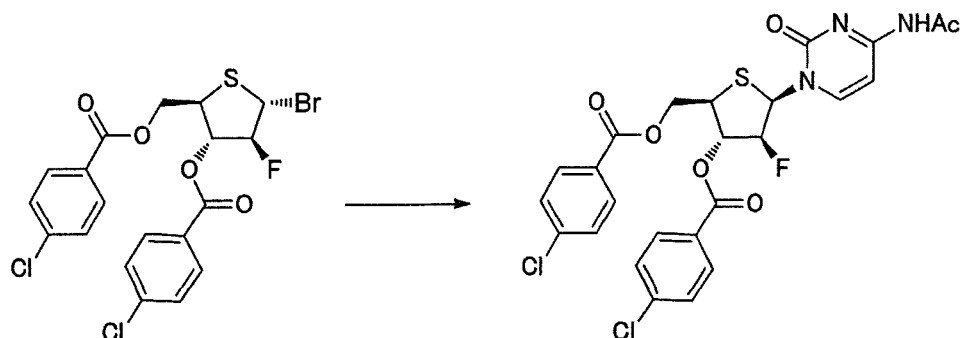
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

35 8,01 (4 H, dd, $J = 16,8, 8,4$ Hz), 7,42 (4 H, dd, $J = 10,8, 8,4$ Hz), 5,82-5,80 (0,5 H, m), 5,77-5,76 (0,5 H, m), 5,74-5,73 (1 H, m), 5,69 (0,5 H, s), 5,58-5,56 (0,5 H, m), 4,65-4,50 (1 H, m), 4,32-4,26 (1 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -163,51 (1F, dd, $J = 47,2, 14,5$ Hz)

(10)

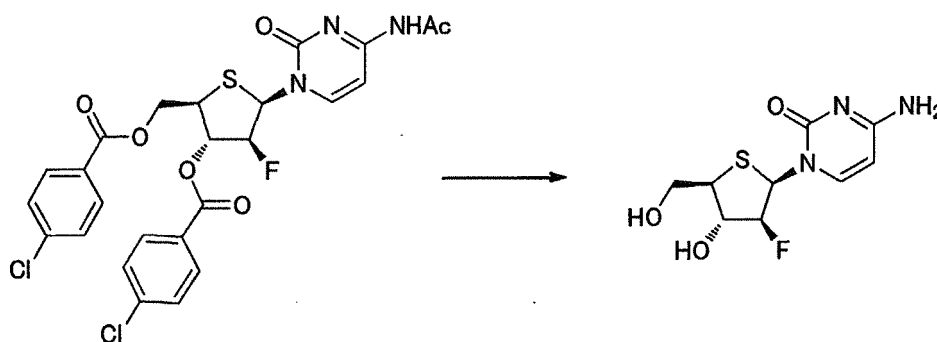
[Fórmula 145]



5 Se obtuvo 4-clorobenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-((4-clorofenil)carboniloxi)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo claro de la misma manera que la del ejemplo 22 (2). m/z (ESI-positiva): 580,4 [M+H]⁺
 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -196,19 (1F, ddd, J = 49,1, 23,9, 8,7 Hz)
 (11)

10

[Fórmula 146]

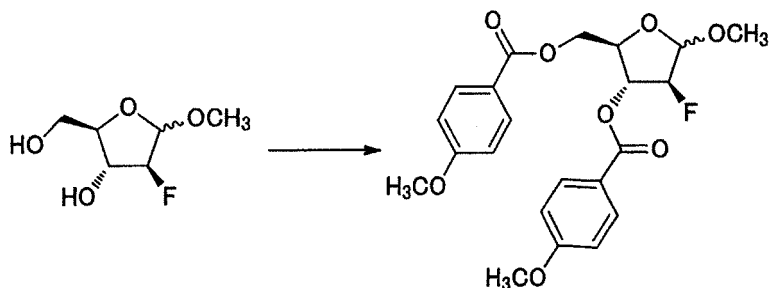


15 Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 12

20 (1)

[Fórmula 147]



25

Se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (1).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

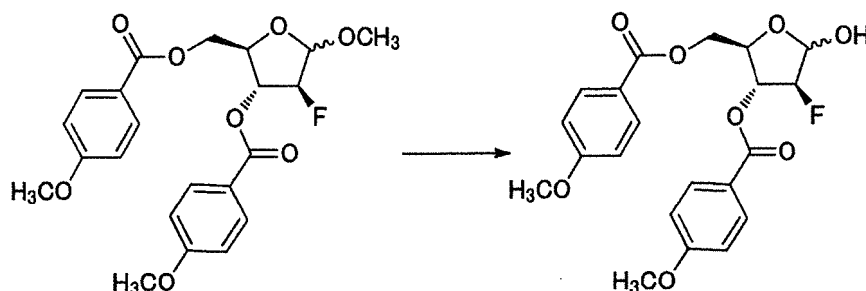
8,03-7,98 (4 H, m), 6,93-6,88 (4 H, m), 5,45 (1 H, dd, J = 23,2, 4,8 Hz), 5,21-5,03 (2 H, m), 4,71 (1 H, dd, J = 12,0, 3,6 Hz), 4,60 (1 H, dd, J = 12,0, 4,4 Hz), 4,47-4,50 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,45 (3 H, s)

30

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -190,34 (1F, ddd, J = 49,3, 23,1, 10,5 Hz)

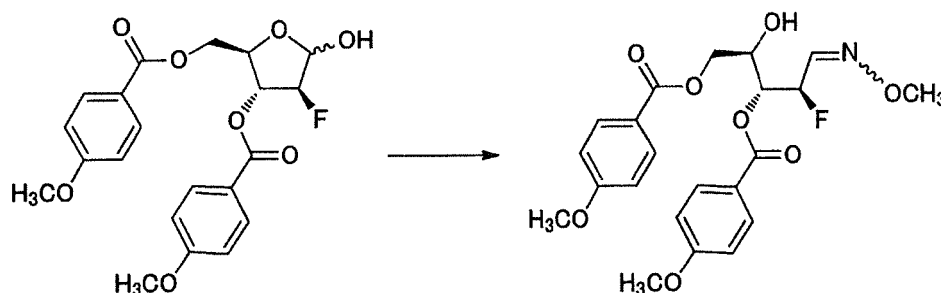
(2)

[Fórmula 148]



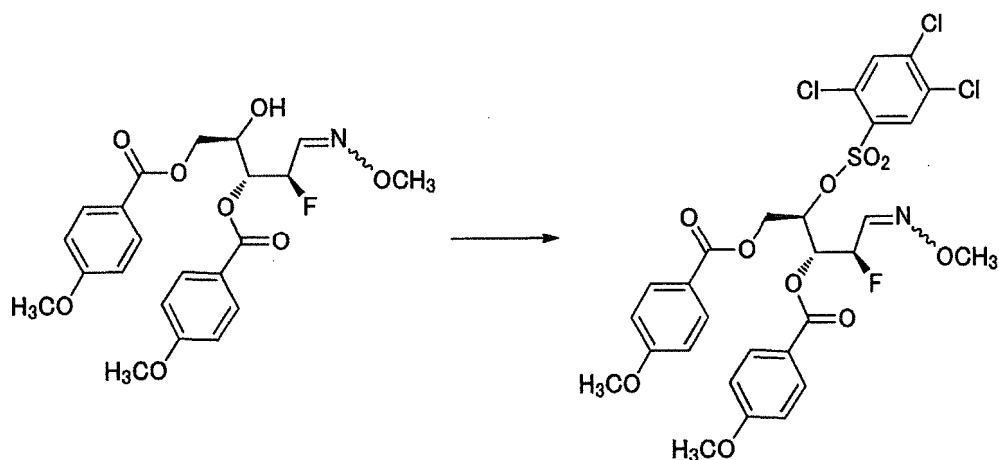
- 5 Se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2). Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,03-7,97 (4 H, m), 6,94-6,88 (4 H, m), 5,68 (1 H, dd, $J = 10,4, 3,6$ Hz), 5,45 (1 H, dd, $J = 22,2, 4,2$ Hz), 5,15 (1 H, d, $J = 49,2$ Hz), 4,72-4,55 (3 H, m), 3,34 (1 H, dd, $J = 3,4$ Hz)
- 10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -189,89-190,10 (1F, m) (3)

[Fórmula 149]



- 15 Se obtuvo 4-metoxibenzoato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).
- 20 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,04-7,96 (4 H, m), 7,39 (0,70 H, dd, $J = 6,0, 6,0$ Hz), 6,94-6,89 (4 H, m), 6,83 (0,30 H, dd, $J = 11,0, 4,8$ Hz), 6,05 (0,30 H, ddd, $J = 46,5, 4,8, 1,9$ Hz), 5,71-5,62 (0,30 H, m), 5,56 (0,70 H, ddd, $J = 45,4, 6,9, 2,3$ Hz), 5,42 (0,70 H, ddd, $J = 26,0, 8,4, 2,3$ Hz), 4,62-4,54 (1 H, m), 4,42-4,32 (2 H, m), 3,91 (0,9 H, s), 3,87-3,85 (6 H, m), 3,83 (2,1 H, s), 3,06 (0,7 H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,01 (0,3 H, d, $J = 2,4$ Hz)
- 25 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -200,11 (0,7F, ddd, $J = 45,2, 26,0, 6,8$ Hz), -207,36 (0,3F, ddd, $J = 46,5, 28,4, 10,9$ Hz) (4)

[Fórmula 150]



5 Se obtuvo 4-metoxibenzoato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-5-((4-metoxifenil)carboniloxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

10 8,07-8,06 (1 H, s), 7,98-7,82 (4 H, m), 7,43-7,39 (1,73 H, m), 6,93-6,88 (4 H, m), 6,82 (0,27 H, dd, $J = 11,0, 4,5$ Hz), 5,96-5,95 (0,27 H, m), 5,87 (0,27 H, ddd, 22,7, 5,3, 2,3 Hz), 5,75 (0,73 H, ddd, 22,9, 5,9, 3,1 Hz), 5,50-5,47 (0,36 H, m), 5,42-5,36 (1,36 H, m), 4,70-4,64 (1 H, m), 4,53-4,48 (1 H, m), 3,90-3,83 (9 H, m)

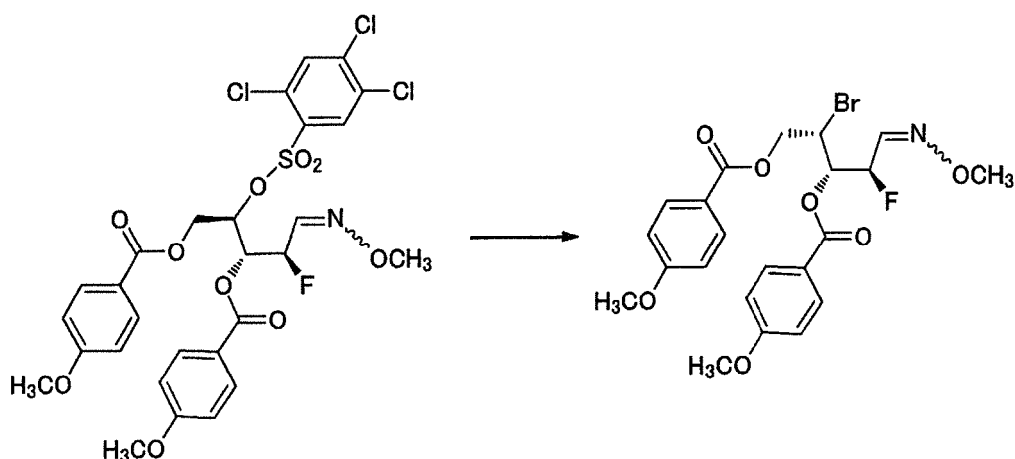
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-196,63 (0,73F, ddd, $J = 45,6, 23,0, 6,8$ Hz), -204,89 (0,27F, ddd, $J = 46,5, 26,3, 11,0$ Hz)

(5)

15

[Fórmula 151]



20 Se obtuvo 4-metoxibenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

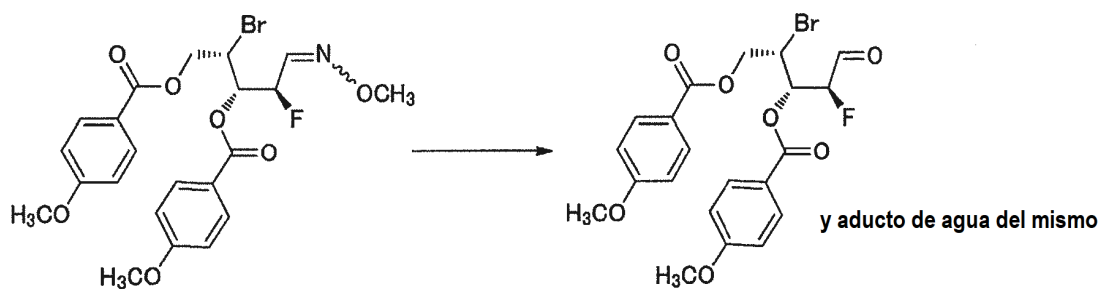
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

25 8,08-7,94 (4 H, m), 7,46 (1 H, dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz), 6,96-6,89 (4 H, m), 5,77 (1 H, ddd, $J = 16,8, 6,0, 3,2$ Hz), 5,50 (1 H, ddd, $J = 46,8, 6,3, 6,3$ Hz), 4,75-4,69 (1 H, m), 4,57-4,53 (2 H, m), 3,88-3,84 (9 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -193,50 (1F, ddd, $J = 46,1, 16,9, 6,2$ Hz)

(6)

[Fórmula 152]



5 Se obtuvo una mezcla de 4-metoxibenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 14 horas.

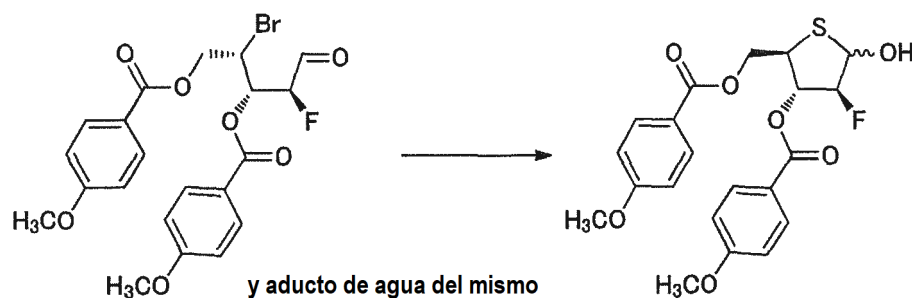
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,85-9,70 (1 H, m), 8,02-7,91 (4 H, m), 6,94-6,86 (4 H, m), 6,07-4,38 (5 H, m), 3,87-3,84 (6 H, m)

10 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -210,07 (1F, ddd, J = 47,3, 20,9, 6,4 Hz)

(7)

[Fórmula 153]



15

Se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (5), con la excepción de que la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 5 horas.

20 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

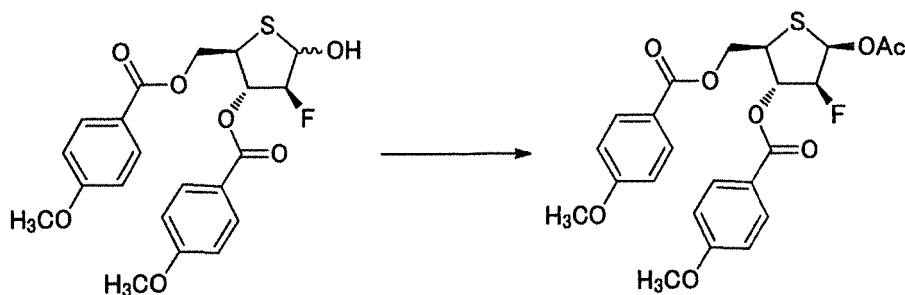
8,02-7,93 (4 H, m), 6,93-6,82 (4 H, m), 6,32-5,97 (0,54 H, m), 5,80 (0,46 H, dt, J = 12,2, 4,9 Hz), 5,61 (0,46 H, dt, J = 9,7, 9,7 Hz), 5,48 (0,54 H, dd, J = 9,5, 5,0 Hz), 5,36-5,35 (0,23 H, m), 5,25-5,23 (0,50 H, m), 5,14-5,09 (0,27 H, m), 4,65-4,54 (1,3 H, m), 4,47-4,45 (0,7 H, m), 4,25-4,17 (0,46 H, m), 3,87-3,83 (6 H, m), 3,73 (0,54 H, d, J = 12,3, 6,7 Hz), 2,78 (0,54 H, d, J = 5,3 Hz), 2,69 (0,46 H, d, J = 8,6 Hz)

25 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-183,54 (0,54F, dd, J = 47,1, 11,4 Hz), -192,82 (0,46F, ddd, J = 51,4, 11,7, 5,1 Hz)

(8)

[Fórmula 154]



30

Se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-4-fluoro-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

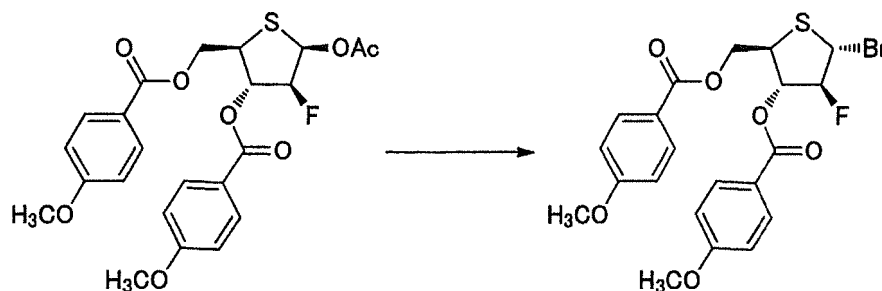
35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,98 (4 H, dd, J = 9,8, 9,8 Hz), 6,89 (4 H, dd, J = 16,4, 8,8 Hz), 6,22 (1 H, dd, J = 13,6, 1,8 Hz), 5,81 (1 H, ddd, J = 12,3, 8,2, 3,0 Hz), 5,37 (1 H, ddd, J = 45,0, 3,5, 2,2 Hz), 4,54-4,40 (2 H, m), 4,15-4,03 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 2,11 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -191,95 (1F, dd, J = 50,8, 11,7 Hz)

5 (9)

[Fórmula 155]



10

Se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

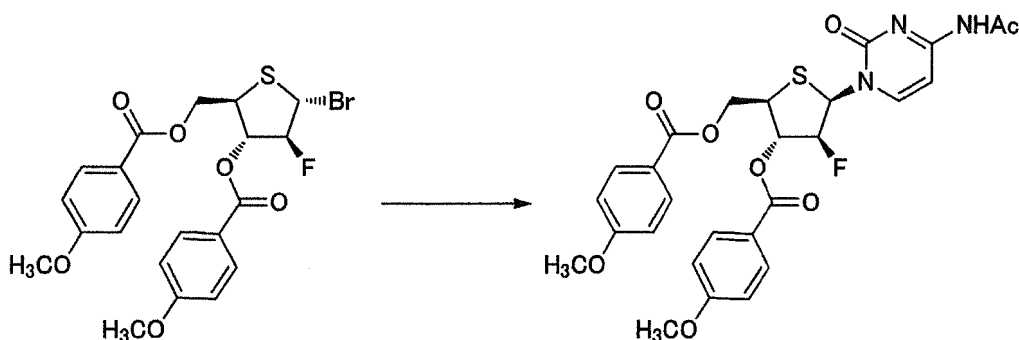
8,03 (4 H, dd, J = 20,9, 8,9 Hz), 6,91 (4 H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 5,81-5,79 (0,5 H, m), 5,76-5,74 (0,5 H, m), 5,72-5,71 (1 H, m), 5,68 (0,5 H, s a), 5,58-5,56 (0,5 H, m), 4,64-4,47 (1 H, m), 4,33-4,27 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,85 (3 H, s)

15

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -163,56 (1F, dd, J = 47,2, 14,8 Hz)

(10)

20 [Fórmula 156]



25

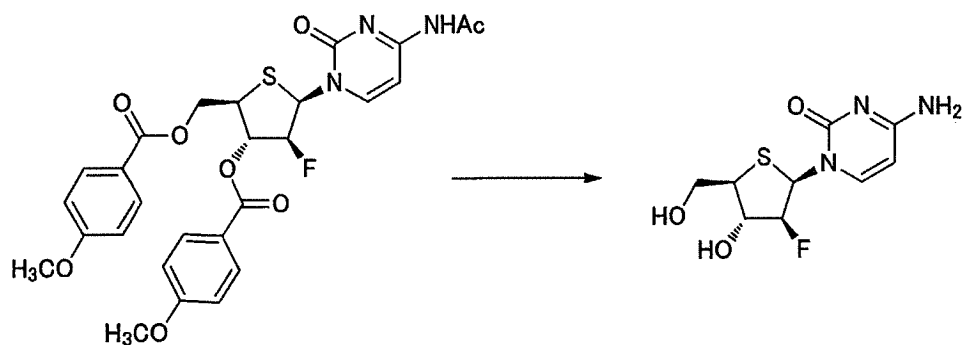
Usando una solución en cloruro de metileno de 4-metoxibenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo, se obtuvo 4-metoxibenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-((4-metoxifenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo claro de la misma manera que la del ejemplo 22 (2). m/z (ESI-positiva):572,5[M+H] $^+$

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -196,14 (1F, ddd, J = 49,6, 23,7, 8,9 Hz)

(11)

30

[Fórmula 157]



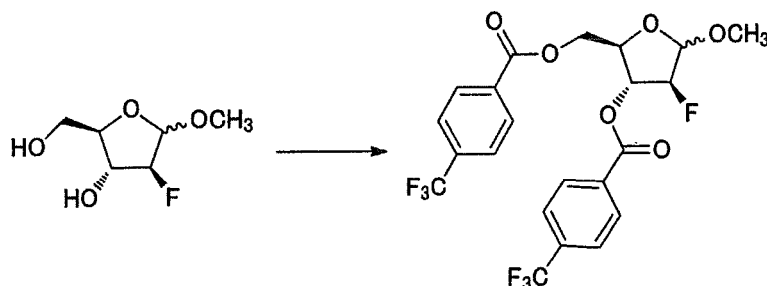
Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 13

5

(1)

[Fórmula 158]



10

Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15

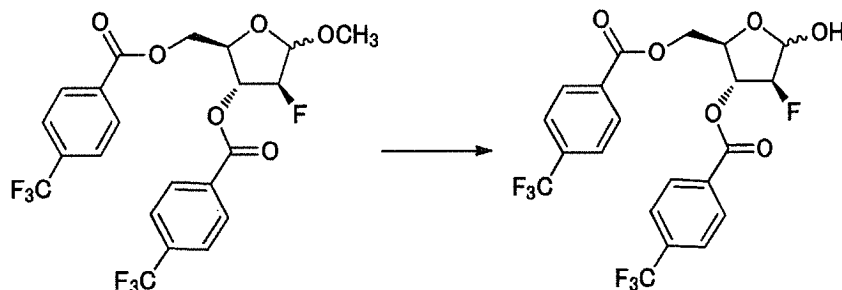
8,21-8,15 (4 H, m), 7,68-7,75 (4 H, m), 5,83 (1 H, ddd, J = 17,2, 6,0, 6,0 Hz), 5,28 (1 H, ddd, J = 52,0, 6,4, 4,4 Hz), 5,09 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 4,78 (1 H, dd, J = 12,0, 4,0 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 12,0, 6,4 Hz), 4,41-4,37 (1 H, m), 3,49 (3 H, s)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -63,16 (3F, s), -63,23 (3F, s), -206,61 (1F, dd, J = 52,3, 16,9 Hz)

(2)

20

[Fórmula 159]



25

Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

30

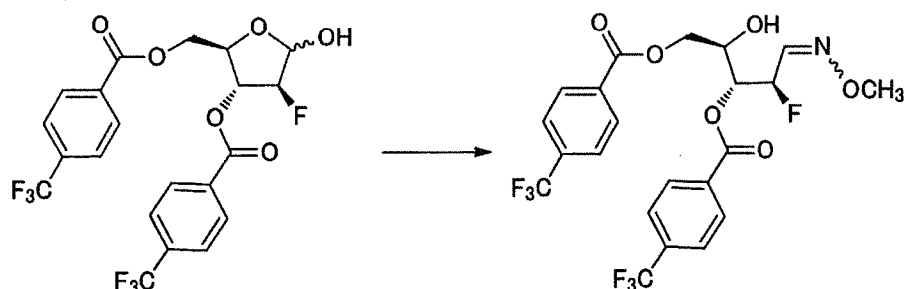
8,18 (4 H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,73 (4 H, dd, J = 12,4, 4,4 Hz), 5,72 (1 H, dd, J = 9,8, 2,6 Hz), 5,51 (1 H, dd, J = 21,6, 4,0 Hz), 5,19 (1 H, d, J = 49,2 Hz), 4,82-4,78 (1 H, m), 4,72-4,64 (2 H, m), 2,85 (1 H, dd, J = 3,2, 3,2 Hz)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-63,16 (3F, s), -63,24 (3F, s), -190,66 (1F, dddd, J = 49,0, 21,7, 9,6, 2,4 Hz)

(3)

[Fórmula 160]



5 Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

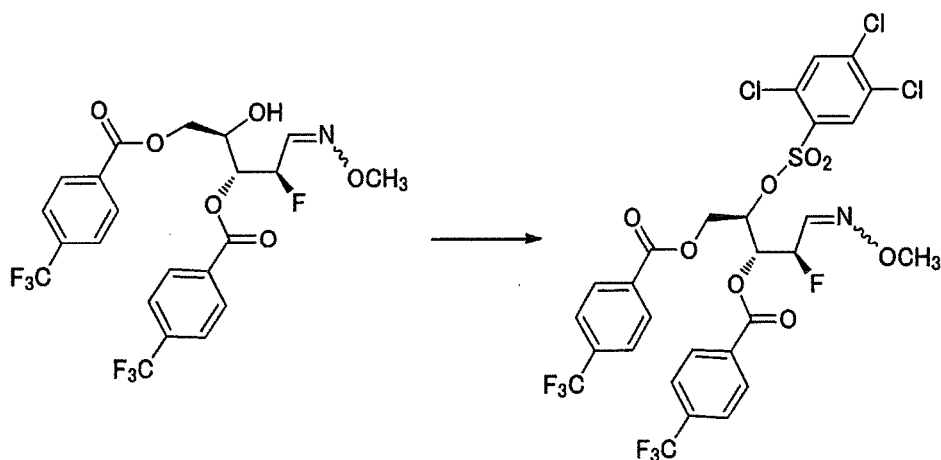
10 8,19-8,11 (4 H, m), 7,74-7,69 (4 H, m), 7,40 (0,64 H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 6,83 (0,36 H, dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz), 6,10 (0,36 H, ddd, $J = 46,4, 4,5, 2,0$ Hz), 5,82 (0,36 H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz), 5,65 (0,32 H, dd, $J = 6,4, 2,4$ Hz), 5,57-5,48 (0,96 H, m), 4,67-4,60 (1 H, m), 4,51-4,41 (2 H, m), 3,93 (1,08 H, s), 3,82 (1,92 H, s), 2,88 (0,64 H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,83 (0,36 H, d, $J = 5,9$ Hz),

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

15 -63,23 (3F, s), -63,28 (3F, s), -200,2 (0,64F, ddd, $J = 45,2, 25,3, 7,2$ Hz), -207,4 (0,36F, ddd, $J = 46,3, 27,5, 11,3$ Hz)

(4)

[Fórmula 161]



20

Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)-5-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

25 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

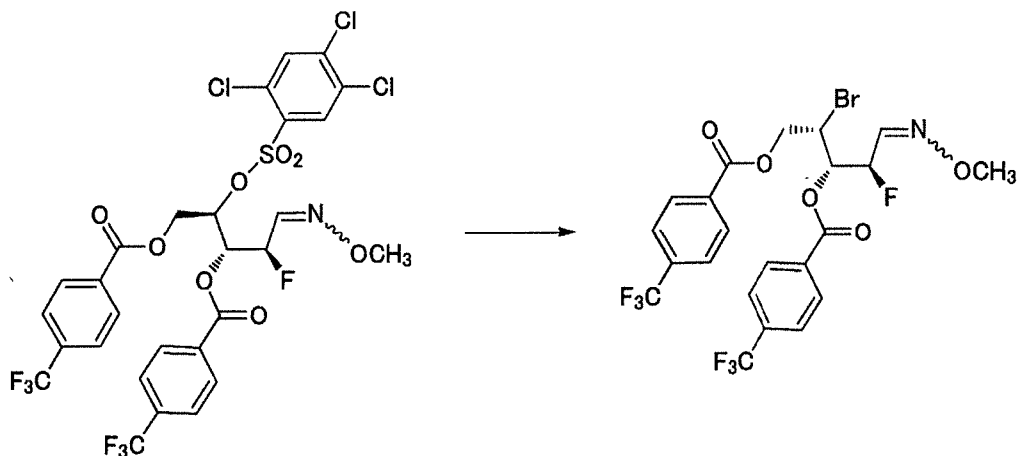
25 8,15-8,05 (5 H, m), 7,75-7,70 (4 H, m), 7,50 (1 H, s), 7,41 (0,65 H, dd, $J = 6,6, 6,6$ Hz), 6,81 (0,35 H, dd, $J = 11,3, 4,4$ Hz), 6,02 (0,35 H, ddd, $J = 25,7, 5,9, 2,5$ Hz), 5,95-5,93 (0,17 H, m), 5,86-5,78 (0,8 2 H, m), 5,51-5,38 (1,65 H, m), 4,81-4,74 (1 H, m), 4,63-4,57 (1 H, m), 3,92 (1,95 H, s), 3,83 (1,05 H, s)

30 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-63,23 (3F, s), -63,30 (3F, s), -196,6 (0,65F, ddd, $J = 45,6, 21,9, 6,9$ Hz), -204,9 (0,35F, ddd, $J = 46,9, 25,9, 11,4$ Hz)

(5)

[Fórmula 162]



5 Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

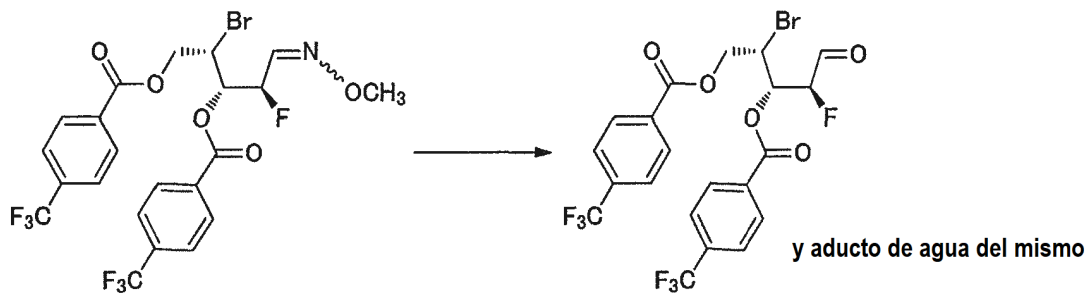
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

10 8,23-8,08 (4 H, m), 7,76-7,66 (4 H, m), 7,49 (0,82 H, dd, J = 6,4, 6,4 Hz), 6,87 (0,18 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 6,07 (0,18 H, ddd, 47,0, 4,6, 3,3 Hz), 5,93 (0,18 H, ddd, 23,8, 5,7, 3,2 Hz), 5,83 (0,82 H, ddd, 15,6, 6,2, 3,0 Hz), 5,53 (0,82 H, ddd, 46,8, 6,3, 6,3 Hz), 4,81-4,70 (1 H, m), 4,81-4,74 (1 H, m), 4,65-4,58 (1 H, m), 3,90 (2,46 H, s), 3,88 (0,54 H, s)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

15 -63,24 (3F, s), -63,27 (3F, s), -193,37 (0,82F, ddd, J = 46,7, 15,4, 6,4 Hz), -202,98 (0,18F, ddd, J = 47,1, 23,5, 10,7 Hz)
(6)

[Fórmula 163]

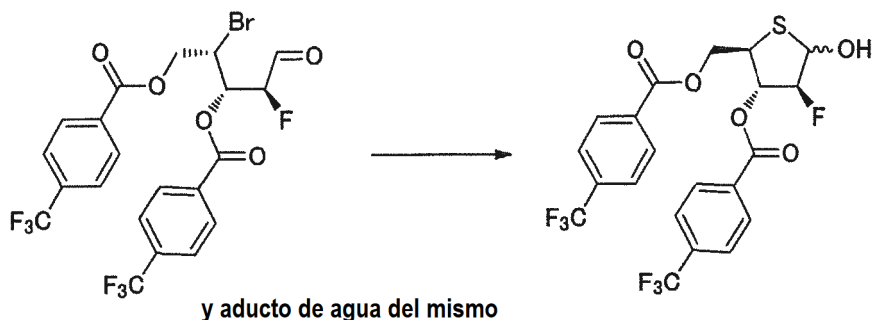


20 Se obtuvo una mezcla de 4-(trifluorometil)benzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-5-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)pentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 8 horas y después a 70 °C durante 2 horas. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

25 9,84 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 8,23-8,03 (4 H, m), 7,78-7,57 (4 H, m), 5,89-4,09 (5 H, m) Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -63,28 (3F, s), -63,36 (3F, s), -210,07 (1F, ddd, J = 47,1, 20,1, 5,8 Hz)
(7)

30

[Fórmula 164]



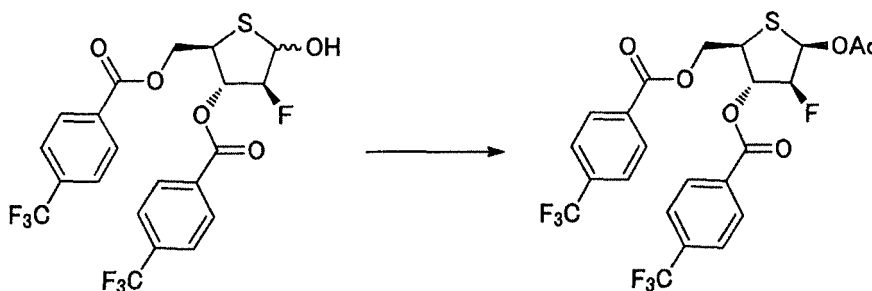
5 Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (5), con la excepción de que la reacción se realizó durante 6 horas.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

10 8,18-8,07 (4 H, m), 7,75-7,58 (4 H, m), 6,10-6,06 (0,53 H, m), 5,84 (0,47 H, dt, 13,0, 6,0 Hz), 5,67 (0,47 H, dd, J = 10,2, 7,1 Hz), 5,49 (0,53 H, dd, J = 8,4, 4,1 Hz), 5,40-5,39 (0,23 H, m), 5,30-5,27 (0,50 H, m), 5,17-5,14 (0,27 H, m), 5,17-4,65 (1,3 H, m), 4,55-4,53 (0,7 H, m), 4,22 (0,47 H, m), 3,78 (0,53 H, dd, J = 13,0, 6,2 Hz), 2,91 (0,53 H, d, J = 4,4 Hz), 2,45 (0,47 H, d, J = 7,0 Hz) Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

15 -63,28 (3F, s), -63,30 (3 F, s), -184,00 (0,47F, dd, J = 47,4, 11,9 Hz), -192,00 (0,53F, ddd, J = 51,4, 11,8, 3,7 Hz) (8)

[Fórmula 165]

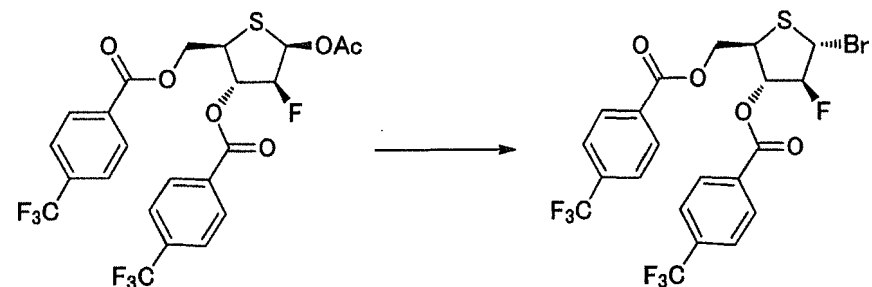


20 Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8), con la excepción de que se usó hexano en lugar de metanol como un disolvente a añadir al residuo obtenido. Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

25 8,05 (4 H, dd, J = 22,0, 8,0 Hz), 7,62 (4 H, dd, J = 48,2, 8,2 Hz), 6,19 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 6,11-6,04 (1 H, m), 5,32 (1 H, ddd, J = 50,6, 9,1, 4,5 Hz), 4,62 (1 H, ddd, J = 55,6, 11,4, 6,6 Hz), 3,78 (1 H, dd, J = 13,6, 6,8 Hz), 2,16 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -63,32 (3F, s), -63,33 (3F, s), -191,78 (1F, dd, J = 50,6, 11,9 Hz) (9)

[Fórmula 166]



35 Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

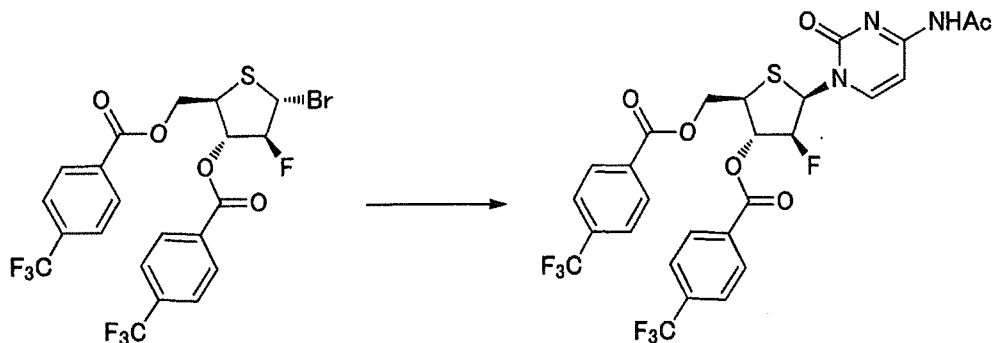
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,19 (4 H, dd, J = 15,8, 8,0 Hz), 7,72 (4 H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz), 5,87-5,85 (0,5 H, m), 5,82-5,80 (0,5 H, m), 5,76 (1 H, s a), 5,71 (0,5 H, s a), 5,61 (0,5 H, s a), 4,68-4,59 (2 H, m), 4,36-4,30 (1 H, m)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -63,20 (3F, s), -63,28 (3F, s), -163,52 (1F, dd, J = 46,9, 14,4 Hz)

5 (10)

[Fórmula 167]



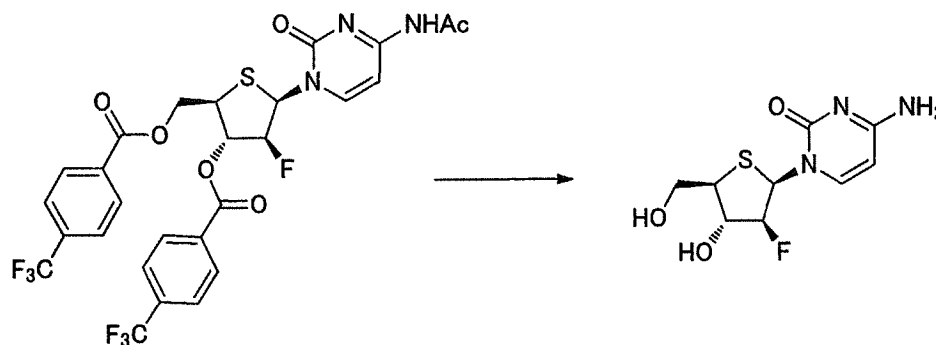
10 Usando una solución en cloruro de metileno de 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo. Se obtuvo 4-(trifluorometil)benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-((4-(trifluorometil)fenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo claro de la misma manera que la del ejemplo 22 (2).

15 m/z (ESI-positiva): 648,5 [M+H]⁺

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -196,23 (1 H, ddd, J = 49,7, 24,5, 8,7 Hz)

(11)

[Fórmula 168]

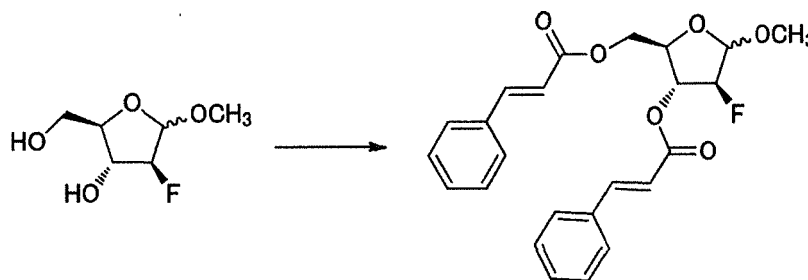


25 Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 14

(1)

[Fórmula 169]



35 Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1).

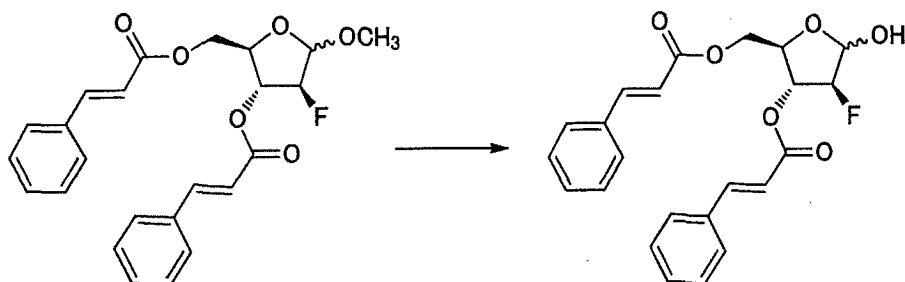
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,74 (2 H, dd, $J = 16,0, 5,6$), 7,54-7,51 (4 H, m), 7,42-7,36 (6 H, m), 6,47 (2 H, dd, $J = 16,0, 6,8$ Hz), 5,63 (1 H, ddd, $J = 17,2, 6,0, 6,0$ Hz), 5,20 (1 H, ddd, $J = 52,4, 6,4, 4,4$ Hz), 5,05 (1 H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 11,6, 4,0$ Hz), 4,40 (1 H, dd, $J = 11,6, 7,2$ Hz), 4,31-4,24 (1 H, m), 3,52 (3 H, s)

5 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -206,91 (1F, dd, $J = 52,3, 16,9$ Hz)

(2)

[Fórmula 170]



10

Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2), con las excepciones de que la temperatura de reacción se ajustó a 70 °C y que el tiempo de reacción se ajustó a 4 horas.

15 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

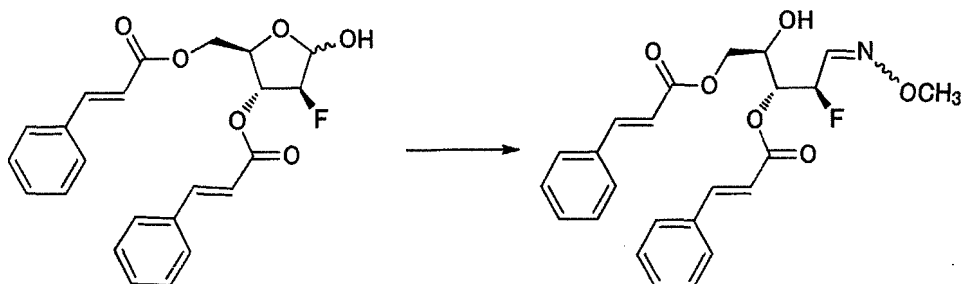
7,75 (2 H, dd, $J = 16,0, 8,0$ Hz), 7,54-7,51 (4 H, m), 7,41-7,37 (6 H, m), 6,48 (2 H, dd, $J = 16,0, 4,4$ Hz), 5,67 (1 H, dd, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 5,51 (1 H, dd, $J = 21,6, 4,0$ Hz), 5,32 (1 H, dd, $J = 22,2, 4,2$ Hz), 5,09 (1 H, d, $J = 49,2$ Hz), 4,65-4,58 (2 H, m), 4,48-4,42 (1 H, m), 3,15 (1 H, s a)

20 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,06 (1F, ddd, $J = 49,1, 22,1, 10,3$ Hz)

20

(3)

[Fórmula 171]



25

Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-1-(metoxiimino)-5-((3-fenil-2-propenoil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

30 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,75 (2 H, dd, $J = 19,7, 16,1$ Hz), 7,53-7,50 (4 H, m), 7,41-7,37 (6,77 H, m), 6,85 (0,23 H, dd, $J = 11,2, 4,8$ Hz), 6,48 (2 H, dd, $J = 16,0, 14,8$ Hz), 6,01 (ddd, $J = 46,4, 4,8, 2,0$ Hz), 5,57 (ddd, $J = 28,4, 8,0, 2,0$ Hz), 5,53 (ddd, $J = 45,4, 6,6, 2,4$ Hz), 5,33 (ddd, $J = 26,0, 8,1, 2,5$ Hz), 4,50-4,40 (1 H, m), 4,32-4,28 (2 H, m), 3,94 (0,7 H, s), 3,02-2,99 (1 H, m)

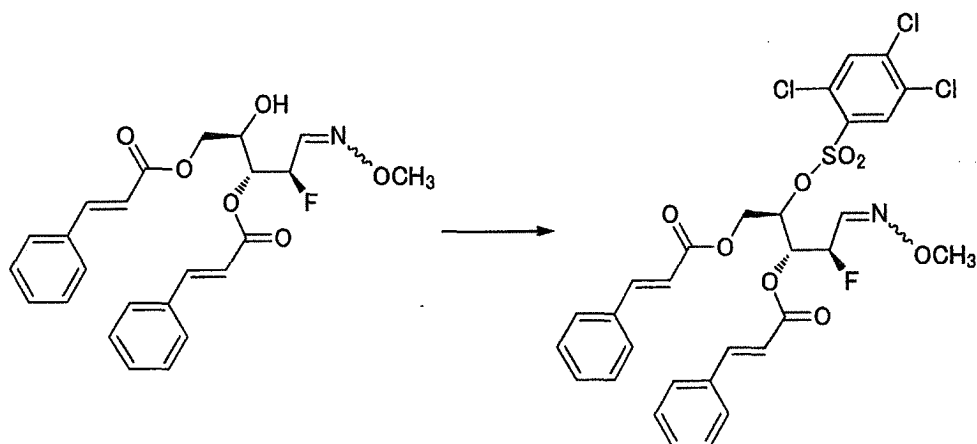
35 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-200,15 (0,77F, ddd, $J = 45,6, 26,0, 7,2$ Hz), -207,29 (0,23F, ddd, $J = 46,7, 28,2, 11,3$ Hz)

35

(4)

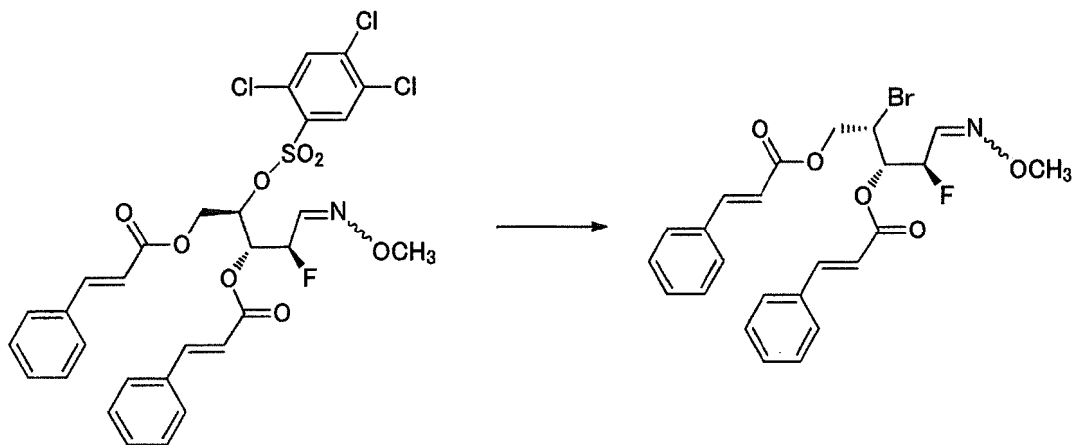
[Fórmula 172]



- 5 Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-5-((3-fenil-2-propenoil)oxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1). Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :
 8,17 (1 H, s), 7,78-7,63 (3 H, m), 7,54-7,50 (4 H, m), 7,41-7,36 (6,77 H, m), 6,81 (0,23 H, dd, $J = 11,1, 4,4$ Hz),
 6,33 (1,54 H, dd, $J = 77,6, 16,0$ Hz), 6,32 (0,46 H, dd, $J = 65,2, 16,0$ Hz), 5,89 (0,23 H, m), 5,79 (0,23 H, ddd,
 10 19,0, 5,5, 2,4 Hz), 5,66 (0,77 H, ddd, 23,6, 6,4, 3,2 Hz), 5,37 (0,77 H, ddd, 45,8, 6,5, 3,1 Hz), 5,29-5,25 (1 H, m),
 4,59-4,55 (1 H, m), 4,43-4,38 (1 H, m), 3,94 (0,69 H, s), 3,89 (2,31 H, s)
 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :
 -197,2 (0,77F, ddd, $J = 45,6, 23,4, 6,9$ Hz), -205,2 (0,23F, ddd, $J = 46,7, 26,4, 11,3$ Hz)
 (5)

15

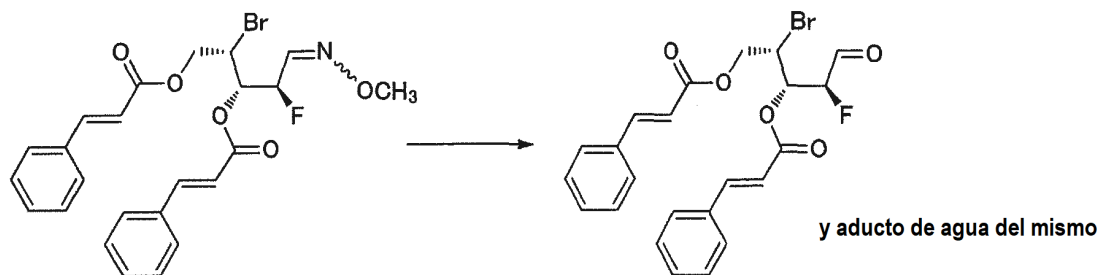
[Fórmula 173]



- 20 Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-1-((3-fenil-2-propenoil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).
 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :
 7,78 (2 H, dd, $J = 28,0, 16,0$ Hz), 7,57-7,51 (4 H, m), 7,46 (0,87 H, dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz), 7,41-7,37 (6 H, m), 6,87
 (0,13 H, dd, $J = 11,0, 4,8$ Hz), 6,50 (2 H, dd, $J = 29,6, 16,0$ Hz), 6,03 (0,13 H, dd, $J = 47,2, 4,6, 3,3$ Hz), 5,75
 25 (0,13 H, dd, $J = 25,1, 5,8, 3,1$ Hz), 5,65 (0,87 H, ddd, 17,6, 5,6, 3,6 Hz), 5,53 (0,82 H, ddd, 46,8, 6,3, 6,3 Hz),
 4,66-4,44 (3 H, m), 3,92 (3 H, s)
 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -193,71 (1F, ddd, $J = 46,7, 17,3, 6,4$ Hz)
 (6)

30

[Fórmula 174]



5 Una mezcla de 3-fenil-2-propenoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-5-oxo-1-((3-fenil-2-propenoil)oxi)pentan-3-ilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 40 °C durante 2 horas y después a 70 °C durante 13 horas.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

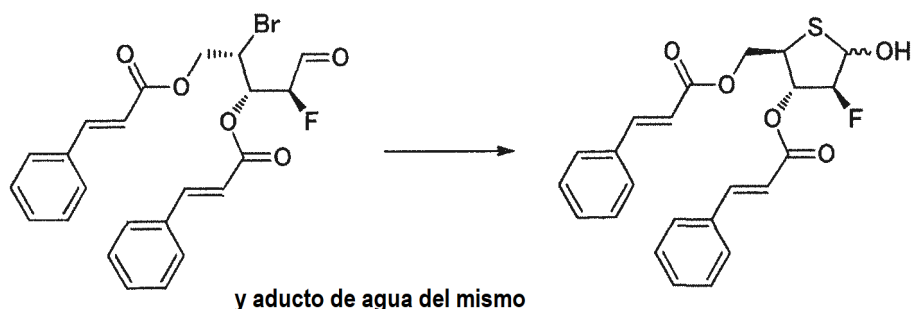
10 9,86-9,79 (1 H, m), 8,86-7,67 (2 H, m), 7,58-7,26 (10 H, m), 6,53-6,45 (2 H, m), 5,79-4,11 (5 H, m)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -210,09-210,34 (1 F, m)

(7)

[Fórmula 175]

15



20 Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso de color pardo de la misma manera que la del ejemplo 1 (5), con la excepción de que la reacción se realizó durante 4 horas.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

25 7,76-7,69 (2 H, m), 7,53-7,46 (4 H, m), 7,41-7,31 (6 H, m), 6,45 (0,94 H, dd, J = 15,8, 6,2 Hz), 6,43 (1,06 H, dd, J = 22,8, 16,0 Hz), 5,91-5,84 (0,53 H, m), 5,70 (0,47 H, dt, 11,9, 4,8 Hz), 5,59 (0,47 H, dd, 9,8, 9,8 Hz), 5,45 (0,53 H, dd, J = 9,6, 4,8 Hz), 5,30-5,29 (0,23 H, m), 5,19-5,16 (0,50 H, m), 5,06-5,04 (0,27 H, m), 4,53-4,50 (1,3 H, m), 4,55-4,53 (0,7 H, m), 4,09-4,05 (0,47 H, m), 3,62 (0,53 H, dd, J = 12,3, 6,7 Hz), 2,88 (0,53 H, d, J = 5,4 Hz), 2,52 (0,47 H, d, J = 9,0 Hz)

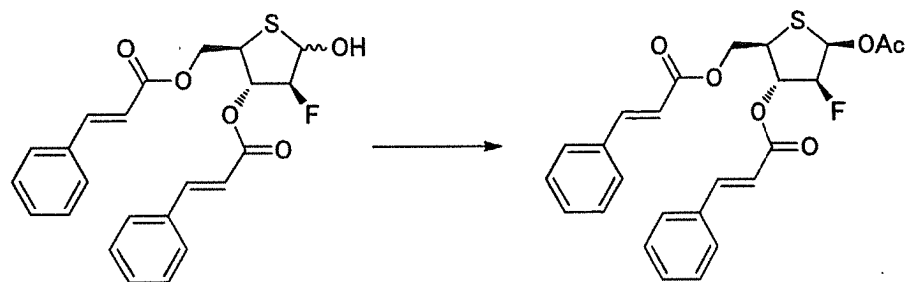
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-183,75 (0,48F, dd, J = 47,1, 11,5 Hz), -192,65 (0,52F, ddd, J = 51,2, 11,8, 4,6 Hz)

(8)

30

[Fórmula 176]



35 Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-4-fluoro-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

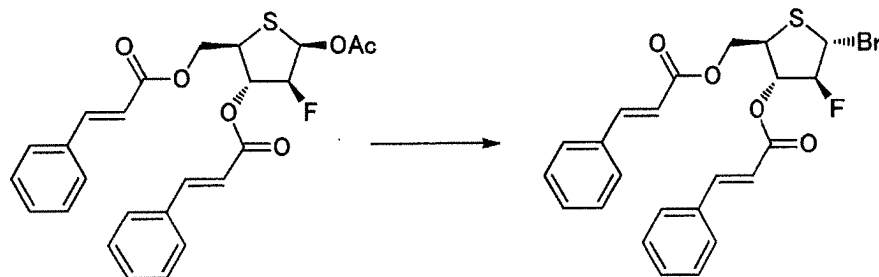
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,71 (2 H, dd, J = 33,8, 16,2 Hz), 7,49-7,29 (10 H, m), 6,42 (2 H, dd, J = 43,2, 16,0 Hz), 6,15 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 5,23-5,86 (1 H, m), 5,22 (1 H, ddd, J = 50,8, 8,9, 4,5 Hz), 4,46 (1 H, ddd, J = 58,4, 11,3, 6,9 Hz), 3,61 (1 H, dd, J = 13,8, 7,0 Hz), 2,18 (3 H, s)

5 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -192,04 (1F, dd, J = 50,5, 12,0 Hz)

(9)

[Fórmula 177]



10

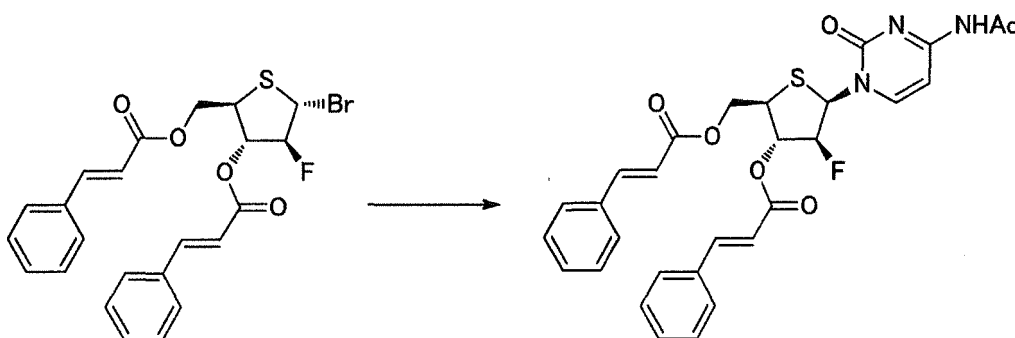
Se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 7,83-7,69 (2 H, m), 7,55-7,45 (4 H, m), 7,42-7,31 (6 H, m), 6,51-6,38 (2 H, m), 5,67-5,66 (1,5 H, m), 5,63-5,61 (0,5 H, m), 4,65-4,59 (1 H, m), 4,54-4,38 (2 H, m), 4,23-4,18 (1 H, m) Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -163,52 (1F, dd, J = 49,1, 15,0 Hz)

(10)

20 [Fórmula 178]



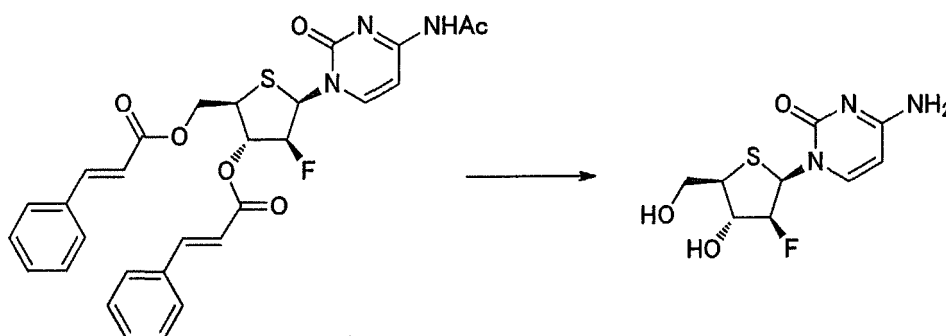
25 Usando una solución en cloruro de metileno de 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)tiolan-2-il)metilo, se obtuvo 3-fenil-2-propenoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-((3-fenil-2-propenoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color pardo amarillo de la misma manera que la del ejemplo 22 (2).

m/z (ESI-positiva): 564,5 [M+H]⁺

30 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -195,90 (1F, ddd, J = 49,0, 23,5, 9,2 Hz)

(11)

[Fórmula 179]



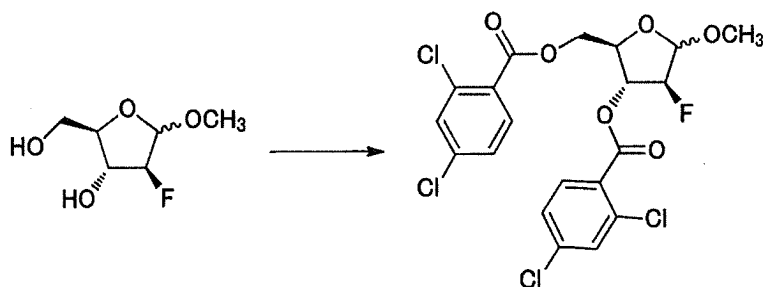
Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 15

5

(1)

[Fórmula 180]



10

Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1), con la excepción de que el tiempo de reacción se ajustó a 1 hora.

15

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

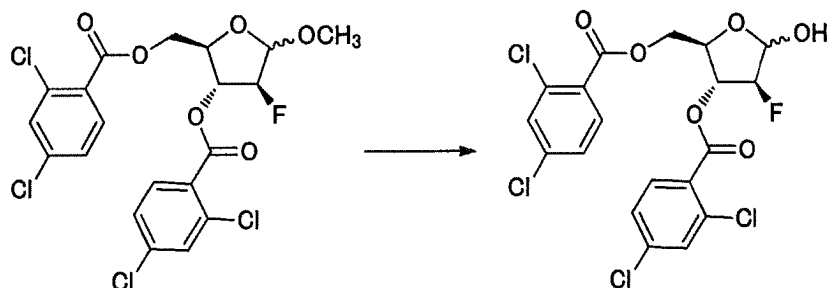
7,89-7,81 (2 H, m), 7,50-7,47 (2 H, m), 7,34-7,29 (2 H, m), 5,44 (1 H, dd, $J = 22,8, 4,8$ Hz), 5,20-5,02 (2 H, m), 4,77 (1 H, dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 4,49 (1 H, dd, $J = 8,4, 3,6$ Hz), 3,44 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,42 (1F, ddd, $J = 48,9, 22,0, 10,0$ Hz)

(2)

20

[Fórmula 181]



25

Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

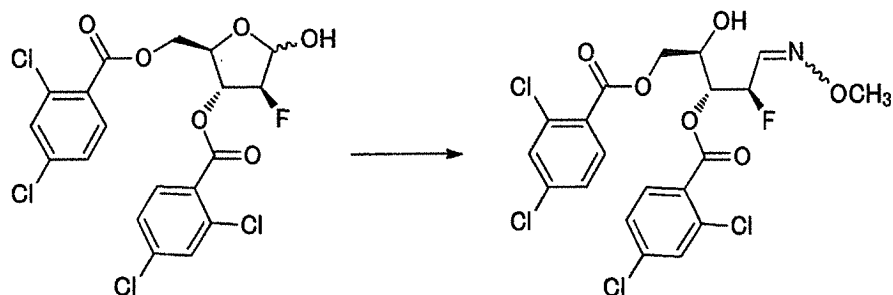
7,87 (2 H, dd, $J = 15,6, 8,4$ Hz), 7,50 (2 H, dd, $J = 11,6, 2,0$ Hz), 7,35-7,29 (2 H, m), 5,68 (1 H, d, $J = 10,0$ Hz), 5,46 (1 H, dd, $J = 21,2, 4,0$ Hz), 5,15 (1 H, d, $J = 48,8$ Hz), 4,77-4,67 (2 H, m), 4,62-4,58 (1 H, m), 2,87 (1 H, s a)

30

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,37 (1F, ddd, $J = 48,9, 21,4, 10,1$ Hz)

(3)

[Fórmula 182]



35

Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de (2R,3R,4R)-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

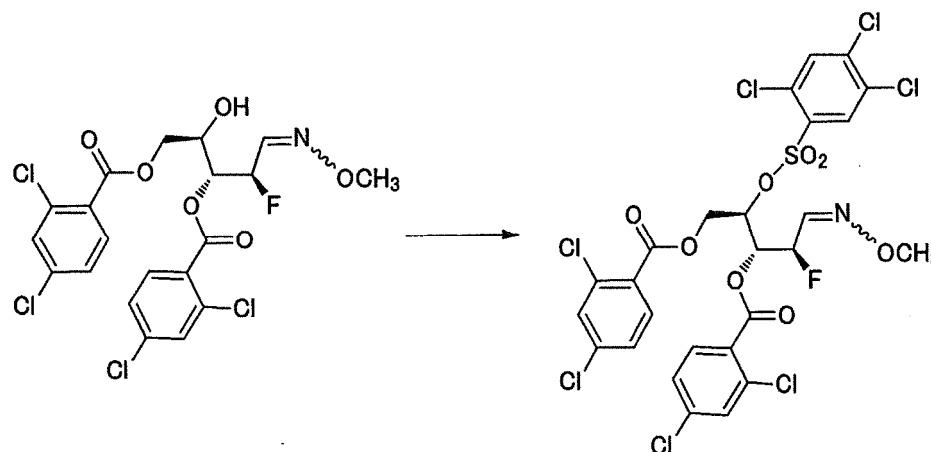
7,84 (2 H, dd, $J = 12,0, 8,4$ Hz), 7,50-7,48 (2 H, m), 7,44 (0,74 H, dd, $J = 7,4, 6,2$ Hz), 7,33-7,30 (2 H, m), 6,87 (0,26 H, dd, $J = 11,3, 4,4$ Hz), 6,03 (ddd, $J = 46,4, 4,4, 2,0$ Hz), 5,82 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 5,63-5,61 (0,37 H, m), 5,54-5,45 (1,1 H, m), 4,60-4,55 (1 H, m), 4,48-4,39 (2 H, m), 3,94 (0,8 H, s), 3,86 (2,2 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-200,08 (0,74F, ddd, $J = 44,8, 25,0, 7,3$ Hz), -207,25 (0,26F, ddd, $J = 46,3, 28,0, 11,5$ Hz)

(4)

[Fórmula 183]



Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de (2R,3R,4R)-1-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

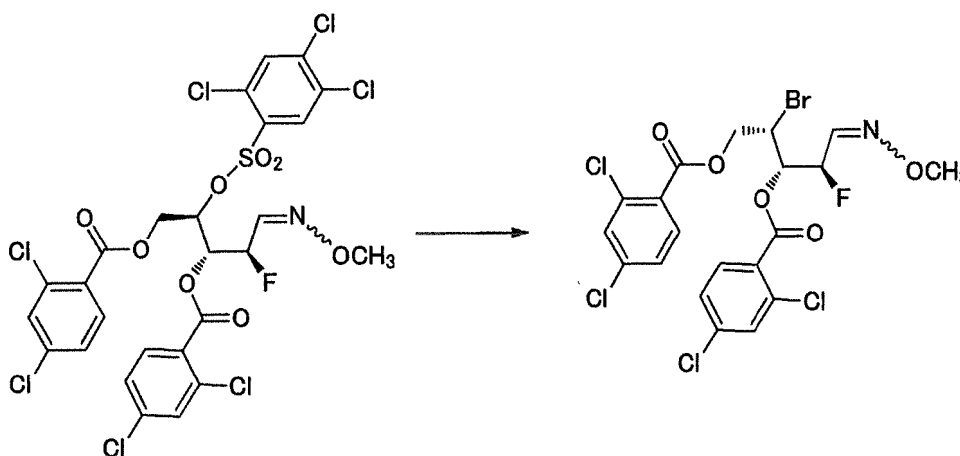
8,07 (1 H, s), 7,83-7,75 (2 H, m), 7,51-7,42 (3,76 H, m), 7,35-7,26 (2 H, m), 6,85 (0,24 H, dd, $J = 11,3, 4,4$ Hz), 6,00 (0,24 H, ddd, $J = 25,8, 5,8, 2,4$ Hz), 5,93-5,91 (0,12 H, m), 5,84-5,76 (0,88 H, m), 5,49-5,47 (0,38 H, m), 5,38-5,29 (1,14 H, m), 4,74-4,55 (2 H, m), 3,93 (0,72 H, s), 3,88 (2,28 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-197,30 (0,88F, ddd, $J = 45,6, 21,6, 7,0$ Hz), -204,36 (0,12F, ddd, $J = 46,7, 25,7, 11,4$ Hz)

(5)

[Fórmula 184]



Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

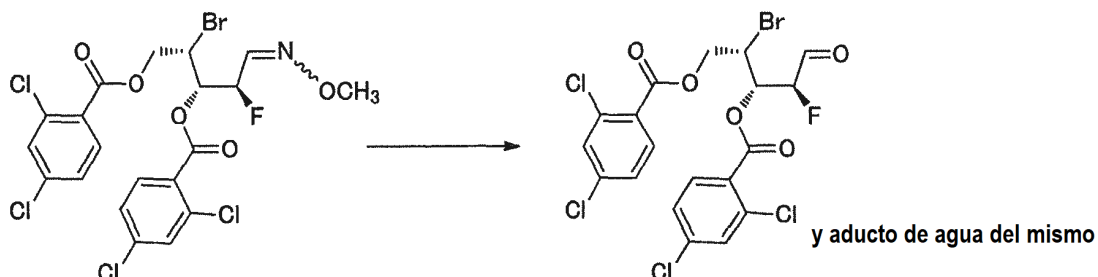
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,88 (2 H, dd, $J = 16,0, 9,6$ Hz), 7,51-7,45 (2,77 H, m), 7,35-7,30 (2 H, m), 6,88 (0,23 H, dd, $J = 11,4, 4,6$ Hz), 6,11-6,09 (0,12 H, m), 5,99-5,94 (0,23 H, m), 5,90-5,88 (0,12 H, m), 5,82 (0,77 H, ddd, 16,0, 5,8, 3,4 Hz), 5,50

(0,77 H, ddd, 46,4, 6,2, 6,2 Hz), 4,79-4,70 (1 H, m), 4,60-4,54 (2 H, m), 3,93 (0,7 H, s), 3,90 (2,3 H, s)
 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:
 -193,48 (0,77F, ddd, J = 46,7, 15,9, 6,1 Hz), -202,59 (0,23F, ddd, J = 47,1, 24,4, 11,2 Hz)

5

[Fórmula 185]



10 Se obtuvo una mezcla de 2,4-diclorobenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 70 °C durante 6 horas.

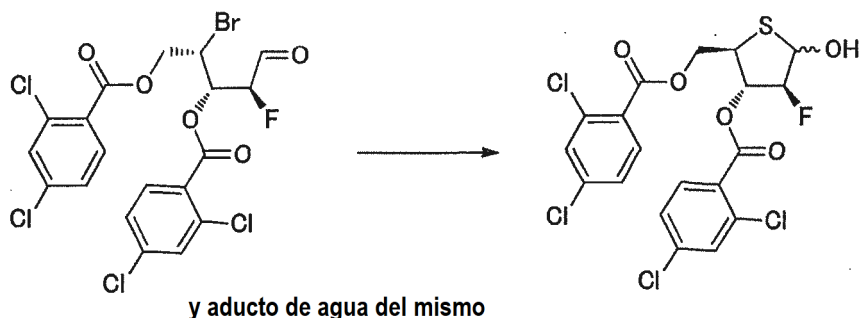
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,84 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,90-7,82 (2 H, m), 7,50-7,45 (2 H, m), 7,34-7,27 (2 H, m), 5,89-4,05 (5 H, m)

15 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -209,92 (1F, ddd, J = 46,5, 20,6, 5,7 Hz)

(7)

[Fórmula 186]



20

Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de ((2R,3S,4S)-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (5), con la excepción de que la reacción se realizó durante 4 horas.

25 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

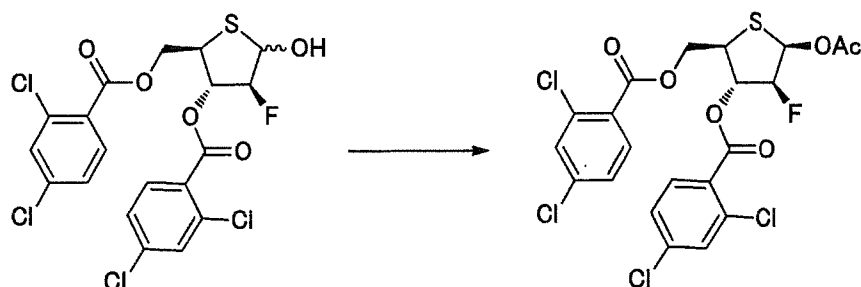
7,93-7,78 (2 H, m), 7,50-7,44 (2 H, m), 7,35-7,30 (2 H, m), 6,01-5,95 (0,59 H, m), 5,84 (0,41 H, dt, 11,6, 4,3 Hz), 5,63 (0,41 H, dd, J = 6,0, 6,0 Hz), 5,49 (0,59 H, dd, J = 7,8, 3,8 Hz), 5,37-5,36 (0,21 H, m), 5,26-5,23 (0,50 H, m), 5,13-5,10 (0,29 H, m), 4,71-4,58 (1,2 H, m), 4,53-4,43 (0,8 H, m), 4,20-4,16 (0,41 H, m), 3,74 (0,59 H, dd, J = 12,2, 6,7 Hz), 2,84 (0,59 H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 2,56 (0,41 H, d, J = 9,0 Hz)

30 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-183,85 (0,41F, dd, J = 47,1, 11,1 Hz), -192,53 (0,59F, ddd, J = 51,2, 11,3, 4,9 Hz)

(8)

[Fórmula 187]



5 Se obtuvo 2,4-diclorobenzoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-3-((2,4-diclorofenil)carboniloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

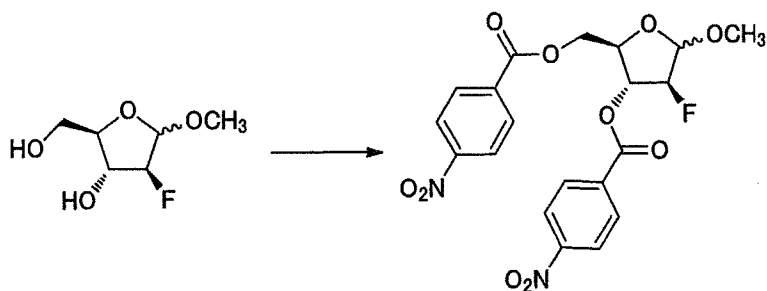
7,79 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (2 H, dd, $J = 22,8, 2,0$ Hz), 7,27 (2 H, ddd, $J = 30,4, 8,4, 2,0$ Hz), 6,16 (1 H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,03-5,98 (1 H, m), 5,29 (1 H, ddd, $J = 50,6, 8,8, 4,6$ Hz), 4,40 (1 H, ddd, $J = 7,06, 11,4, 6,4$ Hz), 3,73 (1 H, dd, $J = 13,6, 6,4$ Hz), 2,15 (3 H, s)

10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -192,62 (1F, dd, $J = 50,6, 11,5$ Hz)

Ejemplo 16

15 (1)

[Fórmula 188]



20 Se disolvieron 2,2 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol en 26,4 ml de piridina y después se añadieron 6,1 g de cloruro de 4-nitrobenzoilo a la solución obtenida con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla así obtenida se lavó dos veces con agua y después una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo 4,0 g de 4-nitrobenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((4-nitrofenil)carboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

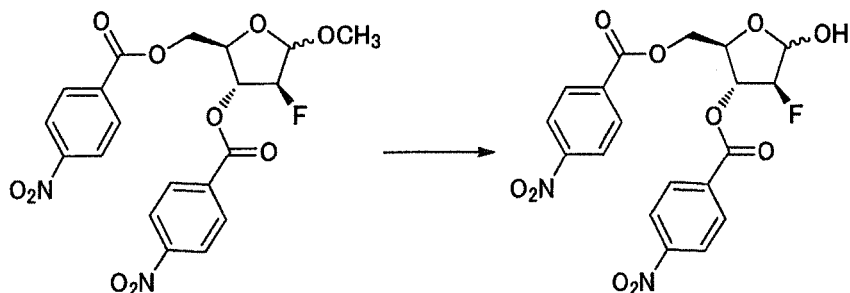
Valor de la RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

30 8,38 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,25 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,72 (1 H, td, $J = 11,5, 5,8$ Hz), 5,52 (1 H, ddd, $J = 51,6, 6,5, 4,4$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 4,3$ Hz), 4,70 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,54-4,50 (2 H, m), 3,35 (3 H, s)

(2)

35

[Fórmula 189]



5 Se obtuvo 4-nitrobenzoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((4-nitrofenil)carboniloxi)oxolan-2-il) metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

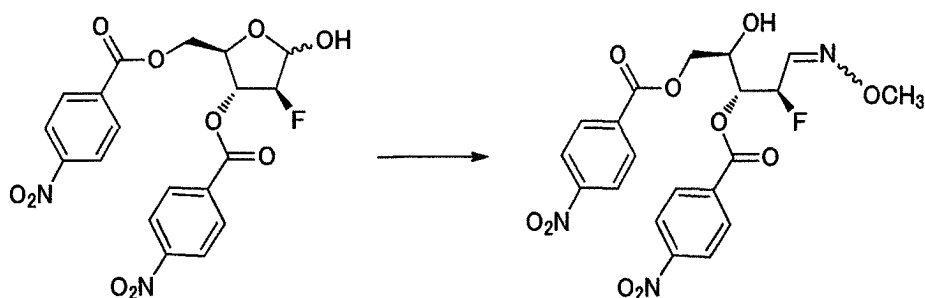
Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

8,39 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 8,36 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 8,21 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 8,19 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 5,53 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 5,43 (1 H, dd, J = 23,1, 5,0 Hz), 5,18 (1 H, d, J = 49,2 Hz), 4,67 (3 H, tdd, J = 19,2, 9,9, 4,0 Hz), 3,31 (1 H, s)

10

(3)

[Fórmula 190]



15

Se obtuvo 4-nitrobenzoato de (2R,3R,4R)-3-((4-nitrofenil)carboniloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

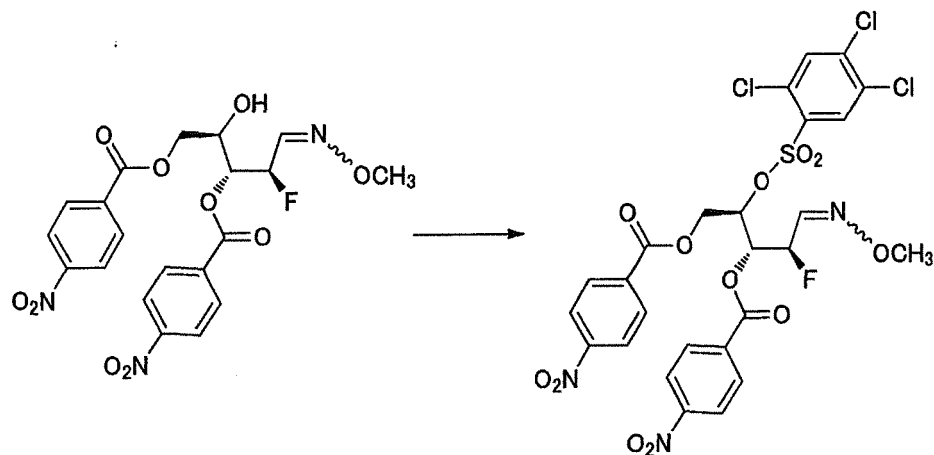
8,33 (2 H, d, J = 2,3 Hz), 8,30 (2 H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,14 (2 H, t, J = 3,8 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,20 (1 H, dd, J = 22,0, 7,1 Hz), 6,10 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 5,46 (1 H, dd, J = 24,9, 8,4 Hz), 4,40 (2 H, dt, J = 14,0, 4,8 Hz), 3,86 (1 H, s), 3,71 (3 H, s)

20

(4)

25

[Fórmula 191]



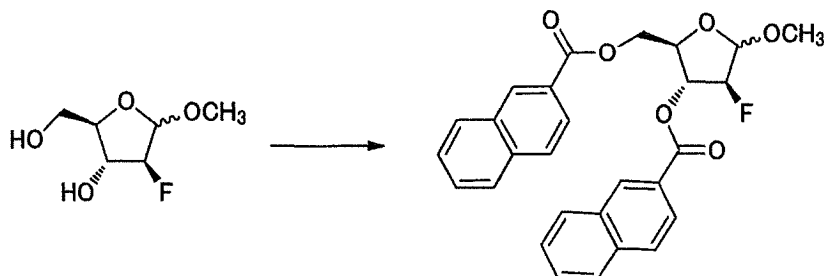
30

Se obtuvo 4-nitrobenzoato de (2R,3R,4R)-3-((4-nitrofenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorofenil)sulfonyl)oxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7

Ejemplo 17

(1)

5 [Fórmula 194]



10 Se disolvieron 4,0 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol en 40 ml de piridina y después se añadieron 10,1 g de cloruro de 2-naftoilo a la solución obtenida con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó tres veces con ácido clorhídrico a 1 mol/l y después una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro.

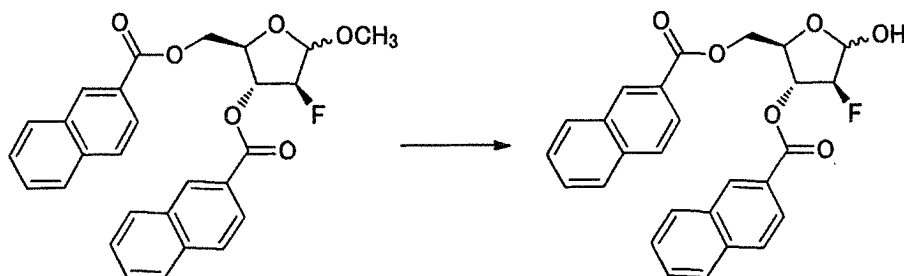
15 Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/9 a 5/5), para obtener de este modo 5,7 g de 2-naftoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-((2-naftoilo)oxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

8,67 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,07-8,00 (6 H, m), 7,69-7,59 (5 H, m), 5,55 (1 H, dd, J = 23,9, 4,8 Hz), 5,38 (1 H, d, J = 18,2 Hz), 5,28 (1 H, d, J = 20,5 Hz), 4,76-4,68 (3 H, m), 3,42 (3 H, s)

20 (2)

[Fórmula 195]



25 Se obtuvo 2-naftoato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((2-naftoilo)oxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

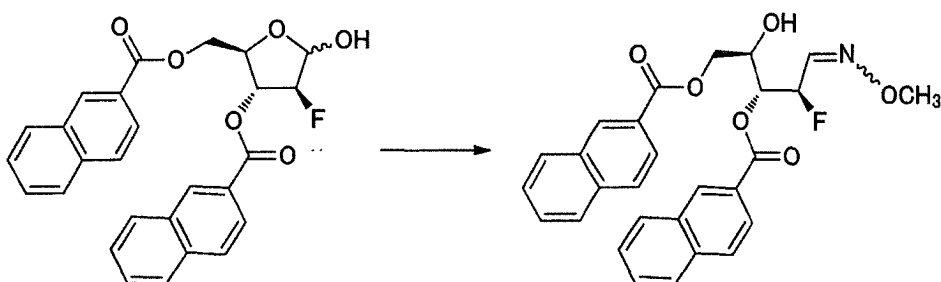
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,63 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,10-8,03 (2 H, m), 7,90 (6 H, m), 7,56 (4 H, m), 5,76 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 5,61 (1 H, dd, J = 22,1, 4,3 Hz), 5,27 (1 H, d, J = 49,2 Hz), 4,83 (2 H) dt, J = 11,7, 4,0 Hz), 4,72 (1 H, dd, J = 12,9, 6,3 Hz), 3,09 (1 H, s)

30

(3)

[Fórmula 196]



35

Se obtuvo 2-naftoato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)-3-((2-naftoilo)oxi)pentilo en forma de un

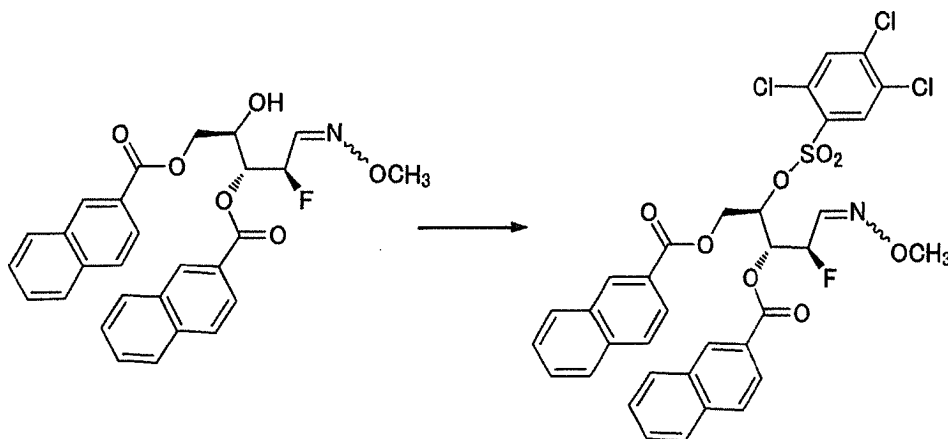
producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

8,33 (2 H, d, J = 2,3 Hz), 8,30 (2 H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,14 (2 H) t, J = 3,8 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,20 (1 H, dd, J = 22,0, 7,1 Hz), 6,10 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 5,46 (1 H, dd, J = 24,9, 8,4 Hz), 4,40 (2 H, dt, J = 14,0, 4,8 Hz), 3,86 (1 H, s), 3,71 (3 H, s)

(4)

[Fórmula 197]



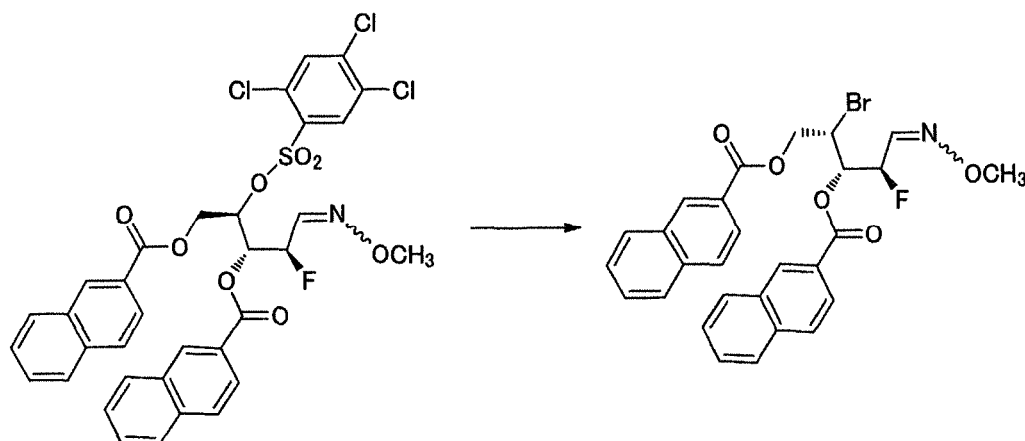
Se obtuvo 2-naftoato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-(2-naftoiloxi)-2-(((2,4,5-triclorofenil)sulfonyl)oxi)pentilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,61 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,09 (0,3 H, s), 8,08 (0,7 H, s), 8,03-7,83 (8 H, m), 7,65-7,53 (4 H, m), 7,47 (0,7 H, t, J = 6, 8 Hz), 7,32 (0,3 H, s), 6,89 (0,3 H, dd, J = 11,1, 4,5 Hz), 6,11 (0,7 H, ddd, J = 26,3, 5,7, 2,7 Hz), 5,92 (1 H, dc, J = 22,9, 3,0 Hz), 5,57 (1 H, dc, J = 16,0, 3,1 Hz), 5,48 (1 H, dc, J = 20,2, 3,2 Hz), 4,84 (1 H, ddd, J = 12,6, 7,9, 3,0 Hz), 4,67 (1 H, dd, J = 12,9, 6,3 Hz), 3,94 (0,9 H, s), 3,86 (2,1 H, s)

(5)

[Fórmula 198]



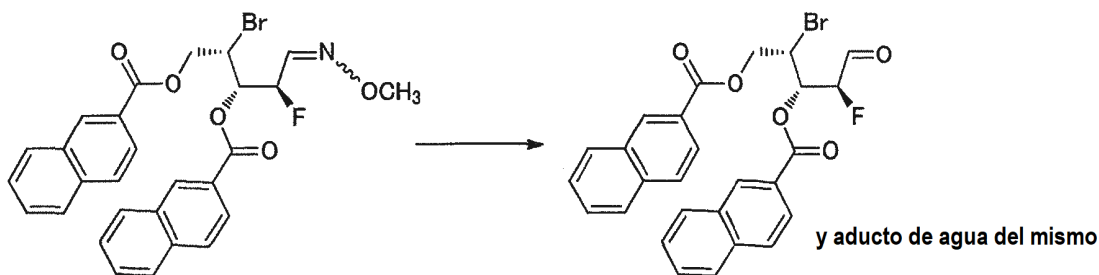
Se obtuvo 2-naftoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-(2-naftoiloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,67 (0,2 H, s), 8,61 (0,8 H, s), 8,57 (0,2 H, s), 8,11 (0,8 H, t, J = 4,3 Hz), 8,04 (1 H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,92-7,87 (7 H, m), 7,61-7,54 (5 H, m), 6,93 (0,2 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 6,04 (0,8 H, dc, J = 21,1, 3,1 Hz), 5,92 (1 H, dc, J = 16,8, 3,0 Hz), 5,61 (1 H, dt, J = 46,7, 6,2 Hz), 4,88-4,82 (1 H, m), 4,78-4,66 (2 H, m), 3,89 (2,4 H, s), 3,86 (0,6 H, s)

(6)

[Fórmula 199]



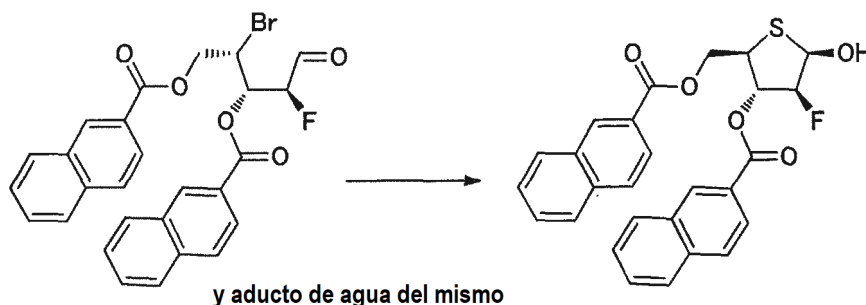
5 Se obtuvo una mezcla de 2-naftoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-3-(2-naftoiloxi)-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,88 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 8,60 (2 H, d, J = 14,5 Hz), 8,02 (2 H, td, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,92-7,84 (5 H, m), 7,59-7,51 (5 H, m), 5,95 (1 H, dt, J = 21,4, 3,8 Hz), 5,56 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 5,41 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,81-4,69 (2 H, m)

10 (7)

[Fórmula 200]



15

Se obtuvo 2-naftoato de ((2R,3S,4S,5R)-4-fluoro-5-hidroxi-3-((2-naftoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

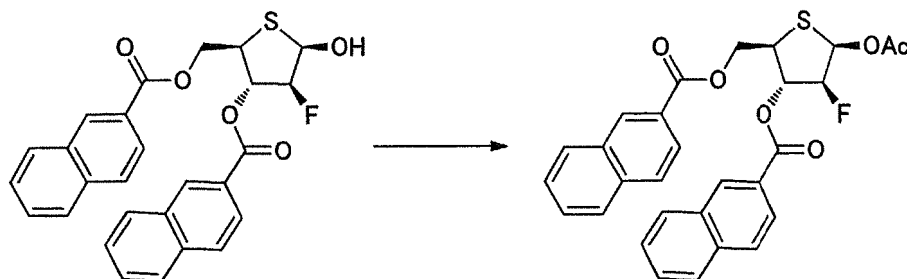
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,58 (1 H, d, J = 20,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 13,5 Hz), 8,05 (0,5 H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,97 (1 H, dt, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,90-7,82 (4 H, m), 7,71 (2 H, td, J = 13,8, 5,9 Hz), 7,60-7,46 (4 H, m), 7,38 (0,5 H, t, J = 7,6 Hz), 6,23-6,14 (0,5 H, m), 5,96-5,91 (0,5 H, m), 5,67 (0,5 H, d, J = 10,6 Hz), 5,42 (0,5 H, dt, J = 32,3, 3,1 Hz), 5,32 (0,5 H, t, J = 6,4 Hz), 5,19 (0,5 H, dd, J = 7,3, 4,0 Hz), 4,75-4,67 (1 H, m), 4,62 (1 H, dd, J = 14,5, 6,3 Hz), 4,34 (0,5 H, dd, J = 7,8, 4,1 Hz), 3,88 (0,5 H, dd, J = 13,4, 6,1 Hz), 3-05 (0,5 H, s), 2,67 (0,5 H, s)

20 (8)

25

[Fórmula 201]



30 Se obtuvo 2-naftoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-acetiloxi-4-fluoro-3-((2-naftoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

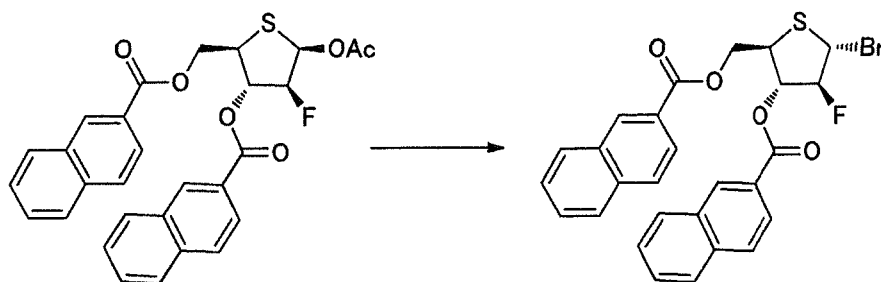
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,60 (0,35 H, s), 8,58 (0,35 H, s), 8,53 (0,65 H, s), 8,42 (0,65 H, s), 8,03 (0,70 H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1,30 H, ddd, J = 13,2, 8,6, 1,7 Hz), 7,87-7,47 (9,35 H, m), 7,35 (0,65 H, t, J = 6,9 Hz), 6,19-6,08 (2 H, m), 5,56-5,28 (1 H, m), 4,75 (0,70 H, dd, J = 11,4, 7,1 Hz), 4,60 (1,30 H, t, J = 8,1 Hz), 4,24-4,21 (0,35 H, m), 3,88 (0,65 H, c, J = 6,8 Hz), 2,16 (1,05 H, s), 2,16 (1,95 H, s)

35

(9)

[Fórmula 202]



5

Se obtuvo 2-naftoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-bromo-4-fluoro-3-((2-naftoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

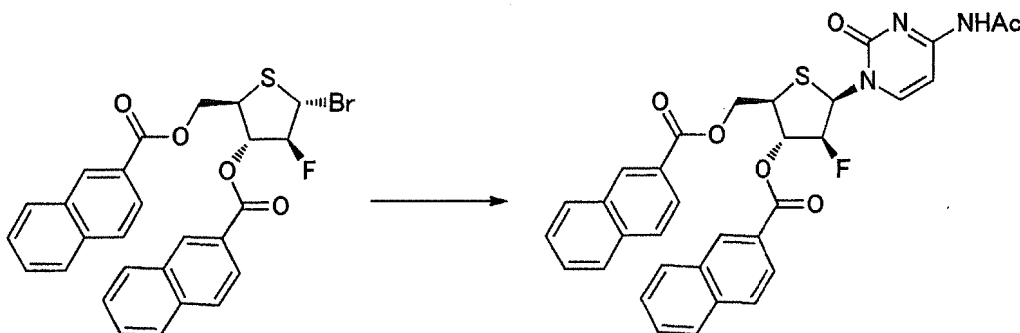
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

10 8,65 (2 H, d, $J = 27,6$ Hz), 8,11-7,80 (8 H, m), 7,64-7,47 (4 H, m), 5,96 (0,5 H, s a), 5,91 (0,5 H, s a), 5,82 (0,5 H, s a), 5,78 (0,5 H, s a), 5,74 (0,5 H, s a), 5,66 (0,5 H, s a), 4,76-4,62 (2 H, m), 4,48-4,42 (1 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -163,66 (1F, dd, $J = 48,0, 14,5$ Hz)

(10)

15 [Fórmula 203]



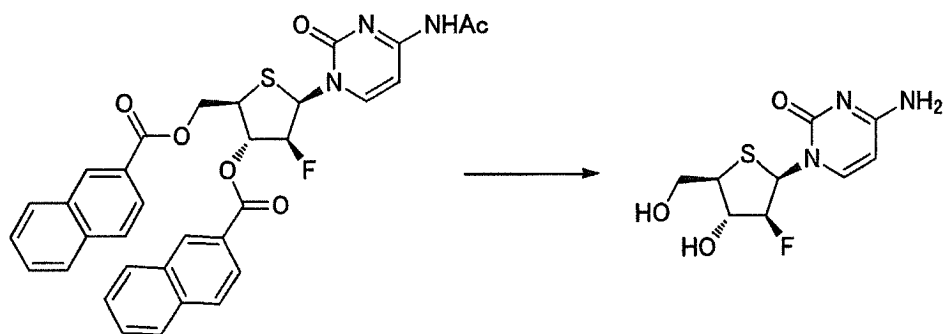
20 Se obtuvo 2-naftoato de ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-((2-naftoil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 22 (2).

m/z (ESI-positiva): 664,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -195,71 (1F, ddd, $J = 49,6, 22,7, 9,0$ Hz)

(11)

25 [Fórmula 204]

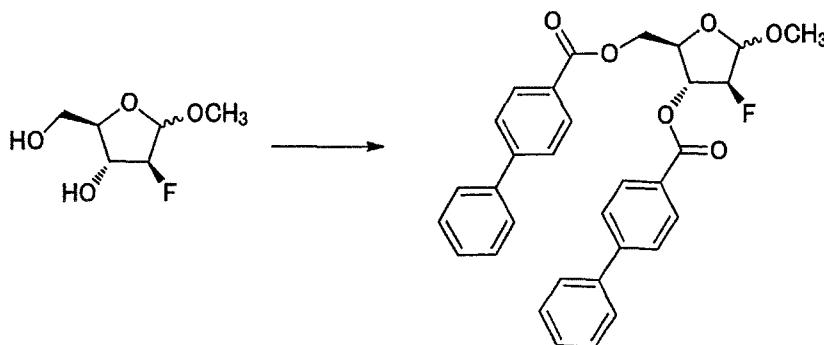


30 Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 18

(1)

5 [Fórmula 205]



10 Se disolvieron 2,5 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol en 25 ml de piridina y después se añadieron 7,2 g de cloruro de 4-fenilbenzoilo a la solución obtenida con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla así obtenida se lavó dos veces con agua y después una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/9 a 6/4), para obtener de este modo 3,3 g de (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3R,4S)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

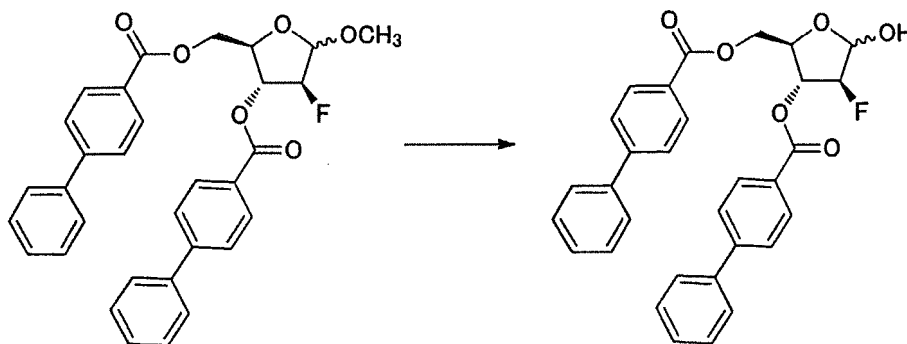
15

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

20 8,05 (4 H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,76-7,72 (4 H, m), 7,50-7,45 (6 H, m), 5,48 (1 H, dd, J = 23,8, 5,0 Hz), 5,34 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 5,24 (1 H, d, J = 28,7 Hz), 4,71-4,59 (3 H, m), 3,40 (3 H, s)

(2)

[Fórmula 206]



25 Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3R,4S)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

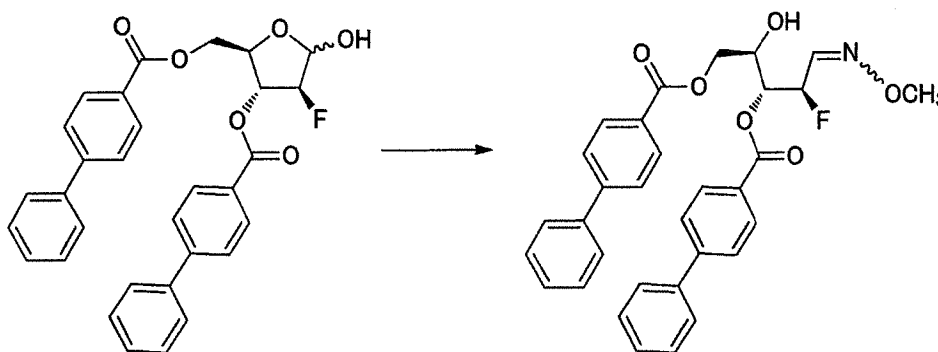
Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

30 8,06 (4 H, t, J = 8,6 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,77-7,72 (4 H, m), 7,52-7,45 (6 H, m), 7,07 (1 H, dd, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,54 (1 H, dd, J = 10,6, 4,3 Hz), 5,44 (1 H, dd, J = 23,4, 4,6 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 49,9 Hz), 4,68-4,58 (3 H, m)

(3)

35

[Fórmula 207]



5 Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de (2R,3R,4R)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

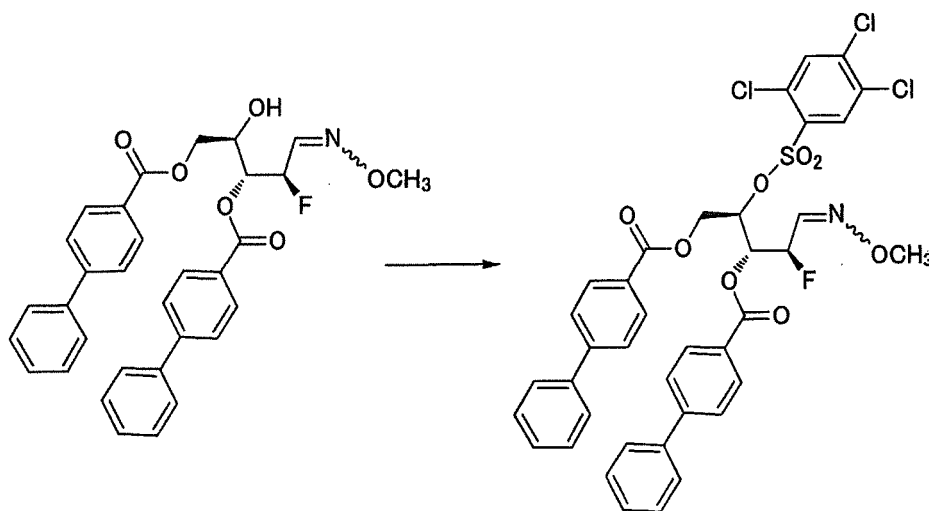
Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

8,09-7,98 (4 H, m), 7,88-7,68 (8 H, m), 7,50-7,44 (6 H, m), 7,12 (0,3 H, dd, $J = 10,6, 4,6$ Hz), 6,06 (1,7 H, ddd, $J = 32,5, 14,2, 5,6$ Hz), 5,54 (2 H, tt, $J = 39,1, 7,7$ Hz), 5,15 (0,3 H, d, $J = 48,9$ Hz), 4,69-4,57 (0,7 H, m), 4,41-4,26

10 (2 H, m), 3,88 (0,9 H, s), 3,75 (2,1 H, s)

(4)

[Fórmula 208]



15

Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de (2R,3R,4R)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorofenil)sulfonil)oxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

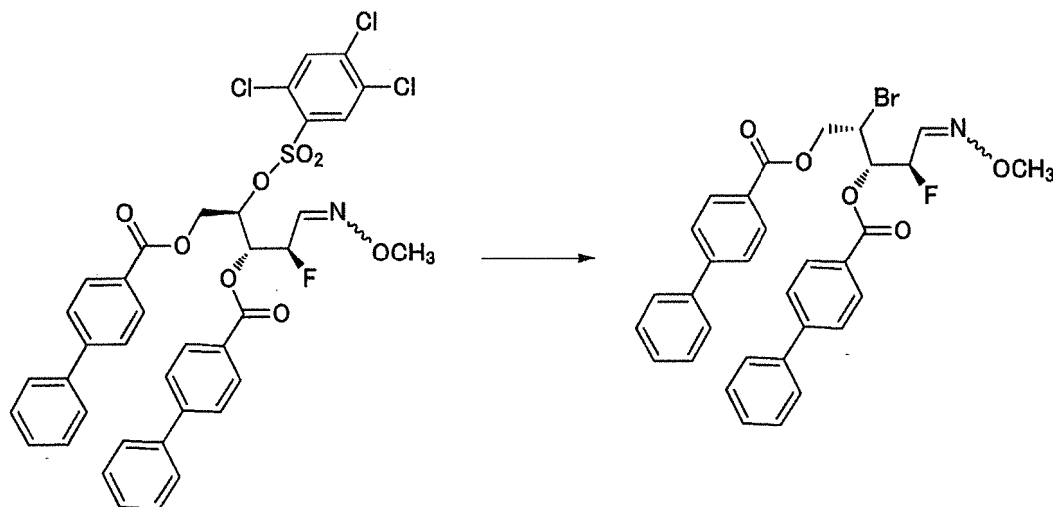
20 Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

8,14 (1 H, s), 8,05 (2 H, dd, $J = 19,7, 11,1$ Hz), 7,97 (1 H, s), 7,81 (8 H, m), 7,50 (8 H, m), 7,20 (0,5 H, dd, $J = 11,2, 4,6$ Hz), 6,09 (0,5 H, dc, $J = 48,2, 3,1$ Hz), 5,86 (1 H, dt, $J = 23,1, 3,8$ Hz), 5,68 (2 H, tt, $J = 29,9, 9,4$ Hz), 4,70 (2 H, dt, $J = 27,4, 9,7$ Hz), 3,79 (3 H, s)

(5)

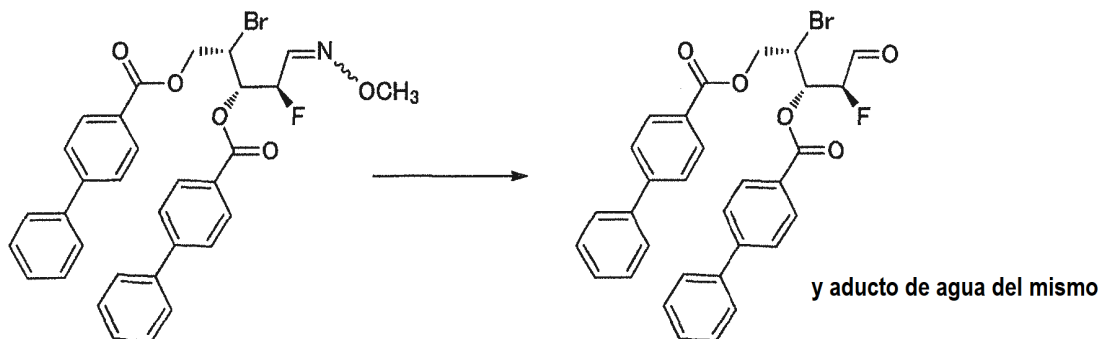
25

[Fórmula 209]



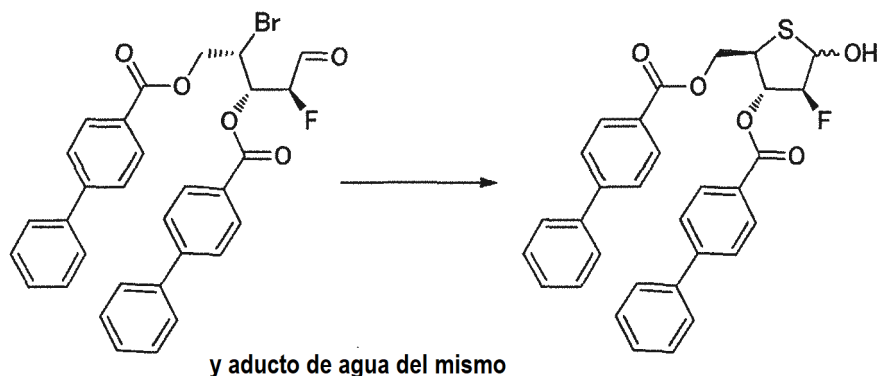
- 5 Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de (2S,3S,4R)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).
 Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
 8,10-8,01 (2 H, m), 7,95 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,88-7,83 (3 H, m), 7,80 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,68 (5 H, m), 7,47
 10 (6 H, m), 6,01-5,93 (1 H, m), 5,46 (1 H, dt, J = 47,4, 6,9 Hz), 5,05 (1 H, t, J = 45,2 Hz), 4,71 (3 H, ddd, J = 25,6,
 14,5, 7,8 Hz), 3,86 (3 H, s)
 (6)

[Fórmula 210]



- 15 Se obtuvo una mezcla de (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de (2S,3S,4S)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-2-bromo-4-fluoro-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (4).
 Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:
 9,69 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 8,06 (2 H, m), 8,00 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,86 (2 H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,77 (2 H, dd, J =
 20 8,4, 4,1 Hz), 7,70 (3 H, d, J = 12,6 Hz), 7,53-7,43 (7 H, m), 6,55 (1 H, dd, J = 20,1, 5,9 Hz), 6,06 (1 H, ddd, J =
 25 22,1, 5,0, 3,3 Hz), 5,82 (1 H, dc, J = 14,9, 4,0 Hz), 5,01-4,95 (1 H, m), 4,77-4,67 (1 H, m)
 (7)

[Fórmula 211]



5 Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3S,4S)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

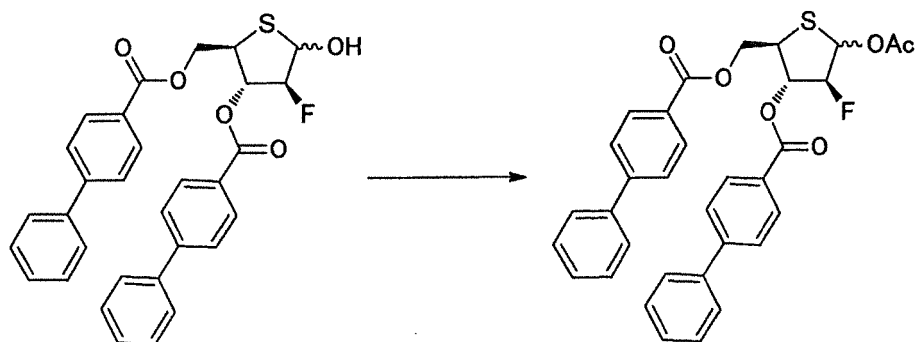
Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

8,04 (2 H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,87 (2 H, t, J = 8,4 Hz), 7,79 (2 H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 7,71-7,67 (2 H, m), 7,63-7,39 (10 H, m), 6,84 (1 H, dd, J = 6,1, 1,8 Hz), 6,09 (0,5 H, dt, J = 14,2, 5,9 Hz), 5,76 (0,5 H, dd, J = 14,5, 6,9 Hz), 5,66 (0,5 H, dt, J = 14,4, 5,4 Hz), 5,39-5,30 (1 H, m), 5,18 (0,5 H, dt, J = 17,2, 5,1 Hz), 4,48 (2 H, ddd, J = 29,3, 15,8, 9,3 Hz), 4,18 (0,5 H, dd, J = 12,9, 7,3 Hz), 3,83 (0,5 H, dd, J = 13,2, 7,3 Hz)

10 (8)

[Fórmula 212]

15



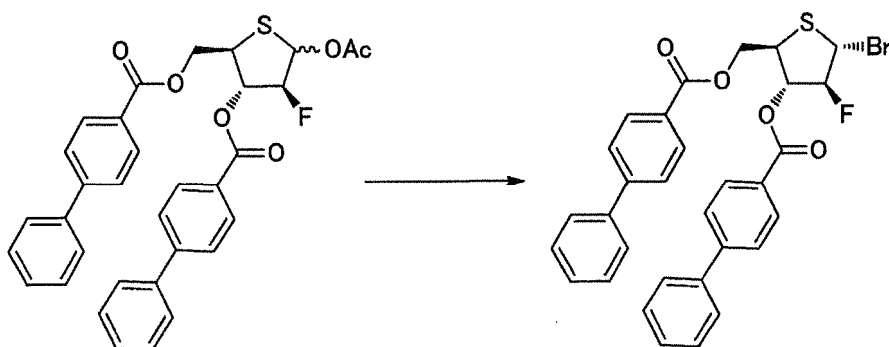
Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3S,4S)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-5-acetiloxi-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (8).

20 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,11 (0,5 H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,98 (1,5 H, d, J = 8,6 Hz), 7,67-7,38 (14 H, m), 6,25 (0,25 H, t, J = 6,9 Hz), 6,14 (1,5 H, tt, J = 10,7, 3,7 Hz), 5,89 (0,25 H, td, J = 8,5, 4,2 Hz), 5,42 (0,25 H, ddd, J = 48,0, 4,0, 2,6 Hz), 5,33 (0,75 H, ddd, J = 50,7, 9,1, 4,5 Hz), 4,69 (1 H, dd, J = 11,4, 6,8 Hz), 4,54 (1 H, dd, J = 10,9, 6,6 Hz), 4,15 (0,25 H, ddd, J = 13,2, 6,8, 2,1 Hz), 3,79 (0,75 H, c, J = 6,8 Hz), 2,17 (2,25 H, d, J = 2,3 Hz), 2,14 (0,75 H, s)

25 (9)

[Fórmula 213]



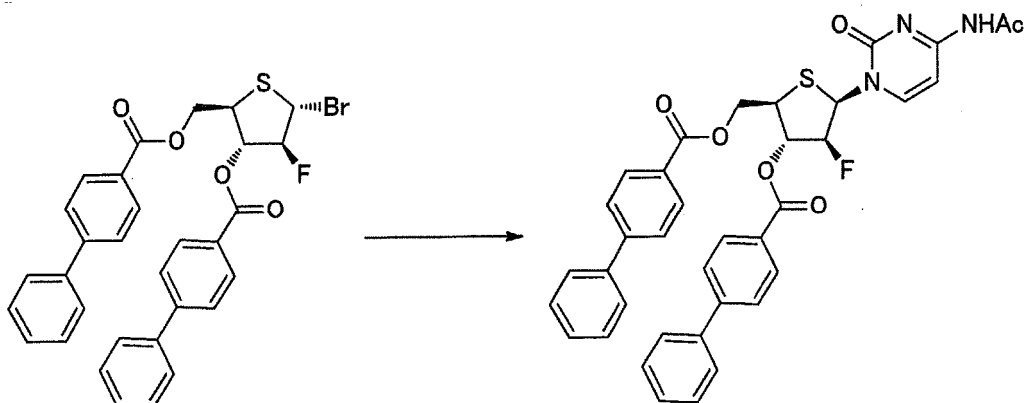
5 Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (7).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,14 (2 H, dd, $J = 21,0, 8,4$ Hz), 7,69-7,37 (16 H, m), 5,89-5,70 (0,5 H, m), 5,84-5,82 (0,5 H, m), 5,78-5,77 (0,5 H, m), 5,75 (0,5 H, s a), 5,71 (0,5 H, s a), 5,62-5,61 (0,5 H, m), 4,70-4,56 (2 H, m), 4,40-4,34 (1 H, m)

10 Valor de la RMN ^{19}F (282,37 MHz, CDCl_3) δ : -163,62 (1F, dd, $J = 48,9, 14,3$ Hz)
(10)

[Fórmula 214]

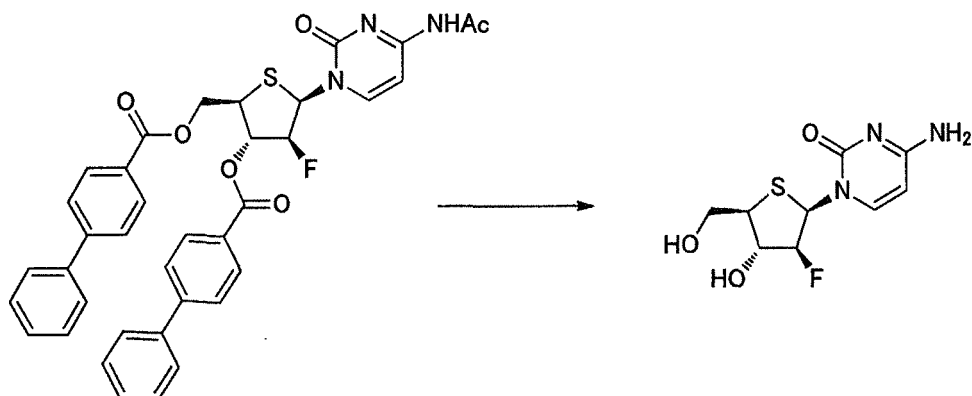


15

Usando una solución en cloruro de metileno de (1,1'-bifenil)-4-carboxilato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo, Se obtuvo (1,1'-bifenil)-4-carboxilato ((2R,3S,4S,5R)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-3-(((1,1'-bifenil)-4-carbonil)oxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 22 (2). m/z (ESI-positiva): 612,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -195,70 (1F, ddd, $J = 49,6, 22,7, 9,0$ Hz)
(11)

[Fórmula 215]

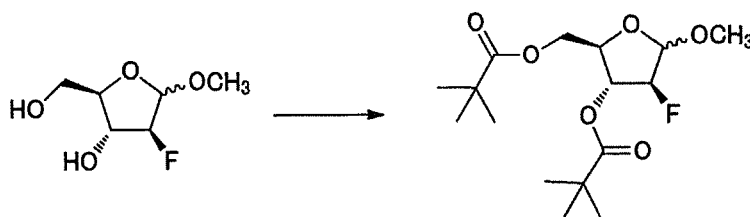


- 5 Se obtuvo (2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-2-hidroximetil-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolano de la misma manera que la del ejemplo 1 (8).

Ejemplo 19

- 10 (1)

[Fórmula 216]



- 15 Se obtuvo trimetilacetato de ((2R,3R,4S)-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1), con la excepción de que el tiempo de reacción se ajustó a 2 horas.

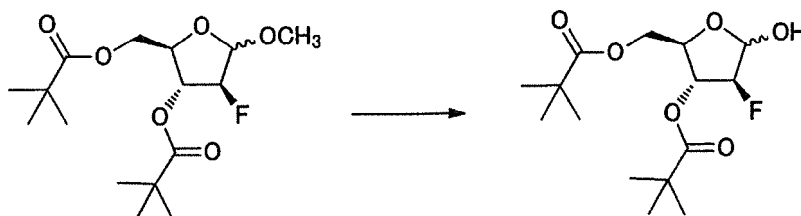
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

- 20 5,11-5,04 (2 H, m), 4,80 (1 H, d, $J = 47,6$ Hz), 4,42 (1 H, dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 4,27 (1 H, dd, $J = 12,0, 4,4$ Hz), 4,17 (1 H, m), 3,39 (3 H, s), 1,21 (18 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,55 (1F, ddd, $J = 49,5, 23,0, 10,5$ Hz)

(2)

- 25 [Fórmula 217]



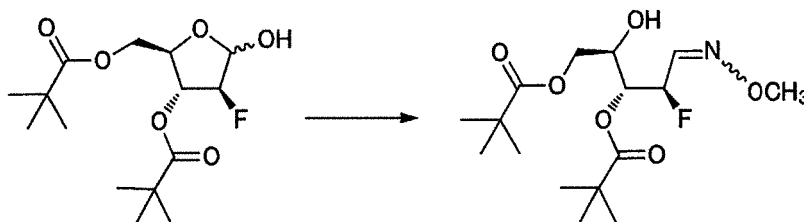
- 30 Se obtuvo trimetilacetato de ((2R,3R,4S)-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

35 5,57 (1 H, dd, $J = 10,4, 4,0$ Hz), 5,11 (1 H, dd, $J = 22,0, 3,6$ Hz), 4,92 (1 H, d, $J = 49,6$ Hz), 4,42-4,35 (2 H, m), 4,27-4,23 (1 H, m), 2,96 (1 H, dd, $J = 11,8, 3,2$ Hz), 1,21 (9 H, s), 1,20 (9 H, s) Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,09 (1F, ddd, $J=49,8, 22,6, 11,2$ Hz)

(3)

[Fórmula 218]



5 Se obtuvo trimetilacetato de (2R,3R,4R)-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,29 (0,73 H, dd, J = 8,1, 6,4 Hz), 6,75 (0,27 H, dd, J = 11,3, 4,6 Hz), 5,91 (0,27 H, ddd, J = 46,5, 4,6, 1,8 Hz),
 10 5,43 (0,73 H, ddd, J = 45,3, 6,4, 2,3 Hz), 5,38 (0,27 H, ddd, J = 28,6, 8,7, 1,8 Hz), 4,74 (0,73 H, ddd, J = 25,7, 8,8,
 2,4 Hz), 4,27-3,91 (3 H, m), 3,91 (0,80 H, s), 3,88 (2,20 H, s), 2,78 (0,73 H, d, J = 6,4 Hz), 2,73 (0,27 H, d, J =
 6,4 Hz), 1,23 (9 H, s), 1,22 (9 H, s)

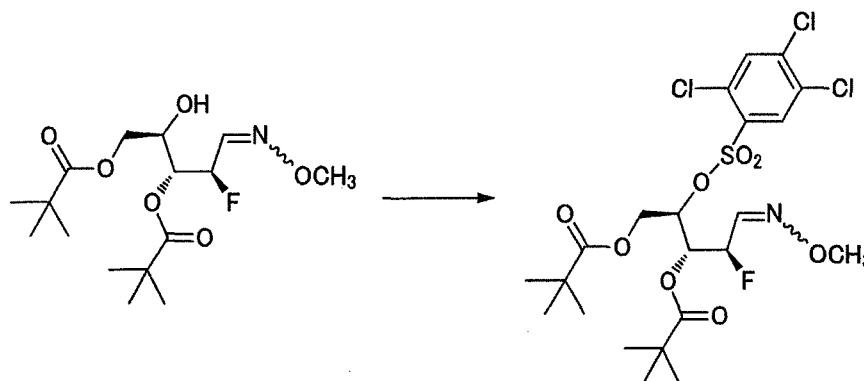
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-201,5 (0,7F, ddd, J = 43,5, 23,8, 6,2 Hz), -208,1 (0,3F, ddd, J = 46,5, 28,7, 11,6 Hz)

(4)

15

[Fórmula 219]



20 Se obtuvo trimetilacetato de (2R,3R,4R)-5-(2,2-dimetilpropioniloxi)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,16 (1 H, s), 7,69 (1 H, s), 7,22 (0,67 H, dd, J = 7,8, 6,4 Hz), 6,64 (0,33 H, dd, J = 11,3, 4,4 Hz), 5,73- 5,67
 25 (0,33 H, m), 5,63-5,60 (0,33 H, m), 5,36 (0,67 H, ddd, J = 51,9, 6,4, 3,6), 5,38-5,35 (0,34 H, m), 5,19-5,53 (1 H,
 m), 5,13-5,09 (0,33 H, m), 4,44-4,40 (1 H, m), 4,21-4,16 (1 H, m), 3,90 (2,01 H, s), 3,89 (0,99 H, s), 1,19 (9 H, s),
 1,17 (9 H, s)

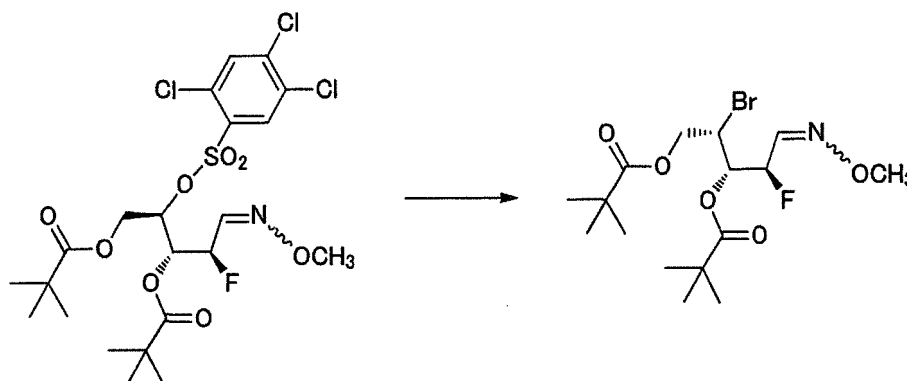
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-199,40 (0,71F, ddd, J = 48,0, 26,2, 8,0 Hz), -206,33 (0,29F, ddd, J = 49,9, 30,1, 12,4 Hz)

(5)

30

[Fórmula 220]



5 Se obtuvo trimetilacetato de (2S,3S,4R)-2-bromo-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

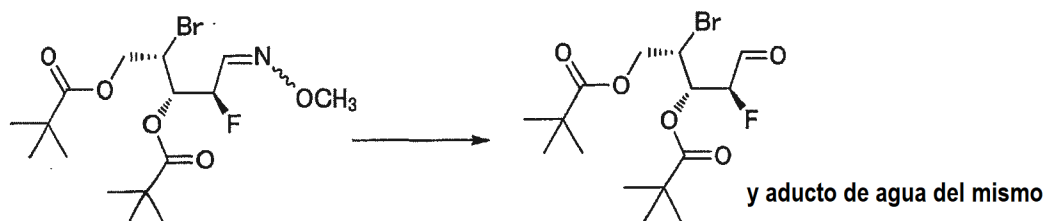
7,38 (0,83 H, dd, J = 6,5, 6,5 Hz), 6,75 (0,17 H, dd, J = 11,2, 4,7), 5,85 (0,17 H, ddd, J = 47,4, 4,7, 3,0), 5,64 (0,17 H, m), 5,37-5,47 (2,25 H, m), 5,23 (0,41 H, m), 4,57-4,18 (2 H, m), 3,91 (2,49 H, s), 3,89 (0,51 H, s), 1,27 (9 H, s), 1,23 (9 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-194,50 (0,84F, ddd, J = 46,6, 16,6, 6,6 Hz), -203,81 (0,16F, ddd, J = 47,3, 25,7, 11,2 Hz)

(6)

15 [Fórmula 221]



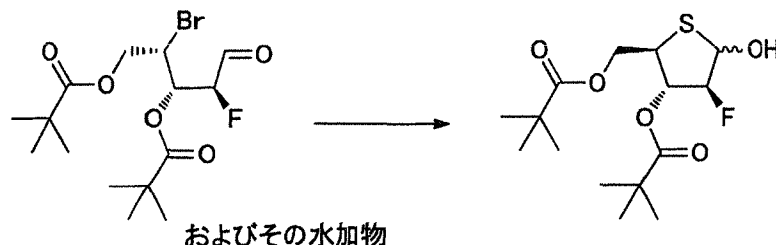
20 Se obtuvo una mezcla de trimetilacetato de (2S,3S,4S)-2-bromo-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-oxopentilo y un aducto de agua del mismo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 8 horas.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 9,72 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 5,58-4,56 (5 H, m), 1,27-1,23 (18 H, m) Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -210,77 (1F, ddd, J = 46,8, 20,9, 6,5 Hz)

(7)

25

[Fórmula 222]



30 Se obtuvo trimetilacetato de ((2R,3S,4S)-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5,62-5,44 (1,5 H, m), 5,41 (0,5 H, m), 5,16 (0,25 H, m), 5,06-5,03 (0,5 H, m), 4,94-4,90 (0,25 H, m), 4,38-4,28 (1 H, m), 4,16-4,10 (1 H, m), 3,85 (0,5 H, dd, J = 7,4, 7,4), 3,42 (0,5 H, dd, J = 13,1, 5,7), 2,97 (0,5 H, s a), 2,46 (0,5 H, s a), 1,23-1,21 (18 H, m)

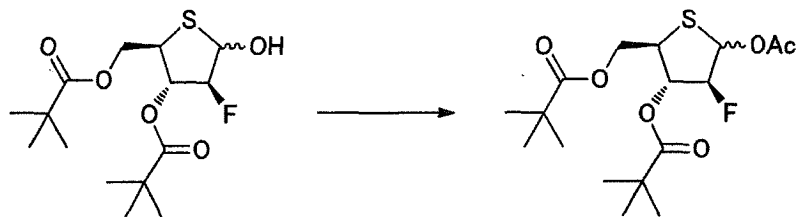
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-184,20 (0,54F, ddd, J = 47,1, 11,1, 11,1 Hz), -193,48 (0,46F, ddd, J = 51,8, 10,9, 5,4 Hz)

35

(8)

[Fórmula 223]



5

Se añadieron 14 mg de anhídrido acético a una solución de 40 mg de trimetilacetato de ((2R,3S,4S)-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo, 0,3 mg de dimetilaminopiridina y 19 mg de 2-picolina en 1,0 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de 10 °C o inferior y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de eso, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, para obtener de este modo 44 mg de trimetilacetato de ((2R,3S,4S)-5-acetiloxi-3-(2,2-dimetilpropioniloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 6,14 (0,41 H, dd, J = 13,8, 2,1 Hz), 6,10 (0,59 H, d, J = 4,5), 5,64 (0,59 H, ddd, J = 16,5, 9,0, 7,7), 5,43 (0,41 H, ddd, J = 12,2, 3,4, 3,4), 5,18 (0,41 H, ddd, J = 47,4, 3,4, 2,1), 5,10 (0,59 H, ddd, J = 50,8, 9,0, 4,5), 4,36 (0,59 H, dd, J = 11,5, 4,7), 4,23 (0,41 H, dd, J = 11,2, 7,4), 4,12-4,07 (1 H, m), 3,78 (0,4, 1 H, m), 3,42 (0,59 H, ddd, J = 7,7, 4,7, 4,7), 2,16 (1,77 H, s), 2,10 (1,23 H, s), 1,25 (5,31 H, s), 1,23 (3,69 H, s), 1,21 (5,3, 1 H, s), 1,20 (3,96 H, s)

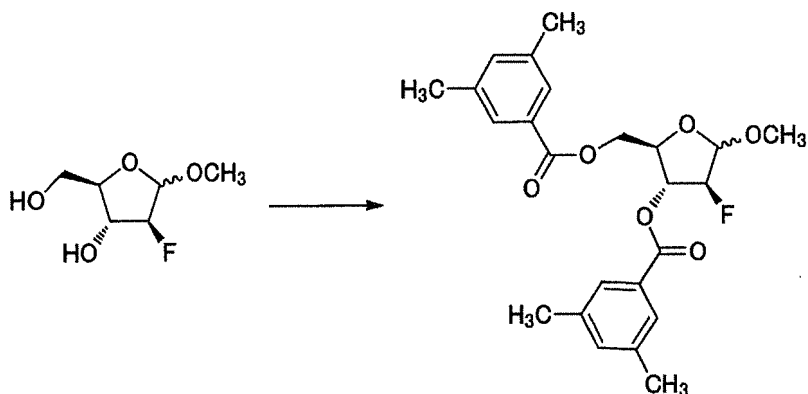
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:
 -187,09 (0,44F, ddd, J = 50,5, 13,9, 13,9 Hz), -192,57 (0,56F, dd, J = 50,9, 11,8 Hz)

25

Ejemplo 20

(1)

[Fórmula 224]



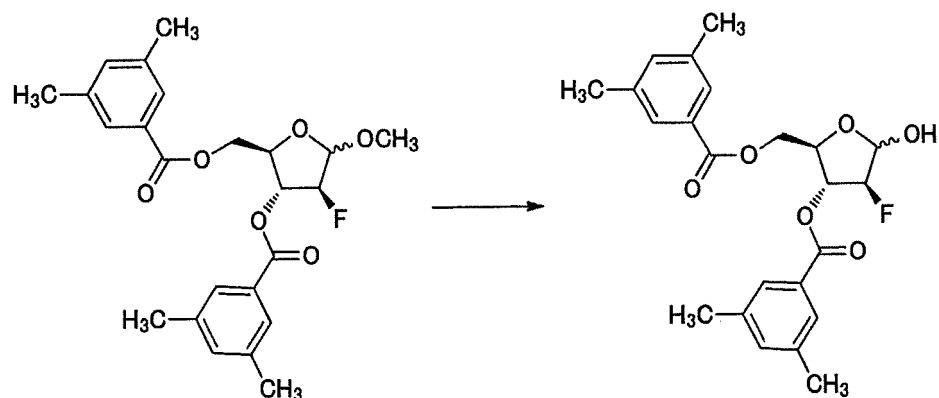
Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1), con la excepción de que el tiempo de reacción se ajustó a 1 hora.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 7,67-7,64 (4 H, m), 7,22-7,17 (2 H, m), 5,46 (1 H, dd, J = 23,8, 4,8 Hz), 5,22-5,03 (2 H, m), 4,70 (1 H, dd, J = 12,0, 4,0 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 12,0, 4,8 Hz), 4,52-4,49 (1 H, m), 3,46 (3 H, s), 2,36 (6 H, s), 2,32 (6 H, s)

Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -190,21 (1F, ddd, J = 49,1, 23,1, 10,7 Hz)

(2)

[Fórmula 225]



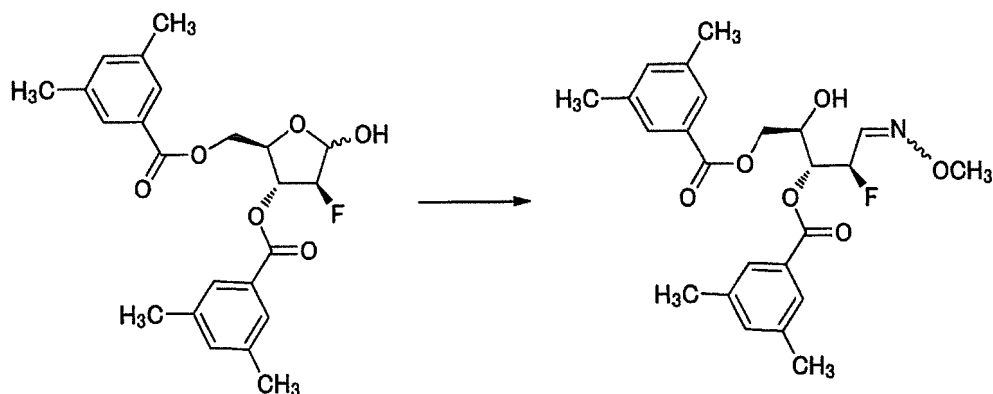
5 Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de ((2R,3R,4S)-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,68 (2 H, s), 7,65 (2 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,17 (1 H, s), 5,69 (1 H, dd, $J = 10,4, 3,8$ Hz), 5,46 (1 H, dd, $J = 21,8, 3,8$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 49,2$ Hz), 4,71-4,69 (3 H, m), 2,36 (6 H, s), 2,32 (6 H, s)

10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -190,45 (1 F, dddd, $J = 49,3, 22,3, 10,9, 2,4$ Hz)
(3)

[Fórmula 226]



15

Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de (2R,3R,4R)-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

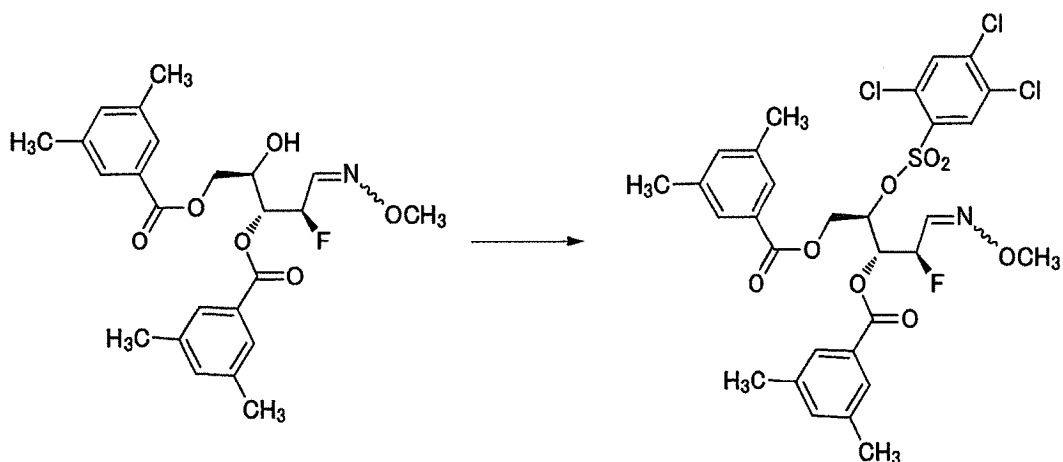
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

20 7,67 (2 H, s), 7,62 (2 H, s), 7,40 (0,80 H, dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz), 7,23 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 6,84 (0,20 H, dd, $J = 11,1, 4,6$ Hz), 6,06 (0,20 H, ddd, $J = 46,4, 4,6, 2,0$ Hz), 5,70 (0,20 H, ddd, $J = 28,5, 8,2, 1,9$ Hz), 5,57 (0,80 H, ddd, $J = 45,2, 6,8, 2,4$ Hz), 5,43 (0,80 H, ddd, $J = 26,0, 8,4, 2,4$ Hz), 4,60-4,51 (1 H, m), 4,48-4,34 (2 H, m), 3,92 (0,60 H, s), 3,84 (2,40 H, s), 3,03 (0,80 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,98 (0,20 H, d, $J = 13,7$ Hz), 2,36 (6 H, s), 2,35 (6 H, s)

25 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-200,07 (0,86F, ddd, $J = 45,3, 26,0, 7,0$ Hz), -207,47 (0,14F, ddd, $J = 46,3, 28,4, 4,6$ Hz)
(4)

[Fórmula 227]



5 Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de (2R,3R,4R)-1-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

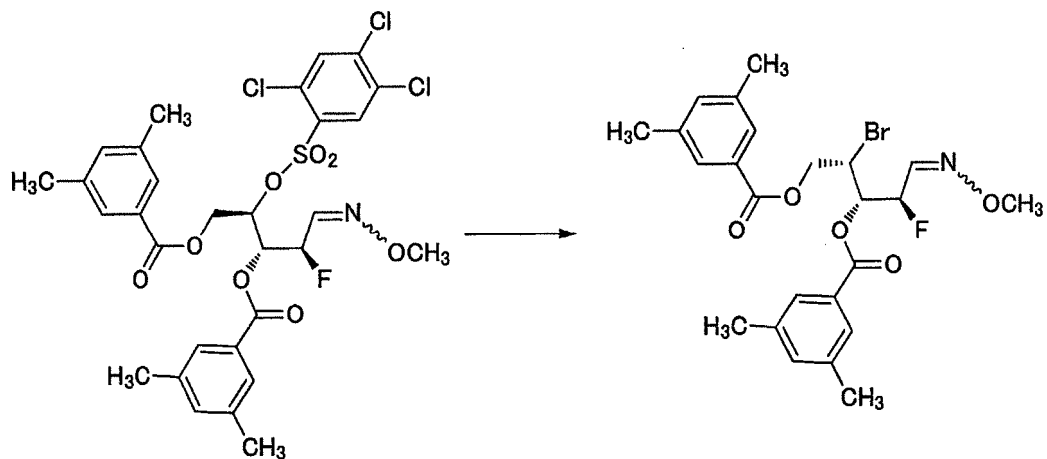
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

10 8,05 (1 H, s), 7,65 (2 H, s), 7,51 (2 H, s), 7,41 (1 H, dd, $J = 6,6, 6,6$ Hz), 7,37 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 5,78 (1 H, ddd, $J = 23,2, 6,1, 3,0$ Hz), 5,52-5,50 (0,50 H, m), 5,44-5,38 (1,50 H, m), 4,67 (1 H, dd, $J = 12,8, 2,9$ Hz), 4,53 (1 H, dd, $J = 12,9, 6,2$ Hz), 3,87 (3 H, s), 2,36 (12 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -196,79 (1F, ddd, $J = 45,7, 23,3, 6,7$ Hz)

(5)

15 [Fórmula 228]



20 Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

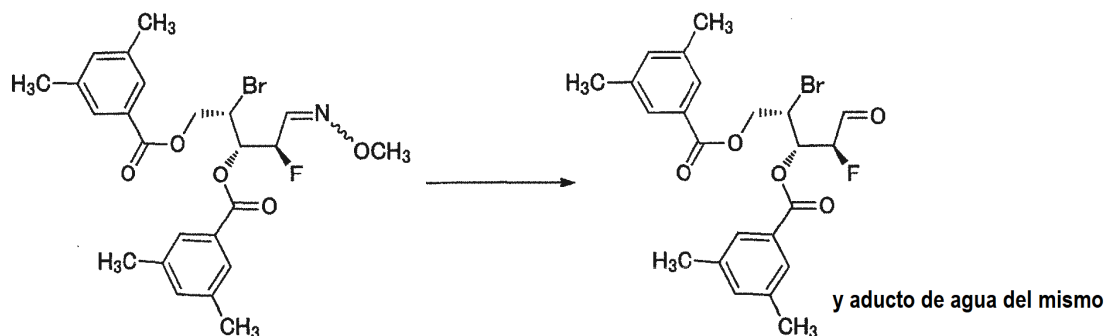
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,72 (2 H, s), 7,65 (2 H, s), 7,48 (1 H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 7,23 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 5,80-5,75 (1 H, m), 5,53 (1 H, ddd, $J = 46,8, 6,4, 6,2$ Hz), 4,76-4,69 (1 H, m), 4,63-4,56 (2 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,40 (6 H, s), 2,35 (6 H, s)

25 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -193,60 (1F, ddd, $J = 46,7, 17,3, 6,2$ Hz)

(6)

[Fórmula 229]



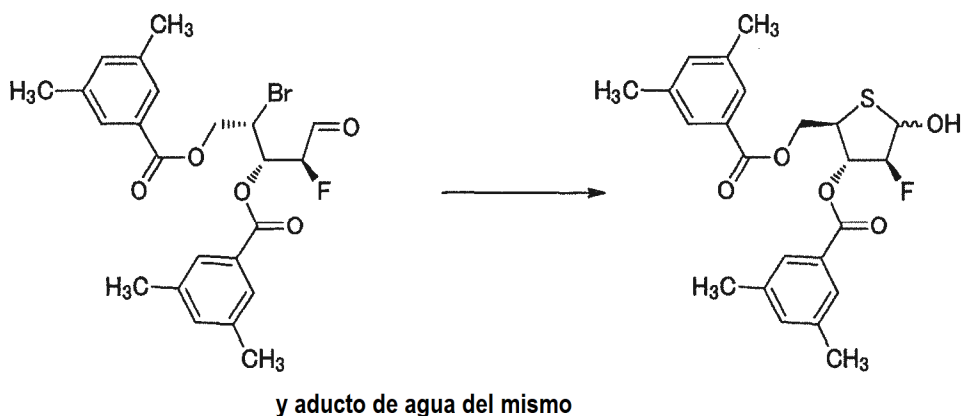
5 Se obtuvo una mezcla de 3,5-dimetilbenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-oxopentilo y un aducto de agua de la misma en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 11 horas.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

10 9,82 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 7,65 (2 H, s), 7,29 (2 H, s), 7,23 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 5,82 (1 H, ddd, J = 21,7, 3,5, 3,5 Hz), 5,41 (1 H, dd, J = 46,9, 3,5, Hz), 4,61-4,19 (3 H, m), 2,37-2,34 (12 H, m) Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ: -210,09 (1F, ddd, J = 46,8, 21,9, 6,7 Hz)

[Fórmula 230]

15



20 Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato ((2R,3S,4S)-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso de color amarillo de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

25 7,65 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,59 (1 H, s), 7,57 (1 H, s), 7,21 (0,50 H, s), 7,19 (0,50 H, s), 7,17 (0,50 H, s), 7,12 (0,50 H, s), 6,07-6,00 (0,50 H, m), 5,80 (0,50 H, ddd, J = 12,4, 2,5, 2,5 Hz), 5,61 (0,50 H, ddd, J = 9,3, 9,3, 6,1 Hz), 5,48-5,46 (0,50 H, m), 5,37-5,36 (0,25 H, m), 5,26-5,23 (0,50 H, m), 5,14-5,11 (0,25 H, m), 4,65-4,56 (1,25 H, m), 4,48-4,46 (0,75 H, m), 4,22-4,16 (0,50 H, m), 3,77-3,72 (0,50 H, m), 2,34-2,33 (6 H, m), 2,32 (3 H, s),

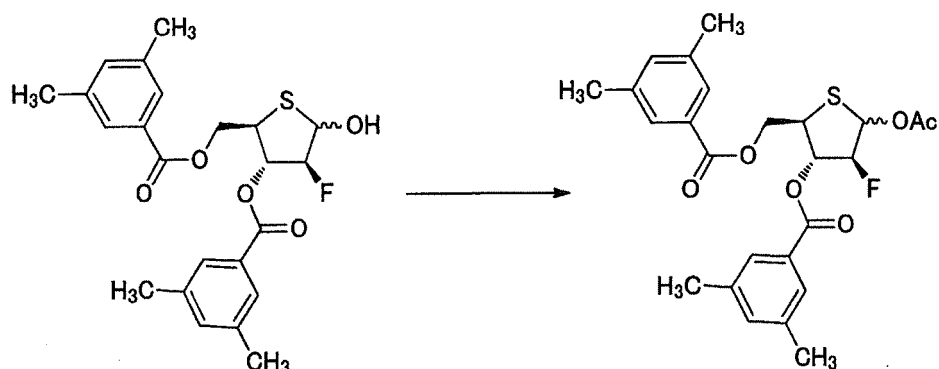
25 Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-183,72 (0,50F, ddd, J = 47,7, 12,0, 12,0 Hz), -192,40 (0,50F, ddd, J = 51,2, 11,3, 3,7 Hz)

(8)

30

[Fórmula 231]



5 Se obtuvo 3,5-dimetilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-acetiloxi-3-((3,5-dimetilfenil)carboniloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso de color amarillo de la misma manera que la del ejemplo 19 (8).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

10 7,64-7,61 (2,9 H, m), 7,53 (1,1 H, s), 7,45 (0,45 H, s), 7,19 (0,55 H, s), 7,16 (0,45 H, s), 7,08 (0,55 H, s), 6,23 (0,45 H, dd, $J = 13,8, 2,3$ Hz), 6,16 (0,55 H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,05 (0,55 H, ddd, $J = 16,2, 9,0, 7,3$ Hz), 5,82 (0,45 H, ddd, $J = 12,4, 4,0, 3,8$ Hz), 5,38 (0,45 H, ddd, $J = 47,7, 3,8, 2,3$ Hz), 5,29 (0,55 H, ddd, $J = 50,7, 9,0, 4,5$ Hz), 4,66-4,62 (1 H, m), 4,54-4,41 (1,55 H, m), 4,13-4,07 (0,45 H, m), 2,34-2,31 (9 H, m), 2,23 (3 H, m), 2,17-2,13 (3 H, m)

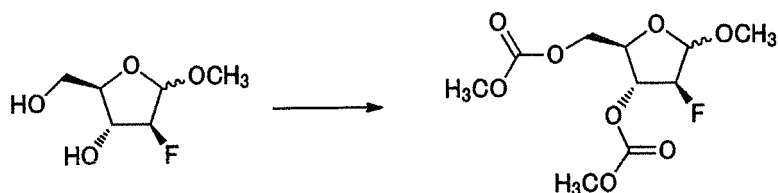
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

15 -187,11 (0,5F, ddd, $J = 48,1, 13,2, 13,2$ Hz), -191,86 (0,5F, dd, $J = 53,8, 12,3$ Hz)

Ejemplo 21

(1)

20 [Fórmula 232]



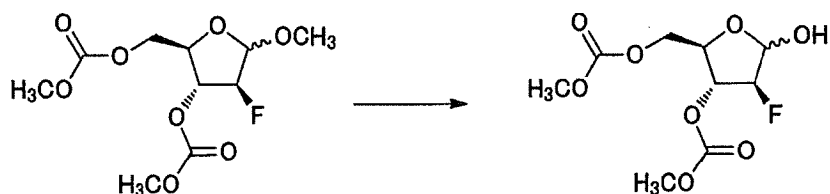
25 Se obtuvo metilformiato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-metoxi-3-(metoxicarboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del ejemplo 10 (1), con la excepción de que el tiempo de reacción se ajustó a 5 horas. Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5,11 (1 H, d, $J = 10,0$ Hz), 5,03-4,91 (2 H, m), 4,50 (1 H, dd, $J = 11,6, 7,2$ Hz), 4,33 (1 H, dd, $J = 11,6, 5,2$ Hz), 4,31-4,29 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,41 (3 H, s)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -191,20 (1F, ddd, $J = 49,1, 22,2, 10,5$ Hz)

30 (2)

[Fórmula 233]



35 Se obtuvo metilformiato de ((2R,3R,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-(metoxicarboniloxi)oxolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 10 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5,59 (0,84 H, dd, $J = 10,0, 3,6$ Hz), 5,47-5,42 (0,16 H, m), 5,20 (0,16 H, ddd, $J = 17,2, 4,0, 4,0$ Hz), 5,02 (0,84 H,

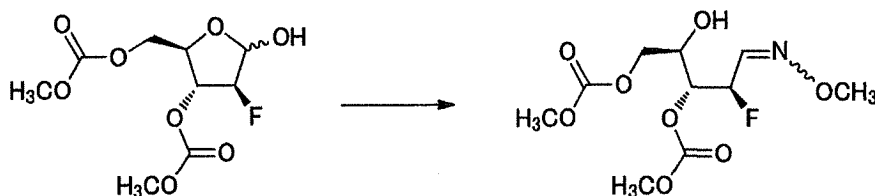
d, J = 48,8 Hz), 5,05-4,98 (16 H, m), 4,31-4,15 (2 H, m), 4,36-4,32 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,50 (1 H, s a)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-191,10 (0,88F, ddd, J = 48,9, 21,1, 10,2 Hz), -206,53 (0,12F, ddd, J = 51,2, 16,9, 6,0 Hz)

5 (3)

[Fórmula 234]



10

Se obtuvo metilformiato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)-3-(metoxicarboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,42 (0,78 H, dd, J = 6,8, 6,8 Hz), 6,85 (0,22 H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 5,91 (0,22 H, ddd, J = 46,4, 4,8, 2,0 Hz),

15 5,41 (0,78 H, ddd, J = 45,2, 6,8, 2,8 Hz), 5,25-5,15 (0,22 H, m), 5,00 (0,78 H, ddd, J = 24,2, 8,2, 2,8 Hz), 4,52-

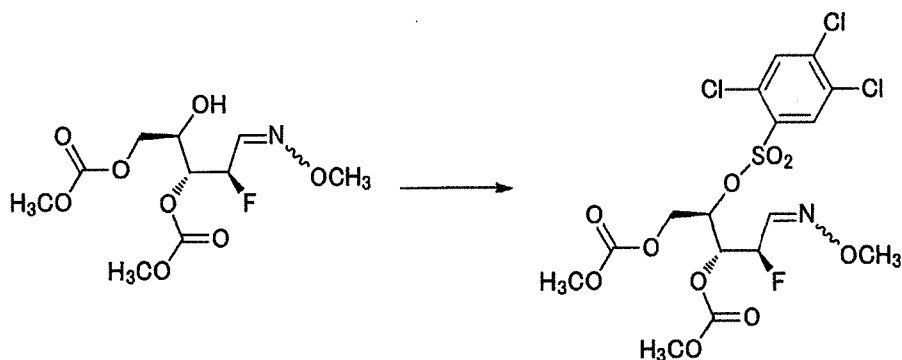
4,19 (3 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,08 (1 H, s a) Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-199,93 (0,75F, ddd, J = 45,2, 24,3, 4,9 Hz), -207,93 (0,25F, ddd, J = 46,3, 27,1, 10,5 Hz)

(4)

20

[Fórmula 235]



25

Se obtuvo metilformiato de (2R,3R,4R)-2-fluoro-1-(metoxiimino)-5-(metoxicarboniloxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (1).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,13-8,08 (1 H, m), 7,70-7,68 (1 H, m), 7,39-7,30 (0,87 H, m), 6,83-6,75 (0,13 H, m), 5,80-5,66 (0,24 H, m), 5,54-

30 5,45 (0,13 H, m), 5,36-5,27 (0,76 H, m), 5,19-5,15 (0,50 H, m), 5,12-5,01 (1,37 H, m), 4,54-4,42 (1,13 H, m), 4,34-

4,26 (0,87 H, m), 3,93-3,73 (9 H, m)

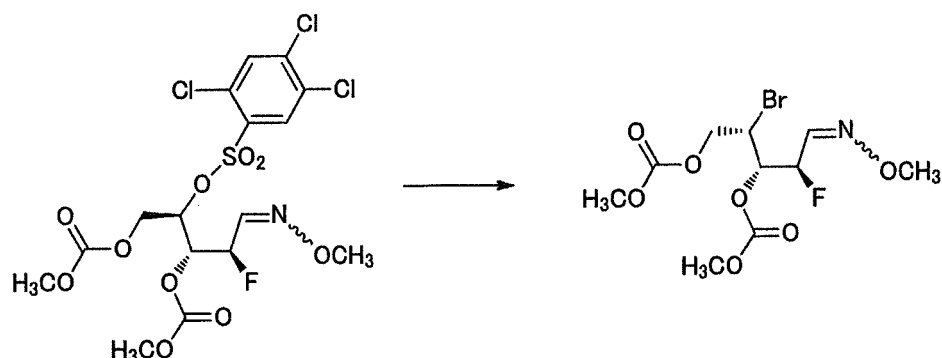
Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

-196,34 (0,74F, ddd, J = 45,3, 20,9, 6,4 Hz), -205,27 (0,26F, ddd, J = 46,7, 25,2, 11,1 Hz)

(5)

35

[Fórmula 236]



5 Se obtuvo metilformiato de (2S,3S,4R)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)-3-(metoxycarboniloxi)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 7 (2).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,48-7,41 (0,80 H, m), 6,96-6,83 (0,20 H, m), 5,95 (0,12 H, ddd, $J = 47,0, 4,8, 3,4$ Hz), 5,45-5,09 (1,88 H, m),

4,56-4,31 (3 H, m), 3,94-3,80 (9 H, m)

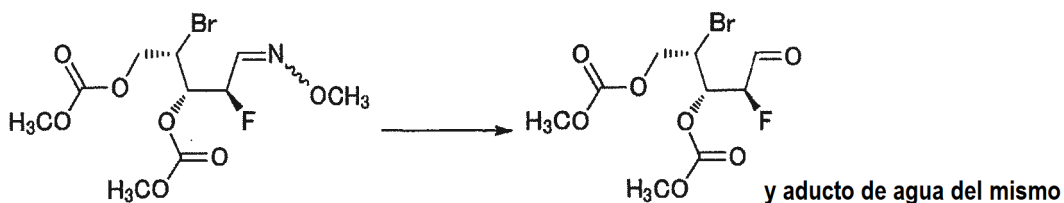
10 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ :

193,89 (0,71F, ddd, $J = 46,1, 16,6, 6,0$ Hz), 203,12 (0,29F, ddd, $J = 47,1, 24,5, 10,9$ Hz)

(6)

[Fórmula 237]

15



20 Se obtuvo una mezcla de metilformiato de (2S,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-3-(metoxycarboniloxi)-5-oxopentilo y un aducto de agua de la misma en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (4), con la excepción de que la reacción se realizó a 60 °C durante 9 horas.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

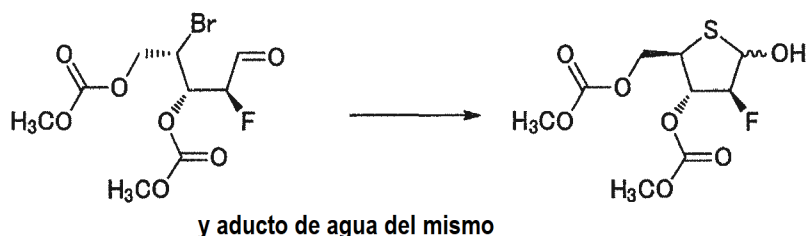
9,78 (1 H, m), 5,48-5,18 (2 H, m), 4,57-4,34 (3 H, m), 3,84-3,80 (6 H, m)

Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -210,73 (1F, ddd, $J = 47,3, 21,8, 6,2$ Hz)

(7)

25

[Fórmula 238]



30 Se obtuvo metilformiato de ((2R,3S,4S)-4-fluoro-5-hidroxi-3-(metoxycarboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 1 (5).

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

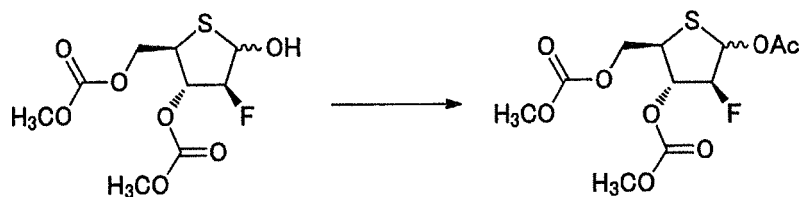
5,57-5,46 (1 H, m), 5,38-5,35 (0,80 H, m), 5,25-5,23 (0,20 H, m), 5,12-5,09 (0,70 H, m), 4,99-4,97 (0,30 H, m),

4,71-4,31 (1,30 H, m), 4,23-4,19 (0,70 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77-3,73 (1 H, m)

35 Valor de la RMN ^{19}F -(CDCl_3) δ : -185,10 (0,43F, d, $J = 46,7$ Hz), -192,12 (0,57F, dd, $J = 51,5, 12,0$ Hz)

(8)

[Fórmula 239]



5 Se obtuvo metilformiato de ((2R,3S,4S)-5-acetiloxy-4-fluoro-3-(metoxicarboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un producto oleoso incoloro de la misma manera que la del ejemplo 19 (8).

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

6,12-6,06 (1 H, m), 5,51 (0,60 H, ddd, J = 15,6, 8,8, 6,8 Hz), 5,38-5,31 (0,60 H, m), 5,23-5,19 (0,50 H, m), 5,10-5,07 (0,30 H, m), 4,45 (0,60 H, dd, J = 11,2, 5,6 Hz), 4,32-4,20 (1,40, m), 3,95-3,84 (3,40 H, m), 3,80-3,79 (3 H, m), 3,54-3,51 (0,60 H, m), 2,17 (1,80 H, s), 2,12 (1,20 H, s)

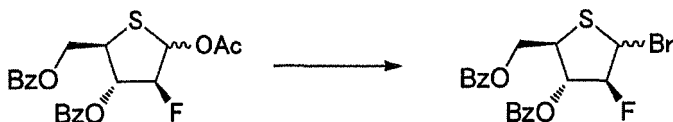
Valor de la RMN ¹⁹F-(CDCl₃) δ:

-187,31 (0,37F, ddd, J = 47,8, 14,1, 14,1 Hz), -191,72 (0,63F, dd, J = 50,5, 11,3 Hz)

Ejemplo 22

(1)

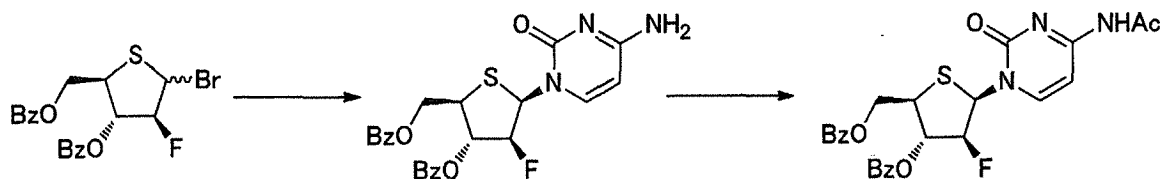
[Fórmula 240]



Se añadieron 94 ml de una solución de ácido bromhídrico al 30 %/ácido acético a una solución de 100 g de benzoato de ((2R,3S,4S)-5-acetiloxy-3-(benzoiloxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo en 600 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla obtenida durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de reacción y después se agitó la mezcla así obtenida durante 10 minutos. Posteriormente, la capa orgánica se fraccionó y después se lavó con 600 ml de una solución acuosa al 7 % de hidrogenocarbonato sódico, para obtener de este modo 620 ml de una solución de cloruro de metileno de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo = benzoato.

(2)

[Fórmula 241]



En una corriente de gas nitrógeno, se añadieron 193 g de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano a una suspensión de 66,4 g de citosina y 316 mg de sulfato de amonio en 200 ml de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó después con calentamiento por reflujo, hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución homogénea. Posteriormente, se añadieron gota a gota 620 ml de la solución de cloruro de metileno de benzoato de ((2R,3S,4S)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo obtenida en el (1) anterior a la mezcla de reacción a 70 °C, y la mezcla así obtenida se agitó después a 70 °C durante 12 horas, mientras el cloruro de metileno se eliminaba por destilación. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 146 mg de 4-dimetilaminopiridina a la mezcla. Posteriormente, se añadieron gota a gota 122 g de anhídrido acético a la mezcla de reacción a 60 °C y la mezcla así obtenida se agitó después a una temperatura de 60 °C o mayor durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma 2000 ml de cloruro de metileno y 600 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l. La capa orgánica se fraccionó y después el cloruro de metileno se eliminó por destilación en un baño externo a 45 °C. Después de esto, se añadieron 1500 ml de acetato de propilo al residuo obtenido y la mezcla obtenida se calentó después a 80 °C. Después de esto, la mezcla se agitó hasta que finalizó la destilación de los componentes del destilado. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y después se recogieron los sólidos mediante filtración, para obtener de este modo 78,0 g de benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-acetamido-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo.

(3)

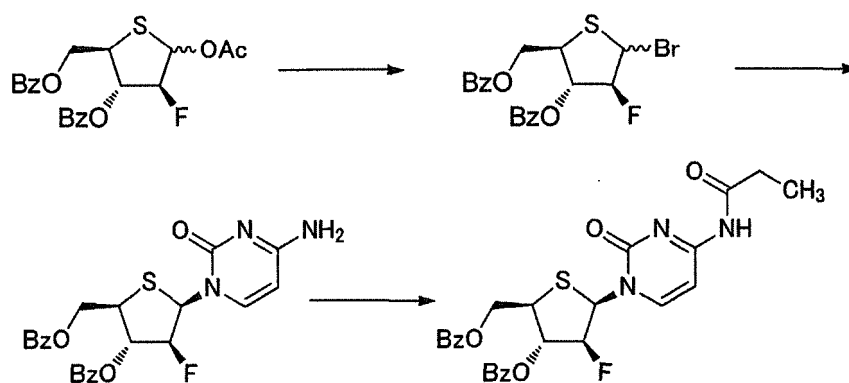
de reacción se enfrió a 5 °C y después se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo 5,7 g de benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-(2-metilpropanamido)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

1,07 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 6 H), 2,71(sept., J = 6,8 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 12,0, 7,0 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 9,9, 6,5 Hz, 1 H), 4,74 (dd, 11,3, 7,5 Hz, 1 H), 5,71 (ddd, J = 49,4, 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 5,99 (ddd, J = 11,1, 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,57 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 2 H), 8,45 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 10,98 (s a, 1 H)

Ejemplo 24

[Fórmula 245]



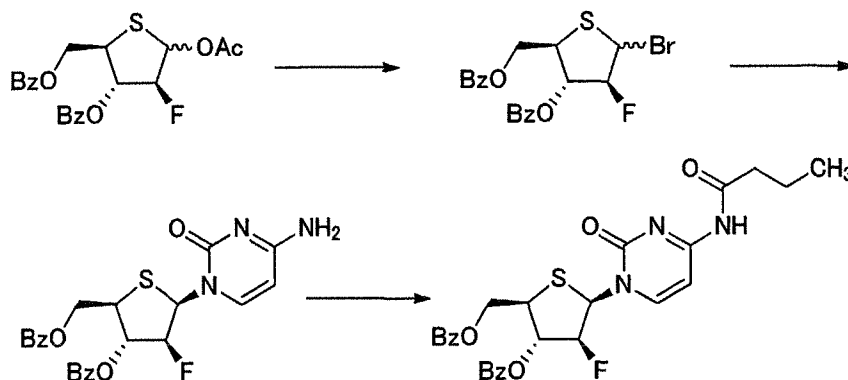
Se obtuvo benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-(propanamido)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo de la misma manera que la del ejemplo 23.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 2,43 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,07 (dd, J = 11,9, 6,7 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 10,5, 6,8 Hz, 1 H), 4,74 (dd, 11,3, 7,4 Hz, 1 H), 5,72 (ddd, J = 49,3, 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 5,99 (ddd, J = 11,1, 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 13,1, 5,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,57 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 8,48 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 10,96 (s a, 1 H)

Ejemplo 25

[Fórmula 246]



Se obtuvo benzoato de ((2R,3S,4S,5R)-3-(benzoiloxi)-5-(4-(butanamido)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluorotiolan-2-il)metilo de la misma manera que la del ejemplo 23.

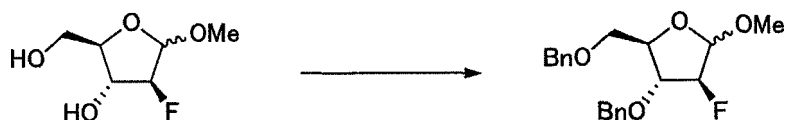
Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,58 (ct, J = 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 2,39 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,08 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 10,1, 6,7 Hz, 1 H), 4,74 (dd, 11,4, 7,4 Hz, 1 H), 5,72 (ddd, J = 49,3, 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 5,99 (ddd, J = 11,2, 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 13,2, 5,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,57 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 2 H), 8,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 10,97 (s a, 1 H)

Ejemplo 26

(1)

5 [Fórmula 247]



10 Se añadieron 438 mg de hidruro sódico al 60 % a una solución de 727 mg de 2-desoxi-2-fluoro-1-O-metil-D-arabinofuranósido en 15 ml de N,N-dimetilformamida con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 1,20 ml de bromuro de bencilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 5 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25), para obtener de este modo 1,35 g de 2-desoxi-2-fluoro-1-O-metil-3,5-bis-O-bencil-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

20 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 1:1.
TR (min): 1,80.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,38-7,25 (10 H, m), 5,11 (0,5 H, dd, $J = 6,3, 4,3$ Hz), 4,96-4,92 (1,5 H, m), 4,64 (2 H, ABc, $J = 21,9, 11,2$ Hz), 4,57 (2 H, s), 4,28-4,11 (2 H, m), 3,62-3,50 (2 H, m), 3,40 (3 H, s)

25 (2)

[Fórmula 248]



30 Se añadieron 1,26 ml de ácido trifluoroacético y 0,14 ml de agua a 1,35 g de 2-desoxi-2-fluoro-1-O-metil-3,5-bis-O-bencil-D-arabinofuranósido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a una temperatura de 55 °C a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó una vez con agua y después dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 65/35) para obtener de este modo 954 mg de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

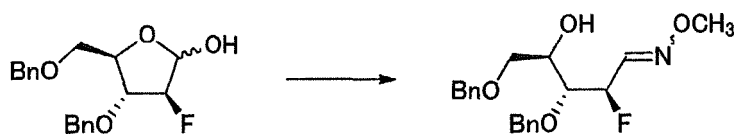
40 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 8/2.
TR (min): 1,54.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

45 7,40-7,25 (10 H, m), 5,48 (0,8 H, dd, $J = 9,9, 6,6$ Hz), 5,30 (0,2 H, dc, $J = 10,4, 2,1$ Hz), 4,96 (0,2 H, dt, $J = 52,8, 4,6$ Hz), 4,95 (0,8 H, dd, $J = 50,1, 1,3$ Hz), 4,69 (0,4 H, dd, $J = 11,2, 2,6$ Hz), 4,62 (1 H, d, 5,3 Hz), 4,60 (0,6 H, dd, $J = 3,3, 11,2$ Hz), 4,55 (2 H, s), 4,52-4,43 (1 H, m), 4,38-4,27 (0,2 H, m), 4,07-3,97 (0,8 H, m), 3,64-3,44 (2 H, m), 2,99 (1 H, m)

50 (3)

[Fórmula 249]



55 Se añadieron 325 mg de cloruro de O-metilhidroxilamonio y 0,415 ml de trietilamina a una solución de 954 mg de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-D-arabinofuranósido en 10 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por

destilación a presión reducida y después se añadió acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30), para obtener de este modo 1,09 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis(benciloxi)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 63:37.

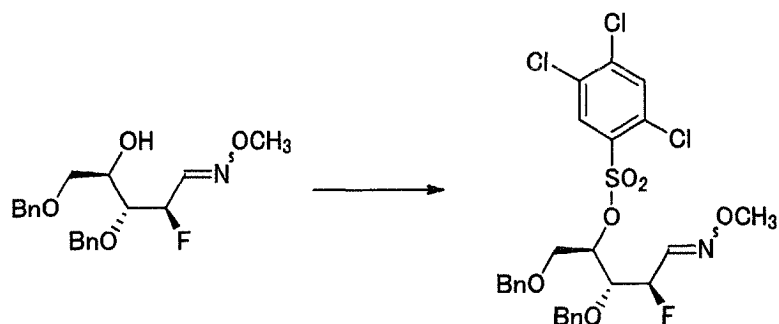
TR (min): 1,66.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,51 (0,63 H, t, J = 6,9 Hz), 7,40-7,20 (10 H, m), 7,01 (0,37 H, dd, J = 11,9, 4,6 Hz), 5,82 (0,37 H, ddd, J = 46,9, 4,6, 1,3 Hz), 5,31 (0,63 H, ddd, J = 46,1, 6,6, 3,3 Hz), 4,72-4,42 (4 H, m), 3,97 (1 H, s a), 3,91-3,56 (1 H, m), 3,90 (1,11 H, s.), 3,87 (1,89 H, s), 3,71-3,64 (2 H, m), 2,47 (1 H, s a)

(4)

[Fórmula 250]



Se añadieron 1,26 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo y 0,430 ml de 1-metilimidazol a una solución de 1,09 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis(benciloxi)pentanal O-metiloxima en 10,4 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. Se eliminó un sólido por filtración y después se fraccionó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para obtener de este modo 1,50 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)-4-(2,4,5-triclorofenoxi)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 68:32.

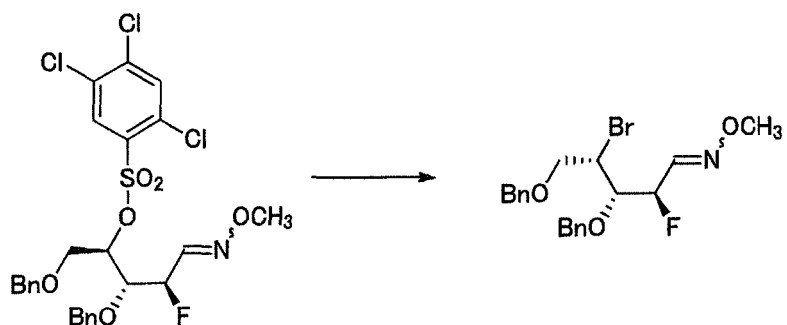
TR (min): 2,22.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,09 (0,32 H, s), 8,09 (0,68 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,40 (0,68 H, t, J = 7,7 Hz), 7,37-7,15 (10 H, m), 6,88 (0,32 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 5,61 (0,32 H, ddd, J = 47,6, 4,6, 2,4 Hz), 5,14 (0,68 H, ddd, J = 46,4, 6,6, 4,0 Hz), 4,88-4,75 (1 H, m), 4,72-4,54 (2 H, m), 4,45-4,25 (2,32 H, m), 4,20-4,07 (0,68 H, ddd, J = 22,5, 5,3, 4,0 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,86-3,75 (2 H, m)

(5)

[Fórmula 251]



Se añadieron 430 mg de bromuro de litio a una solución de 1,50 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)-4-(2,4,5-triclorofenoxi)pentanal O-metiloxima en 6 ml de tetrahidrofurano y 5,4 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 60 °C durante 6 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25), para obtener de este modo 662 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

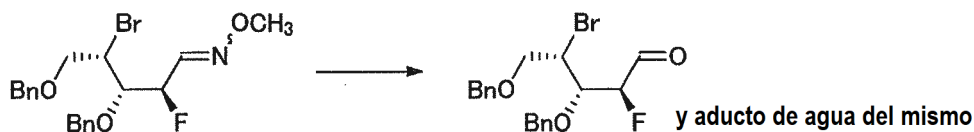
Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 86:14.

5 TR (min): 2,00.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,42 (0,86 H, t, J = 6,9 Hz), 7,33 (10 H, m), 6,90 (0,14 H, dd, J = 11,2, 5,3 Hz), 5,81 (0,14 H, dc, J = 47,6, 2,6 Hz),
 5,32 (0,86 H, dt, J = 46,9, 6,6 Hz), 4,75 (1,72 H, ABc, 40,3, 11,2 Hz), 4,68 (0,28 H, ABc, 19,8, 8,6 Hz), 4,55
 10 (0,28 H, ABc, 12,6, 10,6 Hz), 4,48 (1,72 H, s), 4,33-4,21 (0,14 H, m), 4,19-4,10 (1 H, m), 4,09-3,98 (0,86 H, m),
 3,91 (2,58 H, s), 3,90 (0,42 H, m), 3,93-3,83 (1 H, m), 3,83-3,76 (0,14 H, m), 3,71 (0,86 H, m)
 (6)

[Fórmula 252]



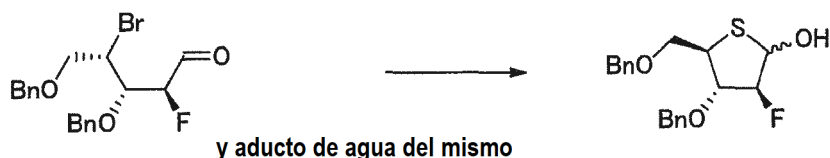
15

Se añadieron 3,3 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido glicólico a una solución de 662 mg de la (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)pentanal O-metiloxima en 6,6 ml de tetrahidrofurano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 4,83 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 655 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)pentanal oleoso incoloro y un aducto de agua del mismo. TR (min): 1,54

20 (7)

25

[Fórmula 253]



30

Se añadieron 289 mg de un monohidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 655 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)pentanal y un aducto de agua del mismo en 6 ml de 1-metilpirrolidona con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1,25 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo una solución en 1-metilpirrolidona de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

35

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 57/43.

TR (min): 1,66, 1,68.

40 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,39-7,21 (10 H, m), 6,14 (0,57 H, d, J = 5,9 Hz), 5,77 (0,43 H, d, J = 7,9 Hz), 5,51-5,40 (0,43 H, m), 5,29-5,23
 (0,57 H, m), 5,08 (0,43 H, ddd, J = 50,2, 4,6, 3,3 Hz), 4,96 (0,57 H, ddd, J = 52,2, 7,9, 4,0 Hz), 4,77-4,57 (2 H, m),
 4,54 (1,14 H, s), 4,50 (0,86, s), 4,42-4,31 (0,57 H, m), 4,17-1,06 (0,43 H, m), 3,88-3,51 (2 H, m), 3,19-3,15 (1 H,
 45 m), 3,08 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 2,99 (1 H, t, J = 6,6 Hz)
 (8)

[Fórmula 254]



50

Se añadieron 5,4 ml de tetrahidrofurano, 0,293 ml de anhídrido acético, 0,541 ml de trietilamina y una pieza de 4-

dimetilaminopiridina a la solución en 1-metilpirrolidona del 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis(benciloxi)-4-tio-D-arabinofuranósido obtenido en el ejemplo 26 (7) y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,25 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 60/40), para obtener de este modo 394 mg de 1-acetil-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 55/45.

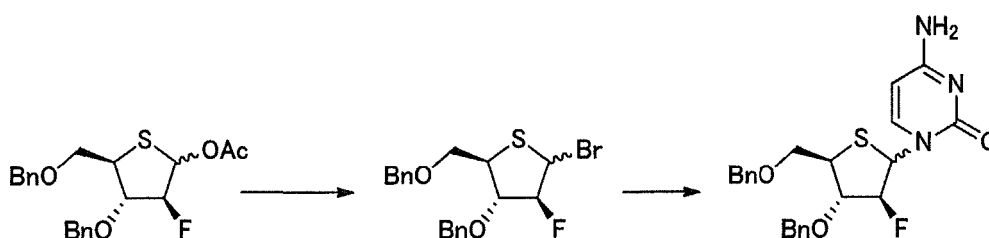
TR (min): 1,89.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,39-7,22 (10 H, m), 6,05 (0,55 H, t, $J = 4,5$ Hz), 6,02 (0,45 H, dd, $J = 10,6, 3,3$ Hz), 5,20 (0,45 H, ddd, $J = 50,1, 5,3, 3,3$ Hz), 5,14 (0,55 H, ddd, $J = 51,0, 8,6, 4,6$ Hz), 4,80-4,46 (4 H, m), 4,36-4,23 (0,55 H, m), 4,21-4,09 (0,45 H, m), 3,81-3,37 (3 H, m), 2,11 (1,65 H, s), 2,06 (1,35 H, s)

(9)

[Fórmula 255]



Se añadieron 0,119 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %-ácido acético a una solución de 116,2 mg de 1-acetil-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranósido en 2,3 ml de diclorometano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio, para obtener de este modo una solución en diclorometano de 1-bromo-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranósido.

Se añadieron 0,521 ml de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida a 83 mg de citosina a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió una solución en diclorometano de 1-bromo-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranósido a la mezcla de reacción y el disolvente se eliminó después por destilación. Después de eso, el residuo obtenido se agitó adicionalmente a 80 °C durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico a 2 mol/l a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol), para obtener de este modo 61,3 mg de 1-(3,5-bis-O-bencil-2-desoxi-2-fluoro-4-tio-D-arabinofuranosil)cytosina en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 31/69.

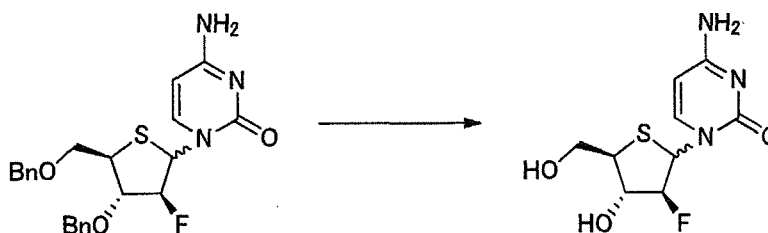
TR (min): 1,30.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,99 (0,69 H, dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz), 7,83 (0,31 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,40-7,24 (10 H, m), 7,21-7,16 (1 H, m), 6,68 (0,69 H, dd, $J = 18,5, 4,6$ Hz), 6,34 (0,31 H, dd, $J = 15,9, 2,0$ Hz), 6,20-5,80 (1 H, s a), 5,69 (0,31 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,60 (0,69 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,15 (0,31 H, dt, $J = 47,4, 2,5$ Hz), 5,11 (0,69 H, dt, $J = 51,0, 4,5$ Hz), 4,61 (1,38 H, ABc, $J = 12,6, 11,7$), 4,52 (1,24 H, s a), 4,48 (1,38 H, ABc, 12,9, 4,8 Hz), 4,26 (1 H, m), 3,93 (0,31 H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,70-3,55 (2,38 H, m), 3,53-3,47 (0,31 H, m)

(10)

[Fórmula 256]



Se añadieron 0,065 ml de una solución de tribromuro de boro-diclorometano a 1 mol/l a una solución de 9,6 mg de 1-(3,5-bis-O-bencil-2-desoxi-2-fluoro-4-tio-D-arabinofuranosil)citosina en 1 ml de diclorometano con enfriamiento en hielo. Mientras la temperatura se aumentaba de forma gradual hasta temperatura ambiente, la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Posteriormente, se añadió hexano a la mezcla de reacción y el sólido se recogió después por filtración. El sólido obtenido se lavó con tolueno y acetato de etilo, para obtener de este modo 5,3 mg de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-D-arabinofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 36/64.

TR (min): 0,22, 0,27.

Valor de la RMN ^1H (DMSO- d_6) δ :

8,02-7,93 (1 H, m), 7,40-7,15 (2 H, m), 6,46 (0,64 H, dd, $J = 14,5, 5,3$ Hz), 6,15 (0,36 H, dd, $J = 17,2, 5,9$ Hz), 5,93 (0,36 H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,84 (0,64 H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,82-5,71 (1 H, m), 5,26 (0,64 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,06 (0,36 H, dt, $J = 52,2, 5,9$ Hz), 5,03 (1 H, dd, $J = 11,2, 4,6$ Hz), 4,91 (0,64 H, dt, $J = 46,2, 5,3$ Hz), 4,29-4,18 (0,64 H, m), 4,15-4,02 (0,36 H, m), 3,82-3,67 (0,36 H, m), 3,65-3,54 (1 H, m), 3,51-3,28 (1 H, m), 3,26-3,15 (0,64 H, m)

Ejemplo 27

(1)

[Fórmula 257]



Se añadieron 0,941 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano a una solución de 1,87 g de 3,5-bis-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-D-arabinofuranósido en 37,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente y, posteriormente, se añadieron 49 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato a la mezcla obtenida con enfriamiento en hielo. La mezcla así obtenida se agitó a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 2,33 g de 3,5-bis-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-D-arabinofurano secundario en forma de un producto oleoso incoloro.

TR (min): 1,96.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,06 (4 H, m), 7,51 (6 H, m), 5,68 (1 H, d, $J = 10,6$ Hz), 5,59-5,48 (1 H, dd, 21,9, 4,5 Hz), 5,20 (1 H, d, $J = 49,5$ Hz), 5,06-5,02 (1 H, m), 4,77-4,59 (2 H, m), 4,53 (1 H, c, 4,2 Hz), 3,94-3,84 (1 H, m), 3,64-3,53 (1 H, m), 1,90-1,40 (6 H, m)

(2)

[Fórmula 258]



Se añadió una solución de metóxido sódico al 28 %/metanol a una solución en metanol de 2,33 g del 3,5-bis-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-D-arabinofuranósido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100), para obtener de este modo 1,08 g de 2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

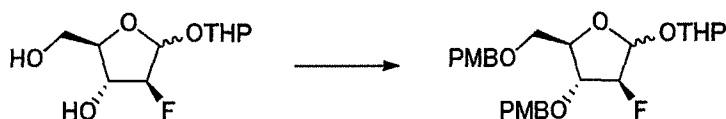
TR (min): 0,69.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5,58-5,50 (1 H, m), 5,03 (1 H, s a), 4,94 (1 H, dd, 44,7, 2,7 Hz), 4,30-4,07 (3 H, m), 3,92-3,52 (3 H, m), 2,33 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 2,14-2,08 (1 H, m), 1,84-1,54 (7 H, m)

(3)

[Fórmula 259]



5 se añadieron 456 mg de hidruro sódico al 60 % a una solución de 1,08 g del 2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-D-arabinofuranósido en 20 ml de N,N-dimetilformamida con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 25 minutos. Posteriormente, se añadieron 1,43 ml de cloruro de 4-metoxibencilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y después de dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 1,42 g de 2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 8:2.

TR (min): 1,92.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

20 7,25-7,20 (4 H, m), 6,90-6,83 (4 H, m), 5,49 (0,8 H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,40-5,34 (0,2 H, m), 5,12 (0,4 H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,99-4,89 (1,6 H, m), 4,64-4,62 (4 H, m), 4,22-4,15 (1 H, m), 4,12-3,84 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,75-3,63 (3 H, m), 1,89-1,43 (6 H, m)

(4)

25 [Fórmula 260]



30 Se añadieron 1,42 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una solución de 1,42 g del 2-desoxi-2-fluoro-1-O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-D-arabinofuranósido en 14,2 ml de acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 1,25 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 50/50), para obtener de este modo 1,14 g de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 8:2.

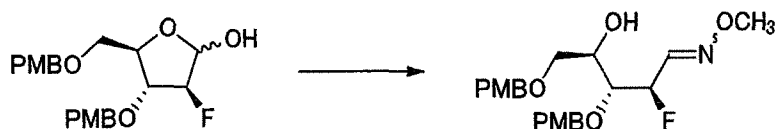
TR (min): 1,50.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

40 7,29-7,17 (4 H, m), 6,92-6,83 (4 H, m), 5,46 (0,8 H, dd, $J = 10,2, 7,6$ Hz), 5,28 (0,2 H, ddd, $J = 11,4, 3,9, 1,2$ Hz), 4,94 (0,2 H, dt, $J = 52,8, 4,8$ Hz), 4,91 (0,8 H, dd, $J = 50,4, 1,3$ Hz), 4,93-4,87 (0,2 H, d, $J = 1,3$ Hz), 4,62-4,39 (4,8 H, m), 4,10-3,91 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77-3,67 (0,8 H, m), 3,58-3,43 (2,2 H, m)

(5)

45 [Fórmula 261]



50 Se añadieron 315 mg de cloruro de O-metilhidroxilamonio y 0,403 ml de trietilamina a una solución de 1,14 g de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-D-arabinofuranósido en 11 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se eliminó por

destilación a presión reducida y después se añadió acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 50/50), para obtener de este modo 1,02 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 69:31.

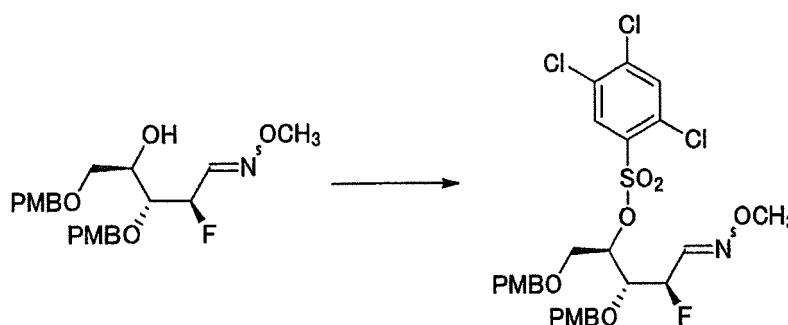
TR (min): 1,58.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,47 (0,69 H, t, J = 6,9 Hz), 7,29-7,21 (2 H, m), 7,18-7,10 (2 H, m), 7,00 (0,31 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 6,87 (4 H, m), 5,80 (0,31 H, ddd, J = 47,1, 4,6, 2,0 Hz), 5,35 (0,69 H, ddd, J = 46,2, 6,9, 3,0 Hz), 4,56-4,34 (4 H, m), 3,95-3,90 (1 H, m), 3,90 (0,93 H, m), 3,86 (2,07 H, s), 3,82-3,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,71 (0,31 H, dd, J = 7,8, 3,3 Hz), 3,64-3,56 (1,69 H, m)

(6)

[Fórmula 262]



Se añadieron 2,03 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo y 0,772 ml de 1-metilimidazol a una solución de 1,02 g de la (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal O-metiloxima en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas y después a 40 °C durante 1,25 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se eliminó un sólido por filtración. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25), para obtener de este modo 1,15 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-(2,4,5-triclorofenoxy)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 65:35.

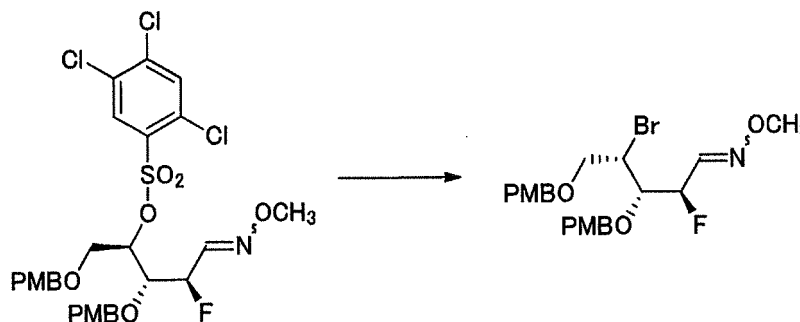
TR (min): 2,15.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,08 (0,35 H, s), 8,08 (0,65 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,36 (0,65 H, t, J = 6,9 Hz), 7,18-7,10 (4 H, m), 6,92- 6,80 (4,35 H, m), 5,58 (0,35 H, dc, J = 47,6, 2,4 Hz), 5,10 (0,65 H, dc, J = 46,6, 3,5 Hz), 4,85-4,72 (1 H, m), 4,62-4,46 (2 H, m), 4,40-4,21 (2,35 H, m), 4,08 (0,65 H, dc, J = 23,8, 2,9 Hz), 3,87 (1,95 H, s), 3,87 (1,05 H, s), 3,81 (3,90 H, s), 3,80 (2,10 H, s), 3,81-3,72 (2 H, m)

(7)

[Fórmula 263]



Se añadieron 451 mg de bromuro de litio a una solución de 1,15 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-(2,4,5-triclorofenoxy)pentanal O-metiloxima en 6 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de 1,3-dimetil-2-

imidazolidinona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 65 °C durante 7 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 25 % de bromuro de litio a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa al 12 % de bromuro de litio y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 857 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 82:18.

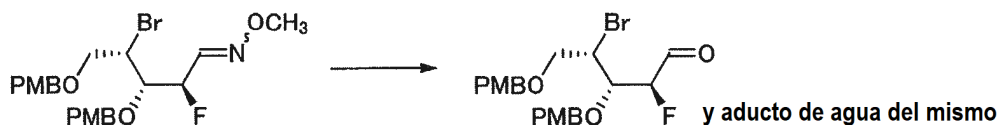
TR (min): 1,92.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,40 (0,82 H, t, J = 6,9 Hz), 7,24 (4 H, m), 6,92-6,83 (4,18 H, m), 5,79 (0,18 H, ddd, J = 50,9, 6,0, 2,4 Hz), 5,29 (0,82 H, dt, J = 46,9, 6,6 Hz), 4,66 (1,64 H, ABc, J = 10,5, 24,3 Hz), 4,58 (0,36 H, ABc, J = 18,0, 10,5 Hz), 4,48 (0,36 H, s), 4,42 (1,64 H, ABc, J = 12,0, 1,3 Hz), 4,29-4,06 (1 H, m), 3,98 (0,8 2 H, dc, J = 17,3, 3,3 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,88-3,70 (0,18 H, m), 3,81 (1 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,71-3,63 (1 H, m)

(8)

[Fórmula 264]

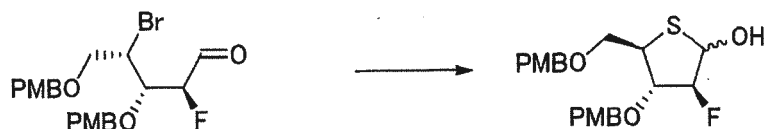


Se añadieron 4,2 ml de una solución al 35 % de formaldehído y 4,2 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una solución de 857 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal O-metiloxima en 17 ml de acetona a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,75 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 598 mg del aceite incoloro (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal y un aducto de agua del mismo.

TR (min): 1,66.

(9)

[Fórmula 265]



y aducto de agua del mismo

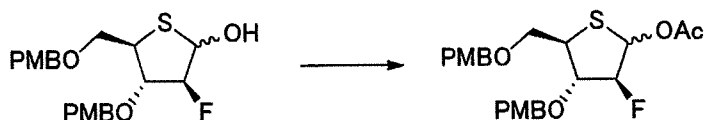
Se añadieron 210 mg de un monohidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 598 mg de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)pentanal en 6 ml de 1-metilpirrolidona y el aducto de agua del mismo con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se agitó después a la misma temperatura como se ha descrito anteriormente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución salina saturada a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 30/70), para obtener de este modo 453 mg de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-4-tio-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

TR (min): 1,58, 1,61.

m/z (ESI-positiva): 409,3 [M+H]⁺

(10)

[Fórmula 266]



5 Se añadieron 0,210 ml de anhídrido acético, 0,462 ml de trietilamina y 5 mg de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 453 mg de 2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-tio-D-arabinofuranósido en 9 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener de este modo 447 mg de 1-acetil-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-4-tio-D-arabinofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

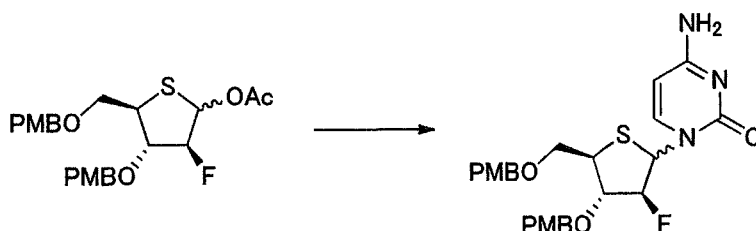
10 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 1/1.

15 TR (min): 1,79, 1,81.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

20 7,25-7,18 (4 H, m), 6,90-6,83 (4 H, m), 6,03 (0,5 H, t, J = 3,3 Hz), 6,01 (0,5 H, J = 13,8, 3,3 Hz), 5,25 (0,5 H, ddd, J = 50,1, 5,1, 3,3 Hz), 5,09 (0,5 H, ddd, J = 51,0, 8,4, 4,8 Hz), 4,73-4,46 (2 H, m), 4,46 (1 H, s), 4,42 (1 H, ABc, J = 12,0, 3,3 Hz), 4,30-4,07 (1 H, m), 3,80 (6 H, s), 3,79-3,55 (1,5 H, m), 3,50-3,31 (1,5 H, m), 2,10 (1,5 H, s), 2,07 (1,5 H, s)

[Fórmula 267]



25

30 Se añadieron 0,277 ml de acetamida de N,O-bis(trimetil)sililo a una solución de 47,2 mg de citosina y 95,7 mg de 1-acetil-2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-4-tio-D-arabinofuranósido en 1 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación en atmósfera de nitrógeno a 75 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 0,154 ml de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH, cloroformo/metanol = 100/0 a 50/50) y después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH, cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), para obtener de este modo 8,8 mg de 1-(2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-4-tio-D-arabinofuranosil)cytosina en forma de un producto oleoso incoloro.

35 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 53/47.

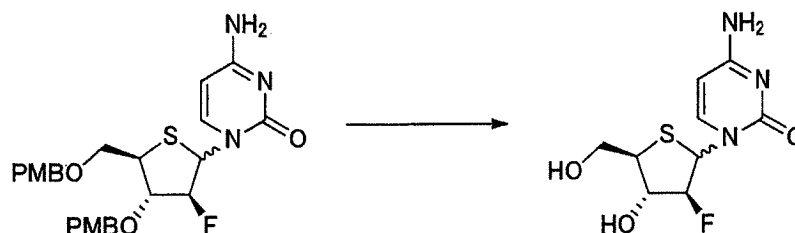
40 TR (min): 1,30.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

45 8,04 (0,47 H, dd, J = 7,3, 1,3 Hz), 7,90 (0,53 H, d, J = 7,3 Hz), 7,25-7,19 (3 H, m), 7,13-7,07 (1 H, m), 6,92-6,79 (4 H, m), 6,68 (0,47 H, dd, J = 17,8, 4,6 Hz), 6,36 (0,53 H, dd, J = 15,5, 2,3 Hz), 5,58 (0,53 H, d, J = 7,9 Hz), 5,52 (0,47 H, d, J = 7,3 Hz), 5,13 (0,53 H, dt, J = 46,9, 2,6 Hz), 5,09 (0,47 H, dt, J = 50,2, 4,6 Hz), 4,47-4,36 (3 H, m), 4,28-4,19 (1 H, m), 3,89 (1 H, c, J = 6,8 Hz), 3,83-3,75 (1 H, m), 3,82 (1,41 H, s), 3,81 (1,59 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,64-3,42 (2 H, m)

(12)

[Fórmula 268]



5 Se añadieron 0,2 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 8,8 mg de 1-(2-desoxi-2-fluoro-3,5-bis-O-(4-metoxibencil)-4-tio-D-arabinofuranosil)citosina en 2 ml de diclorometano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna NH, cloroformo/metanol = 90/10 a 60/40), para obtener de este modo 3,1 mg de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-D-arabinofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco.

10 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación α/β era 56/44.

TR (min): 0,22.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ :

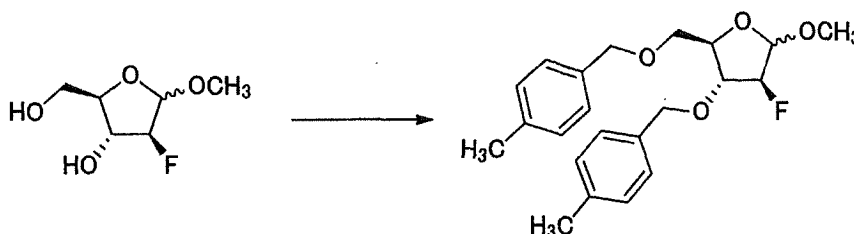
15 8,02-7,94 (1 H, m), 7,34-7,15 (2 H, m), 6,46 (0,44 H, dd, J = 14,5, 5,3 Hz), 6,15 (0,56 H, dd, J = 17,8, 5,9 Hz), 5,92 (0,56 H, d, J = 5,3 Hz), 5,87 (0,44 H, d, J = 4,6 Hz), 5,79 (0,56 H, d, J = 7,3 Hz), 5,77 (0,44 H, d, J = 7,3 Hz), 5,24 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 5,06 (0,56 H, dt, J = 52,2, 5,9 Hz), 5,03 (1 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 4,91 (0,44 H, dt, J = 46,2, 5,3 Hz), 4,24 (0,44 H, dt, J = 10,7, 5,3 Hz), 4,09 (0,56 H, dt, J = 2,7, 6,4 Hz), 3,82-3,67 (0,66 H, m), 3,65-3,54 (1 H, m), 3,51-3,28 (1 H, m), 3,26-3,15 (0,44 H, m)

20 Ejemplo 28

(1)

[Fórmula 269]

25



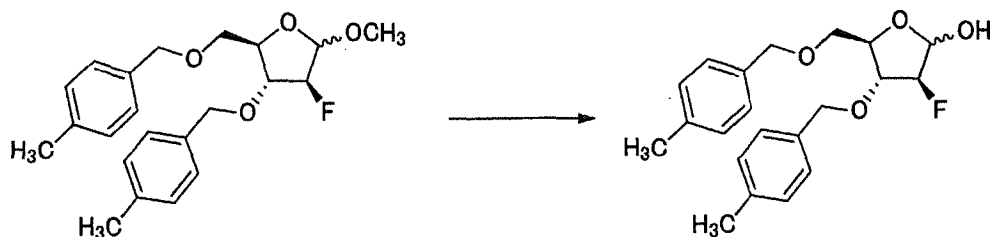
30 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,44 g de hidruro sódico y 2,03 g de bromuro de 4-metilbencilo a una solución de 0,70 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol en 7,0 ml de N,N-dimetilformamida con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 2,5 ml de metanol a la mezcla de reacción para terminar la reacción y después se añadieron a la misma acetato de etilo y hexano. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 60/40), para obtener de este modo 1,33 g de (3S,4R, 5R)-3-fluoro-2-metoxi-4-(((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)oxolano en forma de un producto oleoso incoloro.

35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ :

40 7,23-7,11 (8 H, m), 5,10 (0,5 H, dd, J = 5,9, 4,3 Hz), 4,93-4,91 (1,5 H, m), 4,66-4,52 (4 H, m), 4,23-4,09 (2 H, m), 3,57-3,48 (2 H, m), 3,40 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 2,34 (3 H, s)

(2)

[Fórmula 270]



5 Se añadieron 9,8 ml de ácido acético, 3,3 ml de agua y 0,56 ml de ácido sulfúrico concentrado a 1,31 g de (3S,4R,5R)-3-fluoro-2-metoxi-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)oxolano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y hexano a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 30/70), para obtener de este modo 0,74 g de (3S,4R, 5R)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)oxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación α/β era 22:78.

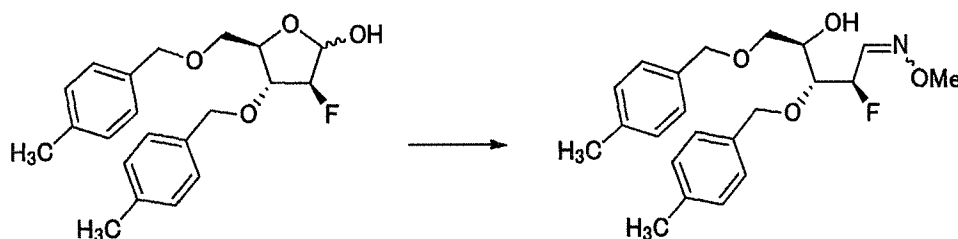
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 7,21-7,12 (8 H, m), 5,46 (0,78 H, dd, J = 10,1, 7,1 Hz), 5,28 (0,22 H, dd, J = 10,6, 2,1 Hz), 4,94 (0,22 H, dt, J = 52,6, 4,8 Hz), 4,92 (0,78 H, dd, J = 50,4, 1,0 Hz), 4,67-4,42 (5 H, m), 4,30 (0,22 H, dt, J = 17,8, 4,8 Hz), 4,00 (0,78 H, ddt, J = 19,0, 3,8, 1,0 Hz), 3,92 (0,22 H, dd, J = 10,6, 1,3 Hz), 3,57-3,42 (2 H, m), 2,97 (0,78 H, dd, J = 7,1, 1,0 Hz), 2,35 (6 H, s)

(3)

20

[Fórmula 271]



25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,6 ml de metanol y 0,20 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 0,72 g de (3S,4R, 5R)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)oxolan-2-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,34 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadieron 0,10 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 0,25 ml de trietilamina a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se volvió a agitar a 50 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener de este modo 0,65 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis((4-metilbencil)oxi)pentanal = O-metil oxima del en forma de un producto oleoso incoloro.

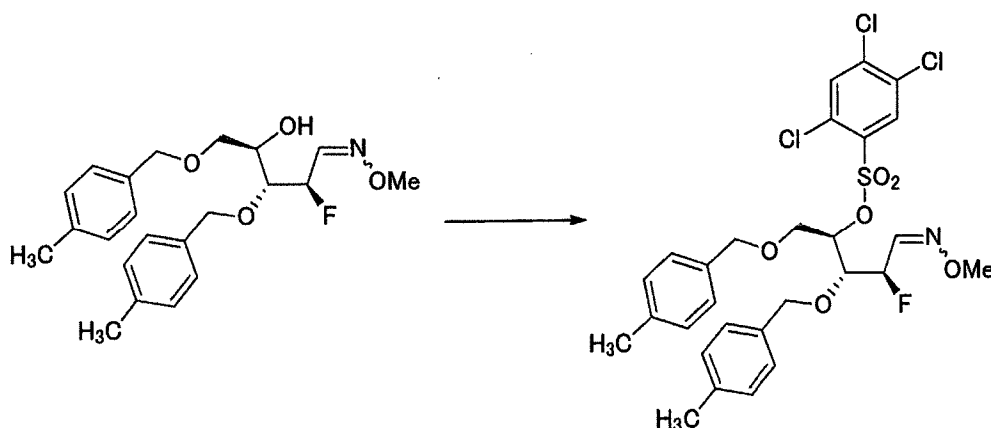
Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 67:33.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

40 7,48 (0,67 H, t, J = 7,1 Hz), 7,23-7,11 (8 H, m), 7,00 (0,33 H, dd, J = 11,6, 4,6 Hz), 5,81 (0,33 H, ddd, J = 46,2, 4,6, 1,8 Hz), 5,28 (0,67 H, ddd, J = 46,2, 7,1, 3,1 Hz), 4,58-4,28 (4 H, m), 3,97-3,82 (4,33 H, m), 3,74-3,60 (2,67 H, m), 2,45 (0,33 H, d, J = 6,9 Hz), 2,43 (0,67 H, d, J = 6,9 Hz), 2,35 (3 H, s), 2,34 (3 H, s)

(4)

[Fórmula 272]



5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6,4 ml de acetonitrilo, 0,60 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo y 0,21 ml de N-metilimidazol a 0,64 g de (2R,3R,4R)-2-fluoro-4-hidroxi-3,5-bis((4-metilbencil)oxi)pentanal = O-metil = oxima y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30), para obtener de este modo 1,01 g de 2,4,5-triclorobencenosulfonato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-1,3-bis((4-metilbencil)oxi)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

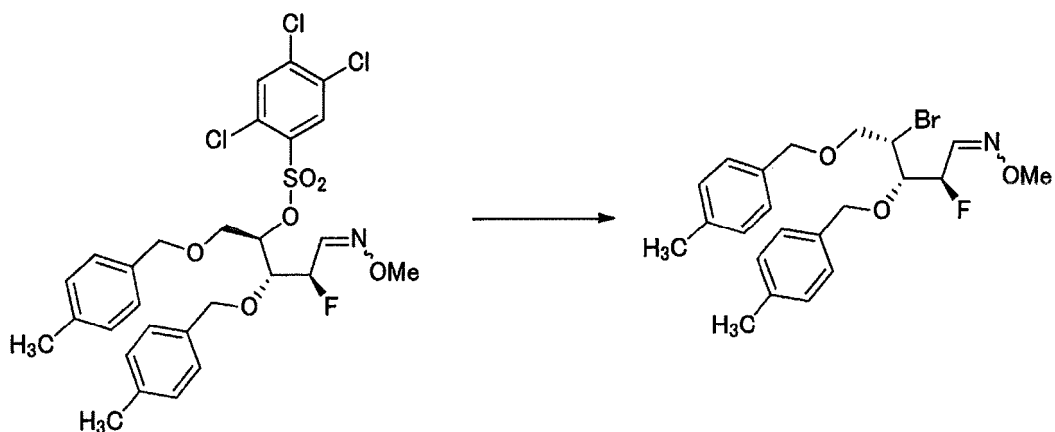
15 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 66:34.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,08 (0,34 H, s), 8,07 (0,66 H, s), 7,40 (1 H, s), 7,38 (0,66 H, t, J = 6,9 Hz), 7,14-7,05 (8 H, m), 6,88 (0,34 H, dd, J = 11,6, 4,6 Hz), 5,59 (0,34 H, ddd, J = 47,6, 4,6, 2,6 Hz), 5,12 (0,66 H, ddd, J = 46,5, 6,9, 3,8 Hz), 4,82 (0,66 H, td, J = 5,3, 3,3 Hz), 4,77 (0,34 H, td, J = 5,6, 2,4 Hz), 4,65-4,49 (2 H, m), 4,40-4,23 (2,34 H, m), 4,10 (0,66 H, ddd, J = 23,7, 5,3, 3,8 Hz), 3,87 (3 H, s), 3,85-3,82 (2 H, m), 2,35-2,33 (6 H, m)

(5)

[Fórmula 273]



25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 10 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 0,82 g de bromuro de litio anhidro a 1,00 g de 2,4,5-triclorobencenosulfonato de (2R,3R,4R)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-1,3-bis((4-metilbencil)oxi)pentan-2-ilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 17 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y n-hexano a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 0,56 g de (2R,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metilbencil)oxi)pentanal = O-metil = oxima en forma de un producto

oleoso de color amarillo claro.

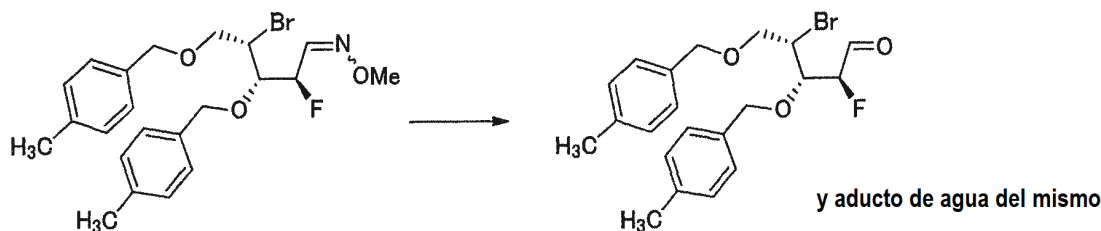
Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 84:16.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,40 (0,84 H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,23-7,11 (8 H, m), 6,89 (0,16 H, dd, $J = 11,2, 5,0$ Hz), 5,79 (0,16 H, ddd, $J = 47,7, 5,0, 3,0$ Hz), 5,29 (0,84 H, dt, $J = 47,2, 6,6$ Hz), 4,77-4,43 (4 H, m), 4,28-4,08 (1,16 H, m), 4,00 (0,84 H, ddd, $J = 17,2, 6,6, 3,3$ Hz), 3,92-3,87 (3,16 H, m), 3,83 (0,84 H, dd, $J = 10,2, 7,3$ Hz), 3,77 (0,16 H, ddd, $J = 11,2, 5,9, 2,3$ Hz), 3,69 (0,84 H, ddd, $J = 10,2, 5,9, 2,3$ Hz), 2,35 (3 H, s), 2,34 (3 H, s)

(6)

10 [Fórmula 274]



15 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 11 ml de acetona, 2,7 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l y 1,0 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído a 0,55 g de (2R,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metilbencil)oxi)pentanal = O-metil = oxima y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

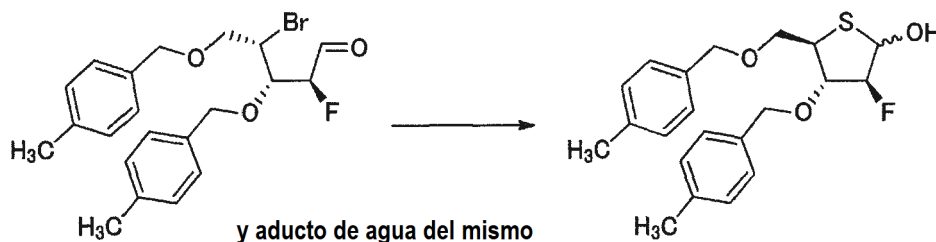
20 en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener 0,50 g de un producto oleoso incoloro. El producto oleoso obtenido era una mezcla de (2S,3S,4S)-4-bromo-2-fluoro-3,5-bis((4-metilbencil)oxi)pentanal y un aducto de agua del mismo.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

25 9,76 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,23-7,13 (8 H, m), 5,06 (1 H, dd, $J = 47,7, 3,8$ Hz), 4,66-4,48 (4 H, m), 4,34 (1 H, td, $J = 5,9, 4,8$ Hz), 4,22 (1 H, ddd, $J = 22,6, 4,8, 3,8$ Hz), 3,94 (1 H, dd, $J = 10,9, 5,4$ Hz), 3,76 (1 H, ddd, $J = 10,9, 6,4, 2,5$ Hz), 2,35 (3 H, s), 2,34 (3 H, s)

(7)

30 [Fórmula 275]



35 Se añadieron 0,19 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución de 0,50 g del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 28 (6) en 4,8 ml de 1-metil-2-pirrolidona con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación con enfriamiento en hielo durante 2 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,5 M, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener de este modo 0,36 g de (3S,4S,5R)-3-fluoro-4-(((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ol en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

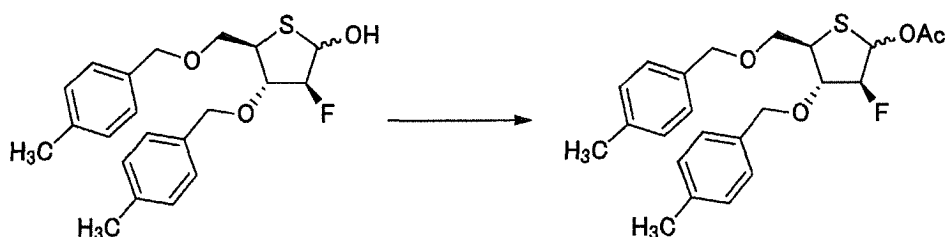
Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 40:60.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

45 7,23-7,13 (8 H, m), 5,43 (0,40 H, ddt, $J = 12,2, 8,9, 1,3$ Hz), 5,20-5,03 (1,30 H, m), 4,90 (0,30 H, dd, $J = 7,3, 4,0$ Hz), 4,72-4,46 (4 H, m), 4,36 (0,60 H, dd, $J = 7,4, 1,8$ Hz), 4,31 (0,40 H, dd, $J = 7,1, 4,6$ Hz), 3,95 (0,40 H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,66-3,37 (3,20 H, m), 3,03 (0,40 H, dd, $J = 12,2, 1,3$ Hz), 2,35 (6 H, s)

(8)

[Fórmula 276]



5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,17 ml de anhídrido acético y 0,38 ml de trietilamina a una solución de 0,34 g de (3S,4S,5R)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ol en 3,4 ml de tetrahidrofurano con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así
10 obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 60/40), para obtener de este modo 0,31 g de acetato de (3S,4S,5R)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 40:60.

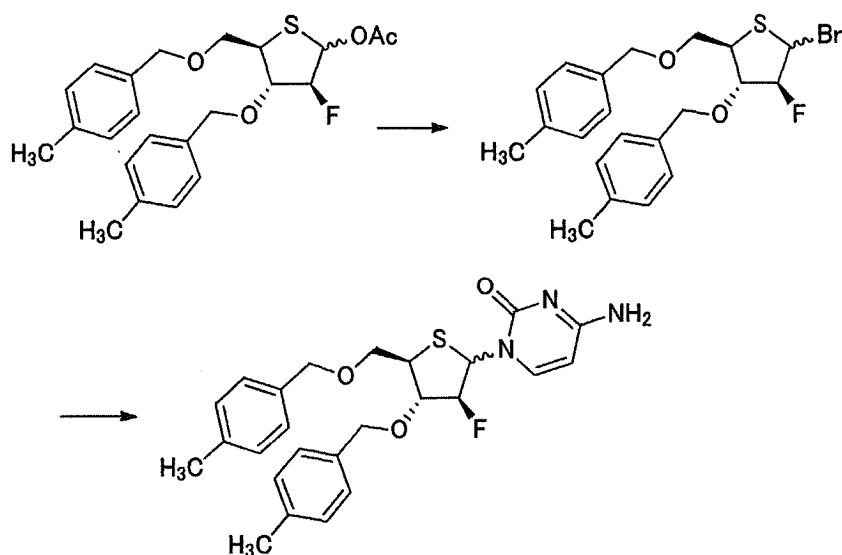
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,21-7,12 (8 H, m), 6,03 (0,40 H, d, $J = 4,6$ Hz), 6,02 (0,60 H, dd, $J = 16,7, 3,2$ Hz), 5,17 (0,60 H, ddd, $J = 50,1, 5,4, 3,2$ Hz), 5,09 (0,40 H, ddd, $J = 50,9, 8,6, 4,6$ Hz), 4,74-4,41 (4 H, m), 4,26 (0,40 H, ddd, $J = 12,6, 8,6, 4,9$ Hz), 4,12 (0,60 H, ddd, $J = 15,4, 6,9, 5,4$), 3,74 (0,60 H, ddd, $J = 6,9, 5,3, 1,1$ Hz), 3,66-3,60 (1 H, m), 3,51-3,34 (1,40 H, m), 2,35 (6 H, s), 2,10 (1,80 H, s), 2,06 (1,20 H, s)

20

(9)

[Fórmula 277]



25

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,14 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 0,15 g de acetato de (3S,4S,5R)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ilo en 0,60 ml de cloruro de metileno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, para obtener una solución de cloruro de metileno que contenía (3S,4S,5R)-2-bromo-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ilo.

30

En otro recipiente de reacción, se añadieron 0,10 g de citosina y 0,58 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar al aire, se añadió la solución de cloruro de metileno que contenía (3S,4S,5R)-2-bromo-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolan-2-ilo a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 60 °C durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y

35

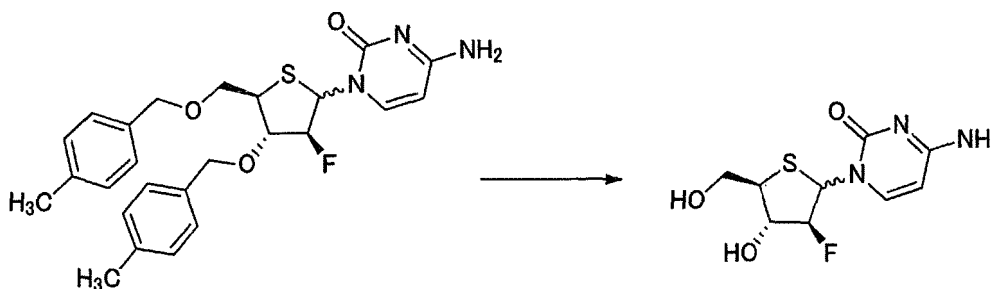
la mezcla así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0 a 90/10), para obtener de este modo 72 mg de (3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolano en forma de un sólido de color amarillo claro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 38:62.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,08 (0,62 H, dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz), 7,95 (0,38 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,23-7,05 (8 H, m), 6,69 (0,62 H, dd, $J = 18,0, 4,5$ Hz), 6,39 (0,38 H, dd, $J = 15,2, 2,0$ Hz), 5,56 (0,38 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,50 (0,62 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,14 (0,38 H, dt, $J = 46,6, 2,0$ Hz), 5,11 (0,62 H, dt, $J = 50,5, 4,5$ Hz), 4,63-4,40 (4 H, m), 4,29-4,15 (1 H, m), 3,92 (0,38 H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,65-3,56 (2,24 H, m), 3,49 (0,38 H, ddd, $J = 9,2, 6,8, 2,0$ Hz), 2,37-2,34 (6 H, m)

[Fórmula 278]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,0 ml de una solución en cloruro de metileno de tricloruro de boro a 1 mol/l a una solución de 70 mg de (3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-4-((4-metilbencil)oxi)-5-(((4-metilbencil)oxi)metil)tiolano en 4,6 ml de cloruro de metileno con enfriamiento en hielo seco/acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 3,5 horas. Posteriormente, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 0°C y la mezcla se agitó después durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 3,0 ml de metanol a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se recogió un sólido por filtración y este se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0 a 60/40), para obtener de este modo 63 mg de (2R,3S,4S)-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil) tiolan-3-ol en forma de un sólido de color blanco.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 24:76.

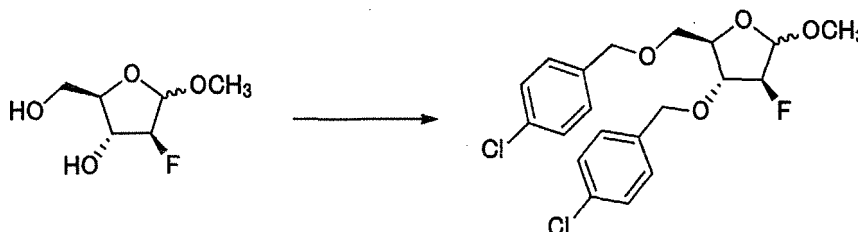
Valor de la RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

7,99 (0,76 H, dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz), 7,97 (0,24 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,31-7,20 (2 H, a), 6,46 (0,76 H, dd, $J = 14,5, 5,0$ Hz), 6,15 (0,24 H, dd, $J = 17,5, 5,9$ Hz), 5,95 (0,24 H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,90 (0,76 H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,80 (0,24 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,78 (0,76 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,26 (0,76 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,18-4,82 (1,24 H, m), 4,29-4,20 (0,76 H, m), 4,14-4,03 (0,27 H, m), 3,80-3,56 (2 H, m), 3,25-3,19 (1 H, m)

Ejemplo 29

(1)

[Fórmula 279]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,97 g de hidruro sódico y 4,66 g de bromuro de 4-clorobencilo a una solución de 1,35 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol en 13 ml de N,N-dimetilformamida con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 5 ml de metanol a la mezcla de reacción para terminar la reacción y después se añadieron acetato de etilo y hexano a la mezcla. La mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a

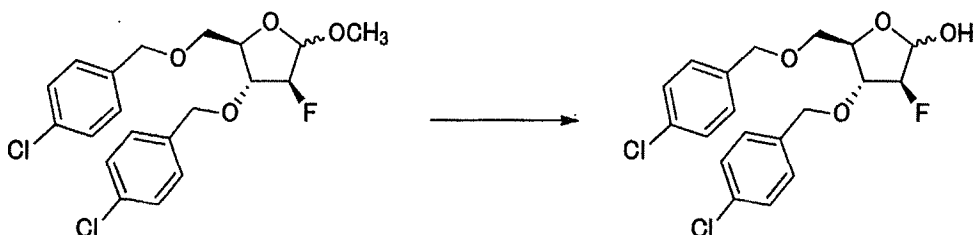
presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 3,32 g de (2R,3R,4S)-3-((4-clorobencil)oxi)-2-(((4-clorobencil)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxioxolano en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,33-7,20 (8 H, m), 5,10 (0,5 H, dd, $J = 6,1, 4,5$ Hz), 4,93-4,91 (1,5 H, m), 4,68-4,52 (4 H, m), 4,13-4,07 (2 H, m), 3,59-3,49 (2 H, m), 3,40 (3 H, s)

(2)

[Fórmula 280]



Se añadieron 27 ml de ácido acético, 6,6 ml de agua y 1,06 ml de ácido sulfúrico concentrado a 3,32 g de (2R,3R,4S)-3-((4-clorobencil)oxi)-2-(((4-clorobencil)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxioxolano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 4,5 ml de agua y 0,53 ml de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y hexano a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 30/70), para obtener de este modo 2,92 g de (3S,4R,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorooxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

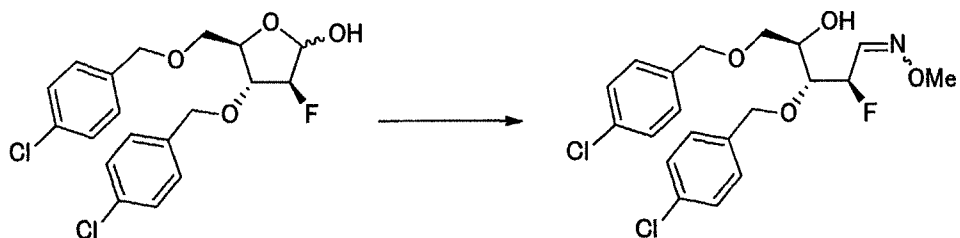
Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 18:82.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,35-7,29 (4 H, m), 7,25-7,20 (4 H, m), 5,49 (0,82 H, dd, $J = 10,2, 6,3$ Hz), 5,31 (0,18 H, ddd, $J = 10,2, 3,8, 2,3$ Hz), 4,95 (0,18 H, dt, $J = 52,8, 4,6$ Hz), 4,95 (0,82 H, dd, $J = 50,2, 1,3$ Hz), 4,68-4,48 (4 H, m), 4,43 (0,82 H, td, $J = 5,6, 4,3$ Hz), 4,26 (0,18 H, dt, $J = 17,6, 4,6$ Hz), 4,10 (0,18 H, dt, $J = 5,0, 3,8$ Hz), 3,99 (0,82 H, ddt, $J = 19,8, 4,3, 0,9$ Hz), 3,70 (0,18 H, dd, $J = 10,2, 1,5$ Hz), 3,62-3,48 (2 H, m), 2,88 (0,82 H, dd, $J = 6,6, 1,3$ Hz)

(3)

[Fórmula 281]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 14 ml de metanol y 0,72 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 2,89 g de (3S,4R,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorooxolan-2-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 1,21 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener de este modo 3,09 g de (2R,3R,4R)-3-bis((4-clorobencil)oxi)-2-fluoro-4-hidroxi-pentanal-O-metil oxima en forma de un sólido de color blanco.

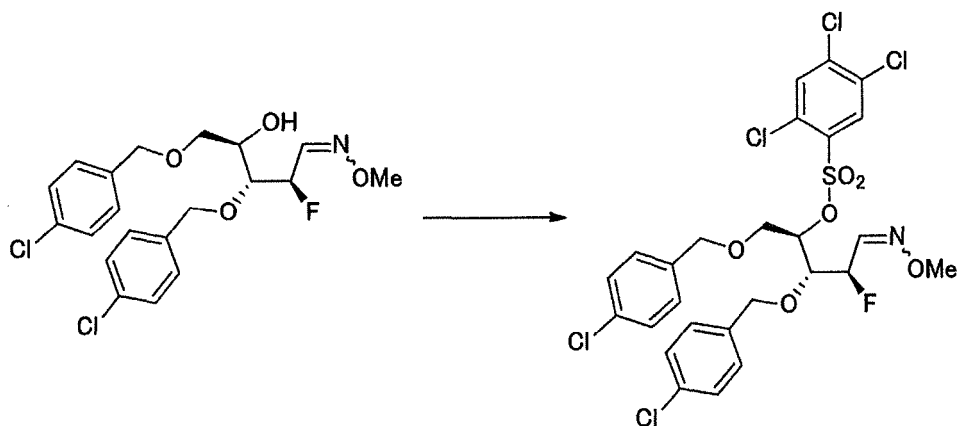
Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 65:35.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,47 (0,65 H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,35-7,13 (8 H, m), 6,99 (0,35 H, dd, $J = 11,6, 4,6$ Hz), 5,80 (0,35 H, ddd, $J = 46,9, 4,6, 1,7$ Hz), 5,28 (0,65 H, ddd, $J = 45,9, 6,9, 3,3$ Hz), 4,62-4,39 (4 H, m), 4,00-3,83 (4,35 H, m), 3,76-3,56 (2,65 H, m), 2,42 (0,35 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,40 (0,65 H, d, $J = 6,6$ Hz)

(4)

[Fórmula 282]



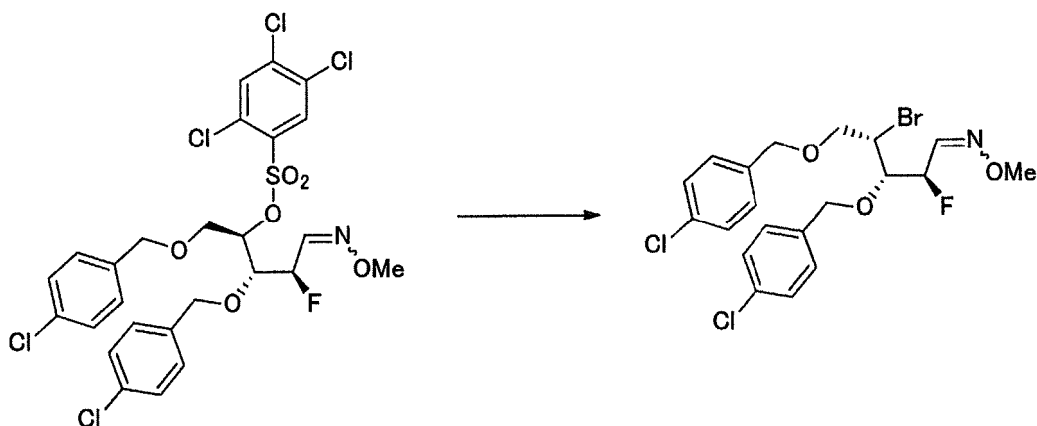
5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 31 ml de acetonitrilo, 2,81 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo y 1,02 ml de N-metilimidazol a 3,08 g de (2R,3R,4R)-3,5-bis((4-clorobencil)oxi)-2-fluoro-4-hidroxipentanal = O-metil = oxima y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30), para obtener de este modo 4,72 g de 2,4,5-triclorobencenosulfonato de (2R,3R,4R)-1,3-bis((4-clorobencil)oxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 68:32.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,08 (0,32 H, s), 8,07 (0,68 H, s), 7,42 (1 H, s), 7,37 (0,68 H, t, J = 6,7 Hz), 7,33-7,27 (4 H, m), 7,21- 7,08 (4 H, m), 6,87 (0,32 H, dd, J = 11,6, 4,6 Hz), 5,58 (0,32 H, ddd, J = 47,6, 4,6, 3,0 Hz), 5,12 (0,68 H, ddd, J = 46,5, 6,7, 4,2 Hz), 4,84 (0,68 H, ddd, J = 5,6, 4,8, 3,0 Hz), 4,77 (0,32 H, td, J = 5,6, 2,3 Hz), 4,68-4,53 (2 H, m), 4,41-4,29 (2,16 H, m), 4,25 (0,16 H, dd, J = 5,6, 2,3 Hz), 4,10 (0,68 H, td, J = 23,1, 4,5 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,86-3,73 (2 H, m) (5)

[Fórmula 283]



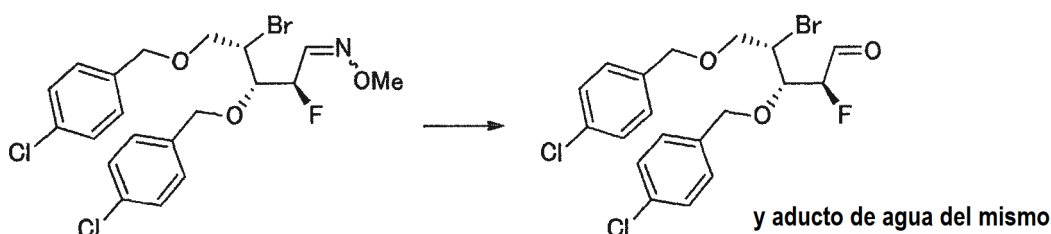
25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 47 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 3,64 g de bromuro de litio anhidro a 4,71 g de 2,4,5-triclorobencenosulfonato de (2R,3R,4R)-1,3-bis((4-clorobencil)oxi)-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-2-ilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 14 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y hexano a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 2,78 g de (2R,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((4-clorobencil)oxi)-2-fluoropentanal = O-metil = oxima en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

35 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 81:19.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,42 (0,81 H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,34-7,21 (8 H, m), 6,89 (0,19 H, dd, $J = 11,6, 4,8$ Hz), 5,79 (0,19 H, ddd, $J = 47,6, 4,8, 3,0$ Hz), 5,31 (0,81 H, dt, $J = 47,2, 6,6$ Hz), 4,80-4,39 (4 H, m), 4,30-4,11 (1,19 H, m), 4,00 (0,81 H, ddd, $J = 16,8, 6,6, 3,3$ Hz), 3,913 (2,43 H, s), 3,905 (0,57 H, s), 3,89-3,77 (1,19 H, m), 3,70 (0,81 H, ddd, $J = 10,2, 5,9, 2,3$ Hz)
(6)

[Fórmula 284]



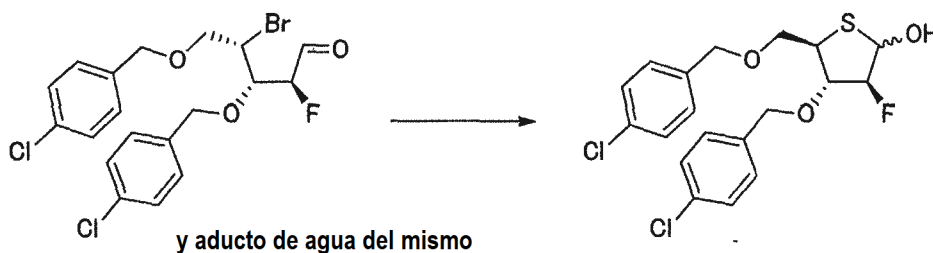
En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 55 ml de acetona, 14 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l y 4,80 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído a 2,75 g de (2R,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((4-clorobencil)oxi)-2-fluoropentanal = O-metil = oxima y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20 a 20/80), para obtener de este modo 2,56 g de un producto oleoso de color amarillo claro.

El producto oleoso obtenido era una mezcla de (2S,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((4-clorobencil)oxi)-2-fluoropentanal y un aducto de agua del mismo.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,80 (1 H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,35-7,15 (8 H, m), 5,13 (1 H, dd, $J = 47,6, 3,6$ Hz), 4,66-4,44 (4 H, m), 4,37 (1 H, dt, $J = 5,9, 5,1$ Hz), 4,22 (1 H, ddd, $J = 23,0, 5,1, 3,6$ Hz), 3,94 (1 H, dd, $J = 10,9, 5,3$ Hz), 3,78 (1 H, ddd, $J = 10,9, 5,9, 2,5$ Hz)
(7)

[Fórmula 285]



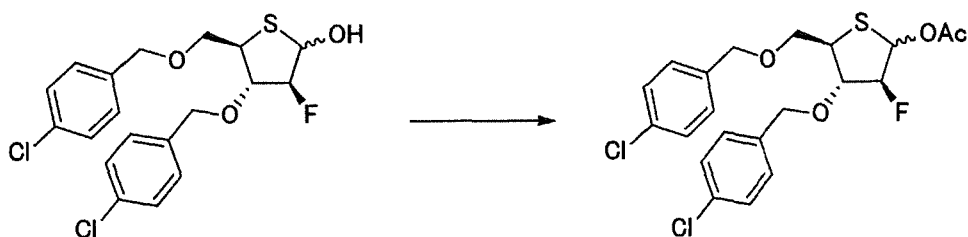
Se añadieron 0,91 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución de 2,50 g del producto oleoso de color amarillo claro obtenido en el ejemplo 29 (6) en 25 ml de 1-metil-2-pirrolidona con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación con enfriamiento en hielo durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico a 0,5 mol/l, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener de este modo 1,92 g de (3S,4S,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotiolan-2-ol en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 63:37.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,42-7,19 (8 H, m), 5,45 (0,37 H, ddd, $J = 11,6, 9,2, 1,2$ Hz), 5,15 (0,63 H, ddd, $J = 8,3, 3,6, 3,0$ Hz), 5,13 (0,37 H, dt, $J = 47,9, 1,2$ Hz), 5,01 (0,63 H, ddd, $J = 52,2, 7,1, 4,1$ Hz), 4,72-4,41 (4 H, m), 4,35-4,36 (1 H, m), 3,93 (0,37 H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,59-3,34 (3,26 H, m), 2,89 (0,37 H, dd, $J = 11,6, 1,0$ Hz)
(8)

[Fórmula 286]

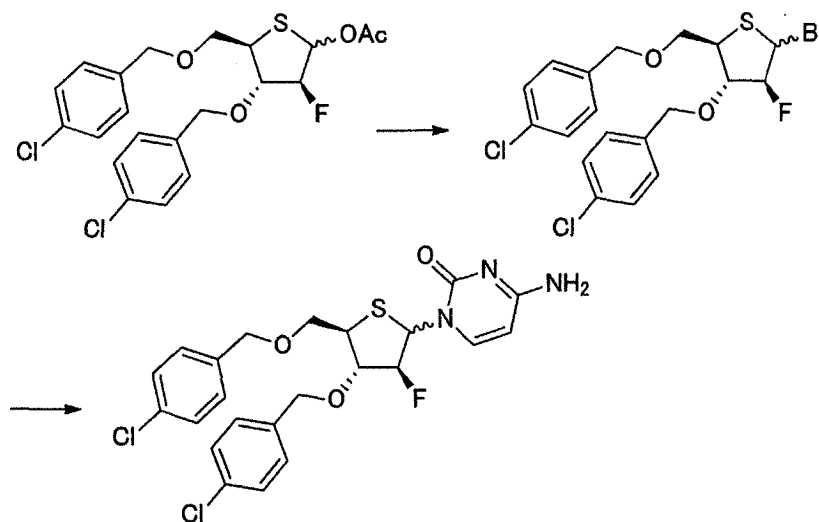


5 Se añadieron 0,86 ml de anhídrido acético y 1,90 ml de trietilamina a una solución de 1,89 g de (3S,4S,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotioloan-2-ol en 19 ml de tetrahidrofurano con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada

10 de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 60/40), para obtener de este modo 1,77 g de acetato de (3S,4S,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotioloan-2-ilo en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

15 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación α/β era 40:60.
 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 7,33-7,20 (8 H, m), 6,04 (0,40 H, d, J = 4,3 Hz), 6,02 (0,60 H, dd, J = 16,8, 3,0 Hz), 5,19 (0,60 H, ddd, J = 50,0, 5,4, 3,0 Hz), 5,11 (0,40 H, ddd, J = 50,9, 8,3, 4,3 Hz), 4,76-4,41 (4 H, m), 4,24 (0,40 H, ddd, J = 12,2, 8,3, 6,6 Hz), 4,12 (0,60 H, ddd, J = 15,4, 6,6, 5,4), 3,75 (0,60 H, cd, J = 6,6, 1,0 Hz), 3,65- 3,60 (1 H, m), 3,50 (0,60 H, dd, J = 9,6, 6,6 Hz), 3,47 (0,40 H, ddd, J = 9,7, 6,6, 1,0 Hz), 3,37 (0,40 H, c, J = 6,6 Hz), 2,11 (1,8 H, s), 2,08 (1,2 H, s)

[Fórmula 287]



25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,17 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 0,20 g de acetato de (3S,4S,5R)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotioloan-2-ilo en 0,80 ml de cloruro de metileno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno se a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, para obtener una solución de cloruro de metileno que contenía (3S,4S,5R)-2-bromo-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotioloan-2-ilo.

30 En otro recipiente de reacción, se añadieron 0,12 g de citosina y 0,53 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar al aire, se añadió una solución de cloruro de metileno que contenía (3S,4S,5R)-2-bromo-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotioloan-2-ilo a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación 60 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno a la mezcla de

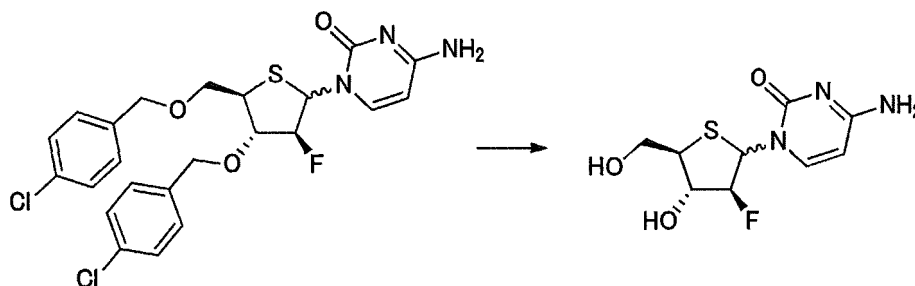
reacción y la mezcla así obtenida se lavó con a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0 a 80/20), para obtener de este modo 0,18 g de (3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotiolano en forma de un sólido de color amarillo claro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 36:64.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,01 (0,64 H, dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz), 7,93 (0,36 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,36-7,09 (8 H, m), 6,73 (0,64 H, dd, $J = 19,2, 4,3$ Hz), 6,38 (0,36 H, dd, $J = 15,0, 2,3$ Hz), 5,54 (0,36 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,53 (0,64 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,20 (0,36 H, dt, $J = 47,2, 2,3$ Hz), 5,14 (0,64 H, dt, $J = 50,5, 4,3$ Hz), 4,65-4,41 (4 H, m), 4,28-4,21 (1 H, m), 3,95-3,89 (0,36 H, m), 3,66-3,60 (2,28 H, m), 3,54-3,48 (0,36 H, m)
(10)

[Fórmula 288]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 6,8 ml de una solución en cloruro de metileno a 1 mol/l de tricloruro de boro a una solución de 0,17 g de (3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-((4-clorobencil)oxi)-5-(((4-clorobencil)oxi)metil)-3-fluorotiolano en 11 ml de cloruro de metileno con enfriamiento en hielo seco/acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 3,5 horas. Posteriormente, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 0°C y la mezcla de reacción se dejó después en agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 7,5 ml de metanol a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se recogió un sólido por filtración y este se lavó sucesivamente con acetato de etilo y hexano. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol= 100/0 a 60/40), para obtener de este modo 63 mg de (2R,3S,4S)-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tiolan-3-ol en forma de un sólido de color blanco.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 27:73.

Valor de la RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

7,99 (0,73 H, dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz), 7,97 (0,27 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,31-7,20 (2 H, a), 6,46 (0,73 H, dd, $J = 14,7, 5,3$ Hz), 6,15 (0,27 H, dd, $J = 17,5, 5,9$ Hz), 5,95 (0,27 H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,89 (0,73 H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,80 (0,27 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,78 (0,73 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,26 (0,73 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,18-4,82 (1,27 H, m), 4,29-4,20 (0,73 H, m), 4,14-4,03 (0,27 H, m), 3,80-3,54 (2 H, m), 3,25-3,19 (1 H, m)

Ejemplo 30

(1)

[Fórmula 289]



En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 55 ml de cloruro de metileno y 2,60 ml de 1-metilimidazol a 1,37 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 3,52 ml de cloruro de (benciloxi)carbonilo a la mezcla con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió después en acetato de etilo. El producto resultante se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 70/30), para obtener de este modo 2,91 g de bencilo = ((2R,3R,4S)-3-(((bencil)oxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo = carbonato en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,40-7,33 (10 H, m), 5,33-5,22 (1 H, m), 5,14 (0,5 H, dd, $J = 5,6, 4,3$ Hz), 4,97-4,96 (1,5 H, m), 4,53 (1 H, dd, $J = 11,2, 4,0$ Hz), 4,31 (1 H, dd, $J = 11,2, 7,6$ Hz), 4,21 (1 H, ddd, $J = 7,6, 5,1, 4,0$ Hz), 3,45 (3 H, s)
(2)

5

[Fórmula 290]



10 Se añadieron 21 ml de ácido acético, 5,2 ml de agua y 0,67 ml de ácido sulfúrico concentrado a 2,58 g de bencilo = ((2R,3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-metoxioxolan-2-il)metilo = carbonato y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 8 horas. Posteriormente, se añadieron 0,30 ml de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se volvió a agitar a 70 °C durante 7 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 50/50), para obtener de este modo 1,69 g de bencilo = ((2R,3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo = carbonato en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 20:80.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,40-7,33 (10 H, m), 5,56 (0,80 H, dd, $J = 10,2, 4,0$ Hz), 5,42 (0,20 H, ddd, $J = 8,6, 6,6, 3,6$ Hz), 5,23-5,14 (4,20 H, m), 5,03 (0,80 H, dd, $J = 21,3, 4,1$ Hz), 5,02 (0,80 H, dd, $J = 48,2, 1,0$ Hz), 4,96 (0,20 H, dt, $J = 50,9, 3,6$ Hz), 4,53-4,43 (2 H, m), 4,34 (0,80 H, dd, $J = 12,4, 6,8$ Hz), 4,17 (0,20 H, dd, $J = 5,9, 4,1$ Hz), 3,34 (0,20 H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 2,70 (0,80 H, dd, $J = 4,0, 2,8$ Hz)
(3)

25

[Fórmula 291]



30

35 Se añadieron 8,4 ml de metanol y 0,37 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 1,68 g de bencilo = ((2R,3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxioxolan-2-il)metilo = carbonato y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,61 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 60/40), para obtener de este modo 1,66 g de dibencilo = ((2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato en forma de un producto oleoso incoloro.

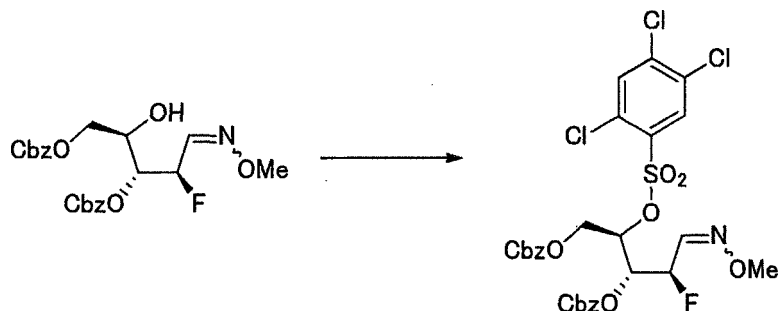
40 Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 77:23.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,41-7,33 (10,77 H, m), 6,82 (0,23 H, dd, $J = 11,2, 4,6$ Hz), 5,89 (0,23 H, ddd, $J = 46,2, 4,6, 2,1$ Hz), 5,39 (0,77 H, ddd, $J = 45,2, 6,4, 2,8$ Hz), 5,29-5,13 (4,23 H, m), 5,01 (0,77 H, ddd, $J = 24,0, 8,0, 2,9$ Hz), 4,35-4,09 (3 H, m), 3,89 (0,69 H, s), 3,84 (2,31 H, s), 2,62 (0,77 H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,60 (0,23 H, d, $J = 6,9$ Hz)
(4)

45

[Fórmula 292]



5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 10 ml de acetonitrilo, 1,55 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonyloxi y 0,87 ml de N-metilimidazol a 1,66 g del dibencilo = ((2R,3R,4R)-4-fluoro-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25), para obtener de este modo 2,40 g de dibencilo = ((2R,3R,4R)-4-fluoro-5-((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyloxi)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato en forma de un producto oleoso incoloro.

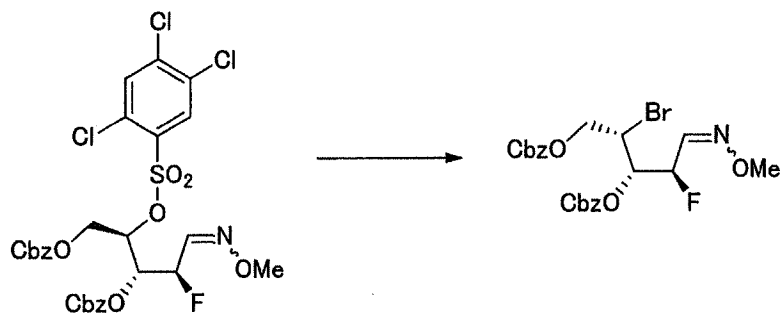
15 Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 78:22.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,11 (0,22 H, s), 8,10 (0,78 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,43-7,33 (10,78 H, m), 6,78 (0,22 H, dd, $J=11,4$, 4,5 Hz), 5,71 (0,22 H, ddd, $J = 46,9$, 4,5, 2,8 Hz), 5,54 (0,22 H, ddd, $J = 25,1$, 5,8, 2,8 Hz), 5,37 (0,78 H, ddd, $J = 21,5$, 5,6, 4,0 Hz), 5,31 (0,39 H, dd, $J = 6,3$, 4,0 Hz), 5,22-5,03 (5,17 H, m), 5,00 (0,22 H, td, $J = 5,8$, 2,6 Hz), 4,46-4,39 (1 H, m), 4,36-4,30 (1 H, m), 3,87 (0,66 H, s), 3,85 (2,34 H, s)

(5)

[Fórmula 293]



25 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 24 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 1,65 g de bromuro de litio anhidro a 2,40 g del dibencilo = ((2R,3R,4R)-4-fluoro-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyloxi)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 9 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 80/20), para obtener de este modo 1,25 g de dibencilo = ((2R,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato en forma de un producto oleoso incoloro.

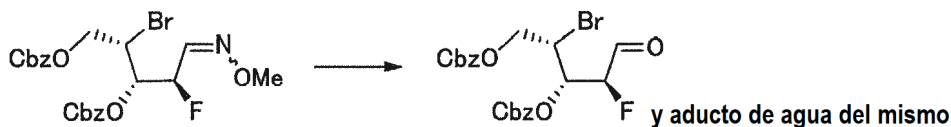
35 Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 79:21.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,42-7,34 (10,79 H, m), 6,82 (0,21 H, dd, $J = 11,2$, 4,8 Hz), 5,94 (0,21 H, ddd, $J = 46,9$, 4,8, 3,1 Hz), 5,47-5,16 (5,79 H, m), 4,59-4,31 (3 H, m), 3,89 (3 H, s)

(6)

[Fórmula 294]

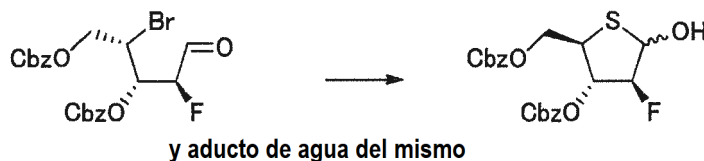


5 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 22 ml de acetona, 5,6 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l y 1,87 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído a 1,11 g de dibencilo = ((2R,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo) = dicarbonato y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una

10 solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 85/15 a 20/80), para obtener de este modo 1,07 g de un producto oleoso incoloro. El producto oleoso obtenido era una mezcla de dibencilo = ((2R,3S,4S)-2-bromo-4-fluoro-5-oxopentan-1,3-diilo) = dicarbonato y un aducto de agua del mismo.

15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
9,74 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,39-7,31 (10 H, m), 5,38 (1 H, dt, J = 22,0, 4,0 Hz), 5,20-5,13 (5 H, m), 4,62-4,31 (3 H, m)
(7)

20 [Fórmula 295]



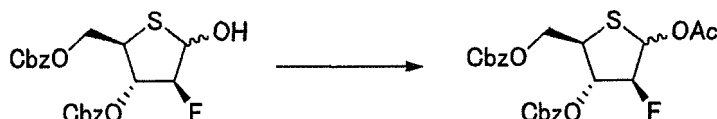
25 Se añadieron 0,37 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución de 1,05 g del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 30 (6) en 11 ml de 1-metil-2-pirrolidona con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación con enfriamiento en hielo durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico a 0,5 mol/l, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 40/60), para obtener de este modo 0,64 g de bencilo = ((2R,3S,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo = carbonato en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

30 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación α/β era 36:64.

35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
7,40-7,31 (10 H, m), 5,53-5,45 (1 H, m), 5,40 (0,36 H, dtd, J = 10,2, 2,0, 1,0 Hz), 5,34 (0,64 H, t, J = 4,0 Hz), 5,27-5,10 (4,68 H, m), 4,95 (0,32 H, dd, J = 7,3, 4,0 Hz), 4,46 (0,64 H, dd, J = 10,6, 6,4 Hz), 4,37 (0,64 H, dd, J = 10,6, 6,4 Hz), 4,22 (0,72 H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 4,03-3,97 (0,36 H, m), 3,54 (0,64 H, td, J = 6,4, 5,3 Hz)
(8)

40

[Fórmula 296]



45 Se añadieron 0,28 ml de anhídrido acético y 0,61 ml de trietilamina a una solución de 0,64 g de bencilo = ((2R,3S,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-5-hidroxitiolan-2-il)metilo = carbonato en 6,4 ml de tetrahidrofurano con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 40/60), para obtener de este modo 0,58 g de

50

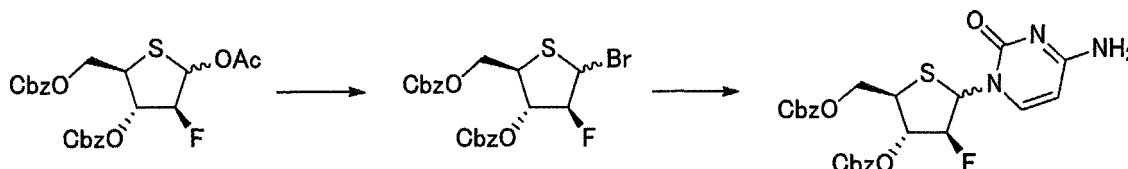
acetato de (3S,4S,5R)-4-(((benciloxi)carbonil)oxi)-5-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-3-fluorotiolan-2-ilo en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 40:60.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5 7,39-7,34 (10 H, m), 6,08 (0,60 H, dd, $J = 14,5, 1,7$ Hz), 6,05 (0,40 H, d, $J = 4,3$ Hz), 5,51 (0,40 H, ddd, $J = 11,9, 8,8, 7,1$ Hz), 5,38-5,03 (5,60 H, m), 4,47 (0,40 H, dd, $J = 11,1, 5,8$ Hz), 4,34-4,20 (1,60 H, m), 3,89 (0,60 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,51 (0,40 H, c, $J = 6,5$ Hz), 2,11 (1,20 H, s), 2,07 (1,80 H, s)
(9)

10 [Fórmula 297]



15 En atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,08 ml de una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno/ácido acético a una solución de 100 mg de acetato de (3S,4S,5R)-4-(((benciloxi)carbonil)oxi)-5-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-3-fluorotiolan-2-ilo en 0,40 ml de cloruro de metileno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, para obtener una solución de cloruro de metileno que contenía bencilo = ((2R,3S,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo = carbonato.

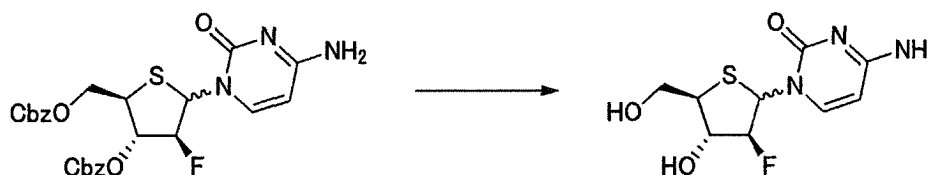
20 En otro recipiente de reacción, se añadieron 59 mg de citosina y 0,36 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar al aire, la solución de cloruro de metileno que contenía bencilo = ((2R,3S,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-5-bromo-4-fluorotiolan-2-il)metilo = carbonato se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol= 100/0 a 80/20), para obtener de este modo 15 mg de bencilo = ((2R,3S,4S)-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo = carbonato en forma de un sólido de color blanco.

30 Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 24:76.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

35 7,96 (0,76 H, dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz), 7,96 (0,24 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,41-7,34 (10 H, m), 6,82 (0,76 H, dd, $J = 23,8, 4,0$ Hz), 6,35 (0,24 H, dd, $J = 15,2, 2,3$ Hz), 5,77-5,66 (1,24 H, m), 5,43-5,07 (5,76 H, m), 4,45-4,30 (2 H, m), 4,08 (0,24 H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,80 (0,76 H, t, $J = 7,6$ Hz)
(10)

40 [Fórmula 298]



45 Se añadió 1,0 ml de una solución a 7 mol/l de amoniaco/metanol a 15 mg de bencilo = ((2R,3S,4S)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2 H)-il)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluorotiolan-2-il)metilo = carbonato y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0 a 65/35), para obtener de este modo 6,6 mg de (2R,3S,4S)-5-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tiolan-3-ol en forma de un sólido de color blanco.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 26:74.

Valor de la RMN ^1H (DMSO-d_6) δ :

50 7,99 (0,74 H, dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz), 7,97 (0,26 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,29-7,19 (2 H, a), 6,46 (0,74 H, dd, $J = 14,5, 5,0$ Hz), 6,15 (0,26 H, dd, $J = 17,5, 5,9$ Hz), 5,94 (0,26 H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,88 (0,74 H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,79 (0,26 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,78 (0,74 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,26 (0,74 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,17-4,82 (1,26 H, m), 4,29-4,20 (0,74 H, m), 4,14-4,03 (0,26 H, m), 3,79-3,56 (2 H, m), 3,25-3,19 (1 H, m)
55

Ejemplo 31

(1)

5 [Fórmula 299]



10 Una mezcla de 1,15 g de (2R,3R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol, 20 ml de N,N-dimetilformamida, 5,33 ml de difenilclorosilano de *tert*-butilo y 2,83 g de imidazol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se dejó reposar después a temperatura ambiente durante 1 día. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1), para obtener de este modo 3,15 g de (3S,4R,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-2-metoxioxolano en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,59-7,51 (8 H, m), 7,41-7,24 (12 H, m), 4,94 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 4,92 (1 H, ddd, J = 52,8, 5,9, 4,6 Hz), 4,32 (1 H, dt, J = 16,5, 5,3 Hz), 4,13-4,07 (1 H, m), 3,38 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 3,29 (3 H, s), 1,06 (9 H, s), 0,97 (9 H, s)

20 (2)

[Fórmula 300]



25 Se añadió gota a gota 1,0 ml de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 1,66 g de (3S,4R,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-2-metoxioxolano en 10 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 5 minutos. Posteriormente, la capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico al residuo obtenido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

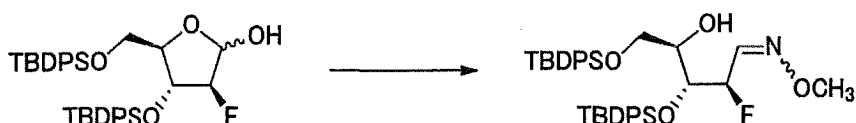
30 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1), para obtener de este modo 0,65 g de (3S,4R,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorooxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,65-7,24 (20 H, m), 5,37 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 4,76 (1 H, dd, J = 50,2, 1,3 Hz), 4,45 (1 H, td, J = 5,4, 2,9 Hz), 4,38-4,32 (1 H, m), 3,47-4,43 (2 H, m), 3,15 (1 H, d, J = 8,6z), 1,07 (9 H, s), 0,91 (9 H, s)

40 (3)

45 [Fórmula 301]



50 Se añadieron 0,13 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 1,0 ml de metanol a 0,65 g de (3S,4R,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorooxolan-2-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,19 ml de trietilamina a la mezcla con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura

ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1), para obtener de este modo 0,32 g de (2R,3R,4R)-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-4-hidroxipentanal = O-metiloxima en

5

forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 4:1.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

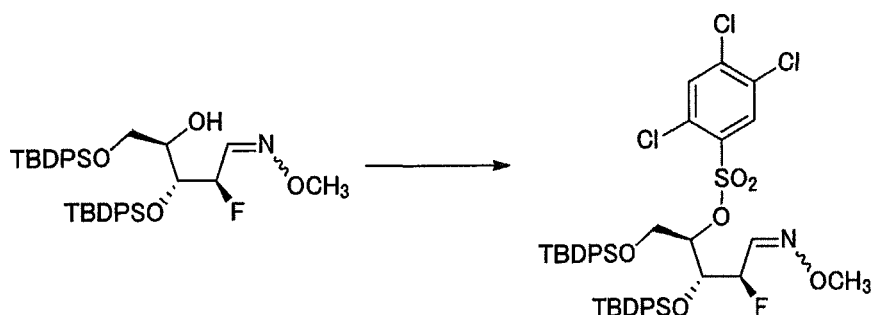
7,63-7,50 (8 H, m), 7,46-7,28 (12,75 H, m), 6,72 (0,25 H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 5,73 (0,25 H, ddd, J = 46,6, 4,6, 2,0 Hz), 5,10 (0,75 H, ddd, J = 46,1, 7,3, 4,0 Hz), 4,10 (0,25 H, ddd, J = 28,1, 6,3, 1,7 Hz), 3,98-3,77 (2,75 H, m), 3,76 (2,25 H, s), 3,60-3,50 (1,75 H, m), 2,66 (0,25 H, dd, J = 4,0, 1,3 Hz), 2,55 (0,25 H, ddd, J = 28,1, 6,3, 1,7 Hz), 1,01 (9 H, s), 0,97 (6,75 H, s), 0,94 (2,25 H, s)

10

(4)

[Fórmula 302]

15



Una mezcla de 0,32 g de (2R,3R,4R)-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-4-hidroxipentanal O-metiloxima, 2 ml de acetonitrilo, 1 ml de tetrahidrofurano, 0,1 ml de N-metilimidazol y 0,15 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y la mezcla de reacción se dejó reposar después a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1), para obtener de este modo 0,24 g de (2R,3R,4R)-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentanal O-metiloxima del en forma de un producto oleoso incoloro.

20

25

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

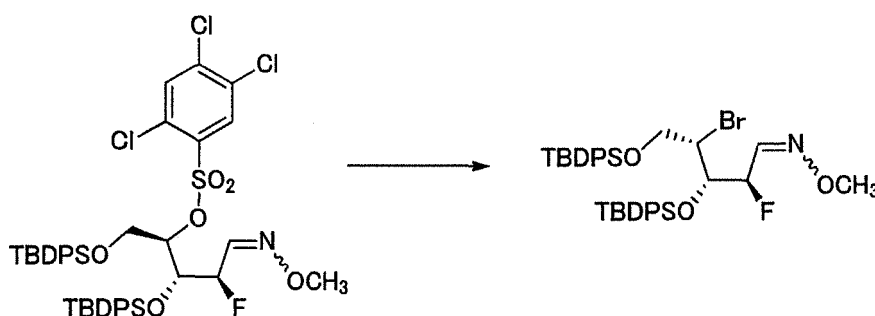
8,01 (1 H, s), 7,63-7,56 (8 H, m), 7,46-7,28 (13 H, m), 7,15 (1 H, t, J = 6,9 Hz), 5,01 (1 H, dt, J = 47,6, 7,3 Hz), 4,90 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 4,32 (1 H, ddd, J = 13,2, 6,6, 1,3 Hz), 4,03 (1 H, dd, J = 11,2, 5,9 Hz), 3,83 (1 H, dd, J = 11,2, 6,6 Hz), 3,79 (3 H, s), 0,99 (9 H, s), 0,97 (9 H, s)

30

(5)

[Fórmula 303]

35



35

Se añadieron 114 mg de bromuro de litio anhidro y 1,0 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a una solución de 236 mg de (2R,3R,4R)-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoro-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentanal O-metiloxima en 1,0 ml de tetrahidrofurano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 10 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1), para obtener de este modo 173 mg de (2R,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoropentanal O-metiloxima en forma de un producto oleoso incoloro.

40

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

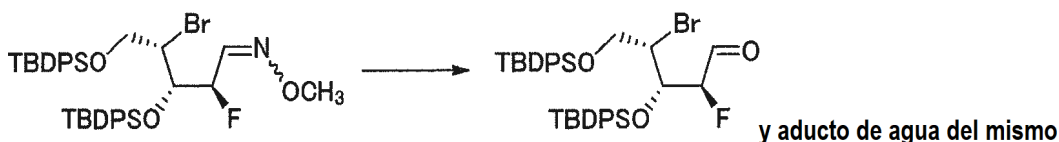
7,71-7,53 (8 H, m), 7,46-7,29 (12 H, m), 7,17 (0,86 H, t, J = 7,3 Hz), 6,57 (0,14 H, dd, J = 10,6, 5,3 Hz), 5,75

45

(0,14 H, dt, J = 47,3, 4,6 Hz), 5,13 (0,86 H, dt, J = 46,9, 6,6 Hz), 4,26-4,19 (1 H, m), 4,08-4,00 (1 H, m), 3,87-3,78 (4,58 H, m), 3,65 (0,42 H, s), 1,03 (9 H, s), 1,00 (9 H, s)

(6)

5 [Fórmula 304]



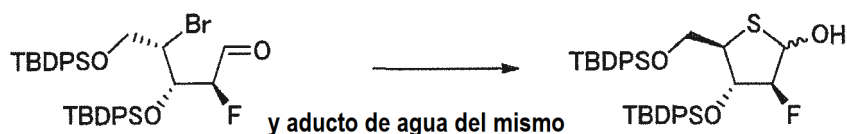
10 Se añadieron 0,18 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído, 0,20 ml de agua y 0,04 ml de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 173 mg de (2R,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoropentanal O-metiloxima en 1,0 ml de acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 7/3), para obtener de este modo 114 mg de un producto oleoso incoloro. El producto oleoso obtenido era una mezcla de (2R,3S,4S)-4-bromo-3,5-bis((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluoropentanal y un aducto de agua del mismo.

15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,66-7,57 (8 H, m), 7,44-7,27 (12 H, m), 4,93 (1 H, dd, J = 46,9, 4,0 Hz), 4,42 (1 H, ddd, J = 18,5, 4,0, 2,6 Hz), 4,16-4,09 (2 H, m), 3,88 (1 H, ddd, J = 12,9, 8,9, 2,6 Hz), 1,03 (9 H, s), 1,01 (9 H, s)

20 (7)

[Fórmula 305]



25 Se añadieron 87 mg de una solución acuosa al 15 %-18 % de hidrogenosulfuro de sodio 87 mg a una solución de 114 mg del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 31 (6) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó tres veces después con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo un producto oleoso de color amarillo claro que contenía (3S,4S,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetrahidrotiofen-2-ol.

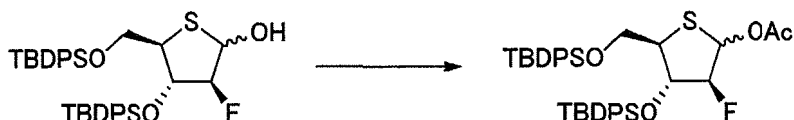
30 El producto de color amarillo claro se usó directamente en la siguiente reacción.

35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,74-7,22 (20 H, m), 5,43-5,28 (1 H, m), 4,96 (0,5 H, d, J = 48,2 Hz), 4,86 (0,5 H, ddd, J = 51,5, 5,9, 4,0 Hz), 4,60-4,53 (1 H, m), 3,93 (0,5 H, t, J = 7,9 Hz), 3,48-3,32 (2 H, m), 3,26 (0,5 H, dd, J = 9,2, 5,3 Hz), 1,08 (4,5 H, s), 1,07 (4,5 H, s), 0,92 (4,5 H, s), 0,91 (4,5 H, s)

40 (8)

[Fórmula 306]



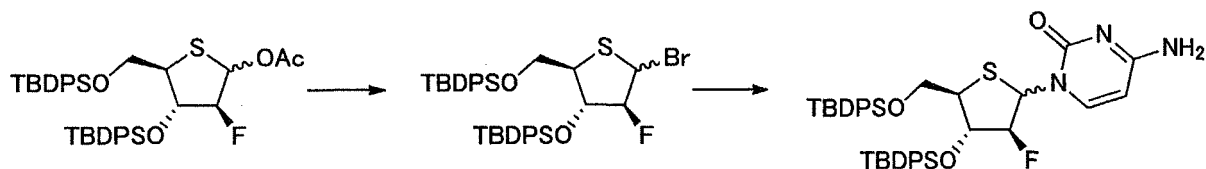
45 Se añadieron 0,1 mg de dimetilaminopiridina y 0,1 ml de anhídrido acético a una solución del producto oleoso de color amarillo claro obtenido en el ejemplo 31 (7) en 1,0 ml de tetrahydrofurano. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1), para obtener de este modo 67 mg de acetato de (3S,4S,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-

fluorotetrahidrotiofen-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,60-7,48 (8 H, m), 7,44-7,23 (12 H, m), 6,02 (0,5 H, dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 5,96 (0,5 H, dd, $J = 16,2, 3,0$ Hz), 5,06 (0,5 H, ddd, $J = 48,9, 5,0, 3,0$ Hz), 4,99 (0,5 H, ddd, $J = 50,9, 8,6, 4,6$ Hz), 4,34-4,18 (1 H, m), 3,84-3,77 (0,5 H, m), 3,66-3,60 (1 H, m), 3,41 (0,5 H, td, $J = 7,6, 3,3$ Hz), 3,31-3,18 (1 H, m), 2,12 (1,5 H, s), 1,89 (1,5 H, s), 1,03 (4,5 H, s), 0,99 (4,5 H, s), 0,95 (9 H, s) (9)

[Fórmula 307]



Se añadieron 0,03 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 59 mg de acetato de ((3S,4S,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetrahidrotiofen-2-ilo en 1,0 ml de cloruro de metileno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron cloruro de metileno y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo un producto oleoso de color pardo claro que contenía ((3S,4S,5R)-2-bromo-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetrahidrotiofen-2-ilo.

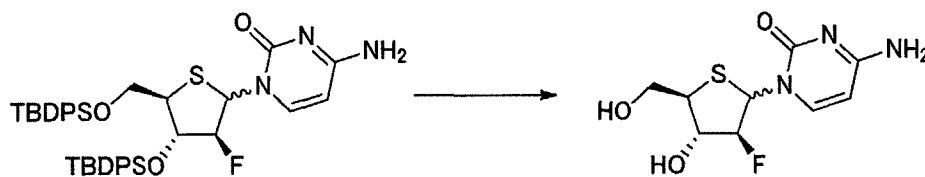
Se añadieron 24 mg de citosina y 0,2 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida al producto oleoso de color pardo claro obtenido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1), para obtener de este modo 43 mg de ((3S,4S,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetrahidrotiofen-2-il)citosina en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 15/85.

Valor de la RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ :

8,12 (0,15 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,69-7,25 (20,85 H, m), 6,89 (0,85 H, dd, $J = 23,1, 4,0$ Hz), 6,26 (0,15 H, dd, $J = 16,2, 2,3$ Hz), 5,71 (0,15 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,55 (0,85 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,02 (0,15 H, dt, $J = 48,2, 2,6$ Hz), 4,85 (0,85 H, dt, $J = 51,1, 3,3$ Hz), 4,42 (0,85 H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,30 (0,15 H, dt, $J = 11,7, 3,0$ Hz), 3,88 (0,15 H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,65-3,48 (2,7 H, m), 3,34 (0,15 H, t, $J = 9,2$ Hz), 1,07 (7,65 H, s), 0,99 (1,35 H, s), 0,91 (9 H, s) (10)

[Fórmula 308]



Se añadieron 0,24 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio a 1 mol/l/tetrahidrofurano a una solución de 43 mg de ((3S,4S,5R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-fluorotetrahidrotiofen-2-il)citosina en 1,0 ml de tetrahidrofurano. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó reposar durante una noche. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol=1/0 a 2/1), para obtener de este modo 14 mg de 1-(2-deoxi-2-fluoro-4-tio-D-arabinofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación α/β era 16/84.

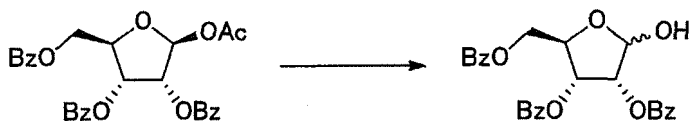
Valor de la RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

8,01-7,96 (1 H, m), 7,30-7,22 (2 H, a), 6,46 (0,84 H, dd, $J = 14,5, 5,3$ Hz), 6,15 (0,16 H, dd, $J = 17,2, 5,9$ Hz), 5,93 (0,16 H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,87 (0,84 H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,80-5,76 (1 H, m), 5,25 (0,84 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,17-4,82 (1,16 H, m), 4,29-4,20 (0,84 H, m), 4,15-4,06 (0,16 H, m), 3,80-3,55 (2 H, m), 3,25-3,16 (1 H, m)

Ejemplo 32

(1)

5 [Fórmula 309]

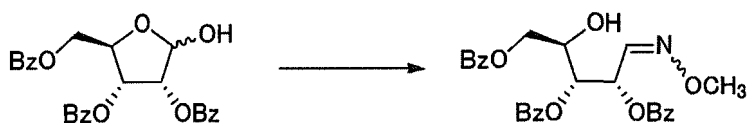


10 Se añadieron gota a gota 2,9 ml de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una suspensión de 5,0 g de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribofuranosa en 1,3 ml de ácido acético a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 20 ml de tolueno y 20 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 5 minutos. Posteriormente, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó con 20 ml de una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. Se añadieron 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico al producto oleoso obtenido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar durante una noche. Posteriormente, se añadieron 20 ml de tolueno y 10 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 5 minutos. Después de eso, la capa acuosa se eliminó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo un producto oleoso incoloro que contenía 2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribofuranosa.

El producto oleoso incoloro se usó directamente en la siguiente reacción.

(2)

25 [Fórmula 310]



30 Se añadieron 1,3 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 5,0 ml de metanol al producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 32 (1) y, posteriormente, se añadieron gota a gota 1,8 ml de trietilamina a la mezcla con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron 10 ml de tolueno y 10 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico a la mezcla de reacción. La capa de agua se retiró y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 2/1), para obtener de este modo 2,7 g de tribenzoato de (2R,3R,4S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro.

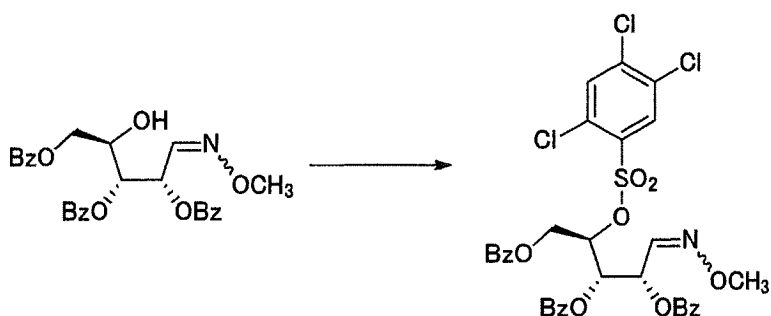
Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 4:1.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

40 8,05-8,01 (4 H, m), 7,99-7,94 (2 H, m), 7,62-7,35 (9,8 H, m), 6,92 (0,2 H, d, J = 5,9 Hz), 6,57 (0,2 H, dd, J = 5,9, 2,6 Hz), 6,16 (0,8 H, dd, J = 6,6, 3,3 Hz), 5,87 (0,2 H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 5,81 (0,8 H, dd, J = 7,9, 3,3 Hz), 4,68-4,62 (1 H, m), 4,46-4,31 (2 H, m), 4,03 (0,6 H, s), 3,92 (2,4 H, s), 3,24 (0,2 H, s a), 3,06 (0,8 H, s a)

(3)

45 [Fórmula 311]

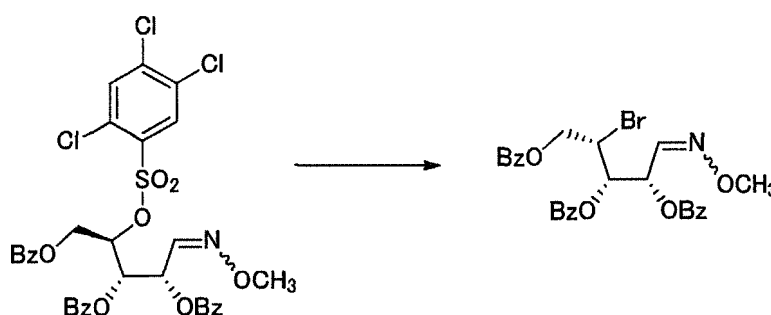


Una mezcla de 2,7 g de tribenzoato de (2R,3R,4S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo, 5 ml de acetonitrilo, 0,5 ml de N-metilimidazol y 1,7 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 3,0 g de tribenzoato de (2R,3R,4S)-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,08-7,96 (5 H, m), 7,91-7,88 (2 H, m), 7,64-7,33 (10,75 H, m), 6,91 (0,25 H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,55 (0,25 H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,06-5,95 (1,75 H, m), 5,55-5,49 (0,75 H, m), 5,48-5,42 (0,25 H, m), 4,91-4,84 (1 H, m), 4,69-4,62 (1 H, m), 3,97 (0,75 H, s), 3,85 (2,25 H, s)

[Fórmula 312]

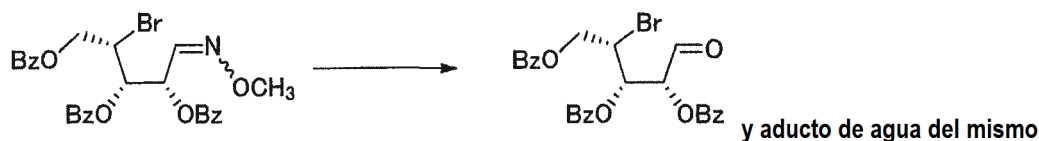


Se añadieron 1,8 g de bromuro de litio anhidro y 4,0 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a una solución de 3,0 g del tribenzoato de (2R,3R,4S)-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en 4,0 ml de tetrahidrofurano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 4/1), para obtener de este modo 1,5 g de tribenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,12-7,93 (6 H, m), 7,65-7,36 (9,87 H, m), 6,82 (0,13 H, d, $J = 5,9$ Hz), 6,53 (0,13 H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,14-6,06 (0,13mH, m), 6,04-5,95 (1,74 H, m), 4,84-4,54 (3 H, m), 3,80 (0,39 H, s), 3,70 (2,61 H, s)

[Fórmula 313]

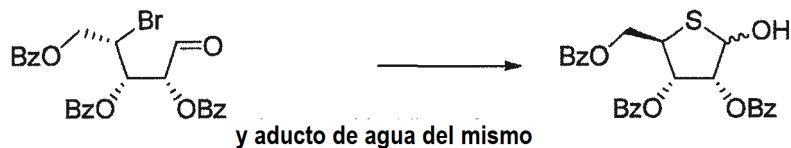


Se añadieron 2,8 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido glioxílico a una solución de 1,5 g del tribenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo en 5,0 ml de acetonitrilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron después acetato de etilo y agua a la mezcla y posteriormente se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico y agua y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida para obtener 1,4 g de un producto oleoso. El producto oleoso era una mezcla de tribenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-5-oxopentan-1,3,4-triilo y un aducto de agua del mismo.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,73 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,13-7,98 (6 H, m), 7,66-7,39 (9 H, m), 6,03 (1 H, dd, $J = 7,3, 3,3$ Hz), 5,68 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,85-1,74 (2 H, m), 6,03 (1 H, dd, $J = 10,6, 6,6$ Hz)

[Fórmula 314]



5 Se añadieron 1,2 g de una solución acuosa al 15 %-18 % de hidrogenosulfuro de sodio a una solución de 1,4 g del producto oleoso obtenido en el ejemplo 32 (5) en 4,0 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó dos veces con 15 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico para obtener una solución en acetato de etilo de 2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-D-ribofuranosa.

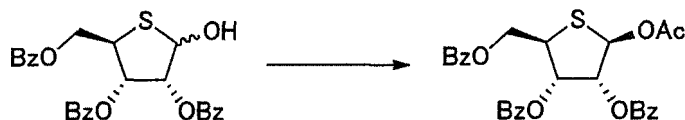
La solución en acetato de etilo se usó directamente en la siguiente reacción.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 8,12-7,88 (6 H, m), 7,63-7,29 (9 H, m), 6,03 (1 H, dd, J = 7,9, 3,3 Hz), 5,88 (1 H, dd, J = 4,0, 2,0 Hz), 5,50 (1 H, dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 4,74 (1 H, dd, J = 11,6, 6,3 Hz), 4,61 (1 H, dd, J = 11,9, 5,9 Hz), 4,23 (1 H, td, J = 7,3, 5,5 Hz), 2,64 (1 H, d, J = 4,6 Hz)

(7)

[Fórmula 315]



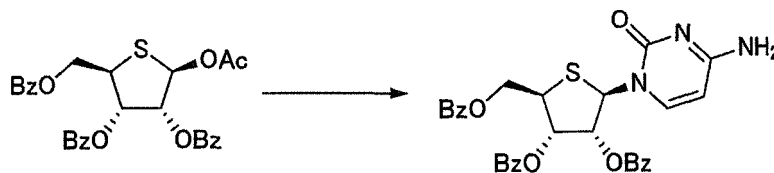
25 Se añadieron 1,6 mg de dimetilaminopiridina y 0,28 ml de anhídrido acético a la solución en acetato de etilo obtenida en el ejemplo 32 (6) y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa de agua se eliminó y la capa orgánica se lavó después con agua. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de metanol, para obtener de este modo 402 mg de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-β-D-ribofuranosa en forma de un sólido de color blanco.

30 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,08-8,02 (2 H, m), 7,98-7,95 (2 H, m), 7,91-7,88 (2 H, m), 7,64-7,58 (1 H, m), 7,55-7,44 (4 H, m), 7,36-7,29 (4 H, m), 6,06 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 5,99 (1 H, dd, J = 4,0, 2,0 Hz), 5,91 (1 H, dd, J = 8,6, 4,0 Hz), 4,73 (1 H, dd, J = 11,2, 5,9 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 11,2, 5,9 Hz), 4,25 (1 H, dt, J = 8,6, 5,9 Hz), 2,12 (3 H, s)

(8)

[Fórmula 316]



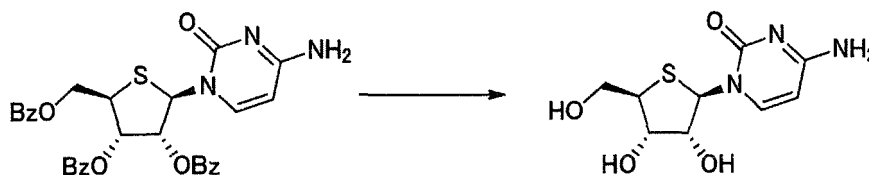
40 Se añadieron 0,44 ml de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una suspensión de 208 mg de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-β-D-ribofuranosa y 67 mg de citosina en 2,0 ml de acetonitrilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 60 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 0,22 ml de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 4 horas. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol=1/0 a 4/1), para obtener de este modo 70 mg de 1-(2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-β-D-ribofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

50 8,14-7,95 (6 H, m), 7,89 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,63-7,36 (9 H, m), 6,90 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 5,94-5,89 (2 H, m), 5,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,79 (1 H, dd, J = 11,9, 5,9 Hz), 4,66 (1 H, dd, J = 11,6, 5,0 Hz), 4,10-4,05 (1 H, m)

(9)

[Fórmula 317]



5

Se añadieron 0,1 ml de una solución de metóxido sódico al 28 %/metanol a una suspensión de 70 mg de 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-4-tio-β-D-ribofuranosil)citosina en 2,0 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar durante una noche. Posteriormente, se añadieron 0,2 ml de ácido acético a la mezcla de reacción y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol=1/0 a 2/1), para obtener de este modo 18 mg de 1-(4-tio-β-D-ribofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

7,97 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,14 (2 H, d a), 5,94 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 5,76 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 5,42 (1 H, s a), 5,29 (1 H, s a), 5,14 (1 H, s a), 4,08-3,98 (2 H, m), 3,69-3,51 (2 H, m), 3,20 (1 H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz)

Ejemplo 33

(1)

[Fórmula 318]



25

Se añadieron 22 ml de una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico y 617 mg de cloruro de tetrabutilamonio a una solución de 6,58 g de 2-desoxi-1-O-metil-D-ribofuranósido en 44 ml de tolueno y, posteriormente, se añadieron 10,8 ml de cloruro de benzoilo a la mezcla a una temperatura de 10 °C a 25 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30), para obtener de este modo 11,8 g de 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-1-O-metil-D-ribofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación anomérica era 1:1.

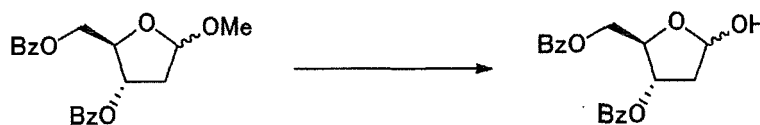
TR (min): 1,73, 1,76.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,13-7,99 (4 H, m), 7,63-7,51 (2 H, m), 7,49-7,38 (4 H, m), 5,67-5,59 (0,5 H, m), 5,49-5,40 (0,5 H, m), 5,24 (0,5 H, dd, J = 5,6, 2,3 Hz), 5,20 (0,5 H, d, J = 4,6 Hz), 4,70-4,45 (3 H, m), 3,43 (1,5 H, s), 3,37 (1,5 H, s), 2,64-2,50 (1 H, m), 2,36 (0,5 H, td, J = 9,6, 4,6 Hz), 2,21 (0,5 H, dd, J = 14,5, 1,3 Hz)

(2)

[Fórmula 319]



45

Se añadieron 32,4 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l a una solución de 6,49 g de 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-1-O-metil-D-ribofuranósido en 32,4 ml de ácido acético y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 55 °C durante 2,58 horas. Posteriormente, se añadieron 20 ml de ácido acético y 20 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 2,58 horas. Posteriormente, se añadieron tolueno y agua a la mezcla de reacción. La capa

50

orgánica se fraccionó y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, para obtener de este modo 6,23 g de 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-D-ribofuranósido en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación anomérica era 6:4.

5 TR (min): 1,41, 1,44.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,11-7,99 (4 H, m), 7,63-7,51 (2 H, m), 7,51-7,37 (4 H, m), 5,80-5,69 (1 H, m), 5,67-5,60 (0,4 H, m), 5,54-5,48 (0,6 H, m), 4,76-4,47 (3 H, m), 3,11-3,03 (0,4 H, m), 2,86 (0,6 H, t, $J = 5,3$ Hz), 2,62-2,48 (1 H, m), 2,45-2,25 (1 H, m)

10 (3)

[Fórmula 320]



15

Se añadieron 1,98 g de cloruro de O-metilhidroxilamonio, 3,78 ml de trietilamina y 3 ml de una solución de ácido clorhídrico al 5 %-10 %/metanol a una solución de 6,23 g de 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-D-ribofuranósido en 62 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 11,7 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y después se añadió acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 6,65 g de dibenzoato de (2R,3S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

20

Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-ante era 64:36.

25 TR (min): 1,50.

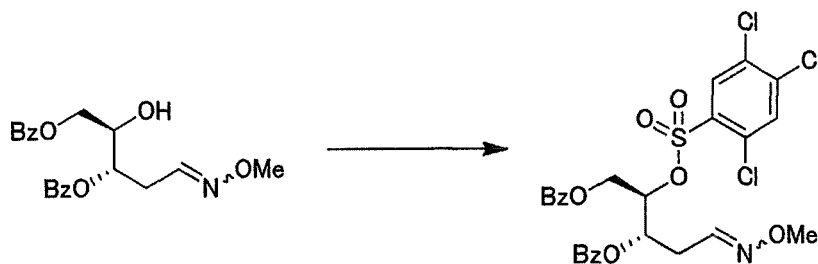
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,04 (4 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,62-7,54 (2 H, m), 7,51-7,30 (4,64 H, m), 6,85 (0,36 H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,47- 5,37 (1 H, m), 4,61 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,57 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,44 (0,64 H, dd, $J = 5,9, 2,6$ Hz), 4,40 (0,36 H, dd, $J = 5,9, 2,6$ Hz), 4,29-4,17 (1 H, m), 3,87 (1,08, s), 3,78 (1,92 H, s), 3,07-2,85 (1 H, m), 2,82 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz)

30

(4)

[Fórmula 321]



35

Se añadieron 5,51 g de cloruro de 2,4,5-triclorobencenosulfonilo y 2,14 ml de 1-metilimidazol a una solución de 6,65 g de dibenzoato de (2R,3S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo en 67 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron 20 ml de acetato de etilo y 30 ml de hexano al residuo obtenido y después se eliminó un sólido por filtración. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 8,97 g de dibenzoato de (2R,3S)-5-(metoxiimino)-2-(((2,4,5-triclorofenil)sulfonyl)oxi)pentan-1,3-diilo en forma de un producto oleoso incoloro.

40

45 Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 54:46.

TR (min): 2,06.

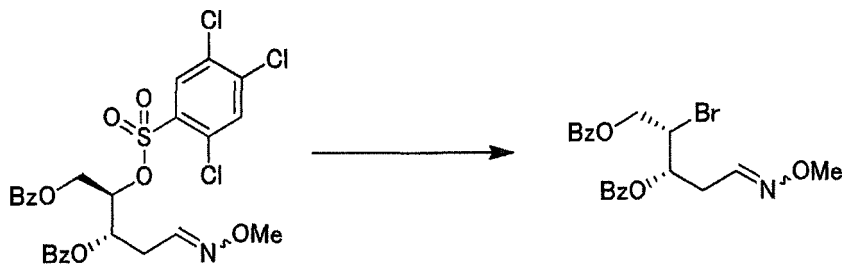
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,00-8,00 (1 H, cada s), 7,93 (4 H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,64-7,54 (2 H, m), 7,50-7,39 (5 H, m), 7,34 (0,54 H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,80 (0,46 H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,56-5,49 (1 H, m), 5,42-5,30 (1 H, m), 4,63 (1 H, s a), 4,61 (1 H, s), 3,86 (1,38 H, s), 3,77 (1,62 H, s), 2,99-2,91 (1 H, m), 2,90-2,83 (0,46 H, m), 2,82-2,71 (0,54 H, m)

50

(5)

[Fórmula 322]



5 Se añadieron 1,52 g de bromuro de litio a una solución de 8,97 g de dibenzoato de (2R,3S)-5-(metoxiimino)-2-
 (((2,4,5-triclorofenil)sulfonyl)oxi)pentan-1,3-diilo en 17,9 ml de tetrahidrofurano y 16,1 ml de 1,3-dimetil-2-
 imidazolidinona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 50 °C durante 3 horas. Posteriormente, se
 añadieron acetato de etilo y una solución acuosa al 25 % de bromuro de litio a la mezcla de reacción. La capa
 orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa al 13 % de bromuro de litio y después se secó sobre
 10 sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo
 obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25),
 para obtener de este modo 4,84 g de dibenzoato de (2R,3S)-2-bromo-5-(metoxiimino)pentan-1,3-diilo en forma
 de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 55:45.

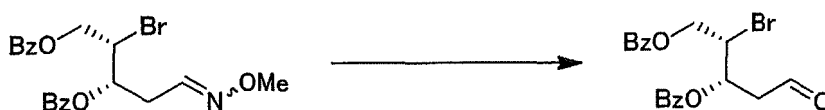
15 TR (min): 1,87.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,11-8,01 (4 H, m), 7,64-7,54 (2 H, m), 7,51-7,37 (4,55 H, m), 6,78 (0,45 H, t, J = 5,3 Hz), 5,73-5,60 (1 H, m),
 4,77-4,67 (1 H, m), 4,64-4,43 (2 H, m), 3,86 (1,35 H, s), 3,75 (1,65 H, s), 3,09-2,87 (1 H, m), 2,84 (1 H, t, J = 6,3)
 (6)

20

[Fórmula 323]



25 Se añadieron 7,1 ml de una solución acuosa al 35 % de formaldehído, 4,3 ml de agua y 1,4 ml de ácido
 clorhídrico concentrado a una solución de 3,54 g de dibenzoato de (2R,3S)-2-bromo-5-(metoxiimino)pentan-1,3-
 diilo en 35 ml de acetona a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 30 °C
 durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa
 orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a
 30 presión reducida, para obtener de este modo 3,75 g de un producto oleoso incoloro.

El producto oleoso incoloro obtenido era una mezcla de dibenzoato de (2R,3S)-2-bromo-5-oxopentan-1,3-diilo y
 un aducto de agua del mismo. TR (min): 1,71, 1,81.

(7)

35

[Fórmula 324]



40 Se añadió una solución de 720 mg de monohidrogenosulfuro de sodio n-hidrato en 5 ml de 1-metilpirrolidona a
 una solución de 3,75 g del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 33 (6) en 33 ml de 1-metilpirrolidona
 con enfriamiento en hielo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha
 descrito anteriormente durante 1,42 horas. Posteriormente, se añadieron 249 mg de un monohidrogenosulfuro de
 sodio n-hidrato a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a la misma temperatura que se
 ha descrito anteriormente durante 0,58 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución salina
 a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El
 disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo una solución en 1-
 45 metilpirrolidona de 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-4-tio-D-ribofuranósido.

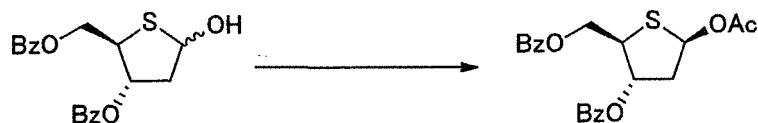
TR (min): 1,56.

m/z (ESI-positiva): 341,1 [M+H-H₂O]⁺

(8)

50

[Fórmula 325]



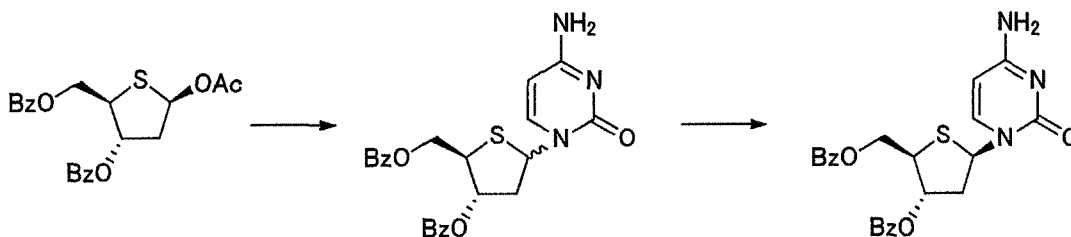
5 Se añadieron 29,2 ml de tetrahidrofurano, 0,916 ml de anhídrido acético y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina a la solución en 1-metilpirrolidona del 2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-4-tio-D-ribofuranósido obtenido en el ejemplo 33 (7) y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 75/25). Se añadieron 4 ml de metanol al sólido obtenido y después se recogió el sólido por filtración, para obtener de este modo 0,942 g de 1-O-acetil-2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-4-tio-β-D-ribofuranósido en forma de un sólido de color blanco.

TR (min): 1,77.

15 Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

7,96 (4 H, dt, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,71-7,61 (2 H, m), 7,56-7,44 (4 H, m), 6,11 (1 H, dd, J = 5,9, 3,3 Hz), 5,77-5,69 (1 H, m), 4,55-4,40 (2 H, m), 3,99 (1 H, cd, J = 5,9, 1,3 Hz), 2,76-2,54 (2 H, m), 2,01 (3 H, s) (9)

20 [Fórmula 326]



25 Se añadieron 0,700 ml de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida a una solución de 111 mg de citosina y 200 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-3,5-O-dibenzoil-4-tio-β-D-ribofuranósido en 2 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 70 minutos. Posteriormente, se añadieron 0,361 ml de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 2,5 horas, y después a 80 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol= 100/0 a 40/60) y después por HPLC, para obtener de este modo 1-(2-desoxi-3,5-bis-O-benzoil-4-tio-D-ribofuranosil)citosina en forma de un producto oleoso de color pardo.

35 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que la relación α/β era 53:47.

El producto oleoso de color pardo obtenido se separó por cromatografía líquida de alto rendimiento, para obtener de este modo 13,6 mg de 1-(2-desoxi-3,5-bis-O-benzoil-4-tio-β-D-ribofuranosil)citosina.

Condiciones para la cromatografía líquida de alto rendimiento

40 Columna: Sunfire prep C18 OBD 10 μm, 19 mm x 150 mm (Waters)
Fase móvil: ácido fórmico al 0,1 %-agua/ácido fórmico al 0,1 %-acetonitrilo (relación de volumen: 70/30 a 55/45)
Caudal: 17 ml/min
Detección: UV (254 nm)
45 Temperatura: temperatura ambiente
Tiempo de retención: forma α: 7,34 min; forma β: 8,50 min

Forma β

TR (min): 1,25.

50 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,09-8,02 (4 H, m), 7,95 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,63-7,54 (2 H, m), 7,45 (4 H, d, J = 7,9 Hz), 6,71 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 5,80 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 5,75 (1 H, c, J = 3,7 Hz), 4,59 (2 H, d, 6,6 Hz), 4,00 (1 H, td, 6,6, 3,3 Hz), 2,99-2,13 (2 H, s a), 2,82 (1 H, dc, 13,9, 3,5 Hz), 2,44-2,33 (1 H, m)

Forma α

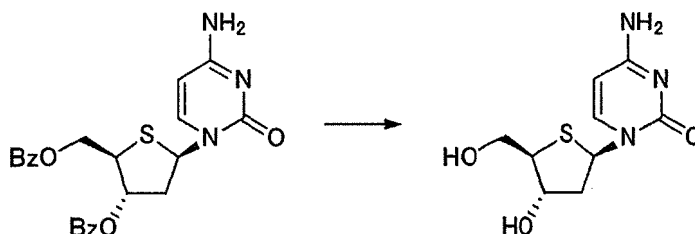
55 TR (min): 1,19.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,22 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,08 (2 H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,85 (2 H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,62-7,52 (2 H, m), 7,50-7,36 (4 H, m), 6,45 (1 H, dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz), 5,80 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,73-5,67 (1 H, m), 4,56-4,38 (2 H, m), 4,24 (1 H, dt, $J = 6,9, 2,0$ Hz), 2,95-2,82 (1 H, m), 2,66 (1 H, dt, $J = 15,2, 2,6$ Hz)

5

[Fórmula 327]



10

Se añadió 1 ml de una solución de amoníaco a 7 mol/l/metanol a una solución de 9,6 mg de 1-(2-desoxi-3,5-bis-O-benzoyl-4-tio- β -D-ribofuranosil)citosina en 1 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol = 95/5 a 30/70), para obtener de este modo 4,7 mg de 1-(2-desoxi-4-tio- β -D-ribofuranosil)citosina en forma de un sólido de color blanco. TR (min): 0,27.

15

Valor de la RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ :

7,931 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,19 (1 H, s a), 7,12 (1 H, s a), 6,35 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz), 5,78 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,23 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,12 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,36-4,29 (1 H, m), 3,64-3,22 (3 H, m), 2,28-2,01 (2 H, m), 1,83 (1 H, s)

20

Ejemplo 34

(1)

25

[Fórmula 328]



30

Se añadieron gota a gota 0,2 ml de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 238 mg de 1-O-metil-2,3,5-tri-O-benzoyl-L-lixosa en 1,0 ml de ácido acético a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron cloruro de metileno y agua a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 5 minutos. Posteriormente, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener un producto oleoso de color pardo.

35

Por separado, se añadieron gota a gota 0,2 ml de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución de 238 mg de 1-O-metil-2,3,5-tri-O-benzoyl-L-lixosa en 1,0 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron cloruro de metileno y agua a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 5 minutos. Después de eso, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. se añadieron 2,0 ml de acetona y 2,0 ml de agua al producto oleoso obtenido y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo un producto oleoso de color pardo.

40

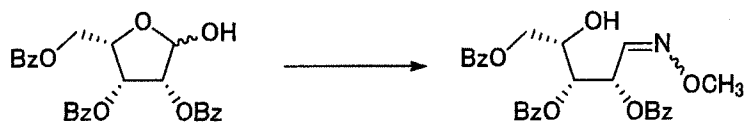
45

Los productos oleosos de color pardo obtenidos en las dos operaciones anteriormente descritas se combinaron entre sí y el producto así combinado se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 462 mg de un producto oleoso incoloro que contenía 2,3,5-tri-O-benzoyl-L-lixosa.

50

(2)

[Fórmula 329]



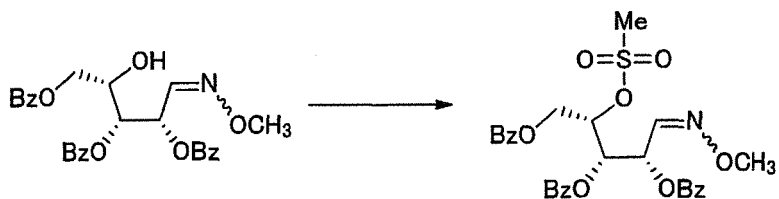
5 Se añadieron 125 mg de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 1,0 ml de metanol a 462 mg de una mezcla que comprendía 2,3,5-tri-O-benzoil-L-lixosa y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,18 ml de trietilamina a la mezcla con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 201 mg de tribenzoato de (2S,3R,4S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro. Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 4:1. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 8,08-7,98 (6 H, m), 7,62-7,32 (9,8 H, m), 6,91 (0,2 H, d, J = 5,9 Hz), 6,56 (0,2 H, t, J = 6,3 Hz), 6,06 (0,8 H, t, J = 6,9 Hz), 5,83-5,76 (1 H, m), 4,58-4,44 (2 H, m), 4,39-4,35 (1 H, m), 3,88 (0,6 H, s), 3,74 (2,4 H, s) (3)

[Fórmula 330]

20



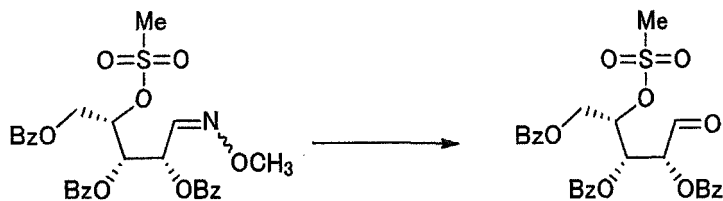
25 Se añadieron 2,0 ml de acetato de etilo y 0,08 ml de trietilamina a 201 mg de tribenzoato de (2S,3R,4S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo y, posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 0,04 ml de cloruro de metanosulfonilo con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadieron 0,2 ml de trietilamina y 0,1 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo

30 y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 197 mg de tribenzoato de (2S,3S,4S)-5-(metoxiimino)-2-((metilsulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

35 8,10-8,00 (6 H, m), 7,62-7,41 (9,8 H, m), 6,87 (0,2 H, d, J = 5,9 Hz), 6,47 (0,2 H, dd, J = 5,9, 4,6 Hz), 6,07-6,03 (1 H, m), 5,95 (0,8 H, t, J = 6,3 Hz), 5,47 (0,8 H, dt, J = 7,5, 3,3 Hz), 5,39 (0,2 H, td, J = 6,3, 3,3 Hz), 4,85-4,75 (1 H, m), 4,69-4,60 (1 H, m), 4,39-4,35 (1 H, m), 3,91 (0,6 H, s), 3,77 (2,4 H, s), 3,05 (2,4 H, s), 3,01 (0,6 H, s) (4)

[Fórmula 331]

40



45 Se añadieron 0,35 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido glioxílico a una solución de 197 mg de tribenzoato de (2S,3S,4S)-5-(metoxiimino)-2-((metilsulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en 1,0 ml de acetonitrilo. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 9 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1), para obtener de este modo 130 mg de tribenzoato de (2S,3S,4R)-2-((metilsulfonil)oxi)-5-

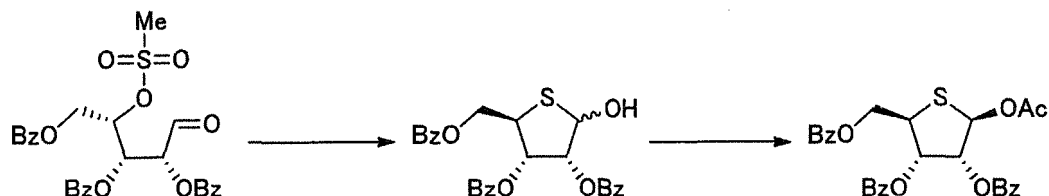
oxopentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,73 (1 H, s), 8,11-8,04 (6 H, m), 7,66-7,42 (9 H, m), 6,09 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,68 (1 H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,61-5,56 (1 H, m), 4,81 (1 H, dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 12,6, 6,6$ Hz), 3,05 (3 H, s)

(5)

[Fórmula 332]



10

Se añadieron 0,11 ml de una solución acuosa al 15 %-18 % de hidrogenosulfuro de sodio a una solución de 130 mg de tribenzoato de (2S,3S,4R)-2-((metilsulfonil)oxi)-5-oxopentan-1,3,4-triilo en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó después tres veces con una solución al 10 % de cloruro sódico, para obtener de este modo una solución en acetato de etilo de 2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-D-ribofuranosa.

15

Se añadieron 0,1 mg de dimetilaminopiridina y 0,025 ml de anhídrido acético a la solución en acetato de etilo obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con agua y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en 10 ml de metanol, para obtener de este modo 28 mg de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-β-D-ribofuranosa en forma de un sólido de color blanco.

20

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,06-8,02 (2 H, m), 7,98-7,95 (2 H, m), 7,91-7,88 (2 H, m), 7,64-7,58 (1 H, m), 7,55-7,44 (4 H, m), 7,36-7,29 (4 H, m), 6,06 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz), 5,99 (1 H, dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz), 5,91 (1 H, dd, $J = 8,6, 4,0$ Hz), 4,74 (1 H, dd, $J = 11,2, 5,9$ Hz), 4,53 (1 H, dd, $J = 11,2, 5,9$ Hz), 4,25 (1 H, dt, $J = 8,6, 5,9$ Hz), 2,12 (3 H, s)

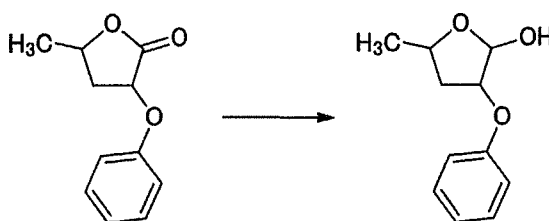
25

Ejemplo 35

30

(1)

[Fórmula 333]



35

Se añadieron gota a gota 13,5 ml de una solución a 1,5 mol/l de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno a una solución de 3,8 g de 5-metil-3-fenoxioxolan-2-ona en 40 ml de tolueno a -78 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió 1 ml de metanol a la mezcla de reacción y, posteriormente, se añadieron 50 ml de una solución acuosa al 20 % de tartrato de sodio y potasio a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla así obtenida se agitó durante 1 hora y después se eliminó la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó después sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 3,9 g de 5-metil-3-fenoxioxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

40

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

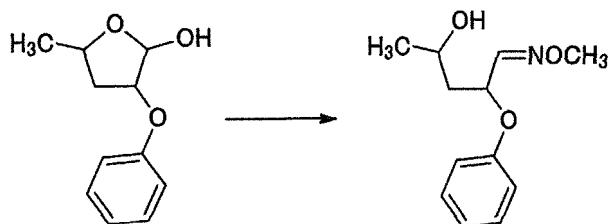
6,85-7,30 (5 H, m), 5,40-5,55 (1 H, m), 4,70-4,80 (1 H, m), 4,45-4,55 (1 H, m), 3,15-3,40 (2 H, m), 1,65-2,60 (2 H, m), 1,35-1,40 (3 H, m)

45

(2)

50

[Fórmula 334]



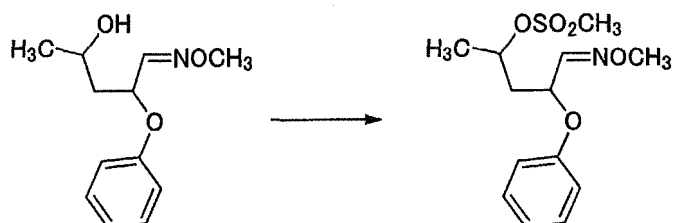
5 Se añadieron 20 ml de metanol y 1,8 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 3,6 g de 5-metil-3-fenoxioxolan-2-ol que era un producto oleoso incoloro y, posteriormente, se añadieron gota a gota 2,79 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Posteriormente, el metanol se eliminó por destilación a presión reducida, después se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua al residuo y la capa acuosa se eliminó posteriormente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 3,65 g de 5-(metoxiimino)-4-fenoxipentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

10 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

6,65-7,40 (6 H, m), 4,90-5,60 (1 H, m), 4,00-4,20 (1 H, m), 3,70-4,00 (3 H, m), 1,50-2,50 (3 H, m), 1,20-1,30 (3 H, m)

15 (3)

[Fórmula 335]



20

Se añadieron 3,3 ml de trietilamina a una solución de 3,6 g de 5-(metoxiimino)-4-fenoxipentan-2-ol en 36 ml de tetrahidrofurano y, posteriormente, se añadieron 1,2 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla a una temperatura de 0 °C a 10 °C. La mezcla obtenida se agitó a 15 °C o menos durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), para obtener de este modo 4,4 g de metanosulfonato de 5-(metoxiimino)-4-fenoxipentan-2-ilo en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

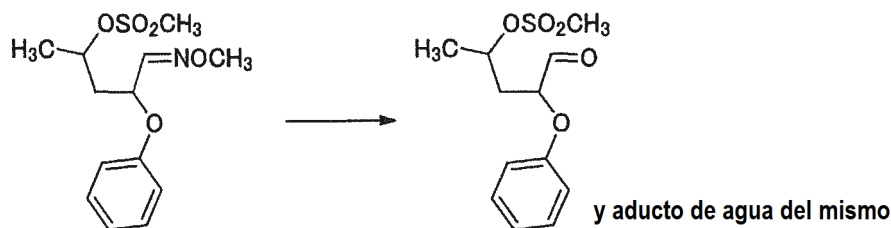
25

30 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

6,60-7,40 (6 H, m), 4,90-5,40 (2 H, m), 3,80-4,00 (3 H, m), 2,70-3,10 (3 H, m), 1,90-2,40 (2 H, m), 1,45-1,55 (3 H, m)

(4)

[Fórmula 336]



35

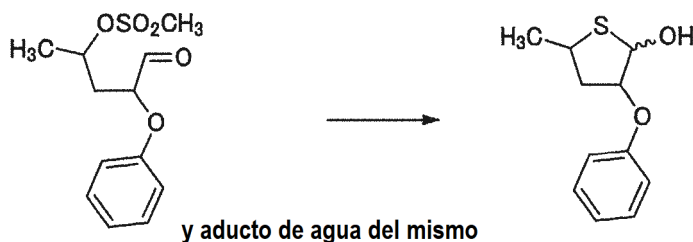
40 Se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una mezcla de 2,0 g de metanosulfonato de 5-(metoxiimino)-4-fenoxipentan-2-ilo, 4,8 ml de una solución acuosa al 36 % de formalina y 60 ml de acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y después se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua al residuo. Después de eso, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada

de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), para obtener de este modo 0,66 g de una mezcla de metanosulfonato de 5-oxo-4-fenoxipentan-2-ilo oleoso incoloro y un aducto de agua del mismo.

5 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,71-9,76 (1 H, m), 7,26-7,33 (2 H, m), 7,01-7,04 (1 H, m), 6,88-6,92 (2 H, m), 5,05-5,15 (1 H, m), 4,67-4,77 (1 H, m), 3,00 (1,4 H, s), 2,83 (1,6 H, s), 2,0-2,4 (2 H, m), 1,48-1,55 (3 H, m)
(5)

10 [Fórmula 337]



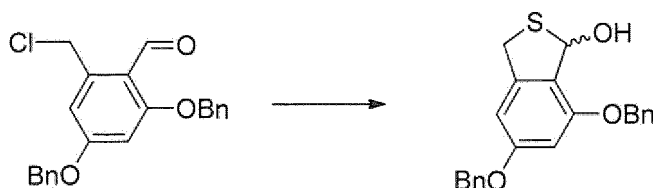
15 Se añadieron 0,53 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una solución de 0,62 g de metanosulfonato de 5-oxo-4-fenoxipentan-2-ilo en 6 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con 30 ml de agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), para obtener de este modo 0,34 g de 5-metil-3-fenoxitolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

20 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,25-7,35 (2 H, m), 6,90-7,00 (3 H, m), 5,40-5,55 (1 H, m), 4,90 (1 H, m), 3,75-3,90 (1 H, m), 2,40-2,70 (1 H, m),
25 1,90-2,20 (2 H, m), 1,42-1,46 (3 H, m)

Ejemplo 36 (Referencia)

30 [Fórmula 338]



35 Se añadieron 1,83 g de una solución acuosa al 15 % de hidrogenosulfuro de sodio a una solución de 400 mg de 2-clorometil-4,6-dibenciloxibenzaldehído en 4,5 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 15 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se añadieron a la misma 30 ml de hexano. Se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo 206 mg de 5, 7-bis(benciloxi)-1,3-dihidrobencotiofen-1-ol en forma de un sólido de color blanco.

40 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

7,30-7,45 (10 H, m), 6,68 (1 H, dd, J = 2,1, 6,9 Hz), 6,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,47 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,14 (H, d, J = 12,3 Hz), 5,09 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,49 (1 H, dd, J = 2,1, 14,7 Hz), 4,02 (1 H, d, J = 14,7 Hz), 2,45 (1 H, d, J = 6,9 Hz)

45

Ejemplo 37

(1)

5 [Fórmula 339]

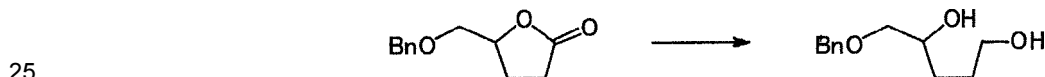


10 Se añadieron 2,1 ml de ácido trifluorometanosulfónico a una solución de 13,8 g de 5-(hidroximetil)oxolan-2-ona y 19,0 g de 2,4,6-tris(benciloxi)-1,3,5-triazina en 150 ml de dioxano a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 400 ml de acetato de etilo y 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con 300 ml de agua y 300 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3 a 1/1), para obtener de este modo 22,4 g de 5-((benciloxi)metil)oxolan-2-ona en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
7,33-7,28 (5 H, m), 4,68-4,61 (1 H, m), 4,572 (1 H, s), 4,566 (1 H, s), 3,68 (1 H, dd, J = 10,8, 4,5 Hz), 3,58 (1 H, dd, J = 10,8, 4,2 Hz), 2,57-2,42 (2 H, m), 2,35-2,06 (2 H, m)

(2)

[Fórmula 340]

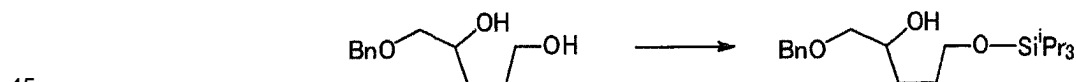


25 Se añadieron 2,3 g de tetrahidrobórato de sodio a una solución de 9,9 g de 5-((benciloxi)metil)oxolan-2-ona en 12 ml de etanol y 48 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y, posteriormente, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de 7,0 g de cloruro de calcio en 25 ml de etanol durante 20 minutos. Posteriormente, se añadieron 25 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 200 minutos. Posteriormente, se añadieron 200 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se añadió gota a gota a la mezcla ácido clorhídrico a 1 mol/l. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después dos veces con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 9,4 g de 5-(benciloxi)pentan-1,4-diol en forma de un producto oleoso incoloro.

30 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
7,35-7,31 (5 H, m), 4,55 (2 H, s), 3,89-3,81 (1 H, m), 3,71-3,58 (2 H, m), 3,49 (1 H, dd, J = 9,3, 3,3 Hz), 3,36 (1 H, dd, J = 9,3, 7,8 Hz), 2,92 (1 H, s a), 2,55 (1 H, s a), 1,67-1,41 (4 H, m)

(3)

[Fórmula 341]



45 Se añadieron 0,96 g de hidruro sódico (60 % en peso, en aceite) a una solución de 5,0 g de 5-(benciloxi)pentan-1,4-diol en 50 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción 5,3 ml de cloruro de triisopropilsililo a una temperatura de 5 °C a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y esta se añadió después a una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/5 a 1/5), para obtener de este modo 5,4 g de 1-benciloxi-5-((triisopropil)sililoxi)pentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

55 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
7,35-7,26 (5 H, m), 4,56 (2 H, s), 3,85-3,79 (1 H, m), 3,72 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,49 (1 H, dd, J = 9,3, 3,9 Hz), 3,38 (1 H, dd, J = 9,3, 7,2 Hz), 2,86 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 1,76-1,45 (4 H, m), 1,15-1,00 (21 H, m)

60

(4)

[Fórmula 342]



5

Se añadieron gota a gota 0,35 ml de cloruro de metanosulfonylo a una solución de 1,5 g de 1-benciloxi-5-((triisopropil)sililoxi)pentan-2-ol y 0,7 ml de trietilamina en 15 ml de acetato de etilo a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,8 g de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-((triisopropil)sililoxi)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

10

15

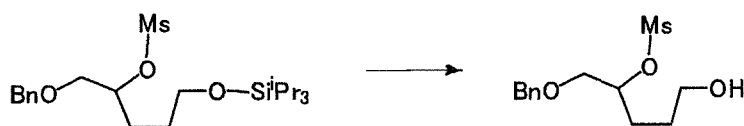
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,36-7,26 (5 H, m), 4,92-4,83 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, J = 17,6 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 17,6 Hz), 3,77-3,58 (4 H, m), 3,02 (3 H, s), 1,90-1,52 (4 H, m), 1,15-1,00 (21 H, m)

(5)

20

[Fórmula 343]



25

Se añadieron 0,33 g de ácido p-toluenosulfónico a una solución de 1,53 g de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-((triisopropil)sililoxi)pentan-2-ilo en 20 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con 10 ml de agua y 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3 a 3/2), para obtener de este modo 0,8 g de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-hidroxipentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

30

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

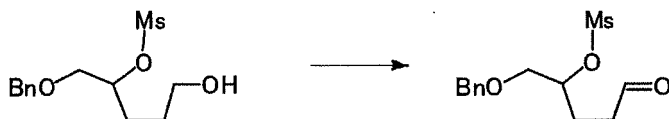
7,36-7,26 (5 H, m), 4,93-4,84 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 4,53 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,74-3,57 (4 H, m), 3,02 (3 H, s), 1,84-1,64 (4 H, m)

(6)

35

[Fórmula 344]

40



Se añadieron 440 mg de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin) a una solución de 200 mg de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-hidroxipentan-2-ilo en 2 ml de diclorometano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 100 mg de periyodinano de Dess-Martin a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después la mezcla obtenida se filtró con Celite. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 30 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico y después con 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión

45

50

reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2 a 1/1), para obtener de este modo 141 mg de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-oxopentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5 9,79 (1 H, s), 7,36-7,26 (5 H, m), 4,89-4,80 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,52 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,67-3,57 (2 H, m), 3,01 (3 H, s), 2,79-2,61 (2 H, m), 2,10-1,83 (2 H, m)
(7)

[Fórmula 345]

10



Se añadieron 58 mg de un hidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 103 mg de metanosulfonato de 1-benciloxi-5-oxopentan-2-ilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/3 a 1/2), para obtener de este modo 49 mg de 5-((benciloxi)metil)tiolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que la relación cis/trans era 50:50.

Por otra parte, 3, 30, 60, 90 y 120 minutos después del inicio de la reacción, aproximadamente 20 mg de la mezcla de reacción se pesaron de forma precisa con una báscula de precisión y la cantidad restante del metanosulfonato de 1-benciloxi-5-oxopentan-2-ilo usado como material de partida se midió por HPLC. Como resultado, se descubrió que la cantidad restante de la sustancia era del 53 % tres minutos después del inicio de la reacción y que la sustancia se consumió completamente tras 30 minutos después del inicio de la reacción.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

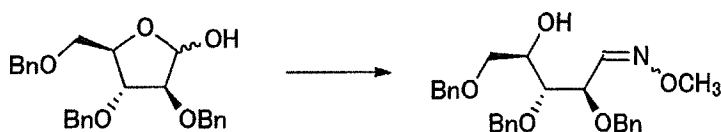
30 7,38-7,26 (5 H, m), 5,55-5,45 (1 H, m), 4,59 (1 H, s), 4,56 (0,5 H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,45 (0,5 H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,85-3,57 (2 H, m), 3,42-3,31 (1 H, m), 2,72 (0,5 H, d, $J = 6,90$ Hz), 2,29-1,87 (4,5 H, m)

Ejemplo 38

(1)

35

[Fórmula 346]



Se añadieron 3,35 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a una mezcla de 8,02 g de 2,3,5-tris(O-bencil)-D-arabinofuranosa, 48 ml de acetonitrilo y 24 ml de agua y, posteriormente, se añadieron gota a gota 3,45 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadieron 80 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución acuosa al 8 % de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y la capa acuosa se extrajo después dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y la mezcla obtenida se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 8,48 g de (2R,3R,4R)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-(metoxiimino)pentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Se midió la RMN ^1H . Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 78:22.

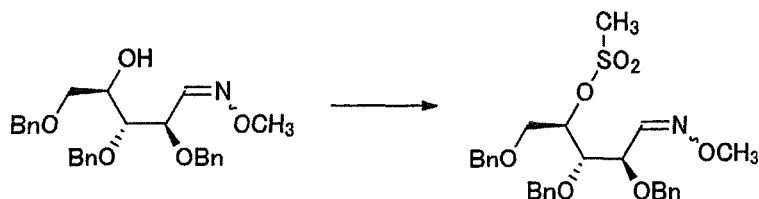
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

50 2,60 (0,22 H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,68 (0,78 H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,56-3,60 (2,22 H, m), 3,67 (0,78 H, dd, $J = 7,1, 3,6$ Hz), 3,79 (0,22 H, dd, $J = 7,5, 3,0$ Hz), 3,85 (0,66 H, s), 3,86 (2,34 H, s), 3,97-4,04 (1 H, m), 4,27 (0,78 H, dd, $J = 7,8, 3,9$ Hz), 4,38-4,65 (6 H, m), 4,93 (0,22 H, dd, $J = 6,0, 3,0$ Hz), 6,90 (0,22 H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,23-7,35 (15 H, m), 7,43 (0,78 H, dd, $J = 8, 1, 0,6$ Hz)

55

(2)

[Fórmula 347]



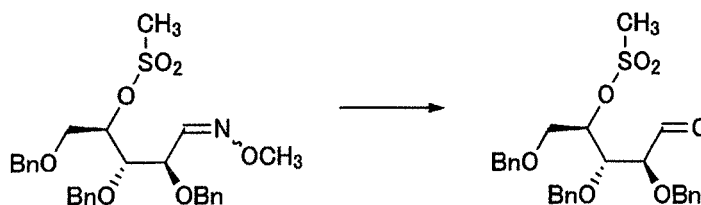
5 Se añadieron 1,54 ml de trietilamina y 0,89 ml de N-metilimidazol a una solución de 3,33 g de (2R,3R,4R)-2,3,5-tris(benciloxi)-4-hidroxipentanal O-metiloxima en 33 ml de acetonitrilo y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,86 ml de cloruro de metanosulfonylo a la mezcla. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 40 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con una solución mixta de 20 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y 20 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mixta de 20 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 20 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 3,16 g de metanosulfonato de (2R,3S,4R)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-(metoxiimino)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

10 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 75:25.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

2,93 (2,25 H, s), 2,95 (0,75 H, s), 3,80 (1 H, dd, J = 11,4, 6,9 Hz), 3,85 (0,75 H, s), 3,86 (2,25 H, s), 3,90 (1 H, dd, J = 11,4, 2,1 Hz), 3,98 (0,75 H, t, J = 4,5 Hz), 4,16 (0,75 H, ddd, J = 7,7, 4,5, 0,6 Hz), 4,41-4,62 (4,25 H, m), 4,67 (2 H, dd, J = 20,4, 11,1 Hz), 4,80 (0,25 H, dd, J = 7,5, 4,5 Hz), 4,99 (1 H, m), 6,81 (0,25 H, d, J = 6,3 Hz), 7,24-7,37 (15,75 H, m)

[Fórmula 348]



30 Se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 2 mol/l y 3,10 ml de una solución acuosa al 35 % de formaldehído a una solución de 2,06 g de metanosulfonato de (2R,3S,4R)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-(metoxiimino)pentan-2-ilo en 40 ml de acetona en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron 40 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y 40 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución mixta de 20 ml de una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y 20 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 1,50 g de metanosulfonato de (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-oxopentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

2,97 (1 H, s), 3,76 (1 H, dd, J = 11,4, 6,6 Hz), 3,89 (1 H, dd, J = 11,4, 3,0 Hz), 4,04 (1 H, dd, J = 3,3, 0,9 Hz), 4,18 (1 H, dd, J = 5,3, 3,3 Hz), 4,47-4,60 (4 H, m), 4,67 (2 H, dd, J = 22,2, 11,4 Hz), 5,97 (1 H, m), 7,20-7,25 (2 H, m), 7,27-7,36 (13 H, m)

[Fórmula 349]



Se añadieron 0,06 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución de 0,10 g de metanosulfonato de (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-oxopentan-2-ilo en 2 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, se añadieron 2 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con 5 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 0,02 g de (3S,4S,5S)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)tiolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

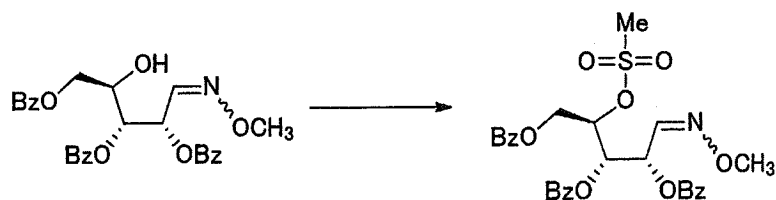
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

3,69 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,77-3,82 (3 H, m), 4,19 (2 H, m), 4,51-4,67 (6 H, m), 5,26 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 7,22-7,37 (15 H, m)

Ejemplo 39

(1)

[Fórmula 350]



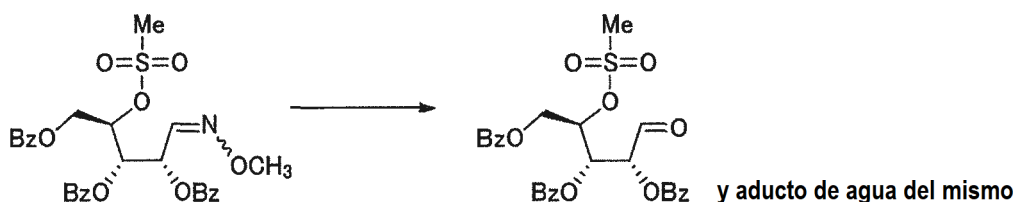
Se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 0,19 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0,99 g de tribenzoato de (2R,3R,4S)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-1,3,4-triilo y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,39 ml de trietilamina a la mezcla con enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 0,19 ml de trietilamina y 0,39 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se dejó reposar después a temperatura ambiente durante 2 días. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, después se fraccionó la capa orgánica y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 1,02 g de tribenzoato de (2R,3S,4S)-5-(metoxiimino)-2-((metilsulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,11-8,00 (6 H, m), 7,64-7,41 (9,75 H, m), 6,92 (0,25 H, d, J = 5,9 Hz), 6,55 (0,25 H, dd, J = 5,3, 4,0 Hz), 6,11 (0,25 H, dd, J = 5,9, 4,0 Hz), 6,08-6,02 (1,5 H, m), 5,53-5,46 (1 H, m), 5,01-4,91 (1 H, m), 4,59-4,47 (1 H, m), 3,97 (0,75 H, s), 3,88 (2,25 H, s), 3,17 (2,25 H, s), 3,13 (0,75 H, s)

(2)

[Fórmula 351]



Se añadieron 1,8 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido glioxílico a una solución de 1,02 g de tribenzoato de (2R,3S,4S)-5-(metoxiimino)-2-((metilsulfonil)oxi)pentan-1,3,4-triilo en 3,0 ml de acetonitrilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 80 °C durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron después acetato de etilo y agua a la mezcla y posteriormente se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico y agua y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1), para obtener de este modo 317 mg de un producto oleoso incoloro.

El producto oleoso obtenido era una mezcla de tribenzoato de (2R,3S,4R)-2-((metilsulfonil)oxi)-5-oxopentan-1,3,4-triilo y un aducto de agua del mismo.

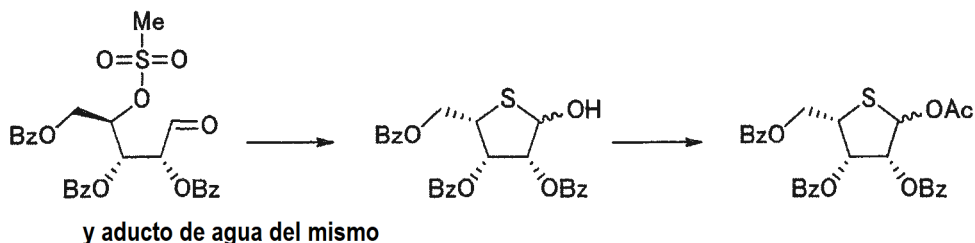
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,74 (1 H, s), 8,20-7,96 (6 H, m), 7,66-7,42 (9 H, m), 6,12 (1 H, dd, J = 7,9, 2,6 Hz), 5,87 (1 H, d, J = 2,6 Hz),

5,64-5,58 (1 H, m), 4,96 (1 H, dd, J = 13,2, 2,6 Hz), 4,49 (1 H, dd, J = 13,2, 5,3 Hz), 3,13 (3 H, s)
(3)

[Fórmula 352]

5



Se añadieron 0,27 ml de una solución acuosa al 15 %-18 % de hidrogenosulfuro de sodio a una solución de 317 mg del producto oleoso incoloro obtenido en el ejemplo 39 (2) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se lavó tres veces con 10 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, para obtener una solución en acetato de etilo de 2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-L-lixosa.

10

Se añadieron 0,4 mg de 4-dimetilaminopiridina y 0,061 ml de anhídrido acético a la solución en acetato de etilo obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con agua y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/1), para obtener de este modo 107 mg de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-4-tio-L-lixosa en forma de un producto oleoso incoloro. El compuesto obtenido fue un único anómero.

15

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,05-8,01 (2 H, m), 7,96-7,92 (2 H, m), 7,90-7,87 (2 H, m), 7,64-7,31 (9 H, m), 6,20 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 6,09 (1 H, dd, J = 5,9, 4,0 Hz), 5,94 (1 H, t, J = 3,6 Hz), 4,77 (1 H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 4,61 (1 H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 4,37 (1 H, c, J = 6,8 Hz), 2,15 (3 H, s)

20

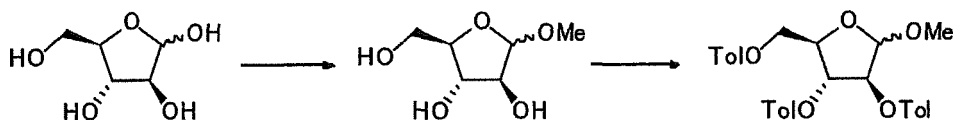
25

Ejemplo 40

(1)

30

[Fórmula 353]



Se añadieron gota a gota 720 ml de cloruro de acetilo a 1200 ml de una solución en metanol de 12,0 kg de (2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi-2-hidroximetiloxolano a una temperatura de 15 °C o menor durante 30 minutos y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a una temperatura de 20 °C a 30 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 2100 ml de una solución de metóxido sódico al 28 %/metanol y 1000 ml de tolueno a la mezcla de reacción y después se eliminó el metanol por destilación a presión reducida, para obtener 4500 ml de una solución en tolueno de (2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-2-hidroximetil-5-metoxioxolano.

35

Se añadieron 2400 ml de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico, 6000 ml de tolueno y 72,0 g de cloruro de tetrabutilamonio a 4500 ml de la solución en tolueno obtenida, a una temperatura de 30 °C o inferior y, posteriormente, se añadieron gota a gota 3290 ml de cloruro de 4-metilbenzoilo a la mezcla, a una temperatura de 15 °C o inferior, durante 1 hora. La mezcla así obtenida se agitó a 30 °C durante 3 horas. Posteriormente, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 3000 ml de agua y 3000 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 3,94 kg de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-metoxioxiran-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

40

45

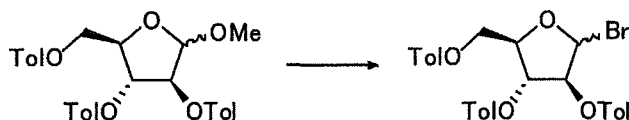
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

2,33-2,45 (9 H, m), 3,49 (3 H, s), 4,53-4,57 (1 H, m), 4,60-4,76 (1 H, m), 4,82 (1 H, dd, J = 3,2, 12,0 Hz), 5,16 (1 H, s), 5,44-5,48 (1 H, m), 5,55 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,08-7,26 (6 H, m), 7,86-7,97 (6 H, m)

50

(2)

[Fórmula 354]



5 Se añadieron 50 ml de una solución de bromuro de hidrógeno al 30 %/ácido acético a una solución mixta de 50,0 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-metoxioxiran-2-il)metilo en 50 ml de ácido acético y 25 ml de tolueno a 25 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 100 ml de hexano a la mezcla de reacción y después se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo 37,7 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-bromo-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)oxiran-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

10 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
2,44 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 4,72-4,92 (3 H, m), 5,59 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 5,92 (1 H, s), 6,19 (1 H, s), 7,08-7,30 (6 H, m), 7,82-8,03 (6 H, m)

15 (3)

[Fórmula 355]

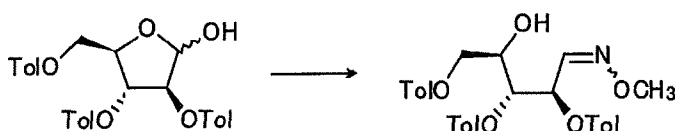


20 Se añadieron 71,0 g de hidrogenocarbonato sódico a una solución mixta de 400 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-bromo-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)oxiran-2-il)metilo en 950 ml de tolueno, 480 ml de agua y 600 ml de acetonitrilo a 25 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 55 °C durante 6 horas 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 500 ml de una solución acuosa al 10 % de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con 3 l de una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 361 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-hidroxioxiran-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

25 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
2,37-2,45 (9 H, m), 4,73-4,92 (3 H, m), 5,59 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 5,92 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,04-7,26 (6 H, m), 7,83-8,03 (6 H, m)

30 (4)

[Fórmula 356]



35 Se añadieron 360 ml de piridina, 180 g de ácido p-toluenosulfónico dihidrato y 106 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a una solución de 361 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-hidroxioxiran-2-il)metilo en 1080 ml de metanol y, posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 176 ml de trietilamina a 25 °C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 8 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente, dos veces con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, dos veces con ácido clorhídrico, una vez con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 394 g de 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-1,3-di((4-metilfenil)carboniloxi)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-4-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

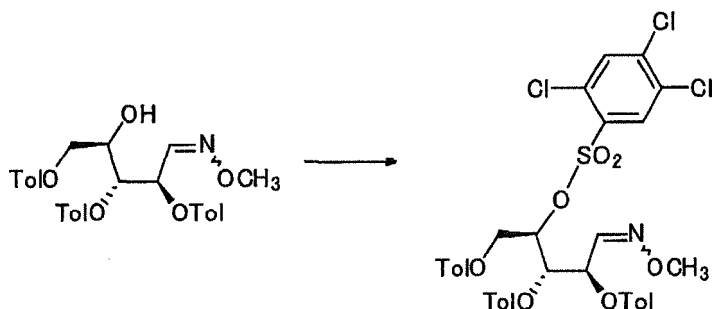
40 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 75:25.

45 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
2,37-2,43 (9 H, m), 3,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,79 (2,25 H, s), 4,11 (0,75 H, s), 4,36-4,40 (1 H, m), 4,53-4,59 (1 H, m), 5,66 (0,75 H, dd, J = 3,2, 8,4 Hz), 5,84 (0,25 H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 6,17 (0,75 H, dd, J = 3,2, 6,0 Hz), 6,57 (0,25 H, dd, J = 2,8, 5,2 Hz), 6,76 (0,25 H, d, J = 5,2 Hz), 7,06-7,29 (6 H, m), 7,45 (0,75 H, d, J = 6,0 Hz), 7,89-8,03 (6 H, m)

50 (5)

55

[Fórmula 357]

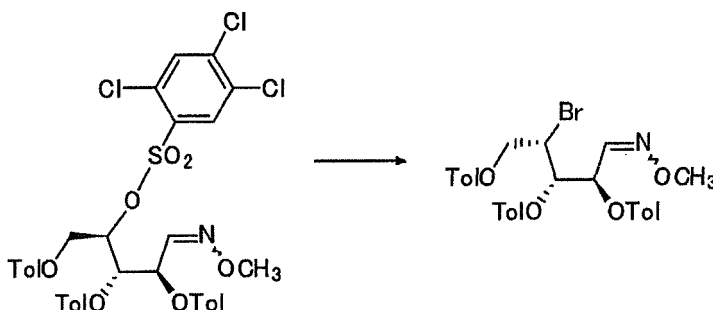


5 Se añadieron 195 g de cloruro de (2,4,5-triclorobenceno)sulfonyl a una solución de 338 g de 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-1,3-di((4-metilfenil)carboniloxi)-2-hidroxi-5-(metoxiimino)pentan-4-ilo en 1200 ml de acetonitrilo a 25 °C y, posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 130 ml de N-metilimidazol a una temperatura de 0 °C a 10 °C durante 40 minutos. La mezcla obtenida se agitó a 10 °C durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron 1500 ml de acetato de etilo y 1000 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente, dos veces con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, una vez con ácido clorhídrico, una vez con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-1-(metoxiimino)-2,5-di((4-metilfenil)carboniloxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

10 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 75:25.
 15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 2,37-2,49 (9 H, m), 3,82 (2,25 H, s), 3,96 (0,75 H, s), 4,62-4,80 (2 H, m), 5,35-5,51 (1 H, m), 5,90- 6,05 (1,75 H, m), 6,30-6,38 (0,25 H, m), 6,74-6,76 (0,25 H, m), 7,15-7,35 (7 H, m), 7,44-7,49 (0,75 H, m), 7,75-7,99 (7 H, m)

20 (6)

[Fórmula 358]

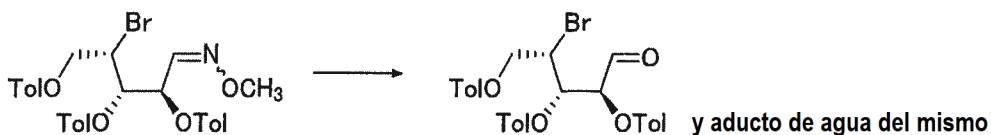


25 Se añadieron 110 g de bromuro de litio a una solución mixta de 4-metilbenzoato de (2R,3R,4R)-1-(metoxiimino)-2,5-di((4-metilfenil)carboniloxi)-4-(((2,4,5-triclorobenceno)sulfonyl)oxi)pentan-3-ilo en 450 ml de tetrahidrofurano y 370 ml de 1,2-dimetilimidazol a una temperatura de 10 °C o inferior y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 25 °C durante 6 horas. Posteriormente, se añadieron 800 ml de acetato de etilo y 800 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 4-metilbenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-1,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

30 Se midió la RMN ¹H. Como resultado, se descubrió que la relación sin-anti era 79:21.
 35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 2,34-2,41 (9 H, m), 3,38 (2,37 H, s), 3,88 (0,63 H, s), 4,44-4,75 (3 H, m), 6,04-6,11 (1,79 H, m), 6,41-6,44 (0,21 H, m), 6,75 (0,21 H, d, J = 5,6 Hz), 7,11-7,26 (6 H, m), 7,53 (0,79 H, d, J = 5,2 Hz), 7,78-7,96 (6 H, m)

(7)

[Fórmula 359]



Se añadieron 420 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido glioxílico a una solución de 4-metilbenzoato de (2S,3S,4R)-2-bromo-1,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-(metoxiimino)pentan-3-ilo en 900 ml de acetonitrilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 75 °C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 600 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua a la mezcla. Después de eso, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y con una solución mixta de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 337 g de un producto oleoso de color pardo.

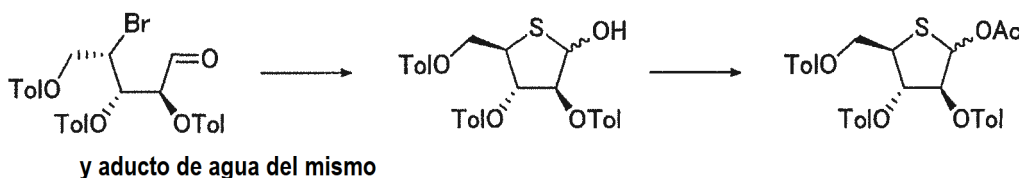
El producto oleoso obtenido era una mezcla de 4-metilbenzoato de (2S,3S,4S)-2-bromo-1,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-oxopentan-3-ilo y un aducto de agua del mismo.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

2,34-2,45 (9 H, m), 4,55-4,85 (3 H, m), 5,78-5,80 (1 H, m), 5,95-6,00 (1 H, m), 7,18-7,26 (6 H, m), 7,89-7,96 (6 H, m), 9,72 (1 H, s)

(8)

[Fórmula 360]



Se añadieron gota a gota 584 ml de una solución acuosa al 25 % de hidrogenosulfuro de sodio a una solución de 337 g del producto oleoso obtenido en el ejemplo 40 (7) en 1000 ml de N,N-dimetilformamida a -10 °C durante 30 minutos y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 15 °C durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 1000 ml de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, para obtener de este modo una solución en acetato de etilo de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)-5-hidroxitiolan-2-il)metilo.

Se añadieron 15,0 g de N,N-dimetil-4-aminopiridina a la solución en acetato de etilo obtenida y después se añadieron a la misma 180 ml de anhídrido acético por partes cuatro veces a 0 °C. La mezcla obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadieron 400 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó cuatro veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de metanol, para obtener de este modo 167 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

1,99 (1,50 H, s), 2,04 (1,50 H, s), 2,31-2,45 (9 H, m), 3,78-3,87 (1 H, m), 4,46-4,53 (1 H, m), 4,64-4,71 (1 H, m), 5,66-5,73 (1 H, m), 6,08-6,21 (1 H, m), 6,31 (0,50 H, d, J = 4,4 Hz), 6,40 (0,50 H, d, J = 4,4 Hz), 6,96-7,28 (6 H, m), 7,76-7,96 (6 H, m)

(9)

[Fórmula 361]



Se añadieron 25 ml de trietilsilano a una solución de 25 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en 75 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 8 horas 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se volvió a cristalizar después a partir de metanol, para obtener de este modo 167 g de 4-metilbenzoato de ((2R,3S,4S)-5-(acetiloxi)-3,4-di((4-metilfenil)carboniloxi)tiolan-2-il)metilo en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (DMSO-d₆) δ:

2,31-2,45 (9 H, m), 3,18 (1 H, dd, J = 5,6, 16,0 Hz), 3,52 (1 H, d, J = 4,8, 16,0 Hz), 3,92 (1 H, ddd, J = 4,8, 9,2, 10,8 Hz), 4,57 (1 H, dd, J = 9,2, 14,8 Hz), 4,67 (1 H, dd, J = 10,8, 14,8), 5,72-5,77 (1 H, m), 5,85-5,88 (1 H, m), 7,15-7,26 (6 H, m), 7,88-7,96 (6 H, m)

Ejemplo 41

(1)

5 [Fórmula 362]

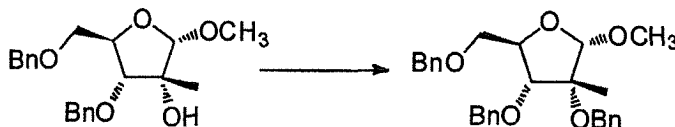


10 Se añadieron gota a gota 92 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio a 1 mol/l/tetrahidrofurano y 23 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio a 3 mol/l/éter dietílico a una solución de 23,2 g de (2S,4R, 5R)-4-(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-2-metoxioxolan-3-ona en 100 ml de tetrahidrofurano a -40°C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 30 minutos. Posteriormente, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 0°C durante 1 hora y después se añadieron a la mezcla 500 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con 300 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 12,0 g de (2S,3R,4R, 5R)-4-(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-2-metoxi-3-metiloxolan-3-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

20 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,37-7,24 (10 H, m), 4,80-4,48 (5 H, m), 4,12 (1 H, m), 3,53-3,42 (2 H, m), 3,44 (3 H, s), 3,38 (1 H, d, $J = 0,6$ Hz), 3,34 (1 H, d, $J = 4,2$ Hz), 1,31 (3 H, s).

(2)

25 [Fórmula 363]

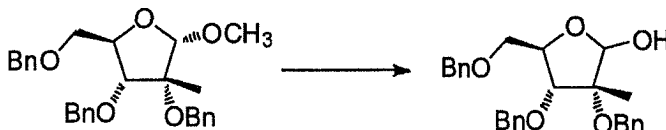


30 Se añadieron 1,2 g de hidruro sódico a una solución en N,N-dimetilformamida de 7,2 g de (2S,3R,4R, 5R)-4-(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-2-metoxi-3-metiloxolan-3-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 5,1 g de bromuro de bencilo a la mezcla a una temperatura de 15°C o inferior. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con 200 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 9,0 g de (2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-2-metoxi-3-metiloxolano en forma de un producto oleoso incoloro.

35 Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,44-7,22 (15 H, m), 4,82-4,46 (6 H, m), 4,70 (1 H, s), 4,27 (1 H, c, $J = 3,9$ Hz), 3,59-3,43 (3 H, m), 3,46 (3 H, s), 1,34 (3 H, s).

40 (3)

[Fórmula 364]



45 Se añadieron gota a gota 4,9 g de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 9,0 g de (2S,3R,4R, 5R)-3,4-bis(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-2-metoxi-3-metiloxolano en 80 ml de ácido acético y 20 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a 70°C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 30°C y después se añadieron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con 200 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 5,5 g de (2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxi)-5-((benzyloxi)metil)-3-metiloxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

55 Valor de la RMN ^1H ($\text{dms}-d_6$) δ : 7,38-7,24 (15 H, m), 6,56 (0,64 H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,84 (0,36 H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,01 (0,64 H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,99

(0,36 H, d, J = 6,9), 4,75-4,47 (6 H, m), 4,17 (0,36 H, m), 4,03 (0,64 H, m), 3,79 (0,64 H, d, J = 7,5 Hz), 3,66 (0,36 H, d, J = 6,0 Hz), 3,61-3,49 (2 H, m), 1,34 (1,92 H, s), 1,33 (1,08 H, s).

(4)

5 [Fórmula 365]



10 Se añadieron 0,69 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a una mezcla de 2,0 g de (2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-3-metiloxolan-2-ol y 10 ml de metanol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 0,56 g de trietilamina a la mezcla. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y después se añadieron 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua al residuo obtenido. La capa orgánica se fraccionó y después se lavó dos veces con agua. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 2,0 g de (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-4-((metoxiimino)metil)pentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

15

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,42 (s(1 H), 7,35-18 (15 H, m), 4,64-4,39 (6 H, m), 4,06 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,76-3,68 (4 H, m), 1,58 (3 H, s).

(5)

20 [Fórmula 366]



25

Se añadieron 0,66 g de trietilamina y 0,53 g de N-metilimidazol a una solución de 2,0 g de (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-4-((metoxiimino)metil)pentan-2-ol en 1,0 ml de acetonitrilo y, posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 0,75 g de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 30 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 20 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l y, después, se lavó sucesivamente con 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 1,7 g de metanosulfonato de (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-(metoxiimino)-4-metilpentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

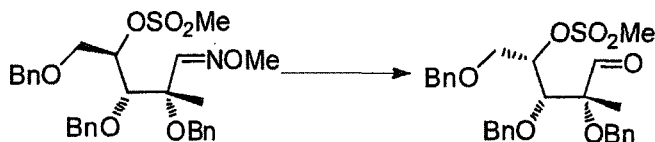
30

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,35 (1 H, s), 7,34-7,22 (15 H, m), 5,23 (1 H, m), 4,81-3,39 (6 H, m), 3,96 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 3,89-3,79 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 2,96 (3 H, s), 1,48 (3 H, s).

(6)

40 [Fórmula 367]



45

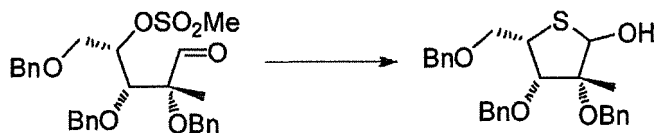
Se añadieron 3,5 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l y 1,12 g de una solución acuosa al 35 % de formaldehído a una solución de 0,7 g de metanosulfonato de (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benciloxi)-5-(metoxiimino)-4-metilpentan-2-ilo en 14 ml de acetona en atmósfera de nitrógeno y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, se añadieron 1,2 g de una solución acuosa al 35 % de formaldehído y 2 ml de acetona a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después a 40 °C durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron 15 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 0,31 g de metanosulfonato de (2R,3R,4R)-1,3,4-tris(benciloxi)-4-metil-5-oxopentane-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

50

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,51 (1 H, s), 7,38-7,24 (15 H, m), 5,09 (1 H, m), 4,77-4,43 (6 H, m), 4,09 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 3,96-3,77 (2 H, m), 2,93 (3 H, s), 1,43 (3 H, s).
(7)

5 [Fórmula 368]

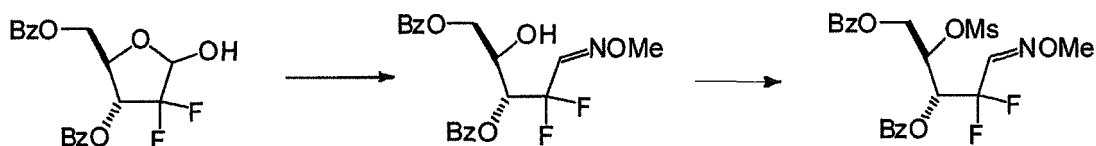


10 Se añadieron 0,035 g de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución en N,N-dimetilformamida de 0,12 g de metanosulfonato de (2R,3R,4R)-1,3,4-tris(benciloxi)-4-metil-5-oxopentan-2-ilo y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron agua y 5 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y después se lavó con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener de este modo 0,05 g de (3R,4S,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-3-metiltiolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
7,37-7,22 (15 H, m), 5,29 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 4,75-4,37 (6 H, m), 4,02 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (1 H, dd, J = 9,3, 4,8 Hz), 3,80 (1 H, m), 3,70 (1 H, dd, J = 9,3, 8,1 Hz), 1,95 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 1,48 (3 H, s).

20 **Ejemplo 42 (1)**

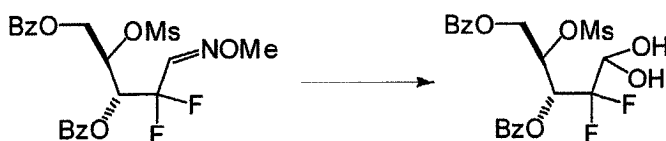
[Fórmula 369]



25 Se disolvieron 190 mg de benzoato de (2R,3R)-2-((benzoiloxi)metil)-4,4-difluoro-5-hidroxioxolan-3-ilo en 4 ml de un disolvente mixto de acetonitrilo/agua (3/1) y, posteriormente, se añadieron 83,5 mg de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 0,09 ml de trietilamina a la solución obtenida. Después la mezcla así obtenida se agitó durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 82 mg de p-toluenosulfonato de piridinio a la mezcla de reacción y la mezcla así obtenida se agitó después durante 69 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se combinó con el extracto. La mezcla así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un producto oleoso incoloro. Se añadieron 0,42 ml de trietilamina a una solución de este producto oleoso en 3 ml de tetrahydrofurano y después se añadieron 0,12 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y después la capa orgánica se combinó con el extracto. La mezcla así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 202 mg de benzoato de (2R,3R,5E)-3-benzoiloxi-4,4-difluoro-2-(metilsulfoniloxi)-5-(metoxiimino)pentilo en forma de un producto oleoso incoloro.

35 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
8,10-8,05 (4 H, m), 7,67-7,40 (7 H, m), 6,17 (1 H, ddd, 12,9 Hz, 10,8 Hz, 3,0 Hz), 5,62 (1 H, ddd, 8,4 Hz, 3,0 Hz, 2,7 Hz), 4,89 (1 H, dd, 12,6 Hz, 2,7 Hz), 4,60 (1 H, dd, 12,6 Hz, 8,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,06 (3 H, s) ppm.
(2)

[Fórmula 370]



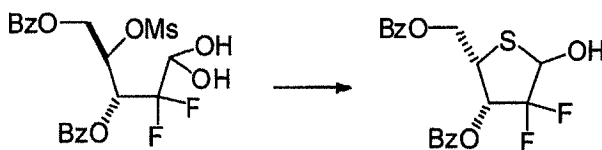
50 Se añadieron ácido clorhídrico a 1 mol/l y una solución acuosa al 35 % de formaldehído a una solución de 202 mg de benzoato de (2R,3R,5E)-3-benzoiloxi-4,4-difluoro-2-(metilsulfoniloxi)-5-(metoxiimino)pentilo en 4 ml de

acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/3 a 1/4), para obtener de este modo 70,5 mg de benzoato de (3R,4R)-5-benzoiloxi-2,2-difluoro-1,1-dihidroxi-4-(metilsulfoniloxi)pentan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,08-8,02 (4 H, m), 7,64-7,36 (6 H, m), 6,19 (1 H, ddd, 12,9 Hz, 12,9 Hz, 2,7 Hz), 5,70 (1 H, ddd, 8,7 Hz, 2,4 Hz, 2,4 Hz), 5,30 (1 H, a), 4,93 (1 H, a), 4,92 (1 H, dd, 12,6 Hz, 2,4 Hz), 4,59 (1 H, dd, 12,6 Hz, 8,7 Hz), 3,10 (1 H, a), 3,08 (3 H, s) ppm.

[Fórmula 371]



Se añadieron 17 mg de un hidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 70,5 mg de benzoato de (3R,4R)-5-benzoiloxi-2,2-difluoro-1,1-dihidroxi-4-(metilsulfoniloxi)pentan-3-ilo en 1 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1 a 0/1), para obtener de este modo 26,5 mg de benzoato de (2R,3R)-2-((benzoiloxi)metil)-4,4-difluoro-5-hidroxitiolan-3-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

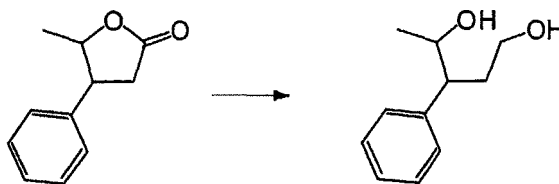
Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

8,04 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,90 (0,6 H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (1,4 H, d, J = 7,2 Hz), 7,27-7,65 (6 H, m), 5,98 (1 H, m), 5,36-5,54, (1 H, m), 4,62 (0,6 H, d, J = 7,5 Hz), 4,55 (0,7 H, dd, J = 11,4, 8,1 Hz), 4,44 (0,7 H, d, J = 11,4, 6,1 Hz), 4,28 (0,7 H, ddd, J = 8,1 Hz, 6,1 Hz, 6,6 Hz), 2,80-3,15 (1 H, a).

Ejemplo 43

(1)

[Fórmula 372]



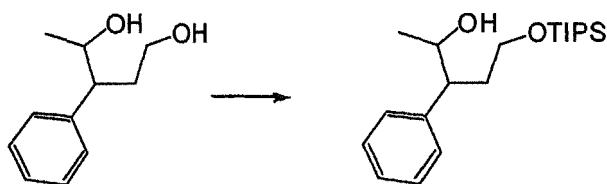
Se añadieron 0,64 g de tetrahidrobórato de sodio a una solución de 1,2 g de 5-metil-4-feniloxolan-2-ona en 2 ml de etanol y 20 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y, posteriormente, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de 2,0 g de cloruro de calcio en 8 ml de etanol. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 200 minutos. Posteriormente, se añadieron 30 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y, posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla 20 ml de ácido clorhídrico a 3 mol/l. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,05 g de 3-fenilpentan-1,4-diol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,35-7,15 (5 H, m), 3,95 (1 H, dcb, J = 6,9 Hz, 6,3 H), 3,70-3,61 (1 H, m), 3,57-3,46 (1 H, m), 2,69 (1 H, ddd, J = 8,3 Hz, 8,3 Hz, 5,1 Hz), 2,28-2,15 (1 H, m), 2,00-1,80 (1 H, m), 1,04 (3 H, d, J = 6,3 Hz).

(2)

[Fórmula 373]



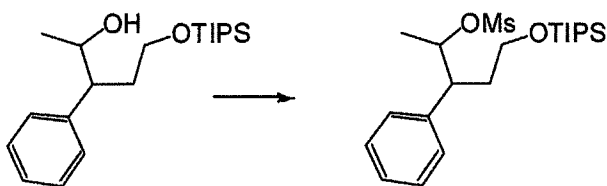
5 Se añadieron gota a gota 1,25 ml de cloruro de triisopropilsililo a una solución de 1,0 g de 3-fenilpentan-1,4-diol y 0,45 g de imidazol en 20 ml de N,N-dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

10 El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/19 a 1/10), para obtener de este modo 1,2 g de 3-fenil-5-((tris(propan-2-il)silil)oxi)pentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

15 7,33-7,12 (5 H, m), 4,00-3,89 (1 H, m), 3,76-3,68 (1 H, m), 3,63-3,53 (1 H, m), 2,81-2,78 (1 H, m), 2,75-2,67 (1 H, m), 2,20-2,08 (1 H, m), 1,99-1,88 (1, m), 1,15-1,00 (24 H, m).
(3)

[Fórmula 374]



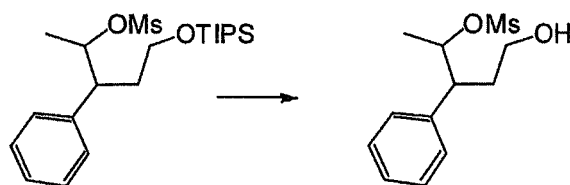
20 Se añadieron gota a gota 0,46 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 1,0 g de 3-fenil-5-((tris(propan-2-il)silil)oxi)pentan-2-ol y 1,67 ml de trietilamina en 10 ml de un acetato de etilo a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

25 El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,2 g de metanosulfonato de 3-fenil-5-((tris(propan-2-il)silil)oxi)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso de color amarillo.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

30 7,35-7,15 (5 H, m), 4,90 (1 H, dc, J = 6,3 Hz, 6,8 Hz), 3,66-3,58 (1 H, m), 3,46-3,35 (1 H, m), 3,10-3,02 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,27-2,14 (1 H, m), 1,94-1,81 (1 H, m), 1,31 (3 H, d, J = 6,3 Hz), 1,09-0,95 (21 H, m).
(4)

[Fórmula 375]



35 Se añadieron 0,24 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato a una solución de 1,05 g de metanosulfonato de 3-fenil-5-((tris(propan-2-il)silil)oxi)pentan-2-ilo en 15 ml de metanol y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/4 a 1/1), para obtener de este modo 0,56 g de metanosulfonato de 5-hidroxi-3-fenilpentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

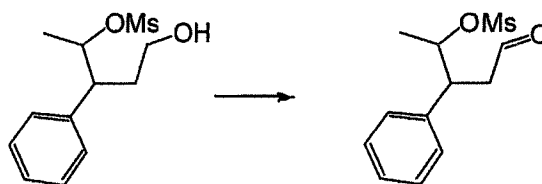
40

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

45 7,38-7,16 (5 H, m), 4,92 (1 H, dc, J = 7,8 Hz, 6,3 Hz), 3,62-3,53 (1 H, m), 3,44-3,34 (1 H, m), 3,05- 2,95 (1 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,29-2,16 (1 H, m), 1,99-1,85 (1 H, m), 1,28 (3 H, d, J = 6, 3 Hz).

(5)

[Fórmula 376]



5

Se añadieron 1,2 g de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin) a una solución de 490 mg de metanosulfonato de 5-hidroxi-3-fenilpentan-2-ilo en 5 ml de diclorometano y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/1), para obtener de este modo 414 mg de metanosulfonato de 5-oxo-3-fenilpentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

10

15

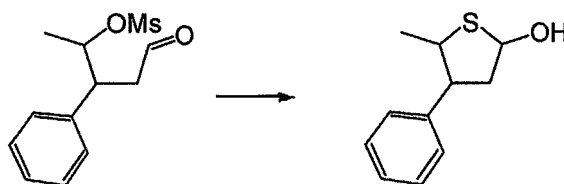
Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

9,69 (1 H, m), 7,38-7,18 (5 H, m), 4,93-4,85 (1 H, m), 3,50-3,43 (1 H, m), 3,15-3,04 (1 H, m), 2,93-2,80 (4 H, m), 1,31 (3 H, d, J = 4,5 Hz).

(6)

20

[Fórmula 377]



25

Se añadieron 240 mg de un hidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 256 mg de metanosulfonato de 5-oxo-3-fenilpentan-2-ilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/19 a 1/9), para obtener de este modo 80 mg de 5-metil-4-feniltiolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

30

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

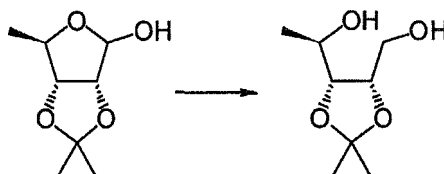
7,38-7,17 (5 H, m), 5,82-5,72 (0,17 H, m), 5,63-5,58 (0,83 H, m), 3,99-3,90 (0,83 H, m), 3,82-3,51 (0,83 H, m), 3,66-3,47 (0,34 H, m), 2,75-2,68 (0,17 H, m), 2,56-2,31 (1,83 H, m), 1,10 (0,51 H, d, J = 6,9 Hz), 0,84 (2,49 H, d, J = 6,9 Hz).

35

Ejemplo 44

40 (1)

[Fórmula 378]



45

Se añadieron 4,0 g de tetrahidrobórato sódico a una solución de 12,2 g de (3aR,6R,6aR)-2,2,6-trimetiltetrahidro-2H-furo(3,4-d)(1,3)dioxol-4-ol en 10 ml de etanol y 120 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y, posteriormente, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de 10,3 g de cloruro de calcio en 50 ml de etanol. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua a la mezcla de reacción. La capa

50

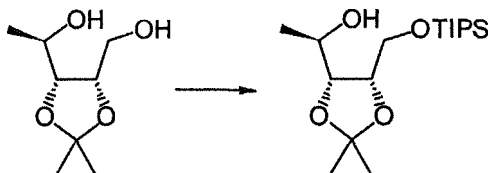
orgánica se fraccionó y la capa acuosa se extrajo después seis veces con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y la mezcla obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/4 a 1/1), para obtener de este modo 7,4 g de (1R)-1-((4R,5S)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etan-1-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

4,34-4,27 (1 H, m), 4,03-3,71 (4 H, m), 2,73-2,62 (2 H, m), 1,41 (3 H, s), 1,36 (3 H, s), 1,33 (3 H, d, J = 6,0 Hz).

(2)

[Fórmula 379]



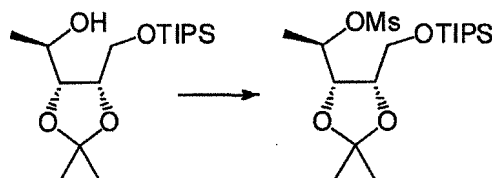
Se añadieron gota a gota 4,46 ml de cloruro de triisopropilsililo a una solución de 3,5 g de (1R)-1-((4R,5S)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etan-1-ol y 1,63 g de imidazol en 50 ml de N,N-dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 7,1 g de (1R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(((tris(propan-2-il)silil)oxi)metil)-1,3-dioxolan-4-il)etan-1-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

4,29 (1 H, ddd, J = 3,6, 5,1, 10,2 Hz), 4,12 (1 H, a), 4,02-3,94 (2 H, m), 3,88 (1 H, dd, J = 10,2, 10,2 Hz), 3,67 (1 H, dd, J = 3,6, 10,2 Hz), 1,40-1,03 (30 H, m).

(3)

[Fórmula 380]



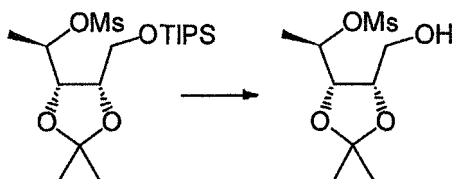
Se añadieron 0,75 ml de cloruro de metanosulfonilo gota a gota a una solución de 1,6 g de (1R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(((tris(propan-2-il)silil)oxi)metil)-1,3-dioxolan-4-il)etan-1-ol y 2,7 ml de trietilamina en 16 ml de acetato de etilo a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,98 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(((tris(propan-2-il)silil)oxi)metil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

5,17 (1 H, dc, J = 3,3, 6,6 Hz), 4,35-4,27 (2 H, m), 3,94-3,82 (2 H, m), 3,02 (3 H, s), 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,47 (3 H, s), 1,37 (3 H, s), 1,17-1,03 (21 H, m).

(4)

[Fórmula 381]



Se añadieron 5,8 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio a 1 mol/l/tetrahidrofurano a una solución de 1,98 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(((tris(propan-2-il)silil)oxi)metil)-1,3-dioxolan-4-il)etilo

en 24 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,8 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4S,5S)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo en forma de un producto oleoso incoloro.

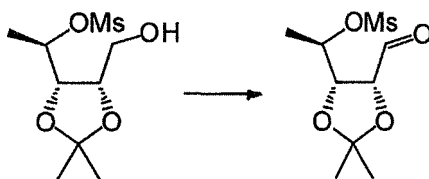
El producto oleoso obtenido contenía fluorotris(propan-2-il)silano. Sin embargo, el producto oleoso se usó directamente en la siguiente reacción.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

4,96 (1 H, dc, J = 6,3, 6,3 Hz), 4,32 (1 H, dt, J = 4,5, 6,3 Hz), 4,17-4,11 (1 H, m), 3,90-3,79 (2 H, m), 3,75 (1 H, a), 3,06 (3 H, s), 1,53 (3 H, d, J = 6,3 Hz), 1,47 (3 H, s), 1,38 (3 H, s).

(5)

[Fórmula 382]



Se añadieron 3 g de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3 (1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin) a una solución de 1,8 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4S,5S)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (que contenía fluorotris(propan-2-il)silano) y 1,16 ml de piridina en 20 ml de diclorometano a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,7 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4S,5R)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo en forma de un producto oleoso de color amarillo.

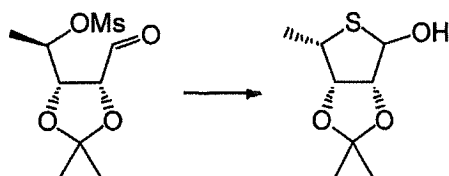
El producto oleoso obtenido contenía fluorotris(propan-2-il)silano. Sin embargo, el producto oleoso se usó directamente en la siguiente reacción.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

9,69 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 4,99 (1 H, dc, J = 5,1, 6,6 Hz), 4,50-4,39 (2 H, m), 3,02 (3 H, s), 1,60 (3 H, s), 1,50 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (3 H, s).

(6)

[Fórmula 383]



Se añadieron 0,38 g de un hidrogenosulfuro de sodio n-hidrato a una solución de 0,85 g de metanosulfonato de (1R)-1-((4S,5R)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo (que contenía fluorotris(propan-2-il)silano) en 8 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/19 a 1/4), para obtener de este modo 0,11 g de (3aR,6S,6aS)-2,2,6-trimetiltetrahydro-2H-tieno(3,4-d)(1,3)dioxol-4-ol en forma de un sólido de color blanco.

Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

5,21 (1 H, s), 4,77-4,70 (2 H, m), 3,82 (1 H, dc, J = 3,3, 6,9 Hz), 1,76 (1 H, a), 1,49 (3 H, s), 1,38 (3 H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3 H, s).

Ejemplo 45

(1)

5 [Fórmula 384]



10 Se añadieron gota a gota 4,1 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio a 1,5 mol/l/tolueno a una solución de 1,0 g de 5-feniloxolan-2-ona en 12 ml de tolueno a -60 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 1 ml de metanol a la mezcla de reacción y, posteriormente, se añadieron 40 ml de una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio al 20 % a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla así obtenida se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la capa acuosa se eliminó y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 0,98 g de 5-feniloxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

15 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 56:54. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,46-7,23 (5 H+5 H, m, A+B), 5,77-5,75 (1 H, m, A), 5,64-5,62 (1 H, m, B), 5,25 (1 H, t, J = 6,9 Hz, A), 5,04-4,98 (1 H, m, B), 2,98-2,92 (1 H, m, B), 2,90-2,83 (1 H, m, B), 2,59-2,42 (1 H, m, A), 2,36-2,02 (1 H+4 H, m, A+B), 2,21-1,91 (1 H, m, A), 1,86-1,75 (1 H, m, A).

(2)

[Fórmula 385]



25 Se añadieron 12 ml de acetonitrilo, 6 ml de agua y 1,0 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 0,98 g del 5-feniloxolan-2-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 1,08 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Posteriormente, se añadieron hexano, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,10 g de 4-(metoxiimino)-1-fenilbutan-1-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

30 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 60:40. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41 (1 H, t, J = 5,9 Hz, A), 7,38-7,25 (5 H+5 H, m, A+B), 6,68 (1 H, t, J = 5,7 Hz, A), 4,77-4,71 (1 H, m, A), 4,70-4,64 (1 H, m, B), 3,87 (3 H, s, B), 3,81 (3 H, s, A), 2,54-2,25 (2 H+2 H, m, A+B), 2,20 (1 H, d, J = 3,6 Hz, A), 2,17 (1 H, d, J = 3,6 Hz, B), 2,06-1,80 (2 H+2 H, m, A+B).

(3)

40 [Fórmula 386]



45 Se añadieron 0,24 ml de N-metilimidazol a una solución de 0,39 g de 4-(metoxiimino)-1-fenilbutan-1-ol en 4 ml de acetonitrilo. Posteriormente, se añadieron 0,19 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla así obtenida se agitó después a una temperatura de 5 °C o inferior durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron 0,24 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción, después se añadieron a la misma acetato de etilo y agua y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 59/41), para obtener de este modo 0,07 g de (4-cloro-4-fenilbutilideno)(metoxi)amina en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.

50 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 58:42.

55 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

7,41-7,30 (6 H+5 H, m, A+B), 6,63 (1 H, t, J = 5,4 Hz, B), 4,92 (1 H, t, J = 6,8 Hz, A), 4,84 (1 H, dd, J = 6,2, 8,0 Hz, B), 3,86 (3 H, s, B), 3,82 (3 H, s, A), 2,53-2,20 (4 H+4 H, m, A+B).

(4)

[Fórmula 387]



5 Se añadieron 0,1 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una mezcla de 82 mg de (4-cloro-4-fenilbutilideno)(metoxi)amina, 0,32 ml de una solución acuosa al 36 % de formalina y 4 ml de acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Posteriormente, se añadieron hexano y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 61 mg de 4-cloro-4-fenilbutanal en forma de un

10 producto oleoso incoloro.
 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 9,78 (1 H, t, J = 0,9 Hz), 7,41-7,28 (5 H, m), 4,94 (1 H, dd, J = 6,6, 7,5 Hz), 2,66 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,39 (2 H, dd, J = 6,6, 7,4 Hz), 3,86 (3 H, s, B), 3,82 (3 H, s, A), 2,53-2,20 (4 H+4 H, m, A+B).

15 (5)

[Fórmula 388]



20 Se añadieron 32 mg de hidrogenosulfuro de sodio anhidro a una solución de 61 mg de 4-cloro-4-fenilbutanal en 1 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por

25 destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 85/15 a 60/40), para obtener de este modo 37 mg de 5-feniltiolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 68:32. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

30 7,45 (2 H, d a, J = 7,8 Hz, A), 7,39-7,20 (3 H+5 H, m, A+B), 5,80 (1 H, m, B), 5,64 (1 H, t, J = 4,2 Hz, A), 4,80 (1 H, dd, J = 5,0, 7,1 Hz, B), 4,56 (1 H, dd, J = 6,1, 10,5 Hz, A), 2,65-2,00 (4 H+4 H, m, A+B)

Ejemplo 46

35 [Fórmula 389]



40 Se añadieron 80 mg de un hidrogenosulfuro de sodio x-hidrato a una solución de 295 mg de 2-bromo-2-(3-oxopropil)malonato de dietilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 10 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l, 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó

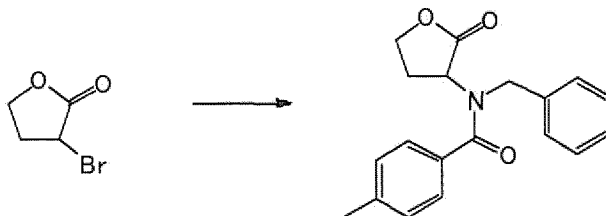
45 después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 5/1), para obtener de este modo 29 mg de 5-hidroxi-2,2-dicarboxilato de dietilo-3-tiofeno en forma de un producto oleoso incoloro.
 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

50 1,23-1,31 (6 H, m), 2,30 (2 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,67 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 2,77 (1 H, m), 4,15-4,30 (4 H, m), 5,62 (1 H, dt, J = 6,9 Hz, 3,3 Hz).

Ejemplo 47 (Referencia)

(1)

5 [Fórmula 390]

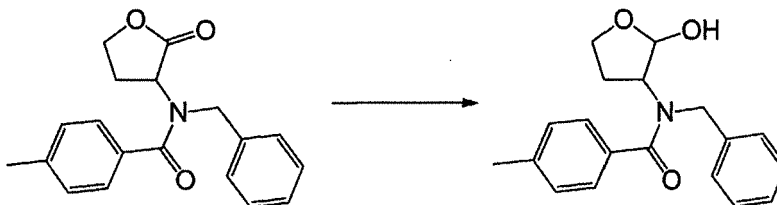


10 Se agitó una mezcla de 10 g de 3-bromo-2-oxoxolano, 6,6 g de bencilamina, 24 g de carbonato potásico y 200 ml de acetonitrilo a 70 °C durante 1 hora 30 minutos. Posteriormente, se añadieron gota a gota 7,9 ml de cloruro de 4-metilbenzoilo a la mezcla de reacción a una temperatura de 5 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron 400 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió después en 100 ml de acetato de etilo con calentamiento. Después de eso, se añadieron gota a gota 100 ml de hexano a la mezcla de reacción a 50 °C. Se recogió un sólido por filtración, para obtener de este modo 11,2 g de N-bencil-4-metil-N-(2-oxoxolan-3-il)benzamida.

15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
20 7,47-7,15 (9 H, m), 4,85-4,50 (3 H, m), 4,27-4,14 (1 H, m), 4,06-3,89 (1 H, m), 2,71-2,50 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,36-2,20 (1 H, m)

(2)

25 [Fórmula 391]

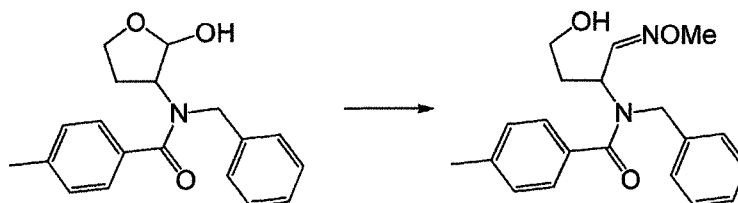


30 Se añadieron 4,4 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio a 1,5 mol/l/tolueno gota a gota a una solución de 2,0 g de N-bencil-4-metil-N-(2-oxoxolan-3-il)benzamida en 30 ml de tolueno y 10 ml de cloruro de metileno a -60 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 15 °C y se añadieron 6,6 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio a 1,5 mol/l/tolueno gota a gota a la mezcla a -60 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 25 minutos. Posteriormente, se añadió 1 ml de metanol a la mezcla de reacción y después se añadieron a la misma 80 ml de una solución acuosa al 20 % de tartrato de sodio y potasio a temperatura ambiente. La capa de agua se retiró y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 60/40 a 35/65), para obtener de este modo 0,89 g de N-bencil-N-(2-hidroxioxolan-3-il)benzamida en forma de un producto oleoso incoloro.

35 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 61:39. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
40 7,40-7,10 (9 H+9 H, m, A+B), 5,47 (1 H, s a, A), 5,24 (1 H, dd, J = 5,1, 7,8 Hz, B), 4,90-4,48 (2 H+2 H, m, A+B), 4,25-3,50 (3 H+3 H, m, A+B), 2,35 (3 H, s, A), 2,32 (3 H, s, B), 2,22-1,92 (2 H+2 H, m, A+B).

(3)

45 [Fórmula 392]



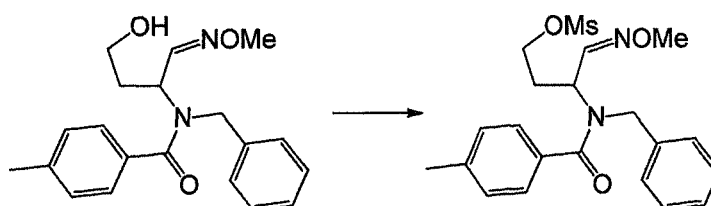
Se añadieron 1,2 ml de acetonitrilo, 0,6 ml de agua y 0,1 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 0,2 g de N-bencil-N-(2-hidroxiolan-3-il)benzamida y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se dejó después reposar durante 11 horas. Posteriormente, se añadieron hexano, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La

capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 60/40 a 30/70), para obtener de este modo 99 mg de N-bencil-N-(4-hidroxi-1-(metoxiimino)butan-2-il)-4-metilbenzamida en forma de un producto oleoso incoloro.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 80:20. Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,38-7,15 (10 H+10 H, m, A+B), 5,14 (1 H, c, J = 7,2 Hz, B), 4,86 (1 H, c, J = 6,3 Hz, A), 4,70-4,50 (2 H+2 H, m, A+B), 3,85 (3 H, s, B), 3,79 (3 H, s, A), 3,58 (2 H+2 H, s, A+B), 3,36 (3 H, s, B), 3,35 (3 H, s, A), 2,22-1,88 (2 H+2 H, m, A+B).

(4)

[Fórmula 393]

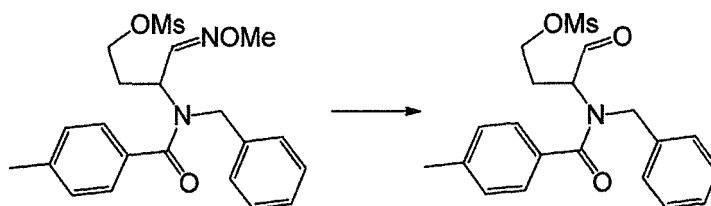


Se añadieron 0,083 ml de trietilamina a una solución de 99 mg de N-bencil-N-(4-hidroxi-1-(metoxiimino)butan-2-il)-4-metilbenzamida en 3 ml de tetrahidrofurano y, posteriormente, se añadieron 0,028 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla a una temperatura de 0 °C a 10 °C. La mezcla obtenida se agitó a una temperatura de 5 °C o inferior durante 105 minutos. Posteriormente, se añadieron 0,028 ml de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el disolvente se eliminó después por destilación a presión reducida, para obtener de este modo metanosulfonato de 3-(N-bencil-1-(4-metilfenil)formamida)-4-(metoxiimino)butilo.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , las señales de metanosulfonato se observaron a 2,90 ppm y 2,93 ppm.

(5)

[Fórmula 394]

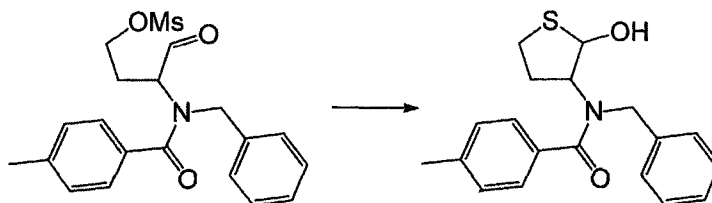


Se añadieron 0,05 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una mezcla del metanosulfonato de 3-(N-bencil-1-(4-metilfenil)formamida)-4-(metoxiimino)butilo obtenido, 0,23 ml de una solución acuosa al 36 % de formalina y 3 ml de acetona y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos. Posteriormente, se añadieron hexano, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo metanosulfonato de 3-(N-bencil-1-(4-metilfenil)formamida)-4-oxobutilo.

Como resultado de la medición de la RMN ^1H , se observó una señal de aldehído a 9,42 ppm.

(6)

[Fórmula 395]



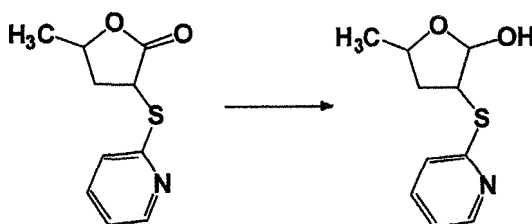
- 5 Se añadieron 29 mg de hidrogenosulfuro de sodio anhidro a una solución de metanosulfonato de 3-(N-bencil-1-(4-metilfenil)formamida)-4-oxobutilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50), para obtener de este modo 46 mg de N-bencil-N-(2-hidroxitilolan-3-il)-4-metilbenzamida en forma de un producto oleoso incoloro.
- 10 Como resultado de la medición de la RMN ¹H, se descubrió que el producto oleoso obtenido era una mezcla del isómero A y el isómero B y que la relación de A:B = 57:43. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
- 15 7,40-7,14 (9 H+9 H, m, A+B), 5,56 (1 H, s a, B), 5,42 (1 H, s a, A), 4,95-4,80 (1 H, m, B), 4,80-4,54 (2 H+2 H, m, A+B), 4,16-4,07 (1 H, m, A), 3,10-2,95 (1 H+1 H, m, A+B), 2,77-2,64 (1 H, m, A), 2,36 (3 H, s, B), 2,34 (3 H, s, A), 2,28-2,04 (2 H+2 H, m, A+B).

Ejemplo 48

20

(1)

[Fórmula 396]



25

- 30 Se añadieron 16,4 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio a 1,5 mol/l/tolueno gota a gota a una solución de 4,3 g de 5-metil-3-(piridin-2-ilsulfanil)oxolan-2-ona en 100 ml de tetrahidrofurano a -78 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación durante 7,5 horas. Posteriormente, se añadieron 15 ml de metanol a la mezcla de reacción y después se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio o potasio a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla así obtenida se agitó durante 30 minutos y después se eliminó la capa acuosa. La capa de agua se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y la mezcla obtenida se lavó después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), para obtener de este modo 2,8 g de 5-metil-3-(piridin-2-ilsulfanil)oxolan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro. Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:

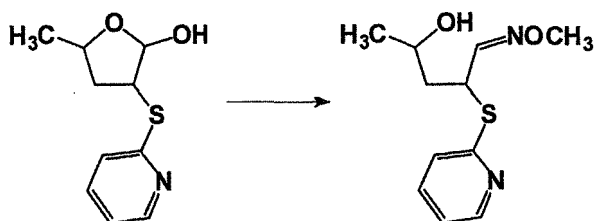
- 35 8,36-8,43 (1 H, m), 7,47-7,57 (1 H, m), 7,20-7,32 (1 H, m), 6,99-7,09 (1 H, m), 5,61 (0,18 H, t, J = 5,1 Hz), 5,43-5,55 (0,73 H, m), 5,35 (0,28 H, s), 5,16 (0,27 H, d, J = 2,1 Hz), 5,04 (0,39 H, s), 4,86 (0,15 H, d, J = 5,7 Hz), 4,31-4,58 (1 H, m), 4,01-4,28 (1 H, m), 2,49-2,60 (0,40 H, m), 2,37-2,47 (0,16 H, m), 1,74-2,27 (1,02 H, m), 1,49-1,62 (0,42 H, m), 1,23-1,42 (3 H, m)

40

(2)

[Fórmula 397]

45



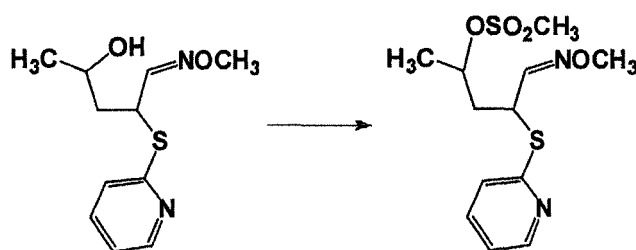
Se añadieron 8,0 ml de metanol y 712 mg de clorhidrato de O-metilhidroxilamina a 1,5 g de 5-metil-3-(piridin-2-ilsulfanil)oxolan-2-ol y, posteriormente, se añadieron gota a gota 1,1 ml de trietilamina a la mezcla. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, después se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua al residuo y la capa acuosa se eliminó posteriormente. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 1,74 g de 5-(metoxiimino)-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ol en forma de un producto oleoso incoloro.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,37-8,45 (1 H, m), 7,48-7,58 (1,76 H, m), 7,14-7,30 (1 H, m), 6,99-7,10 (1 H, m), 6,76-6,82 (0,24 H, m), 5,06-5,19 (0,88 H, m), 4,69-4,79 (0,79 H, m), 3,97-4,12 (1 H, m), 3,82-3,87 (3 H, m), 2,91-3,05 (0,33 H, m), 1,76-2,22 (2 H, m), 1,21-1,29 (3 H, m)

(3)

[Fórmula 398]



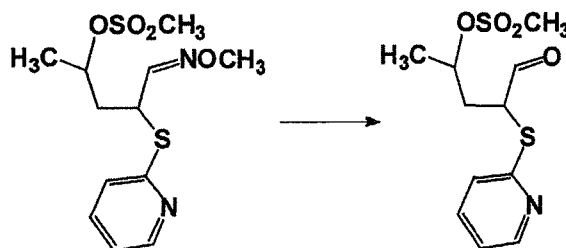
Se añadieron 1,2 ml de trietilamina a una solución de 1,7 g de 5-(metoxiimino)-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ol en 7,0 ml de tetrahidrofurano y, posteriormente, se añadieron a la mezcla 602 μl de cloruro de metanosulfonilo a una temperatura de 0 $^{\circ}\text{C}$ a 10 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla así obtenida se agitó a una temperatura de 15 $^{\circ}\text{C}$ o inferior durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua a la mezcla de reacción y después se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener de este modo 2,12 g de metanosulfonato de 5-(metoxiimino)-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso de color pardo.

Valor de la RMN ^1H (CDCl_3) δ :

8,39-8,45 (1 H, m), 7,47-7,57 (1,8 H, m), 7,16-7,23 (1 H, m), 7,00-7,07 (1 H, m), 6,89 (0,2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,95-5,16 (1 H, m), 4,67-4,78 (1 H, m), 3,79-3,91 (3 H, m), 3,07 (0,87 H, s), 3,01-3,04 (0,59 H, m), 2,97 (1,54 H, s), 2,39-2,51 (0,54 H, m), 2,05-2,35 (1,46 H, m), 1,48-1,55 (3 H, m)

(4)

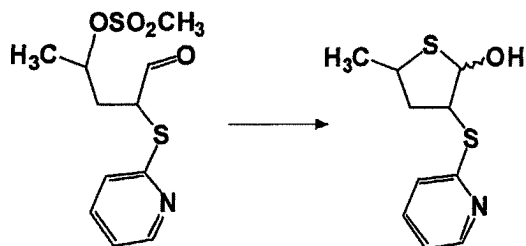
[Fórmula 399]



Se añadieron 14 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l a una mezcla de 2,1 g de metanosulfonato de 5-(metoxiimino)-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ilo, 4,7 ml de una solución acuosa al 36 % de formalina y 60 ml de acetona y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, después se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua al residuo y la capa acuosa se eliminó posteriormente. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetona = 3/1), para obtener de este modo 0,90 g de metanosulfonato de 5-oxo-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ilo en forma de un producto oleoso incoloro.

(5)

[Fórmula 400]



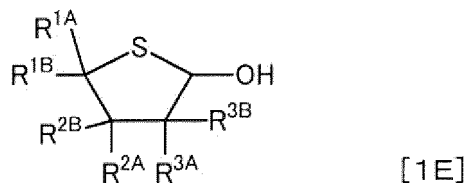
- 5 Se añadieron 0,74 g de hidrogenosulfuro de sodio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una solución de 0,60 mg de metanosulfonato de 5-oxo-4-(piridin-2-ilsulfanil)pentan-2-ilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de 0 °C a 10 °C y la mezcla obtenida se dejó después en agitación a la misma temperatura que se ha descrito anteriormente durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y después se eliminó la
- 10 capa acuosa. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eso, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 5/1), para obtener de este modo 120 mg de 5-metil-3-(piridin-2-ilsulfanil)tiolan-2-ol en forma de un producto oleoso de color amarillo claro.
- 15 Valor de la RMN ¹H (CDCl₃) δ:
 8,33-8,43 (1 H, m), 7,48-7,58 (1 H, m), 7,20-7,34 (1 H, m), 6,99-7,09 (1 H, m), 5,62-5,70 (0,37 H, m), 5,50-5,59 (0,63 H, m), 4,41-4,53 (0,36 H, m), 4,22-4,30 (0,24 H, m), 4,14-4,21 (0,20 H, m), 3,85-3,94 (0,20 H, m), 3,54-3,80 (1 H, m), 2,45-2,68 (0,80 H, m), 2,33-2,42 (0,31 H, m), 2,22-2,30 (0,28 H, m), 1,99-2,11 (0,42 H, m), 1,77-1,88 (0,19 H, m), 1,50 (0,97 H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (0,89 H, d, J = 6,4 Hz), 1,33-1,40 (1,14 H, m)
- 20

[Aplicabilidad industrial]

- El compuesto [1E] producido por un método de la presente invención es útil como intermedio para producir un tionucleósido y el método de producción de la presente invención es útil como método para producir un
- 25 tionucleósido.

REIVINDICACIONES

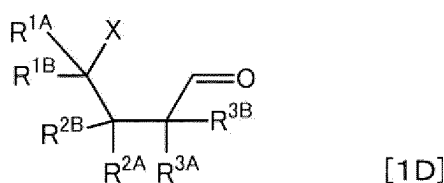
1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula [1E] siguiente:



5

en donde R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados que los descritos a continuación, que comprende permitir a un compuesto representado por la fórmula [1D] siguiente reaccionar con un sulfuro de hidrógeno o una de sus sales:

10



en donde R^{1A} y R^{1B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; al menos uno de R^{1A} y R^{1B} es un sustituyente;

15

R^{2A} y R^{2B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo oxi heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u $-OR^{2a}$ en donde R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{2A} y R^{2B} juntos pueden formar un grupo alquilideno C_{1-6} opcionalmente sustituido;

20

25

R^{3A} y R^{3B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo azida, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo oxi heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u $-OR^{3a}$ en donde R^{3a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{3A} y R^{3B} juntos pueden formar un grupo alquilideno C_{1-6} opcionalmente sustituido; o R^{2A} y R^{3A} juntos pueden formar un enlace o un grupo representado por $-O-Y^1-O-$ en donde Y^1 representa un grupo alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo siloxano opcionalmente sustituido; y el enlace en el lado izquierdo se une a un átomo de carbono unido a R^{2A} , y X representa un grupo saliente.

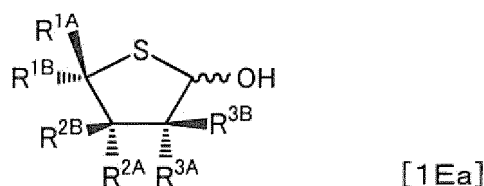
30

35

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal del sulfuro de hidrógeno es hidrogenosulfuro de sodio, sulfuro de sodio, hidrogenosulfuro de potasio, hidrogenosulfuro de calcio o sulfuro de magnesio.

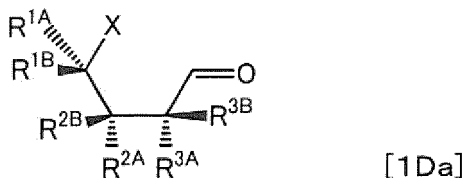
40

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto representado por la fórmula [1E] es un compuesto representado por la fórmula [1Ea] siguiente:



45

en donde R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados tal como se han definido en la reivindicación 1 y el compuesto representado por la fórmula [1D] es un compuesto representado por la fórmula [1Da] siguiente:



5

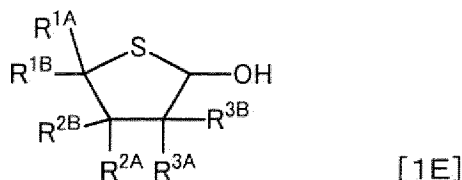
en donde R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} y X tienen los mismos significados tal como se han definido en la reivindicación 1.

10 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde R^{1A} y R^{1B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; al menos uno de R^{1A} y R^{1B} es un sustituyente; R^{2A} y R^{2B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo arilo opcionalmente sustituido u $-OR^{2A}$ en donde R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{3A} y R^{3B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquilitio C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo arilitio opcionalmente sustituido, un grupo tio heterocíclico opcionalmente sustituido u $-OR^{3a}$ en donde R^{3a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{2A} y R^{3A} juntos pueden formar un enlace o un grupo representado por $-O-Y^1-O-$ en donde Y^1 representa un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo siloxano opcionalmente sustituido; y el enlace en el lado izquierdo se une a un átomo de carbono unido a R^{2A} .

15 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^{1A} y R^{1B} , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o $-CH_2OR^{1a}$, en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo.

25

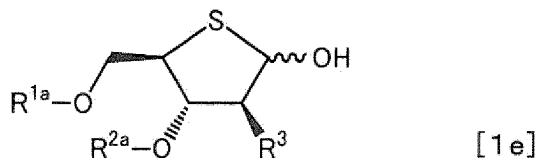
6. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio- β -D-arabinofuranosil)citosina que hace uso como intermedio de un compuesto representado por la fórmula [1E] siguiente



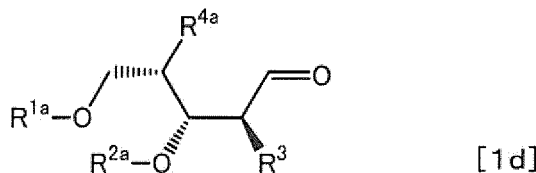
30

en donde R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} y R^{3B} tienen los mismos significados tal como se han definido en la reivindicación 1, produciéndose el compuesto de fórmula [1E] por el método tal como se ha definido en la reivindicación 1.

35 7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto representado por la fórmula [1E] es un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente:

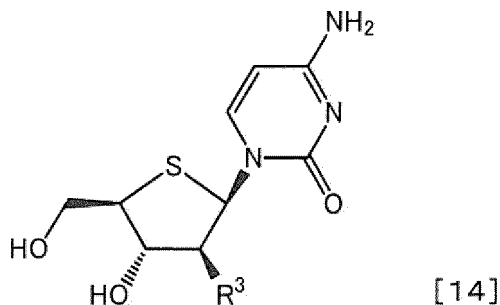


40 en donde R^{1a} , R^{2a} y R^3 tienen los mismos significados que los descritos a continuación y el compuesto representado por la fórmula [1D] es un compuesto representado por la fórmula [1d] siguiente:

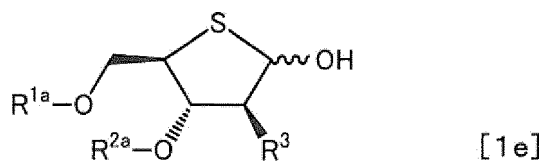


en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R³ representa un átomo de halógeno; y R^{4a} representa un átomo de halógeno.

- 5 8. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:



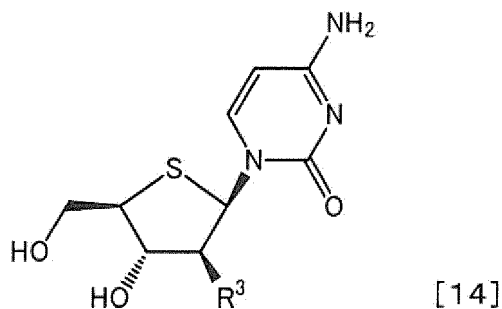
- 10 en donde R³ representa un átomo de halógeno que hace uso como un intermedio de un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente



- 15 en donde R³ es como se ha definido anteriormente y R^{1a} y R^{2a} son como se definen en la reivindicación 7, produciéndose el compuesto de fórmula [1e] por el método tal como se ha definido en la reivindicación 7.

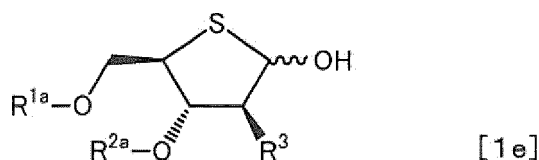
9. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:

20



en donde R³ tiene los mismos significados que los descritos a continuación que comprende

- 25 obtener un compuesto representado por la fórmula [1e] siguiente mediante un método de producción tal como se define en la reivindicación 7:



- 30 en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alquileno C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y R³ representa un átomo de halógeno, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [1e] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [7] siguiente:

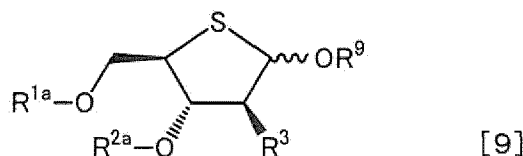
35 R^9X^2 [7]

en donde R⁹ representa un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido; y X² representa un átomo de halógeno, o con un

compuesto representado por la fórmula [8] siguiente:

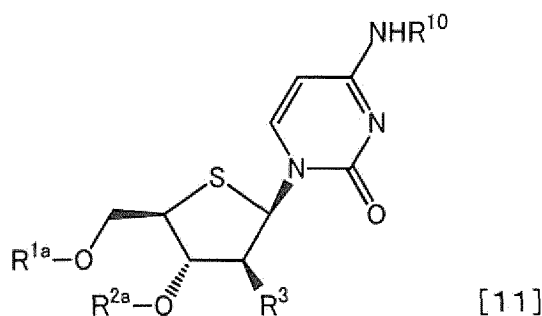


- 5 en donde R^9 tiene los mismos significados que se han descrito anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [9] siguiente:



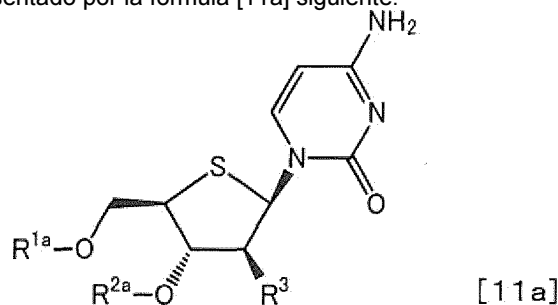
- 10 en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^9 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [9] a uno cualquiera de los métodos (1) a (4) siguientes:

- 15 (1) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con citosina protegida o N^4 -acilcitosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11] siguiente:

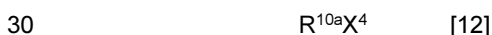


- 20 en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo opcionalmente sustituido; y R^{1a} , R^{2a} y R^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y después se desprotege el compuesto representado por la fórmula [11],

- (2) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [9] reaccionar con la citosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11a] siguiente:



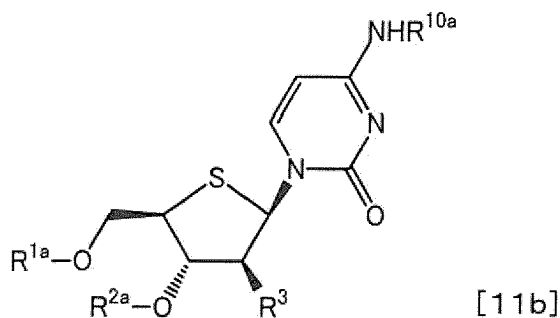
- 25 en donde R^{1a} , R^{2a} y R^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [12] siguiente:



- en donde R^{10a} representa un grupo acilo opcionalmente sustituido; y X^4 representa un átomo de halógeno, o con un compuesto representado por la fórmula [13] siguiente:

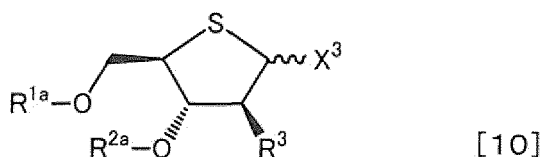


- en donde R^{10a} tiene los mismos significados que se han descrito anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [11b] siguiente:

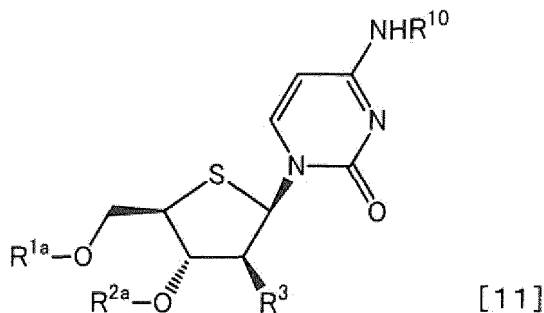


en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^{10a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11b],

- 5 (3) un método para halogenar el compuesto representado por la fórmula [9] para obtener un compuesto representado por la fórmula [10] siguiente:

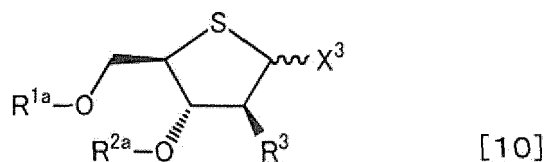


- 10 en donde X^3 representa un átomo de halógeno; y R^{1a} , R^{2a} y R^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con citosina protegida o N^4 -acilcitosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11] siguiente:

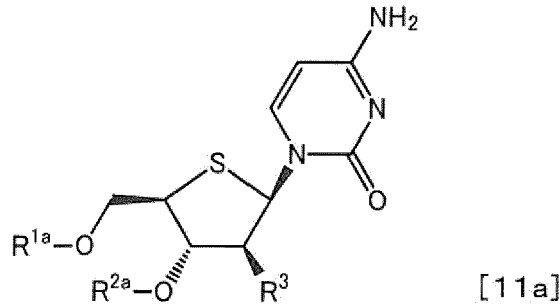


15 en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^{10} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11], y

- 20 (4) un método para halogenar el compuesto representado por la fórmula [9] para obtener un compuesto representado por la fórmula [10] siguiente:



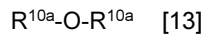
25 en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y X^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [10] reaccionar con citosina protegida para obtener un compuesto representado por la fórmula [11a] siguiente:



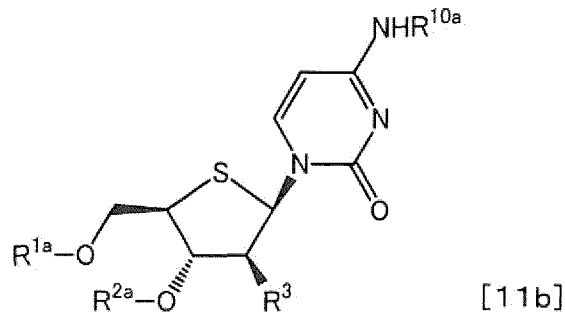
5 en donde R^{1a}, R^{2a} y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [11a] reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [12] siguiente:



10 en donde R^{10a} y X⁴ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, o con un compuesto representado por la fórmula [13] siguiente:

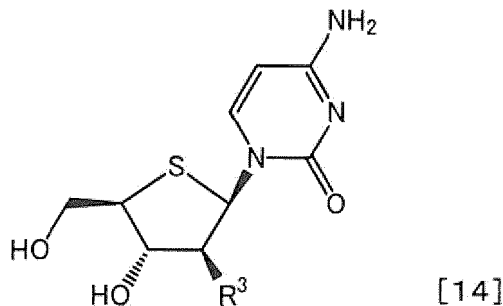


15 en donde R^{10a} tiene los mismos significados que se han descrito anteriormente, para obtener un compuesto representado por la fórmula [11b] siguiente:

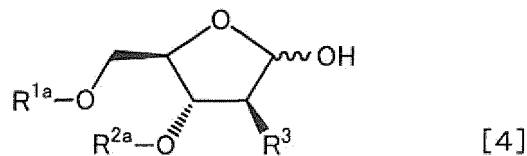


20 en donde R^{1a}, R^{2a}, R³ y R^{10a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y desprotegiendo después el compuesto representado por la fórmula [11b].

10. Un método para producir 1-(2-desoxi-2-halogen-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina representado por la fórmula [14] siguiente:



25 en donde R³ tiene los mismos significados que los descritos a continuación, que comprende permitir a un compuesto representado por la fórmula [4] siguiente:



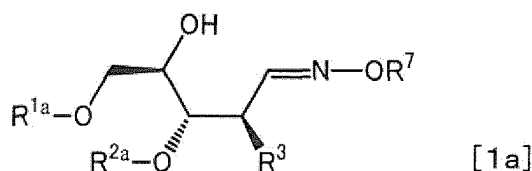
30

en donde R^{1a} representa un grupo protector de hidroxilo; R^{2a} representa un grupo protector de hidroxilo; o R^{1a} y R^{2a} juntos pueden formar un grupo alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido; y R^3 representa un átomo de halógeno, reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [5] siguiente:



en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un grupo sililo opcionalmente sustituido o una de sus sales, para obtener un compuesto representado por la fórmula [1a] siguiente:

10



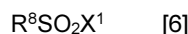
en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^7 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [1a] a los métodos (1) o (2) siguientes:

15

(1) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar con un agente de halogenación en presencia de una base o

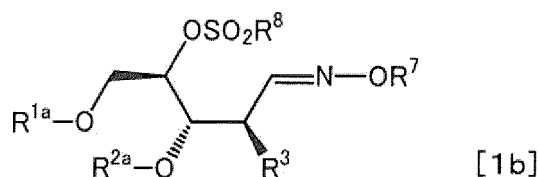
(2) un método que permite al compuesto representado por la fórmula [1a] reaccionar, en presencia de una base, con un compuesto representado por la fórmula [6] siguiente:

20



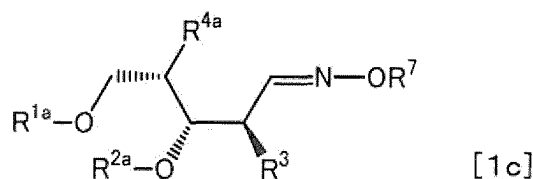
en donde R^8 representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; y X^1 representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto representado por la fórmula [1b] siguiente:

25



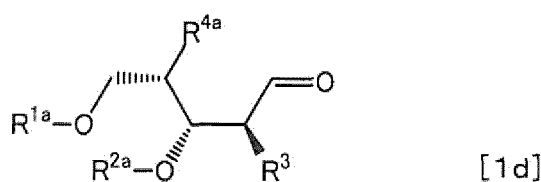
en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y permitiendo después al compuesto representado por la fórmula [1b] reaccionar con un haluro de metal alcalino, para obtener de este modo un compuesto representado por la fórmula [1c] siguiente:

30



en donde R^{4a} representa un átomo de halógeno; y R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^7 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, hidrolizando después el compuesto representado por la fórmula [1c] para obtener un compuesto representado por la fórmula [1d] siguiente:

35



40

en donde R^{1a} , R^{2a} , R^3 y R^{4a} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, sometiendo después el compuesto representado por la fórmula [1d] al método de producción de la reivindicación 9.

45 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^3 representa un átomo de flúor; y R^{10a} representa un

grupo acetilo.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^{1a} representa un grupo benzoílo opcionalmente sustituido; y R^{2a} representa un grupo benzoílo opcionalmente sustituido.

5 13. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde uno cualquiera de los métodos (1) a (4) es el método (4).

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto representado por la fórmula [11b] se aísla en forma de un sólido.

10