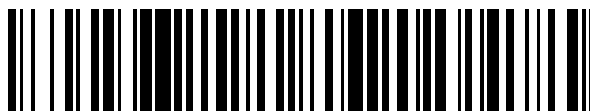


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 042**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/18** (2006.01)  
**C07D 473/40** (2006.01)  
**C07D 319/08** (2006.01)  
**C07D 309/12** (2006.01)  
**C07C 43/196** (2006.01)  
**C07C 41/26** (2006.01)  
**C07C 69/07** (2006.01)  
**C07C 67/00** (2006.01)  
**C07F 7/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2011 PCT/CN2011/077195**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12006964**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2011 E 11806306 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2594569**

54 Título: **Método de síntesis de entecavir y compuesto intermedio del mismo**

30 Prioridad:

**13.07.2011 CN 201110196709**  
**15.07.2010 CN 201010230153**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.11.2019**

73 Titular/es:

**ZHEJIANG AUSUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**(100.0%)**  
**No. 5, Donghai 4th Avenue Zhejiang Chemical**  
**Materials Base Linhai Zone**  
**Taizhou, Zhejiang 317016, CN**

72 Inventor/es:

**ZHENG, ZHIGUO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 732 042 T3

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

## DESCRIPCIÓN

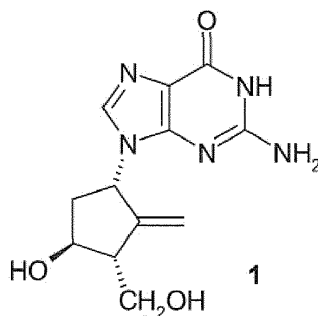
Método de síntesis de entecavir, y compuesto intermedio del mismo

Campo de la tecnología

5 La presente invención se refiere a un método para preparar un medicamento, y a compuestos intermedios del mismo; específicamente, se refiere a un método para la preparación de entecavir, a compuestos intermedios del mismo, y a un método para la síntesis de los compuestos intermedios.

Antecedentes de la invención

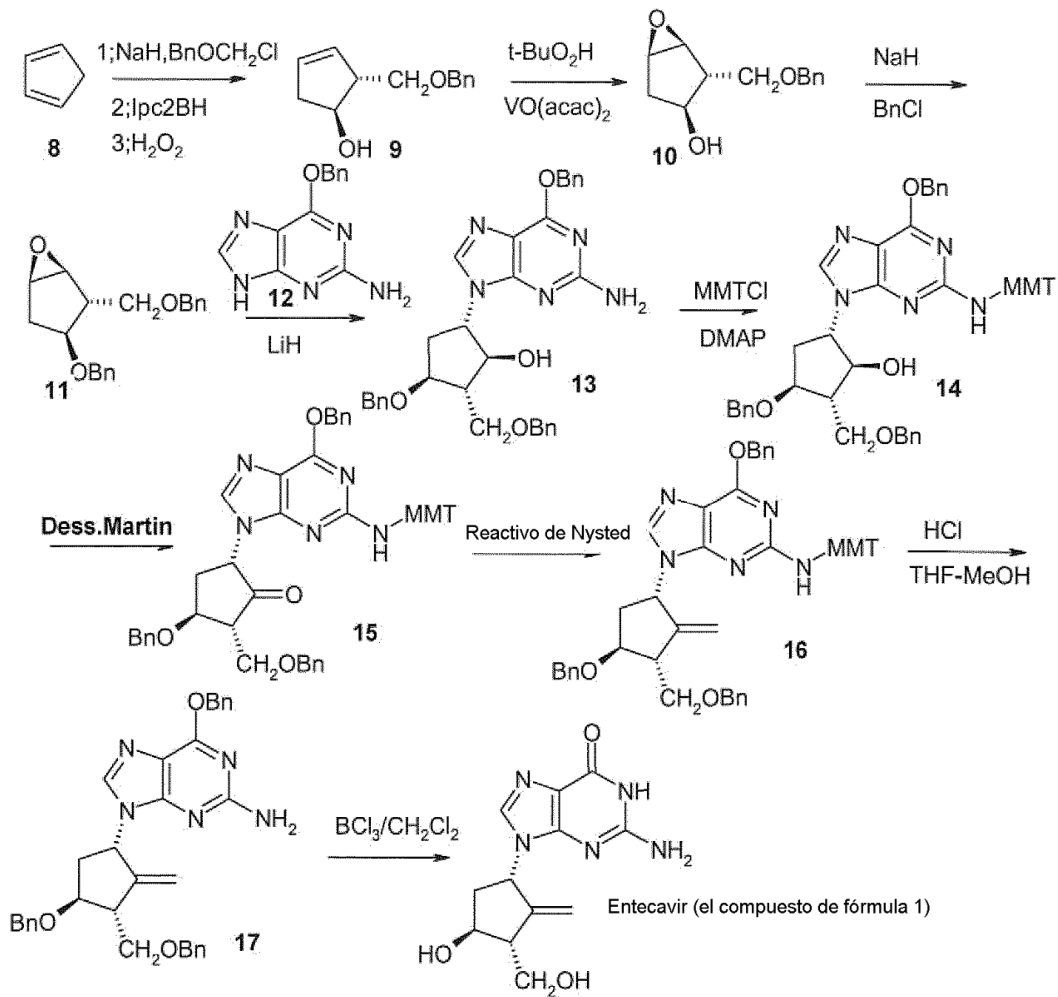
10 El entecavir, es decir, el compuesto 2-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6H-purin-6-ona, como se muestra en la Fórmula (1) a continuación, es un nuevo tipo de nucleósido de agente antiviral.



15 Entecavir es el tercer fármaco anti-HBV (virus de la hepatitis B) que se comercializa tras lamivudina y adefovir dipivoxilo, y tiene la mayor actividad anti-HBV entre los actuales fármacos anti-HBV en el mercado. El efecto anti-HBV de entecavir es 100 veces mayor que lamivudina, y es más de 30 veces mayor que adefovir dipivoxilo. Además, su efecto adverso es muy bajo, su índice de selección es mayor que 8000, y también tiene buen efecto terapéutico sobre virus HBV resistentes a lamivudina. De este modo, entecavir proporciona la posibilidad teórica de curar la hepatitis B.

Hasta ahora, las rutas sintéticas para preparar entecavir incluyen principalmente las siguientes rutas.

20 La patente china ZL91110831.9 y la solicitud internacional WO98/09964 describen un método para preparar entecavir. Dicho método usa ciclopentadieno 8 como el material de partida. El ciclopentadieno 8 se hace reaccionar con clorometil bencil éter, seguido de la reacción con el complejo de dipineno-borano ( $\text{Ipc}_2\text{BH}$ ), preparado a partir de (+)- $\alpha$ -pineno, para dar el Intermedio 9 quiral. Posteriormente, la epoxidación del Intermedio 9 mediante t-BuO<sub>2</sub>H bajo catálisis de óxido de acetilacetona vanadio [ $\text{VO}(\text{acac})_2$ ] da el Intermedio 10. La reacción del Intermedio 10 con hidruro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio y bromuro de bencilo da el Intermedio 11. La reacción del Intermedio 11 con hidruro de litio y 6-benciloxi-2-aminopurina 12 da el Intermedio 13. Se usa cloruro de (mono-p-metoxi-trifenil)-metilo (MMTCl) para proteger el amino del Intermedio 13 para dar el Intermedio 14, que se oxida subsiguientemente con el reactivo de Dess-Martin para oxidar el grupo hidroxilo al grupo cetona, produciendo de ese modo el Intermedio 15. El Intermedio 15 se trata con el reactivo de Nysted y tetracloruro de titanio para llevar a cabo la metilación, para dar el Intermedio 16. Después, el Intermedio 16 se hace reaccionar con ácido clorhídrico para escindir el grupo MMT en el grupo amino y el grupo bencilo en el anillo de purina, para obtener el Intermedio 17. Finalmente, el Intermedio 17 se trata con tricloruro de boro para escindir los grupos bencilo en los grupos hidroxilo del cicloalquilo. El método se muestra según el siguiente esquema.



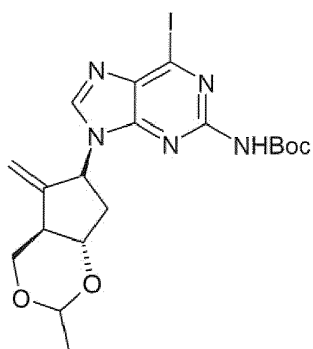
5 En el método de preparación anterior existen algunos problemas. Los materiales de partida incluyen reactivo de boro quiral, que es muy caro, la eliminación del bencilo en la última etapa utiliza tricloruro de boro hipertóxico, las etapas sintéticas de los Intermedios son difíciles y necesitan condiciones hostiles y equipos de alta calidad; y algunos reactivos usados en el método anterior son caros.

10 El documento WO 2010/074534 describe un método para preparar entecavir, que comprende llevar a cabo la olefinación de un compuesto de  $\alpha$ -hidroxicetona para obtener un compuesto exometilénico, llevar a cabo una reacción de Mitsunobu del compuesto exometilénico con un derivado 2-aminopurínico, en el que el grupo amino no está protegido, para obtener un compuesto nucleosídico, eliminar los grupos protectores del compuesto nucleosídico, e hidrolizar el compuesto resultante.

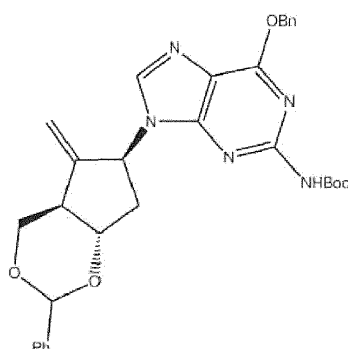
El documento WO 2011/150512 describe un procedimiento para preparar entecavir, que comprende una etapa de reacción de Mitsunobu que implica un compuesto obtenido mediante protección del átomo de oxígeno en la posición 6 de guanina, seguido de la reacción con un grupo protector de amina para proteger la posición N2.

15 En el documento WO 2011/102806 se describe otro procedimiento para producir entecavir, que comprende una reacción de Mitsunobu.

Las reivindicaciones 1, 8 y 10 contienen renunciadas introducidas para excluir las técnicas anteriores WO 2011/102806 y WO 2011/150512. En particular, una renuncia excluye el siguiente compuesto descrito en el documento WO 2011/102806:



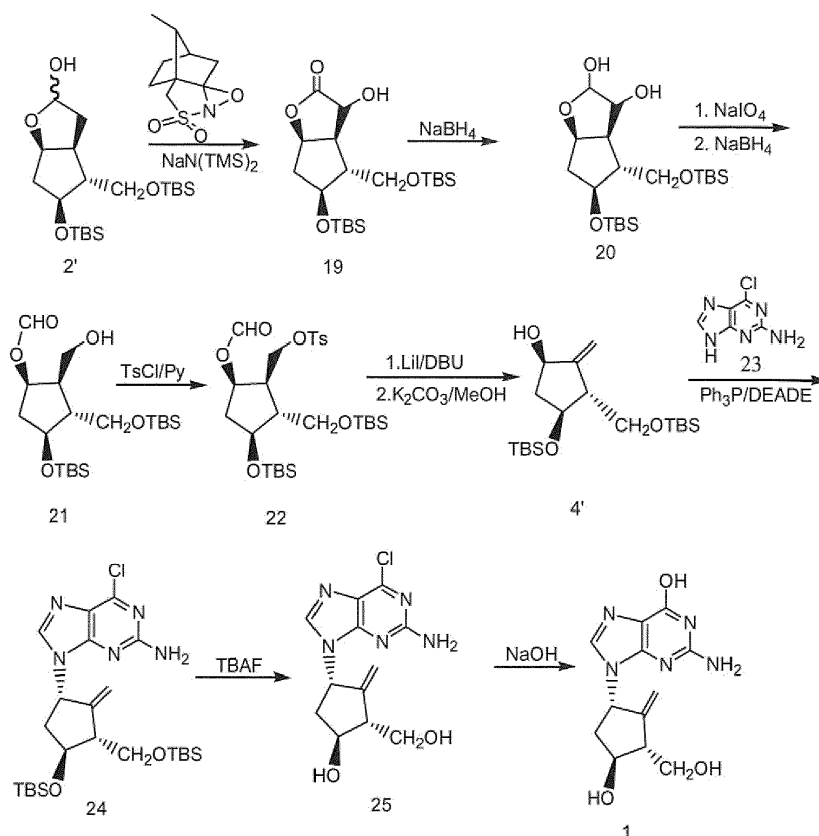
Otra renuncia excluye el siguiente compuesto descrito en el documento WO 2011/150512:



5 en el que Ph representa el grupo fenilo, Bn representa el grupo bencilo, y Boc representa el grupo terc-butiloxycarbonilo.

Tetrahedron 2003, 9013-9018, describe dos rutas para la conversión de D-diacetona glucosa en un núcleo carbocíclico protegido de entecavir, a saber, un derivado de alcohol alílico, que se presenta como un candidato para el acoplamiento de Mitsunobu con guanina para producir potencialmente entecavir.

10 Además, una solicitud de patente (publicación nº WO2004/052310A2) de Bristol Meyer Squibb Company describió un método sintético que usa el compuesto 2' como material de partida, que se muestra en el siguiente esquema.

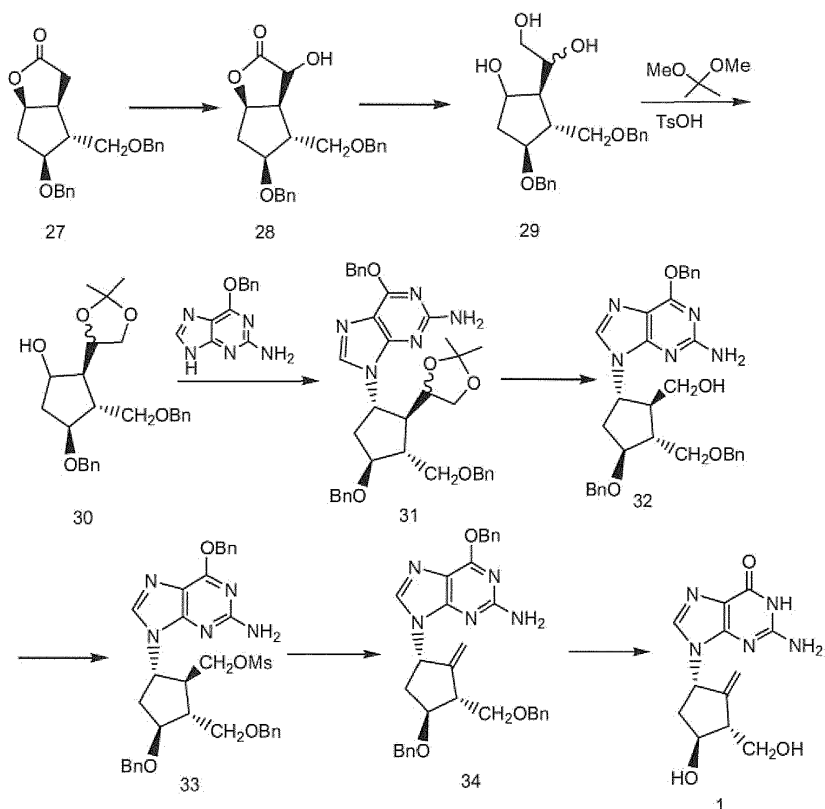


Sin embargo, cuando el solicitante usó el método anterior del documento WO2004/052310A2 para sintetizar entecavir, se encontró que la reacción de Mitsunobu del compuesto 2-aminopurínico 23 (en el que el grupo amino no se protegió) con el Intermedio 4 como se describe en dicho método tiene un rendimiento menor e inestable. Además, el producto 24 de la reacción de acoplamiento de dicha reacción de Mitsunobu tiene polaridad similar al óxido de trifenilfosfina generado a partir del reactivo trifenilfosfina, y de este modo es difícil aislar y purificar el producto de reacción. Además, el Intermedio 25 obtenido eliminando el grupo protector de hidroxilo del producto 24 de reacción tiene una elevada solubilidad en agua, y de este modo es difícil obtener el Intermedio 25 mediante extracción y aislamiento simples, y su rendimiento es bajo. Por lo tanto, el método del documento WO2004/052310A2 se consideró inadecuado para la producción industrial a gran escala.

Además, aunque el método anterior también mencionó un método fotoquímico en el que el compuesto 2' usado como material de partida se trata con acetato de yodofenilo y se puede utilizar yodo para generar un yoduro, y dicho yoduro se somete a reacción de eliminación seguido de alcoholisis para preparar el Intermedio 4, la solicitud de patente no pudo proporcionar ejemplos experimentales específicos ni datos experimentales para demostrar la viabilidad de dicho método.

Cuando el inventor de la presente invención usó las condiciones dadas a conocer ( $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$ ,  $h\nu$  (Tetrahedron Letters, 1987, 28, 3397-3400)) según el método anterior del documento WO 2004/052310A2 para preparar el Intermedio 4, encontró que el rendimiento de dicho método era bajo, y de este modo es difícil de aplicar dicho método a la producción industrial.

En Chinese Chemical Letters, 2006, 17(7) 907-910 y en la publicación de solicitud de patente china CN 1861602A se describe otro método, que se muestra en el siguiente esquema.



Sin embargo, el método anterior tiene una ruta sintética larga y operaciones complicadas, y de este modo es difícil de aplicar dicho método a la producción industrial.

- 5 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar ahora un nuevo método de preparación, que pueda superar los problemas mencionados anteriormente, y que sea conveniente para uso en la producción industrial.

Contenidos de la invención

A lo largo de la descripción, los siguientes términos tienen los significados como se indican a continuación.

- 10 El término "alquilo", tanto si se usa solo o en combinación con otros grupos, representa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente, lineal o ramificado, que consiste en átomos de carbono y átomos de hidrógeno. La expresión "alquilo de C<sub>1-6</sub>" representa alquilo lineal o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y n-hexilo.

"Halo" o "halógeno" representa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" representa alquilo como se define anteriormente que está sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo trifluorometilo.

- 15 El término "alcoxi", tanto si se usa solo o en combinación con otros grupos, representa el grupo R'-O-, en el que R' representa alquilo como se define anteriormente. "Alcoxi de C<sub>1-6</sub>" representa el grupo R'-O-, en el que R' representa alquilo de C<sub>1-6</sub> como se define anteriormente.

"Haloalcoxi" representa alcoxi como se define anteriormente que está sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo trifluorometoxi.

- 20 "Arilo" representa un anillo aromático monocíclico, o bicíclico condensado, que contiene átomos de carbono. "Arilo de C<sub>5-10</sub>" representa arilo que tiene 5-10 átomos de carbono. Por ejemplo, arilo de C<sub>5-10</sub> puede ser fenilo o naftilo.

"Aralquilo" representa alquilo como se define anteriormente que está sustituido con arilo como se define anteriormente.

- 25 "Aralcoxi" representa alcoxi como se define anteriormente que está sustituido con arilo como se define anteriormente.

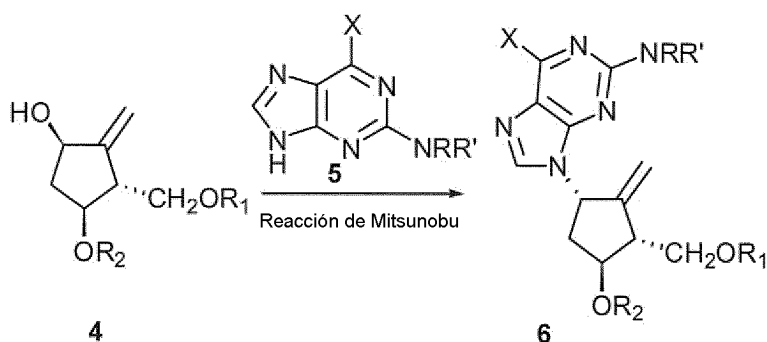
"Acilo" representa el grupo -CO-R, en el que R es alquilo, arilo o aralquilo como se define anteriormente.

El arilo como se define anteriormente, tanto si se usa como tal per se o se usa como una parte de otros grupos, tal como aralquilo y aralcoxi, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En el caso de arilo sustituido, los sustituyentes en él se seleccionan preferiblemente de alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, halo, arilo y nitro, más preferiblemente se seleccionan de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro.

- 5 La presente invención proporciona un nuevo método para la síntesis de entecavir, que implica menos etapas de reacción, es fácil de manipular, y es capaz de mejorar el rendimiento y reducir el coste.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de entecavir (el compuesto de fórmula 1) usando como material de partida el compuesto de purina 2-prottegido amino-6-sustituido, que comprende las siguientes etapas:

- 10 c) La reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-prottegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



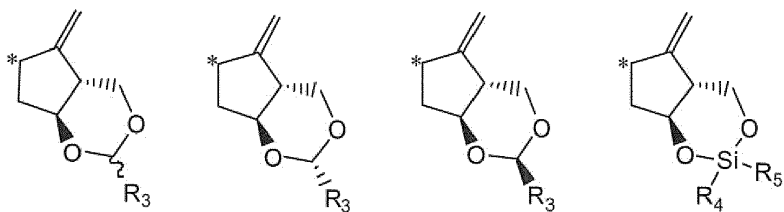
en los que

- 15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

(i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

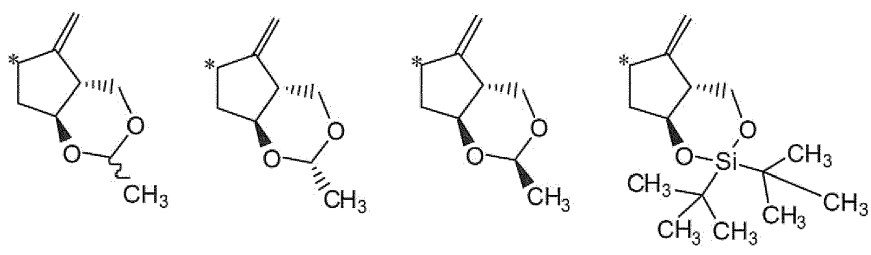
- 20 (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

(iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



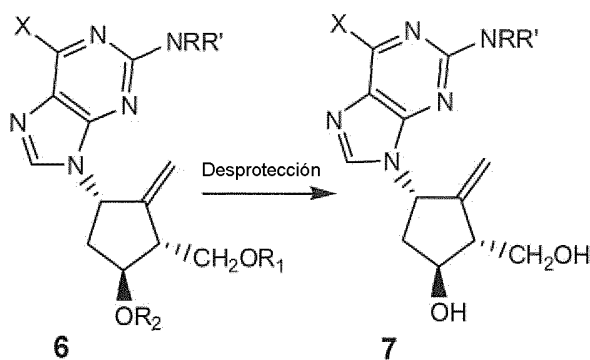
- 25 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

- 30 siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



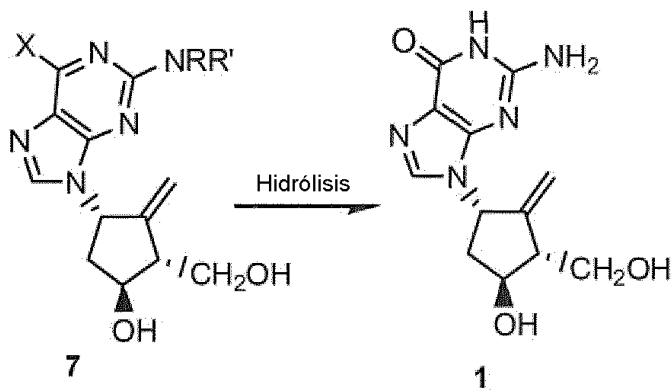
5 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxicarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

d) cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos protectores de acilo, o ninguno de ellos es un grupo protector de acilo, eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, para dar el compuesto 7



10 en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes;

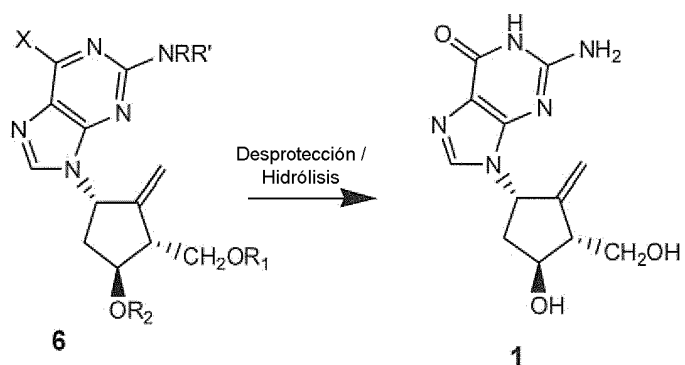
e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1 (entecavir)



en los que X, R y R' se definen como antes; o

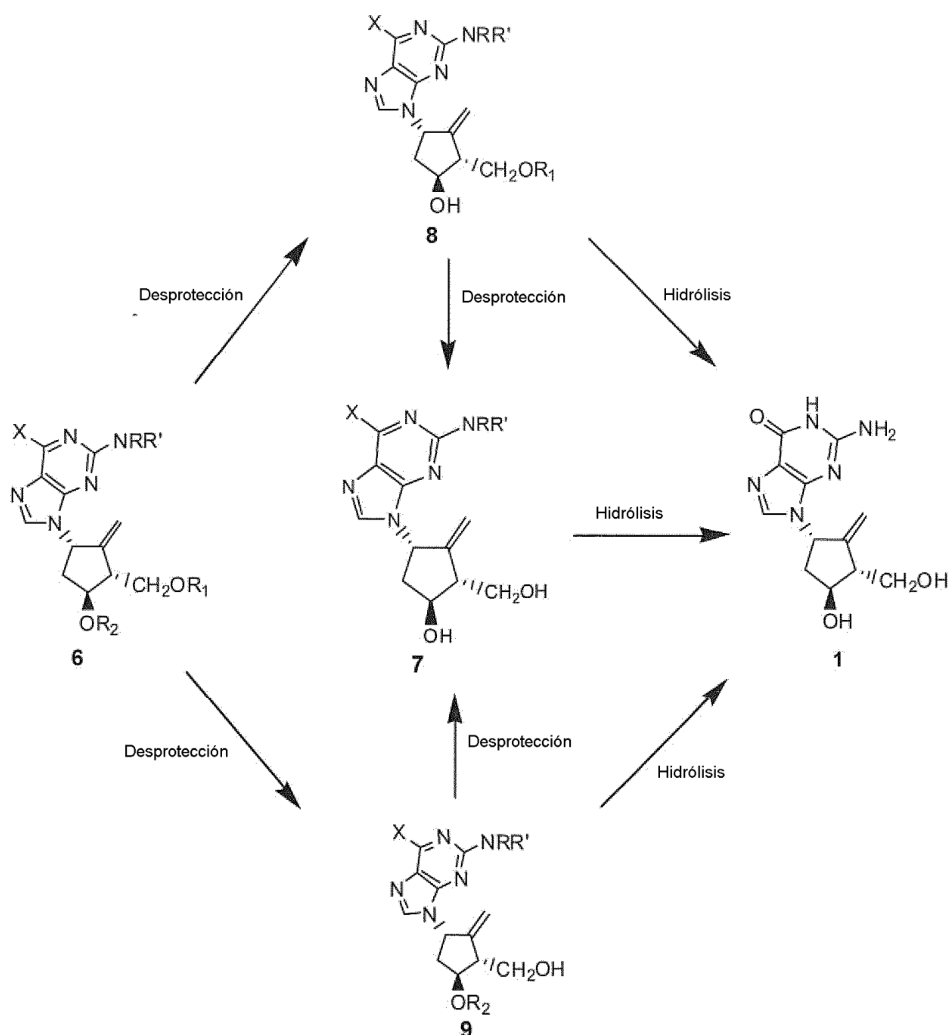
15 d') cuando ninguno de R<sub>1</sub> ni R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1





en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes, o

- 5 d") cuando cualquiera de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, tal como benzoílo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, o bifenilformilo, desproteger el compuesto 6 para dar el compuesto 8 o 9, que entonces se hidroliza para dar el compuesto 1, o se convierte en el compuesto 7, seguido de la hidrólisis para dar el compuesto 1,



en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes,

- 10 con la condición de que el método no comprenda una etapa d' en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo fenilmetilideno, X es el grupo benciloxi, R es H y R' es el grupo terc-butiloxicarbonilo, y

con la condición de que el método no comprenda una etapa d' en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo etilideno, X es el grupo yodo, R es H y R' es el grupo terc-butiloxicarbonilo.

En la etapa c) anterior, la reacción del compuesto 4 con el compuesto 5 se lleva a cabo en presencia del reactivo de la reacción de Mitsunobu, tal como  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$  o  $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ , en un disolvente no protónico, tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados, hidrocarburos halogenados, o éteres, por ejemplo THF.

- 5 En la etapa d) anterior, la desprotección del compuesto 6 se lleva a cabo en presencia de un ácido (por ejemplo, cuando  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son ambos grupos protectores de sililo) o de una base (por ejemplo, cuando  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son ambos grupos protectores de acilo), por ejemplo en presencia de un ácido hidrohalegenado tal como ácido clorhídrico o fluoruro de hidrógeno, ácido fórmico o una sal de amonio cuaternario que contiene fluorinio, por ejemplo fluoruro de tetra-butilamonio (TBAF) o hidrofluoruro de piridinio, o carbonato potásico, o un alcóxido tal como alcóxido sódico.
- 10 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o de ácido clorhídrico. Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado o una mezcla de dicho disolvente y agua, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, o etanol, o cualquier combinación de los mismos.

- 15 En la etapa e) anterior, la hidrólisis del compuesto 7 se lleva a cabo en condición ácida o básica, preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico o ácido fórmico, en agua o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, tal como una mezcla de tetrahidrofurano o etanol y agua, más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico, en un disolvente de tetrahidrofurano.

- 20 En la etapa d') anterior, la desprotección y la hidrólisis del compuesto 6 se puede llevar a cabo en presencia de un ácido hidrohalegenado, tal como ácido clorhídrico diluido, por ejemplo 0,1 N-3 N de ácido clorhídrico diluido, en un disolvente orgánico apropiado o una mezcla de dicho disolvente y agua, tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano, o una mezcla de dicho disolvente y agua.

- 25 En la etapa d'') anterior, se puede usar el compuesto 8 o 9 derivado del compuesto 6 para dar directamente el compuesto 1, o se puede usar para generar el compuesto 7, que entonces se usa para obtener el compuesto 1, que depende de la secuencia de los grupos protectores de sililo que se escinden y de los grupos protectores de acilo que se escinden. Para grupos protectores de acilo, se escinden mediante hidrólisis alcalina; por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como carbonato potásico, hidróxido de metal alcalino, un alcóxido, por ejemplo alcóxido sódico.

De este modo, en una realización preferida, entecavir de fórmula (1) se prepara mediante el procedimiento que comprende:

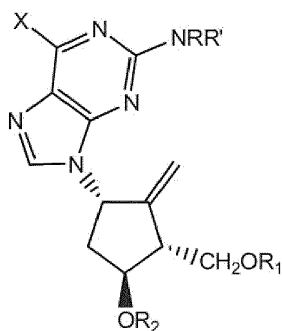
- 30 c) hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protégido amino-6-sustituido, en presencia de  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$  o  $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ , en un disolvente no protónico tal como tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados, hidrocarburos halogenados, o éteres, por ejemplo THF, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento;
- d) eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o de ácido clorhídrico, para dar el compuesto 7; y
- 35 e) la hidrólisis del compuesto 7 en presencia de ácido clorhídrico, en tetrahidrofurano, para dar el compuesto de fórmula 1.

- 40 En las etapas c) a e) anteriores, dependiendo de la condición de reacción usada, el tiempo de reacción puede ser de varios minutos hasta varios días, tal como desde 30 minutos hasta 14 días; la temperatura de reacción puede ser desde alrededor de  $-78^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, tal como desde  $0^\circ\text{C}$  hasta  $150^\circ\text{C}$ , especialmente desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

- 45 El solicitante encontró que, en la etapa c) anterior, cuando se usa el compuesto de purina 2-protégido amino-6-sustituido como material de partida, la velocidad de reacción de dicha reacción de Mitsunobu se puede acelerar, y el rendimiento mejora significativamente, haciendo de ese modo que aumente enormemente el rendimiento total de la preparación de entecavir. Sin estar atados por ninguna teoría, se cree que la razón para acelerar la velocidad de reacción y mejorar el rendimiento es que el uso del compuesto 5 de purina 2-protégido amino-6-sustituido soluciona los problemas de mala solubilidad del compuesto aminopurínico sin proteger en el disolvente de la reacción, y mejora las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción de acoplamiento obtenido, dando como resultado que las reacciones subsiguientes y la purificación de los compuestos intermedios sean fáciles de manipular. El compuesto purínico 2-protégido amino-6-sustituido de la invención se puede preparar según el método sintético de 2-terc-butiloxycarbonilamino-6-cloro-guanina como se describe en la bibliografía (J. Org. Chem. 2000, 65, 7697-7699), usando guanina 2-amino-6-sustituida como material de partida.
- 50

En los métodos anteriores, los compuestos intermedios de fórmulas 6 y 7 son compuestos nuevos.

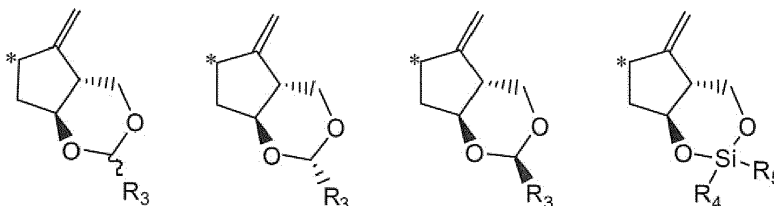
De este modo, en un aspecto, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula a continuación:



en los que

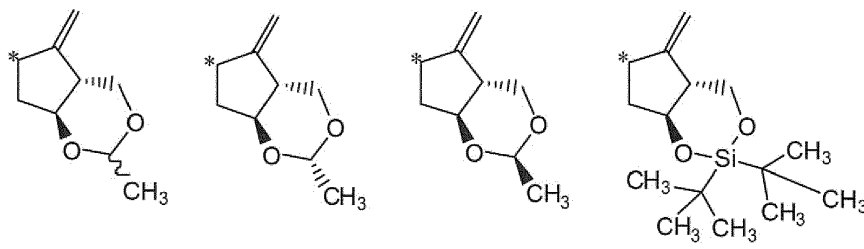
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno o grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

- 5 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o
- 10 (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o
- (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

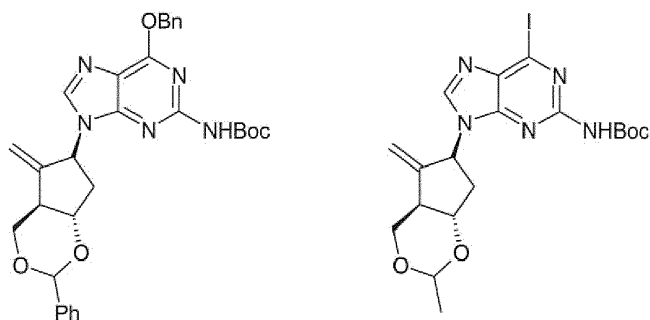


- 15 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



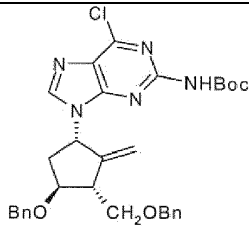
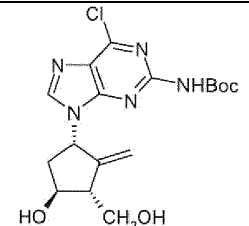
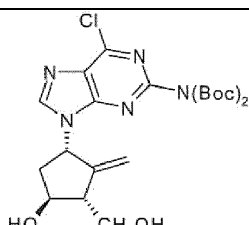
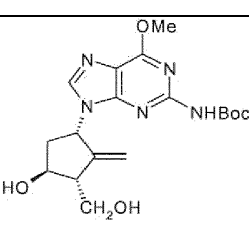
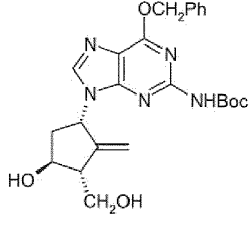
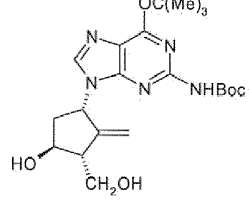
- 20 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxicarbonilo o aralcóxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcóxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxycarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcóxi, haloalcóxi o aralcóxi, tal como alcóxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcóxi de C<sub>1-6</sub> o aralcóxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;
- 25 con la condición de que el compuesto no tenga las siguientes fórmulas:



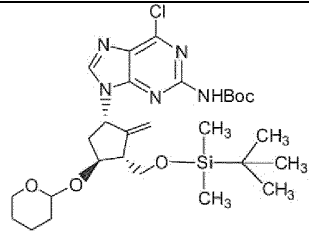
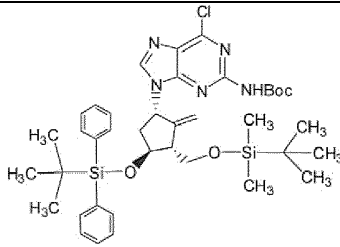
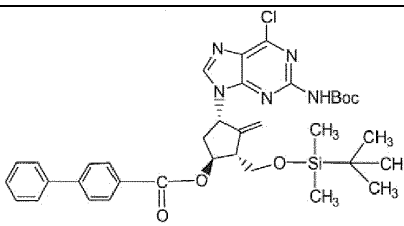
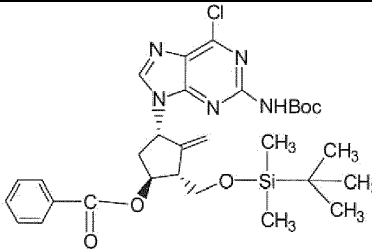
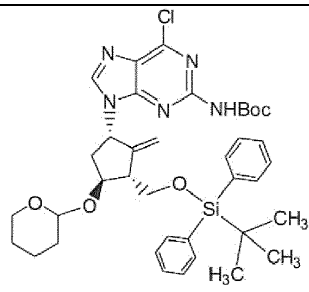
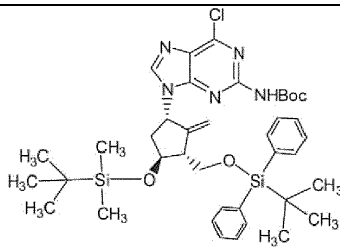
en las que Ph representa el grupo fenilo, Bn representa el grupo bencilo, y Boc representa el grupo terc-butoxicarbonilo.

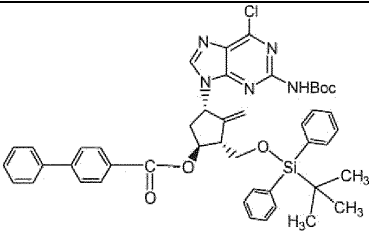
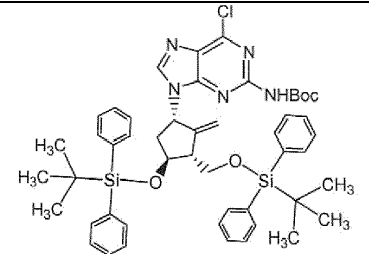
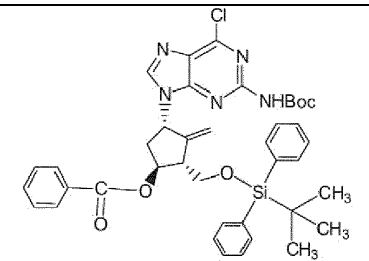
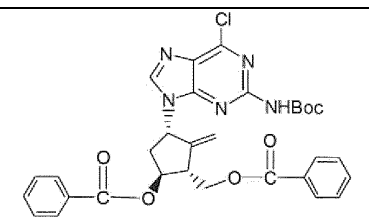
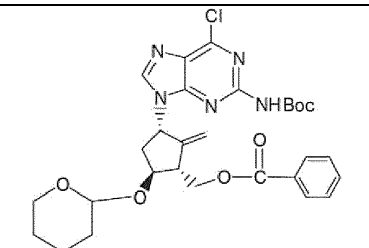
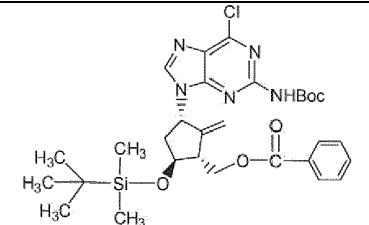
En los compuestos de la fórmula anterior, se prefieren particularmente los compuestos en la siguiente tabla.

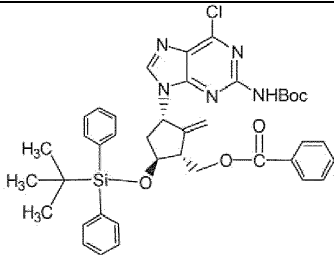
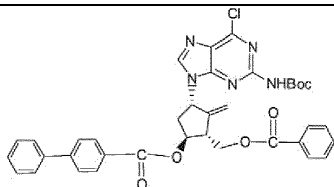
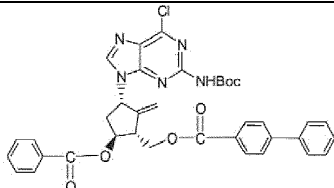
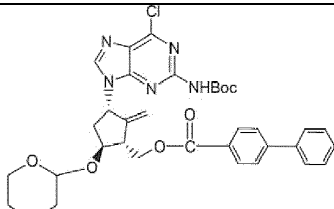
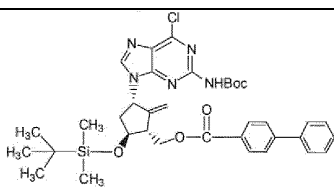
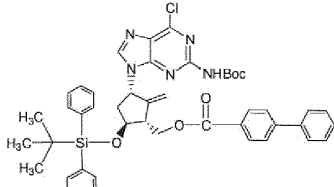
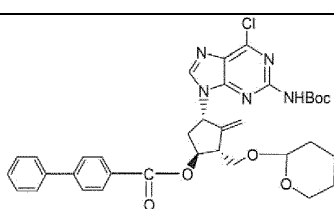
Nombre del compuesto	Estructura
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-N-(terc-butiloxicarbonil)-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-metoxi-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-terc-butiloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;	

Nombre del compuesto	Estructura
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-benciloxi-3-(benciloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-N-(terc-butiloxicarbonil)-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-6-metoxi-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 6-terc-butiloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;	

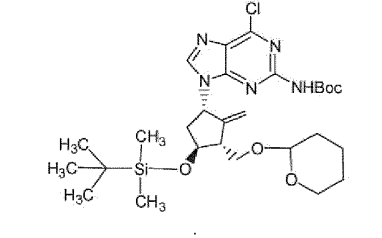
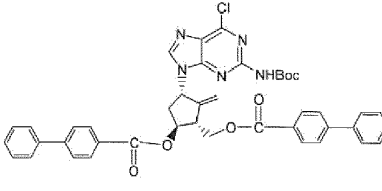
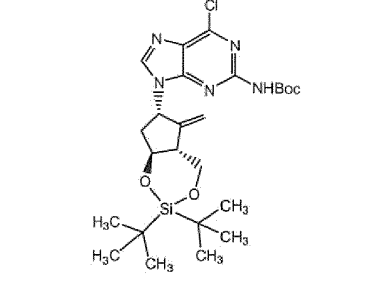
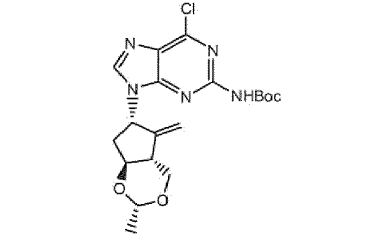
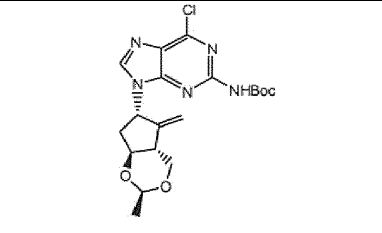
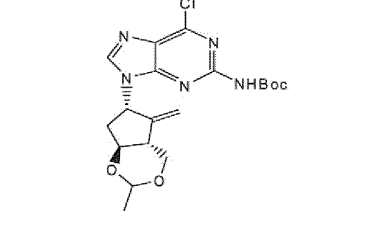
y

<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-(bifenil-4-formiloxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-benzoiloxi-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico acid terc-butyl ester;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	

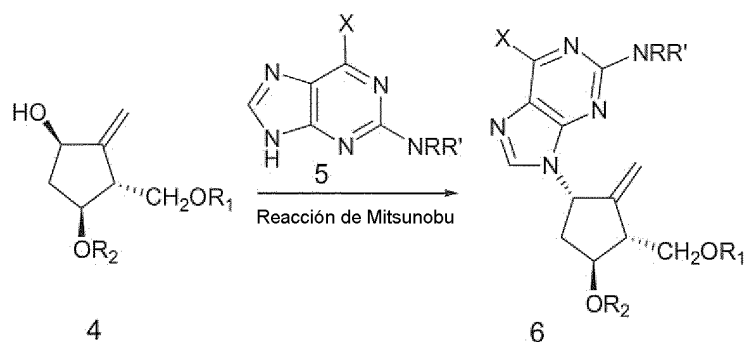
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildifenilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildifenilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	
<p>éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;</p>	

éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililo)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililo-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililo)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	



éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(tetrahidropiran-2-ioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentol]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico;	
éster terc-butílico del ácido (4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2,2-di-terc-butil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3,2]dioxasilin-6-il)-9H-purin-2-carbámico	
éster terc-butílico del ácido (2S,4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2-metil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3]dioxin-6-il)-9H-purin-2-carbámico	
éster terc-butílico del ácido (2R,4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2-metil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3]dioxin-6-il)-9H-purin-2-carbámico	
éster terc-butílico del ácido (4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2-metil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3]dioxin-6-il)-9H-purin-2-carbámico	

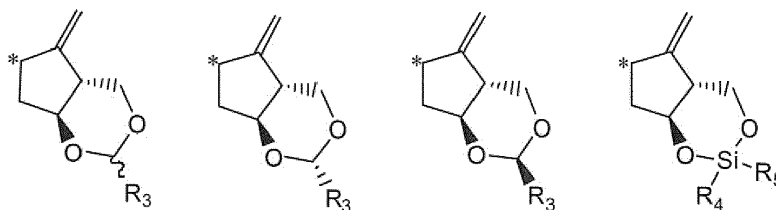
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de fórmula 6, que comprende hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protégido amino-6-sustituido, en presencia de reactivos de reacción de Mitsunobu, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento.



en los que

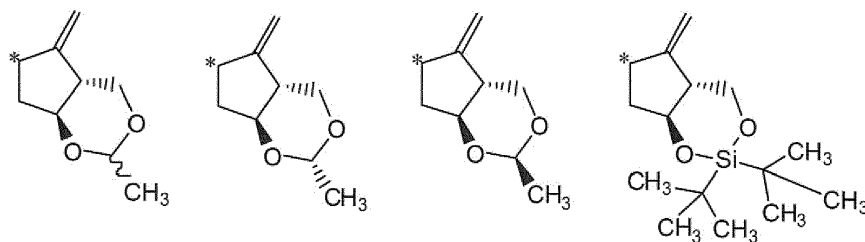
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

- 5 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o
- 10 (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o
- (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



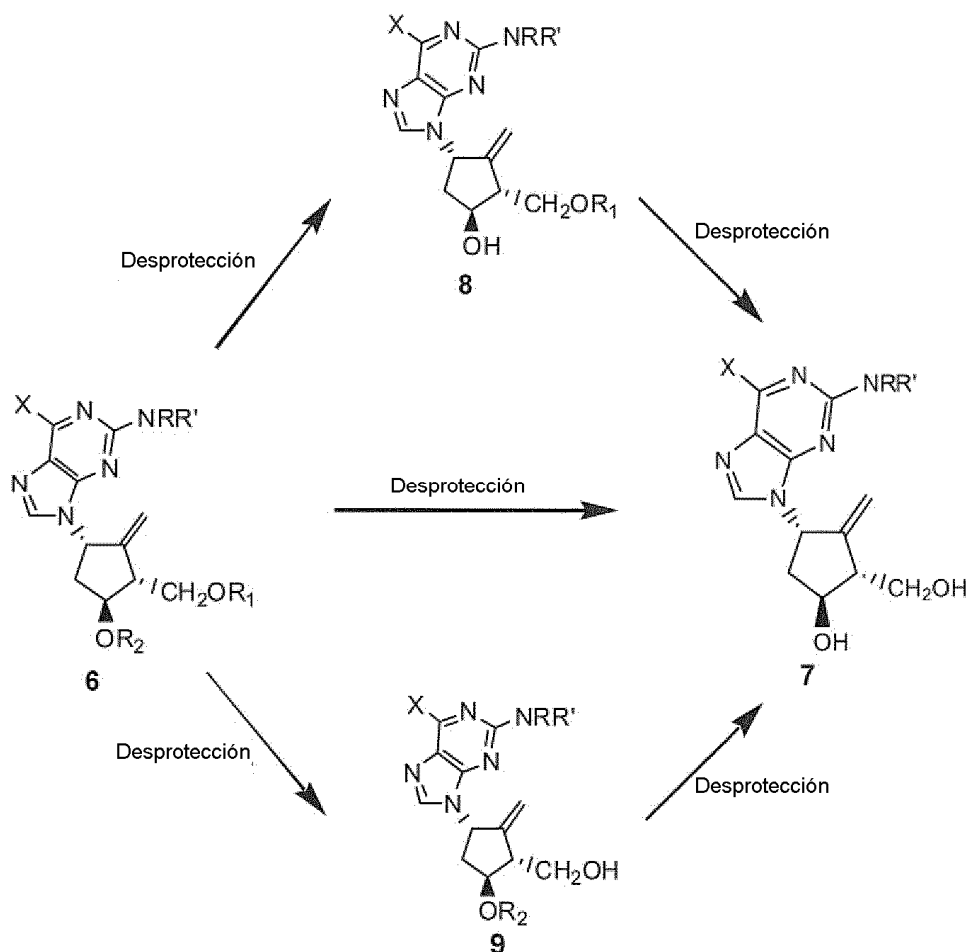
- 15 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



- 20 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxicarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;
- 25 con la condición de que el método no comprenda una reacción de Mitsunobu en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo fenilmetilideno, X es el grupo benciloxi, R es H y R' es el grupo terc-butiloxicarbonilo, y
- 30 con la condición de que el método no comprenda una reacción de Mitsunobu en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo etilideno, X es el grupo yodo, R es H y R' es el grupo terc-butiloxicarbonilo. La condición de dicha reacción se describe como antes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar los compuestos de fórmula 7, que comprende eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6 para dar el compuesto 7,



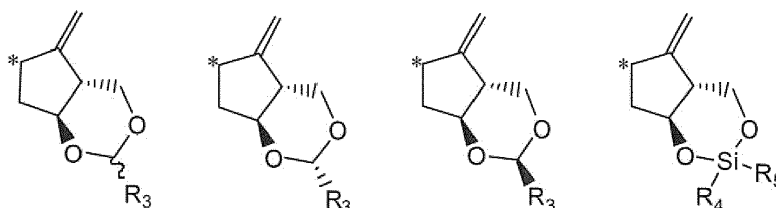
en los que

5  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

(i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo,  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ ,  $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$  o  $\text{Et}_3\text{Si}$ , preferiblemente  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ , o

10 (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ , benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ; o

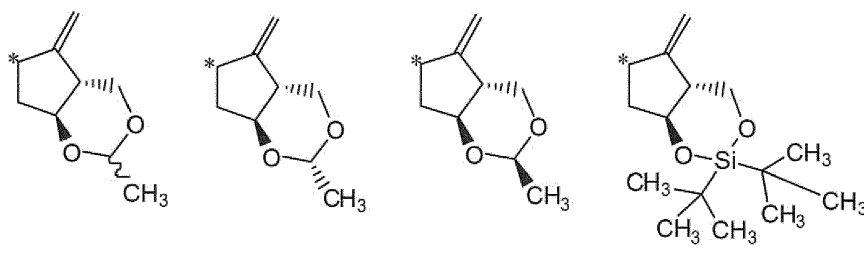
(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



15 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto

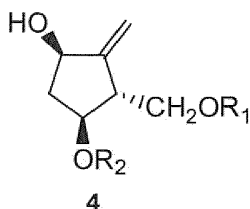
que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



- 5 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxycarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro. La condición de dicha reacción se describe como antes.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a los compuestos de fórmula 4:

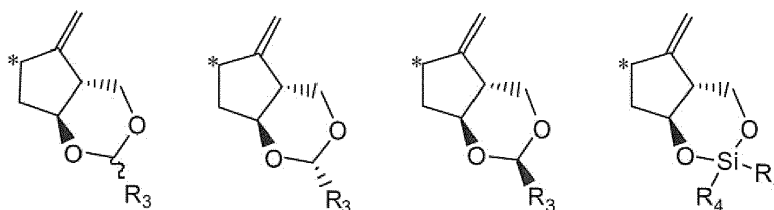


10

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

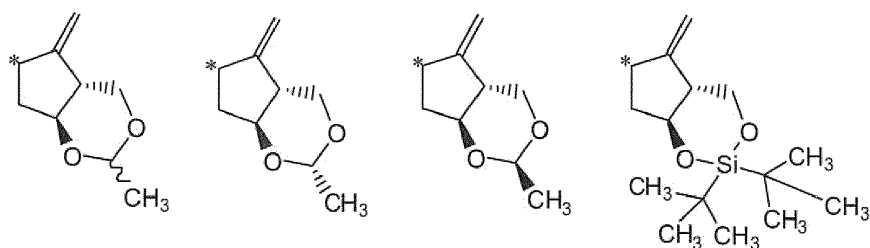
- 15 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o
- (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o
- 20 (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



25

en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



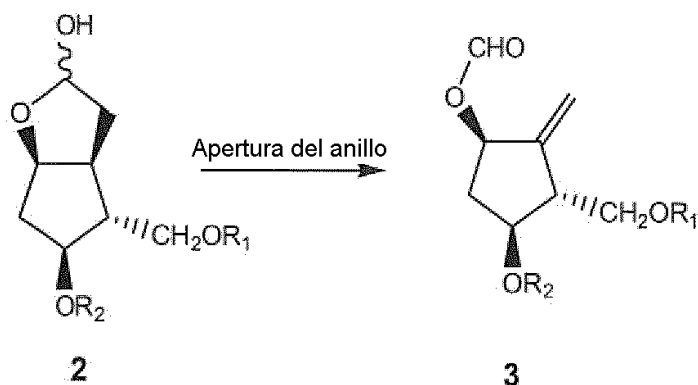
En los compuestos de fórmula 4, se prefieren los siguientes compuestos.

4a: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-2-metilen-ciclopentanol	
4b: (1R,3R,4S)-4-benciloxi-3-(benciloximetil)-2-metilen-ciclopentanol	
4c: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol	
4d: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol	
4e: (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol	
4f: (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol	
4g: (4aR,6R,7aS)-2,2-di-terc-butil-5-metilen-6-hidroxi-6H-hexahidro-ciclopenta[d][1,3,2]dioxasilina	

<p>4h: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsiloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol</p>	
<p>4i: (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol</p>	
<p>4j: (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol</p>	
<p>4k: (2R,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6-hidroxi-6H-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxano</p>	
<p>4l: (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol</p>	

El compuesto 4 se puede sintetizar según métodos similares a los descritos en las bibliografías, o el compuesto 4 también se puede preparar mediante el método que comprende:

a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



5

en los que

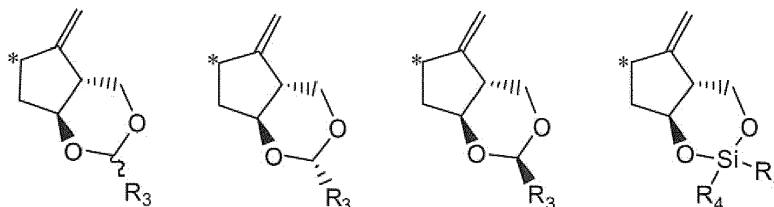
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

10

(i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

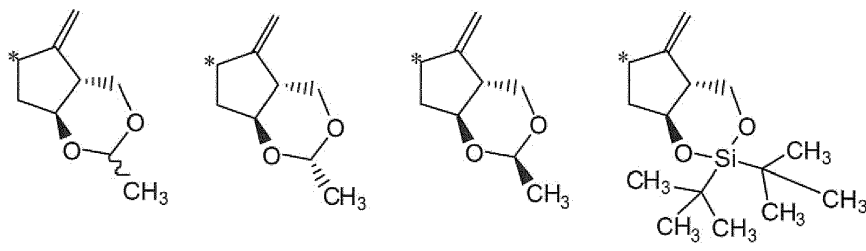
(ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifeníl-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

5 (iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



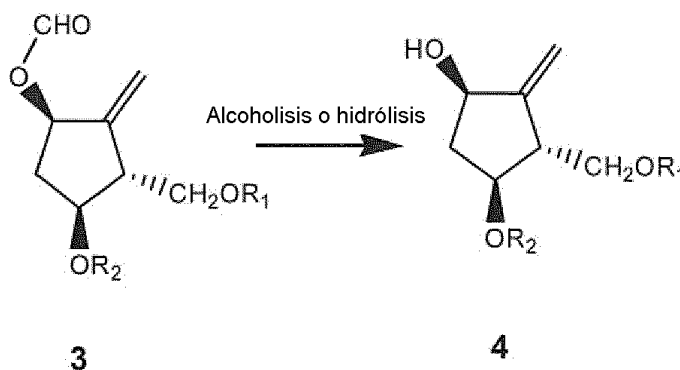
10 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



y

15 b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4



en los que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como antes.

20 El compuesto 2 se puede preparar según métodos conocidos descritos en referencias tales como el documento EP134153 o métodos similares de los mismos, o según los métodos descritos en los Ejemplos de la presente solicitud, o métodos similares de los mismos.

25 En la etapa a) anterior, el anillo del compuesto 2 se abre directamente con catálisis de sal de Cu (II), usando reactivos adecuados que pueden inducir la escisión a través de radicales libres, tales como PhI(OAc)<sub>2</sub>, Mn(OAc)<sub>3</sub> o Pb(OAc)<sub>4</sub>, preferiblemente Pb(OAc)<sub>4</sub>, para dar el intermedio 3 de ciclopentano. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente hidrocarbonado, tal como benceno, tolueno, ciclohexano, éter de petróleo o n-heptano, o un disolvente polar no protónico, tal como acetonitrilo, acetato de etilo, hidrocarburos halogenados o hidrocarburos aromáticos halogenados, tal como trifluorotolueno, o mezclas de los mismos, preferiblemente en presencia de base orgánica, tal como trietilamina o piridina.

En la etapa b) anterior, la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 se lleva a cabo en presencia de una base, tal como amoníaco, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o un alcóxido, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, o

una mezcla de los mismos, o en agua o una mezcla de agua y disolventes orgánicos, por ejemplo una mezcla de EtOH y agua, para dar el Compuesto 4. Preferiblemente, en la reacción de esta etapa se usan  $K_2CO_3$  y metanol.

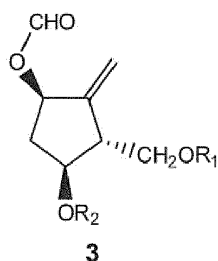
De este modo, en una realización preferida, el Compuesto 4 se puede preparar mediante el método que comprende:

- 5 a) abrir el anillo del Compuesto 2 con catálisis de sal de Cu (II) usando  $Pb(OAc)_4$ , preferiblemente en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano; y
- b) la alcoholisis del compuesto de fórmula 3 se lleva a cabo en presencia de  $K_2CO_3$ , en metanol, para dar el Compuesto 4.

10 En cada etapa de los métodos anteriores, dependiendo de la condición de reacción usada, el tiempo de reacción puede ser desde varios minutos hasta varios días, tal como desde 30 minutos hasta 14 días; la temperatura de reacción puede ser desde alrededor de  $-78^\circ C$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, tal como desde  $0^\circ C$  hasta  $150^\circ C$ , especialmente desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

En la etapa a) anterior, los compuestos de fórmula 3 obtenidos son compuestos nuevos.

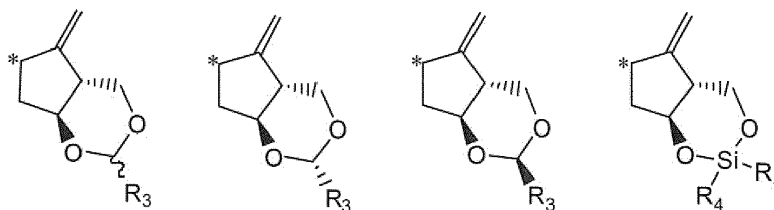
15 De este modo, en un aspecto, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula 3:



en la que

$R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

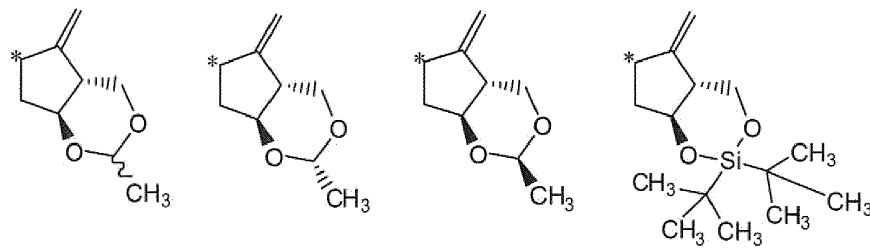
- 20 (i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo,  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ ,  $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$  o  $\text{Et}_3\text{Si}$ , preferiblemente  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ , o
- (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ , benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ; o
- 25 (iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



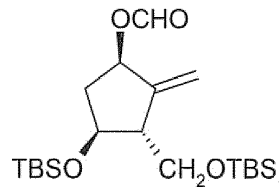
30 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



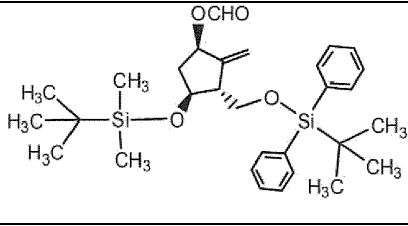
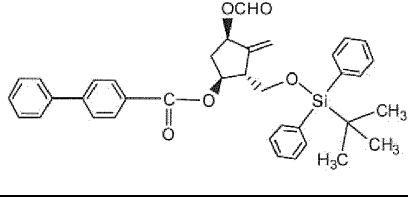
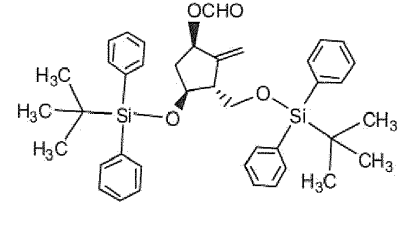
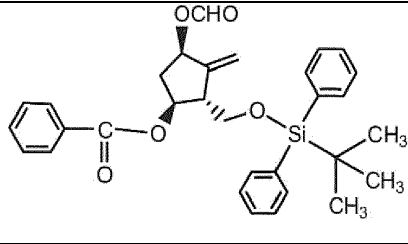
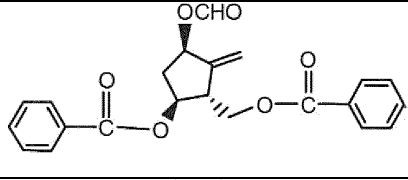
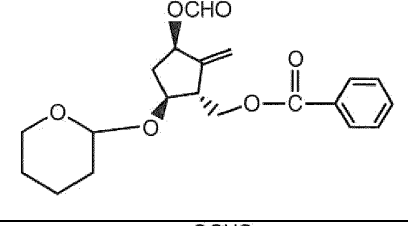
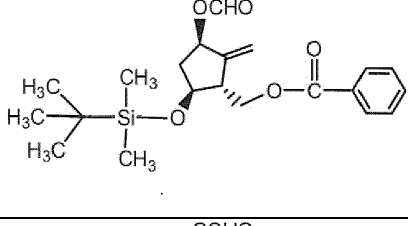
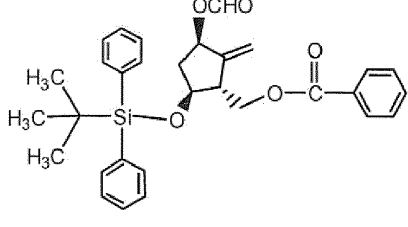


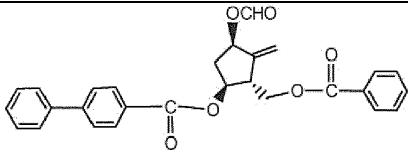
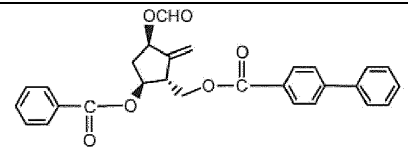
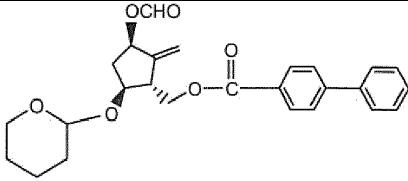
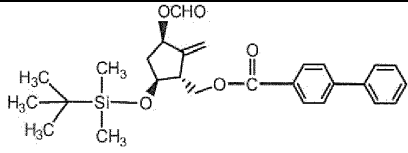
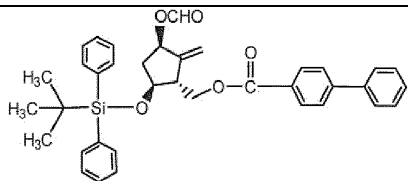
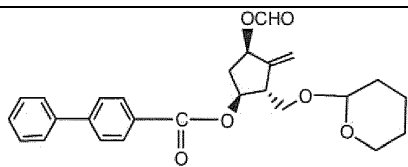
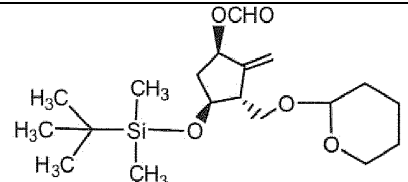
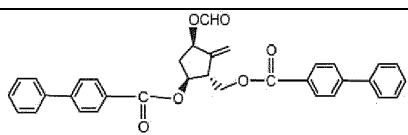
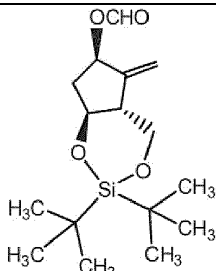
De forma particularmente preferible, el compuesto de fórmula 3 es formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-2-metilen-ciclopentilo, que tiene la estructura a continuación.

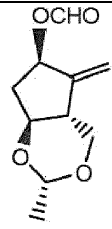
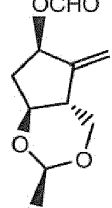


5 Furthermore, de forma particularmente preferible, los compuestos de fórmula 3 son los siguientes compuestos.

Formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo	

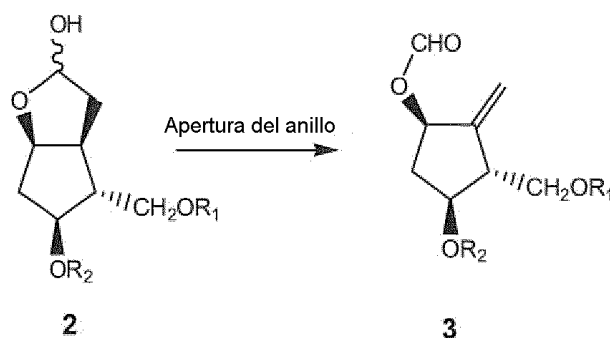
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildifenilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	
<p>Formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo</p>	

Formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiłoxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo	
Formiato de (4aR,6R,7aS)-2,2-di-terc-butil-5-metilen-6H-hexahidro-ciclopenta[d][1,3,2]dioxasilin-6-ilo	

Formiato de (2S,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6H-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxan-6-ilo	
Formiato de (2R,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6H-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxan-6-ilo	

En otro aspecto, la presente invención se refiere al método para preparar el compuesto de fórmula 3, que comprende la siguiente etapa:

a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



5

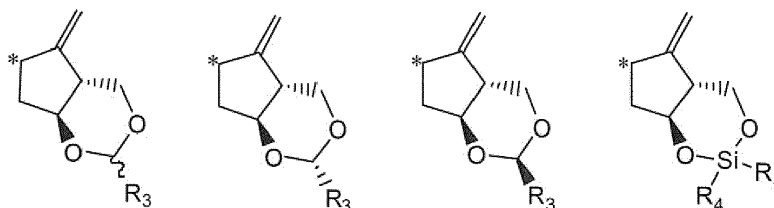
en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

10 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

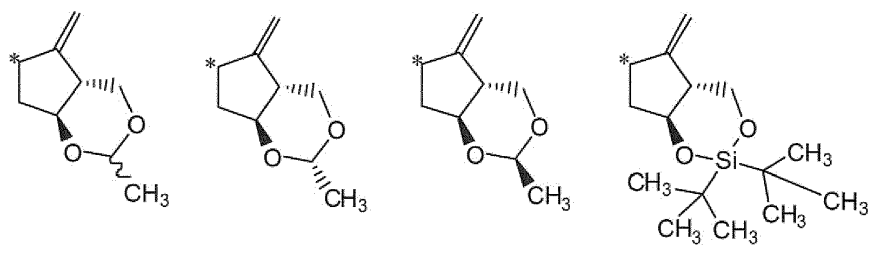
(ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

15 (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



20 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

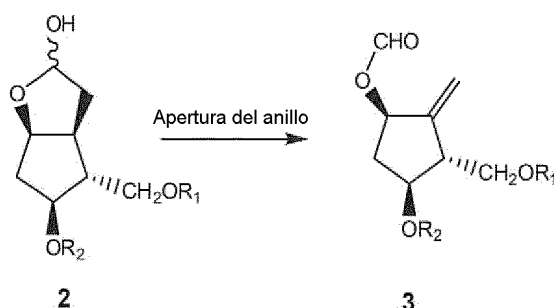


y

la condición de reacción de la etapa a) se describe como antes.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al método para preparar el compuesto de fórmula 1 usando el compuesto 2 como material de partida, que comprende las siguientes etapas:

a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



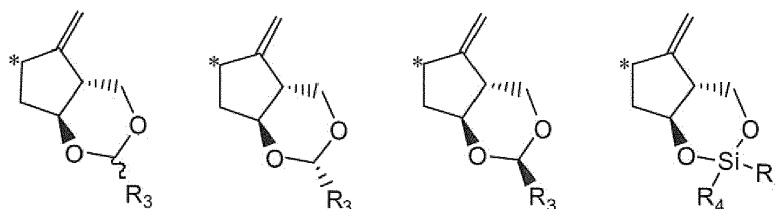
en los que

10  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

(i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

15 (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifeníl-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

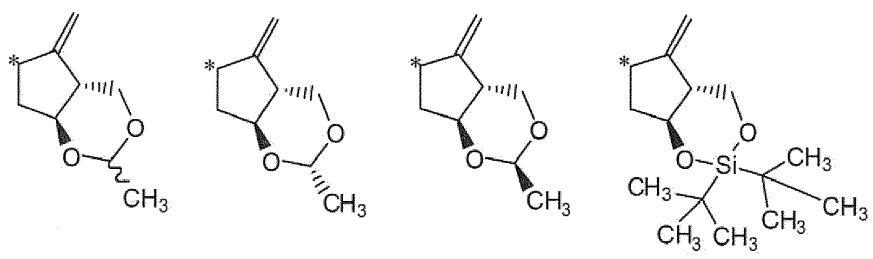
(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



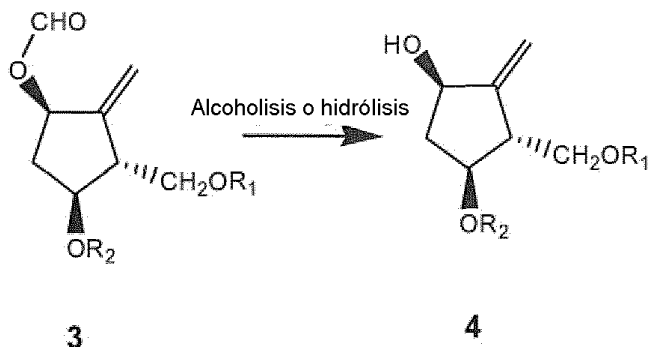
20 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

25

siendo dicho anillo condensado preferiblemente uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

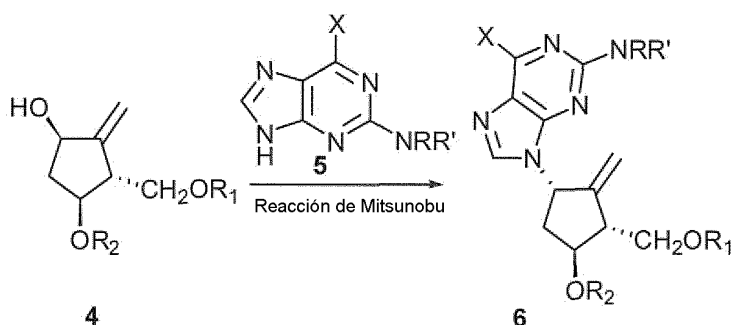


b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4



en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como antes;

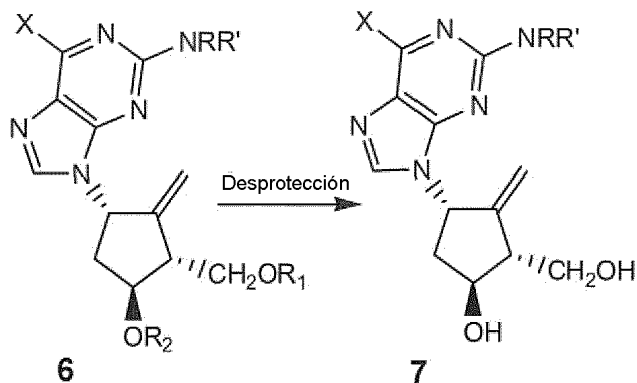
5 c) la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen antes;

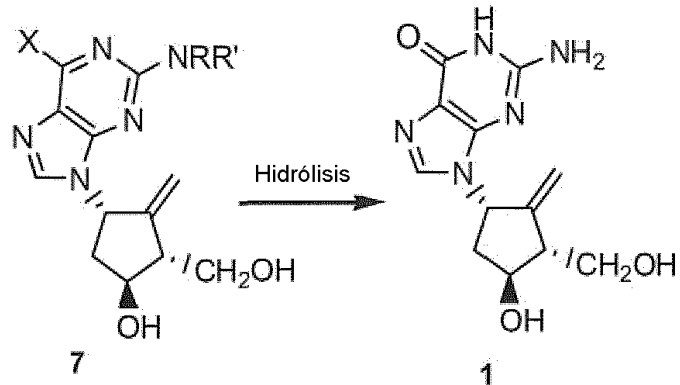
10 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxicarbonilo o aralcóxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcóxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxycarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

15 d) cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos protectores de acilo, o ninguno de ellos es un grupo protector de acilo, eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, para dar el compuesto 7



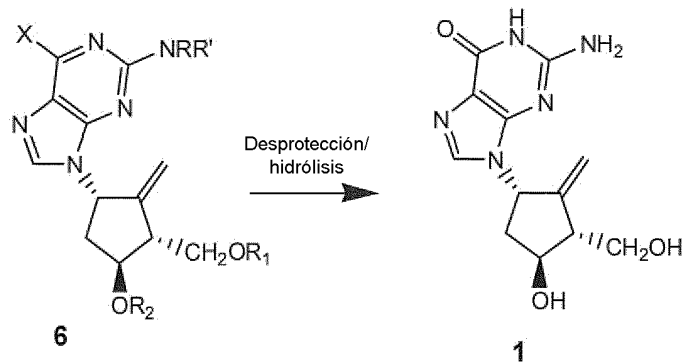
en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes;

e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1 (entecavir)



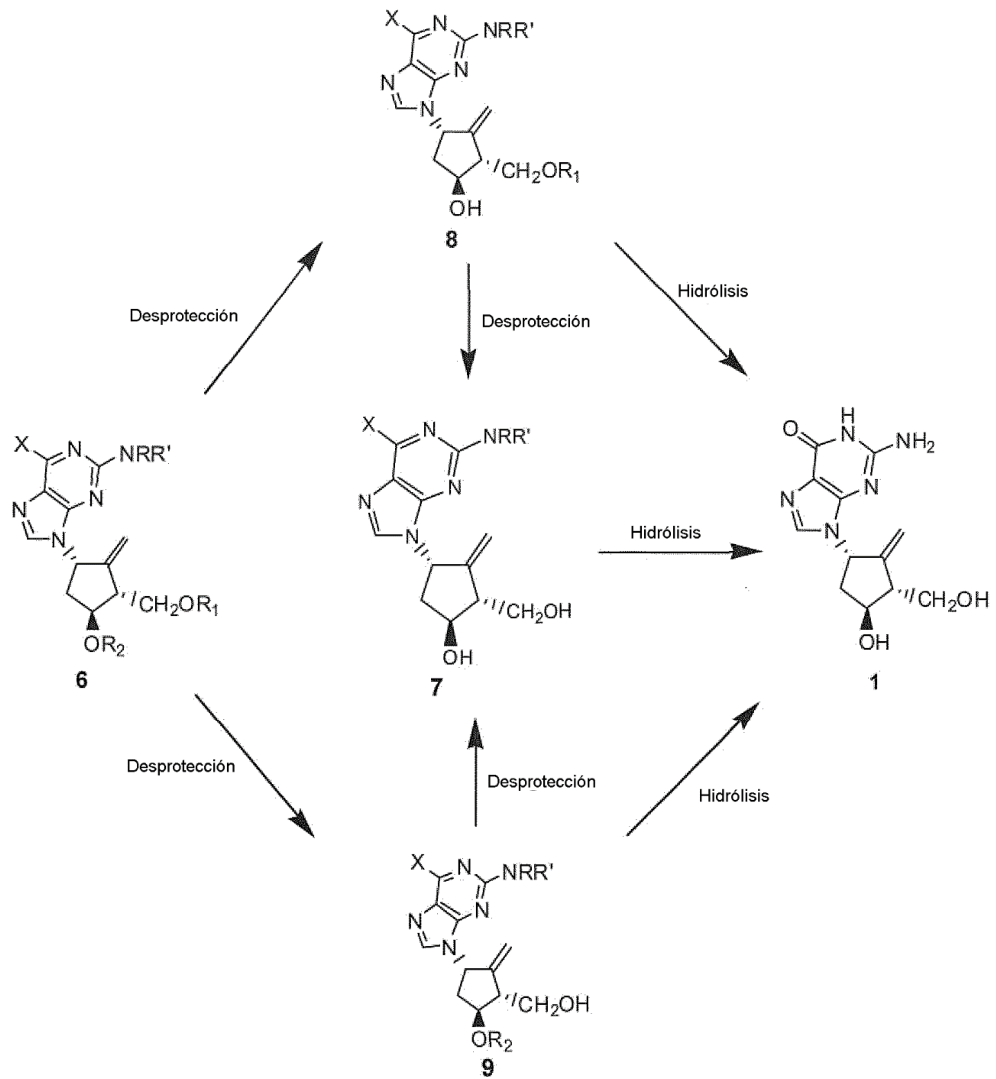
en los que X, R y R' se definen como antes; o

- 5 d') cuando ninguno de R<sub>1</sub> ni R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1



en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes, o

- 10 d") cuando cualquiera de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, tal como benzoílo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, o bifenilformilo, desproteger el compuesto 6 para dar el compuesto 8 o 9, que entonces se hidroliza para dar el compuesto 1, o se convierte en el compuesto 7, seguido de la hidrólisis para dar el compuesto 1,

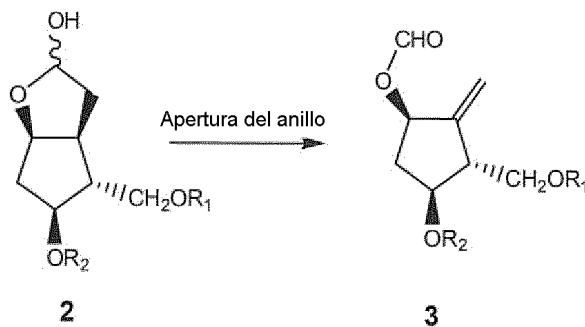


en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes.

Las condiciones de reacción de cada etapa de dicho método se describen como antes.

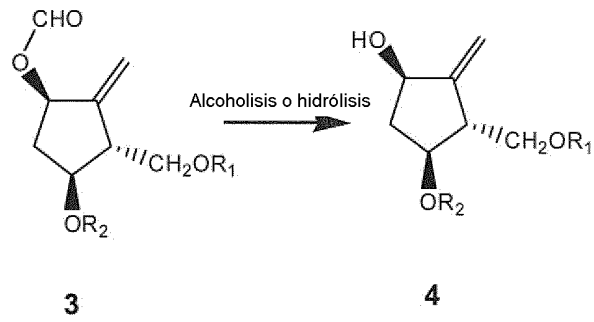
En una realización preferida, el método para preparar el compuesto de fórmula 1 comprende las siguientes etapas:

- 5 a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano

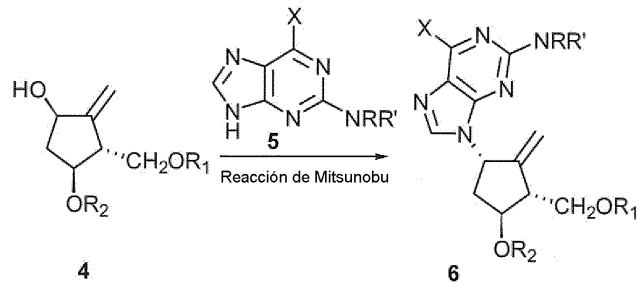


- b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4

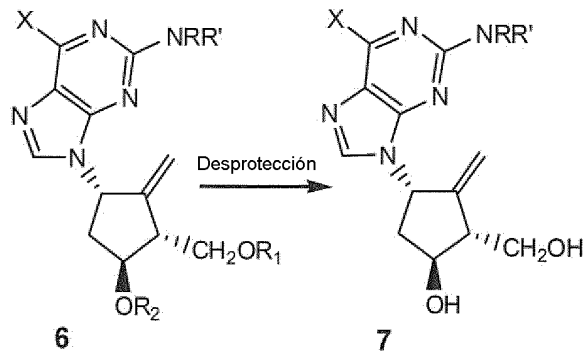




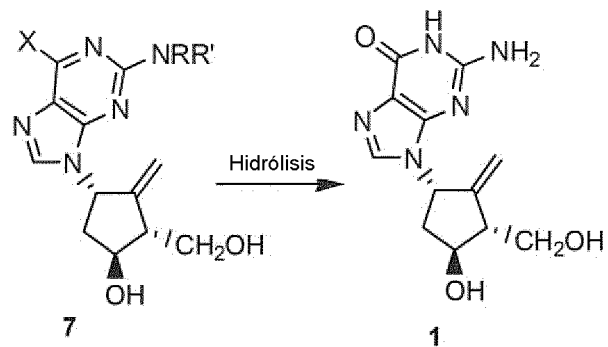
c) la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



5 d) eliminar los grupos protectores de hidroxi del compuesto 6, para dar el compuesto 7

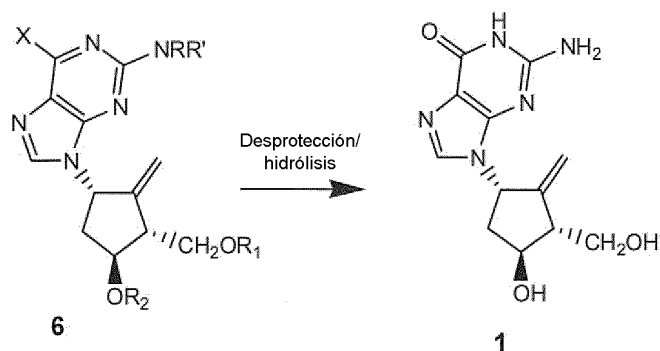


e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1



o

10 d') desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1



5 en cada etapa del método anterior,  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo, tales como alquilo, halo-alquilo, bencilo,  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ ,  $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$  o  $\text{Et}_3\text{Si}$ , preferiblemente  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ;  $R$  y  $R'$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxycarbonilo o aralcóxycarbonilo, tal como alcóxycarbonilo de  $C_{1-6}$  o aralcóxycarbonilo de  $C_{5-10}$ , preferiblemente terc-butíloxicarbonilo, con la condición de que  $R$  y  $R'$  no sean ambos hidrógeno;  $X$  es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalcoxi de  $C_{1-6}$  o aralcoxi de  $C_{5-10}$ , preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butíloxi, particularmente de forma preferible cloro.

Las condiciones de reacción de la etapa a) a la etapa e) se describen como antes.

10 En una realización particularmente preferida, entecavir de fórmula 1 se sintetiza mediante el método que comprende las siguientes etapas:

a) abrir el anillo del Compuesto 2 con catálisis de sal de  $\text{Cu}$  (II) usando  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , preferiblemente en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano;

15 b) la alcoholisis del compuesto de fórmula 3 en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en metanol, para dar el Compuesto 4;

c) la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protégido amino-6-sustituido, en presencia de  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$  o  $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ , en un disolvente no protónico, tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos halogenados, hidrocarburos halogenados, o éteres, por ejemplo THF, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento;

20 d) eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o de ácido clorhídrico, para dar el compuesto 7;

e) la hidrólisis del compuesto 7 en presencia de ácido clorhídrico, en tetrahidrofurano, para dar el compuesto de fórmula 1.

25 Una persona experta en la técnica entenderá que, en el método anterior para la preparación de entecavir, se puede usar como material de partida el producto de reacción de una cualquiera de la etapa a) a la etapa e), para llevar a cabo etapas subsiguientes descritas anteriormente para producir el compuesto de fórmula 1. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 3 se pueden usar como material de partida para llevar a cabo las etapas b) a e) descritas anteriormente, para dar el compuesto de fórmula 1; o los compuestos de fórmula 6 se pueden usar como material de partida para llevar a cabo las etapas d) y e) descritas anteriormente, para producir el compuesto de fórmula 1; o los compuestos de fórmula 7 se pueden usar como material de partida para llevar a cabo la etapa e) descrita anteriormente, para producir el compuesto de fórmula 1.

### Ejemplos

35 Los métodos de la presente invención se ilustrarán adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se debería entender que los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de comprender mejor la presente invención, y no están destinados a limitar de ninguna manera el alcance de la presente invención.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud tienen los siguientes significados.

Abreviaturas:

Boc	terc-butíloxicarbonilo
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
EtOAc	acetato de etilo

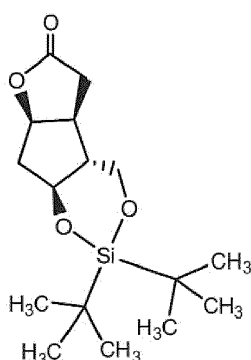
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
t-BuMe <sub>2</sub> Si	terc-butildimetilsililo

Preparación de los materiales de partida:

Los materiales de partida y los métodos para la síntesis de los compuestos de fórmula 2 son conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula 2 se pueden preparar mediante los siguientes métodos o métodos similares de los mismos.

- 5 (1) Cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman sistemas anulares condensados en los compuestos de fórmula 2, por ejemplo, la síntesis del material de partida se ilustra como a continuación.

Síntesis del siguiente compuesto: (4aR,4bS,7aR,8aS)-2-metil-octahidro-furo[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3,2]dioxasilin-6(7aH)-ona

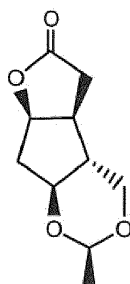


- 10 A una botella de reacción en N<sub>2</sub>, se añadieron diol de Corey (172 g, 1 mol), 2,6-dimetilpiridina (257 ml, 2,2 moles) y DMF (1700 g). A la mezcla se añadió gota a gota éster di-terc-butilsilílico del ácido bis(trifluorometanosulfónico) (400 ml, 1,1 moles) con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente hasta que la reacción estuvo terminada. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua. Precipitó un sólido, se filtró, y la torta del filtro se secó para producir el producto deseado.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) <sup>1</sup>H RMN: δ = 0,98 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,83 (m, 1H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 20,04, 22,92, 27,30, 27,62, 33,20, 37,80, 40,25, 50,52, 68,25, 78,83.

- 20 Síntesis del siguiente compuesto: (2R,4aR,4bS,7aR,8aS)-2-metil-hexahidro-furo[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxin-6(7aH)-ona



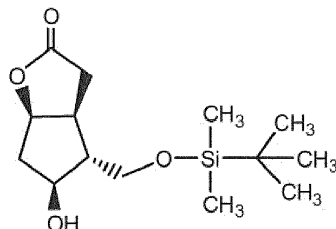
- 25 A una botella de reacción en N<sub>2</sub>, se añadieron lactonadiol de Corey (172 g, 1 mol), ácido p-toluenosulfónico anhidro (17,2 g), diclorometano (1720 ml) y acetal (354 g, 3 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se calentó hasta reflujo hasta que la reacción estuvo terminada. La mezcla de reacción se concentró para permitir la cristalización, para dar 90 g de producto deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) <sup>1</sup>HRMN: δ = 1,32 (d, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,53(m, 1H), 4,23(m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,85 (m, 1H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 20,70, 32,56, 36,70, 37,07, 45,40, 70,52, 79,84, 80,68, 99,80, 176,18.

(2) Cuando cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  en los compuestos de fórmula 2 es independientemente un grupo protector de sililo o un grupo protector de acilo, por ejemplo, la síntesis de los materiales de partida se ilustra como sigue.

En primer lugar, se sintetizó el siguiente compuesto (su abreviatura: TCOD): (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-hidroxi-4-(terc-butildimetilsililoximetil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona

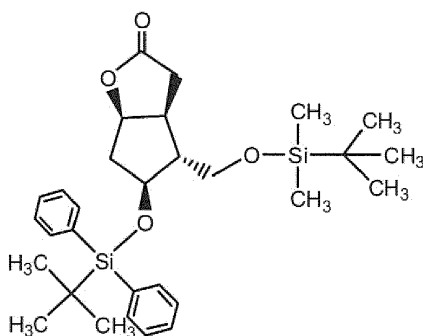


5

A una botella de reacción en  $N_2$ , se añadieron Lactonadiol de Corey (172 g, 1 mol), imidazol (95,2 g, 1,4 moles) y DMF (1000 g), y la mezcla se agitó. A la mezcla, se añadió en porciones TBDMCl (150,5 g, 1 mol) a temperatura controlada. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura con agitación hasta que la reacción estuvo terminada. Tras el tratamiento, se obtuvieron 220 g de producto deseado.

10 Subsiguientemente, se sintetizaron los siguientes materiales de partida a partir de TCOD.

Síntesis del siguiente compuesto: (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-(terc-butildifenilsililoxi)-4-(terc-butildimetilsililoximetil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona

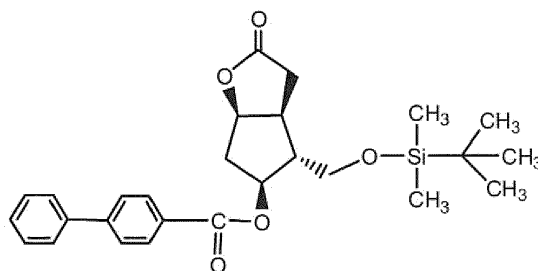


15 A una botella de reacción en  $N_2$ , se añadieron TCOD (286g, 1 mol), imidazol (95,2 g, 1,4 moles) y DMF (1144 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió transparente. A la disolución, se añadió en porciones terc-butildifenilclorosilano (330 g, 1,2 moles). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura hasta que la reacción estuvo terminada. Tras el tratamiento, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna, para dar 515 g de producto deseado.

20 RMN ( $CDCl_3$ , 500MHz)  $^1H$ RMN:  $\delta$  = -0,02 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,64(m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,3. (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,84 (m, 1H) 7,39 (m, 6H) 7,69 (m, 4H);

$^{13}C$ RMN:  $\delta$  = -5,61, 18,10, 18,97, 25,83, 26,75, 35,89, 39,90, 41,05, 57,24, 63,34, 76,36, 84,52, 127,57, 129,72, 133,58, 135,83, 177,08.

Síntesis del siguiente compuesto: (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-(bifenil-4-formiloxi)-4-(terc-butildimetilsililoximetil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona



25

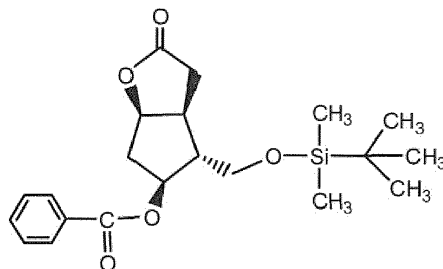
A una botella de reacción en  $N_2$ , se añadieron TCOD (286 g, 1 mol), imidazol (95,2 g, 1,4 moles) y DMF (1144 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió transparente. A la disolución, se añadió en porciones cloruro de bifenil-4-formilo (239 g, 1,1 moles). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se

mantuvo a la misma temperatura hasta que la reacción estuvo terminada. Tras el tratamiento, se obtuvieron 343 g de producto deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 2,35 (m, 2H), 2,49(m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,38 (m, 19H), 7,74 (m, 9H);

5 <sup>13</sup>CRMN: δ = -5,35, 18,37, 26,05, 36,45, 39,28, 40,74, 55,37, 63,64, 78,99, 85,65, 127,40, 128,34, 128,72, 129,11, 130,36, 140,15, 146,08,166,10, 177,10.

Síntesis del siguiente compuesto: (3aS,4R,5S,6aR)-hexahidro-5-benzoiloxi-4-(terc-butildimetilsilioximetil)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona



10 A una botella de reacción en N<sub>2</sub>, se añadieron TCOD (286 g, 1 mol), imidazol (95,2 g, 1,4 moles) y DMF (1144 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió transparente. A la disolución, se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (239 g, 1,1 moles). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura hasta que la reacción estuvo terminada. Tras el tratamiento, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna, para dar 300 g de producto deseado.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 2,28 (m, 2H), 2,43(m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,28 (m, 1H) 7,67 (m, 5H);

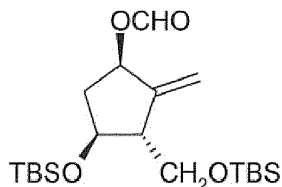
<sup>13</sup>CRMN: δ = -5,53, 18,18, 25,88, 36,21, 39,05, 40,55, 55,12, 63,45, 78,78, 85,38, 128,43, 129,72, 133,05, 165,96, 176,85.

20 **Ejemplo 1: Preparación de (3aS,4R,5S,6aR)-5-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(terc-butildimetilsililoxi-metil)-hexahidro-ciclopenta[b]furan-2-ol (Compuesto 2a; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=t-BuMe<sub>2</sub>Si);**

La síntesis se llevó a cabo mediante el método del ejemplo 1 de referencia descrito en el documento EP134153, para producir 7,55 g (94%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS 402,3.

25 Según métodos similares, usando los materiales de partida para la preparación del Compuesto 2 como se describe anteriormente, se prepararon diversos compuestos de fórmula 2 en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diversos tipos de grupos protectores, tales como grupos protectores de éter cíclico, grupos protectores de sililo o grupos protectores de acilo.

**Ejemplo 2: Preparación de formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-2-metilen-ciclopentilo (Compuesto 3a; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si);**

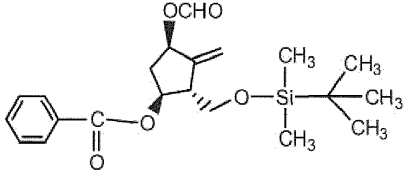
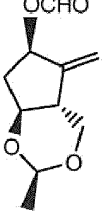
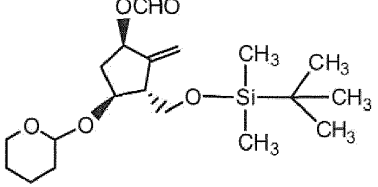
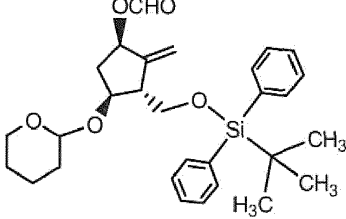
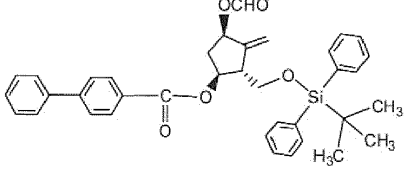
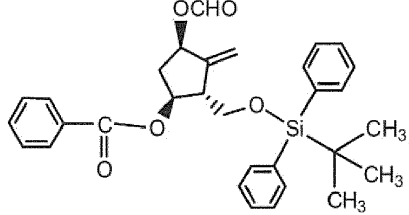
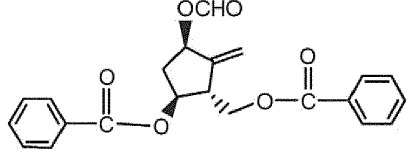
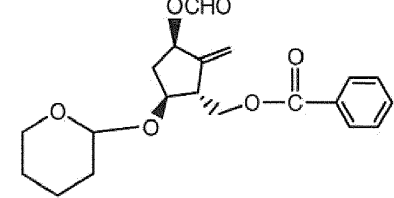


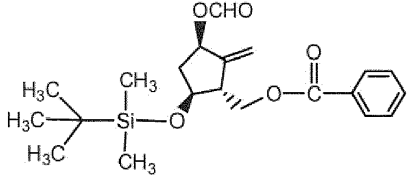
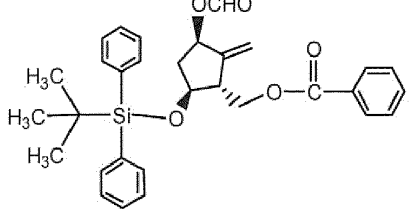
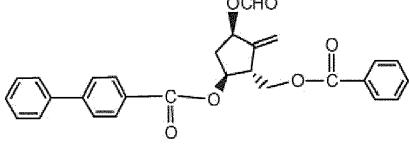
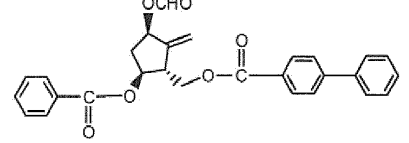
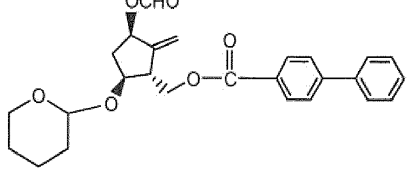
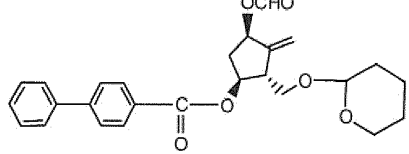
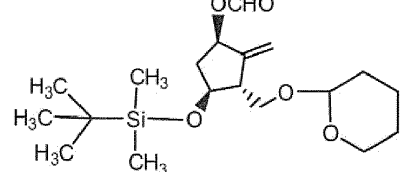
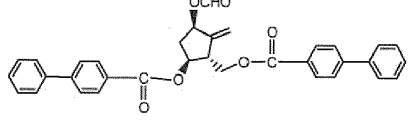
30 Se añadieron 1,23 g (3 mmoles) de Compuesto 2a (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si), 2,65 g de Pb(OAc)<sub>4</sub> (6 mmoles) y 0,1 g de Cu(OAc)<sub>2</sub> anhidro (0,2 mmoles) en 100 ml de tolueno y 0,5 ml de piridina (6,1 mmoles). La mezcla se calentó hasta reflujo con agitación durante 1 hora, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró con Celite. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (50/1), y el filtrado se lavó con agua antes de secarlo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad, para dar 1,1 g de residuo. El residuo se purificó con una columna corta rellena con 10 g de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50/1, v/v), para producir 0,74 g (62%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,02, 0,03, 0,05, 0,058 (s, cada 3H, 4XCH<sub>3</sub>-), 0,87 (s, 18H), 1,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,68 (d, J = 4,5Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-O), 4,12 (m, 1H), 5,19 (t, 1H, J = 1,8Hz), 5,21 (t, 1H, J = 1,8Hz), 5,47 (t, 1H, J = 7,5Hz), 8,11 (s, 1H).

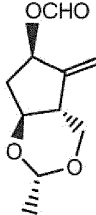
**Ejemplo 3:** según el método similar al Ejemplo 2, usando diversos materiales de partida correspondientes para la preparación del Compuesto 2 como se describe anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

Nombre del compuesto	Estructura	Dato de MS
3c: formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		648,31
3d: formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		524,28
3e: formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		524,28
3f: formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		466,22
3g: formiato de (4aR,6R,7aS)-2,2-di-terc-butil-5-metilen-6H-hexahidro-ciclopenta[d][1,3,2]dioxasilin-6-ilo		312,18
3h: formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		590,25
3i: formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		466,22

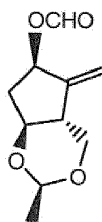
Nombre del compuesto	Estructura	Dato de MS
3j: formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		390,19
3k: formiato de (2R,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6H-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxan-6-ilo		198,09
3l: formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		370,22
3m: formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		494,25
3n: formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		590,25
3o: formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentilo		514,22
3p: formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		380,13
3q: formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		360,16

Nombre del compuesto	Estructura	Dato de MS
3r: formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		390,19
3s: formiato de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		514,22
3t: formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(benzoiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		456,16
3u: formiato de (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		456,16
3v: formiato de (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		436,19
3w: formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		436,19
3x: formiato de (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		370,22
3y: formiato de (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentilo		532,19



Nombre del compuesto	Estructura	Dato de MS
3z: formiato de (2S,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6H-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxan-6-ilo		198,09

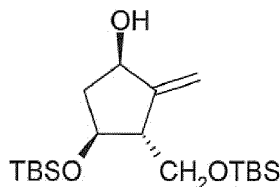
Entre estos compuestos, a continuación se muestra el dato de RMN del Compuesto 3k.



5 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): <sup>1</sup>HRMN: δ = 1,34 (d, 3H), 1,76 (m, 1H), 2,51(m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,50 (t, 1H), 8,03 (s, 1H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 20,78, 36,04, 45,16, 68,64, 71,75, 78,59, 100,02, 113,04, 144,77, 160,79.

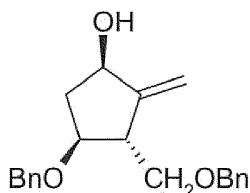
**Ejemplo 4a: Preparación de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-2-metilen-ciclopentanol (Compuesto 4a; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si);**



10 A 490 mg (1,22 mmoles) del Compuesto 3a (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si), se añadieron 15 ml de metanol y 250 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Al residuo, se añadieron 20 ml de éter de petróleo y 15 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se aisló, se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, para dar 440 mg (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. P.f. 64-66°C.

15 <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,02 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,09 (s, 6H), 0,88 (s, 18H), 1,8 (dd, J = 1,8, 12Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H, J = 8, 7, 10Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 5,1, 10Hz), 4,36 (m, 2H), 5,12 (d, 1H, J = 1Hz), 5,38 (d, 1H, J = 1Hz).

**Ejemplo 4b: Preparación de (1R,3R,4S)-4-benciloxi-3-(benciloximetil)-2-metilen-ciclopentanol (Compuesto 4b; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = bencilo);**



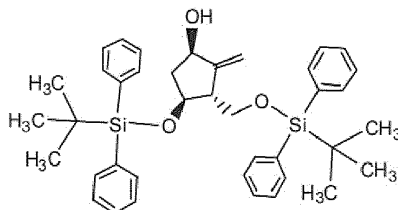
20 El compuesto del título se preparó según los métodos similares a los Ejemplos 1 a 4a.

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 1,92 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,30 (t, J = 9Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,48 (dd, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 10H).

Según los métodos similares a los Ejemplos 4a y 4b, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

## ES 2 732 042 T3

Compuesto 4c: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol

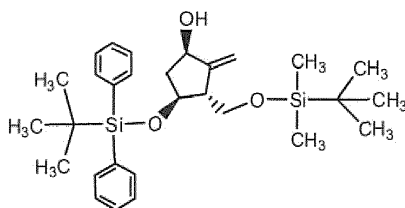


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

5 <sup>1</sup>HRMN: δ = 1,03 (s, 9H), 1,17(s, 9H), 1,94 (m, 1H), 2,05(m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 7,49 (m, 20H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 19,20, 19,29, 26,88, 27,19, 42,99, 54,65, 65,24, 74,96, 76,04, 111,43, 127,75, 127,87, 129,76, 129,94, 133,44, 133,70, 135,74, 135,47, 154,66

Compuesto 4d: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol

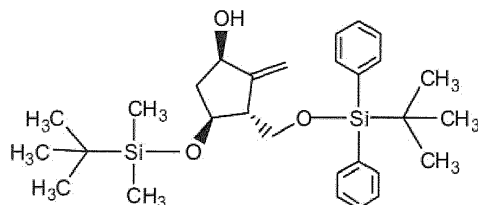


10 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = -0,01 (s, 6H), 0,85(s, 9H), 1,18 (s, 9H), 1,92(m, 1H), 2,05(m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,39(m, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,60(m, 10H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = -5,44, 18,32, 19,18, 26,00, 27,17, 42,95, 54,68, 64,42, 74,67, 75,48, 110,73, 127,72, 129,87, 133,78, 135,93, 154,65

15 Compuesto 4e: (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol

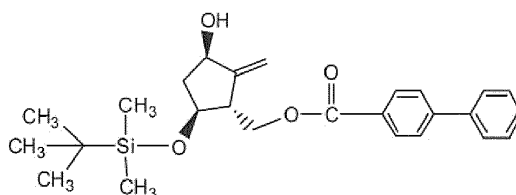


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,20 (s, 6H), 0,97(s, 9H), 1,18 (s, 9H), 1,89(m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20(m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 7,61 (m, 10H);

20 <sup>13</sup>CRMN: δ = -4,57, 18,01, 19,32, 25,95, 26,81, 42,56, 54,95, 65,28, 74,76, 77,27, 111,63, 127,80, 129,85, 133,43, 135,72, 154,11

Compuesto 4f: (1R,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol

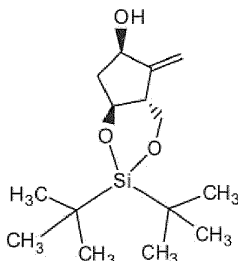


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

25 <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,11 (s, 6H), 0,92(s, 9H), 1,88 (m, 1H), 2,22(m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 7,73 (m, 9H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = -4,75, 17,91, 25,79, 42,58, 51,43, 65,22, 74,12, 112,27, 127,15, 127,23, 128,21, 128,72, 128,94, 130,08, 139,80, 145,75, 152,68, 166,32

Compuesto 4g: (4aR,6R,7aS)-2,2-di-terc-butil-5-metilen-6-hidroxi-6H-tetrahydro-ciclopenta[d][1.3.2]dioxasilina

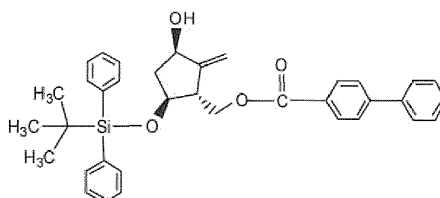


5 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,99 (s, 18H), 1,60(s, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,59(m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 5,18 (m, 1H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 20,17, 22,87, 27,42, 27,65, 42,25, 49,65, 67,68, 71,04, 75,03, 110,26, 150,75

Compuesto 4h: (1R,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol



10

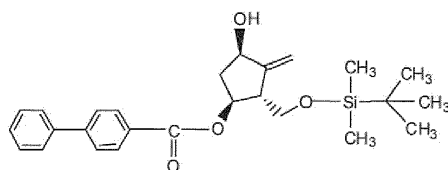
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 1,13 (s, 9H), 1,93(s,2H), 2,20 (m, 1H), 3,17(m, 1H), 3,61(m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,35(m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 7,59 (m, 19H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = 18,75, 26,71, 42,59, 51,04, 64,23, 72,62, 73,35, 110,73, 126,74, 127,51, 127,90, 128,57, 129,73, 133,10, 135,48, 139,51, 145,19, 152,34, 165,73, 170,57

15

Compuesto 4i: (1R,3R,4S)-4-(bifenil-4-formiloxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol



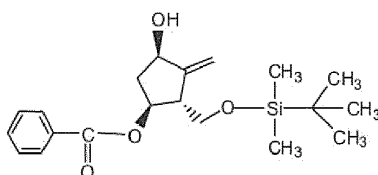
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,05 (s, 6H), 0,07(s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,94(m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,58(m, 1H), 5,21(m, 1H), 5,41(m,2H), 7,69(m, 9H);

20

<sup>13</sup>CRMN: δ = -5,26, 18,48, 26,10, 41,11, 51,70, 64,97, 74,11, 110,40, 127,28, 127,51, 128,38, 129,16, 129,26, 130,34, 140,22, 145,94, 154,04, 166,27

Compuesto 4j: (1R,3R,4S)-4-benzoiloxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol

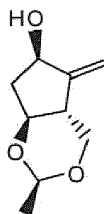


25 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,04 (s, 6H), 0,87(s, 9H), 1,89 (m, 1H), 2,22(m, 1H), 2,58(m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 5,17(m, 1H), 5,35 (m, 2H), 7,71 (m, 5H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = -5,33, 18,40, 26,03, 40,98, 51,55, 64,88, 73,84, 76,25, 110,18, 128,52, 129,76, 130,47, 133,13, 153,83, 166,36

5 Compuesto 4k: (2R,4aR,6S,7aS)-2-metil-5-metilen-6-hidroxi-6H-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxano

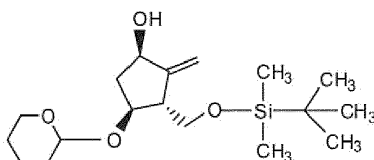


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 1,25 (s, 3H), 1,58 (m, 1H), 2,46(m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,09 (m, 1H);

10 <sup>13</sup>CRMN: δ = 20,71, 38,76, 45,04, 68,77, 70,59, 78,44, 99,87, 109,99, 148,22

Compuesto 4l: (1R,3R,4S)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-1-ciclopentanol



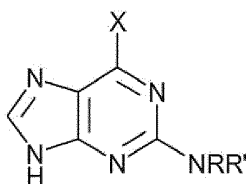
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

15 <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,01 (m, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,48(m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,60 (m, 5H), 4,24 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,28 (d, 2H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = -5,36, 18,36, 19,62, 25,71, 31,05, 38,46, 41,17, 52,09, 65,16, 62,88, 64,75, 74,62, 78,76, 96,66, 110,44, 154,16

### Ejemplo 5: preparación de Compuestos 5a - 5e

Como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula 5 tienen la siguiente fórmula general:



20

en la que

Compuesto 5a: X = Cl, R = H, R' = Boc;

Compuesto 5b: X = OMe, R = H, R' = Boc;

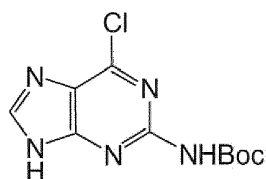
Compuesto 5c: X = OBn, R = H, R' = Boc;

25 Compuesto 5d: X = Cl, R = Boc, R' = Boc;

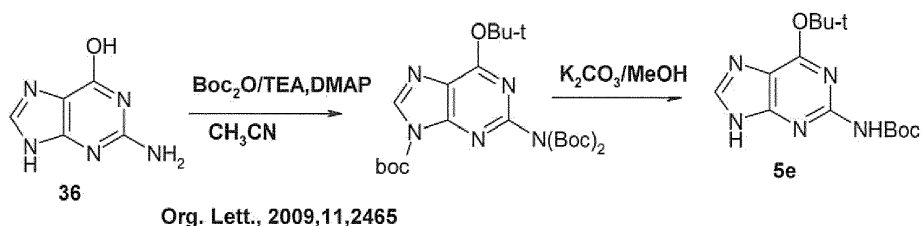
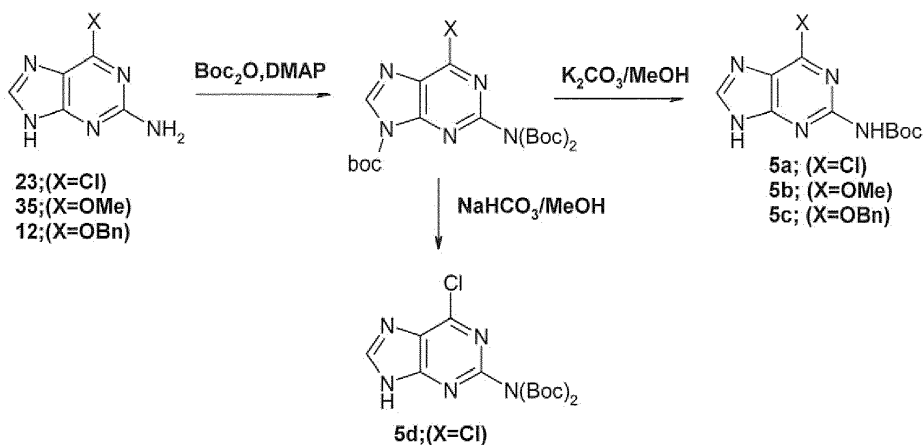
Compuesto 5e: X = OBU-t, R = H, R' = Boc.

El Compuesto 5a se preparó según el método descrito en J. Org. Chem. 2000, 65, 7697-7699.

Compuesto 5a:

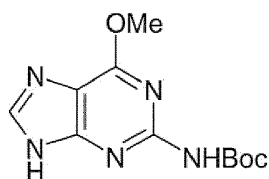


Los Compuestos 5b, 5c y 5d se prepararon según los métodos similares al método para la preparación del Compuesto 5a, y el Compuesto 5e se preparó según el método descrito en *Org. Lett.*, 2009, 11, 2465.



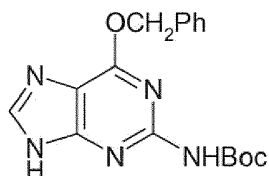
- 5 Los datos físicos de los Compuestos 5b, 5c y 5e obtenidos se muestran a continuación:

Compuesto 5b:



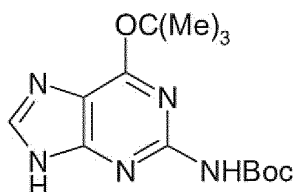
$^1\text{HRMN}$  ( $d^6$ -DMSO, 300MHz):  $\delta$  = 1,45 (s, 9H), 4,03 (s, 3H), 8,1 (s a, NH), 9,7 (s, 1H), 13,08 (s a, NH).

Compuesto 5c



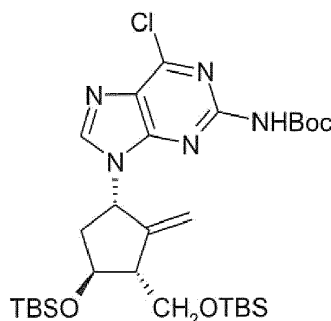
$^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  = 1,58 (s, 9H), 5,61 (s, 2H), 7,32-7,53 (m, 5H), 8,28 (s, 1H).

Compuesto 5e



<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 1,56 (s, 9H), 1,71 (s, 9H), 7,29 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H).

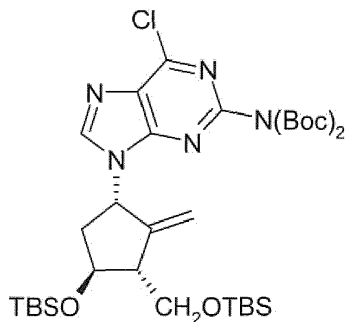
- 5 **Ejemplo 6 (comparativo): Preparación de éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico (Compuesto 6a; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si, R = H, R' = Boc);**



- 10 Se colocaron 186 mg (0,5 mmoles) de Compuesto 4a (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si), 200 mg (0,75 mmoles) de Compuesto 5a (R = H, R' = Boc) y 156 mg de Ph<sub>3</sub>P (0,75 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, al que se añadieron 8 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió hasta -23°C, a la que se añadieron entonces gota a gota 0,17 ml de DEAD (1,0 mmoles). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a -23°C durante 3,5 horas. La TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. Se añadieron 3 gotas de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y después el THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 5 ml de t-BuOMe, la mezcla se agitó durante 5 min., y se añadieron 15 ml de n-hexano. La mezcla se mantuvo en reposo durante 5 horas, y se filtró para eliminar la sustancia insoluble. El filtrado se purificó con cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10/1, v/v), para producir 320 mg (~100%) del compuesto del título como un jarabe incoloro.

- 20 <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,08 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,10 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 2,23 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,4Hz), 4,45 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,64 (t, 1H, J = 8,1), 7,38 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

**Ejemplo 7 (comparativo): Preparación de éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildimetilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-N-(terc-butiloxycarbonil)-9H-purin-2-carbámico [Compuesto 6d; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si, R = Boc, R' = Boc];**



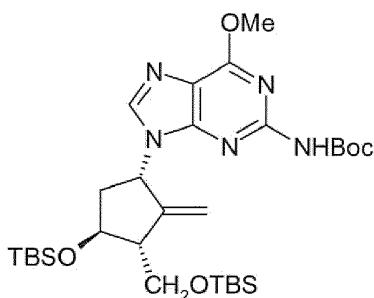
- 25 Se colocaron 640 mg (1,72 mmoles) de Compuesto 4a (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-BuMe<sub>2</sub>Si), 888 mg (2,4 mmoles) de Compuesto 5d [R = Boc, R' = Boc] y 607 mg de Ph<sub>3</sub>P (2,32 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, al que se añadieron 20 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió hasta -23°C, a la que se añadieron entonces gota a gota 0,5 ml (2,75 mmoles) de DEAD. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a -23°C durante 2 horas, se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después el THF se separó por
- 30

evaporación a presión reducida. Se añadieron 150 ml de n-hexano. La mezcla se mantuvo en reposo durante 5 horas, y se filtró para eliminar la sustancia insoluble. El filtrado se purificó con cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10/1, v/v), para producir 1,08 g (87%) del compuesto del título como un jarabe incoloro.

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,07 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,10 (s, 6H), - 0,89- (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 1,43 (s, 18H), 2,30 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,25 (s, 1S), 5,70 (t, 1H), 8,24 (s, 1H).

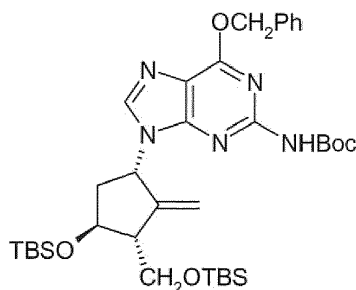
**Ejemplo 8: Según los métodos similares al Ejemplo 6, se prepararon los Compuestos 6b, 6c y 6e comparativos, usando los Compuestos 5b, 5c y 5e como materiales de partida para llevar a cabo la reacción de acoplamiento con el Compuesto 4a. Según el método similar al Ejemplo 6, se preparó el Compuesto 6f, usando el Compuesto 5a para llevar a cabo la reacción de acoplamiento con el Compuesto 4b.**

10 Compuesto 6b (comparativo): éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-metoxi-9H-purin-2-carbámico;



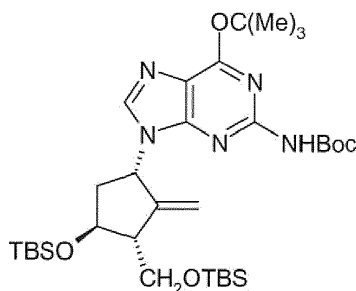
15 <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,001 (s, 12H), 0,11 (s, 3H), 0,19 (s, 6H), 0,90 (s, 6H), 0,92 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,81 (d, J = 6Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,63 (t, 1H), 7,97 (s, 1H).

Compuesto 6c (comparativo): éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;



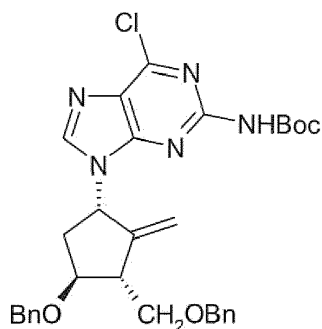
20 <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0 (s, 9H), 0,067 (s, 3H), 0,078 (s, 3H), 0,195 (s, 3H), 0,89 (s, 6H), 0,92 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,0-2,26 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,8 (d, J = 4,8Hz, 2H), 4,44 (s a, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,51-7,53 (m, 2H), 8,1 (s, 1H)

Compuesto 6e (comparativo): éster terc-butílico del ácido 6-terc-butiloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;



25 <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 0,01 (s, 6H), 0,09 (s, 6H) 0,86 (s, 12H), 0,88 (s, 12H), 1,54 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,19 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 4,43 (s a, 1H), 4,81 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 7,68 (s, 1H)

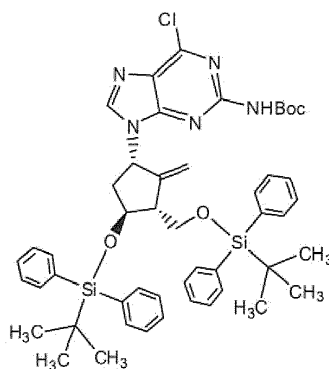
Compuesto 6f: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-benciloxi-3-(benciloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico



$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta = 1,53$  (s, 9H), 2,52 (m, 2H), 3,0 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 4,22 (dd, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,56 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 4,81 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,66 (t, 1H), 7,18-7,42 (m, 10H), 8,0 (s, 1H).

5 Según los métodos similares al Ejemplo 6, usando los Compuestos 4c a 4l como los materiales de partida correspondientes para reaccionar con el Compuesto 5a, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto 6g: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-3-(terc-butildifenilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico

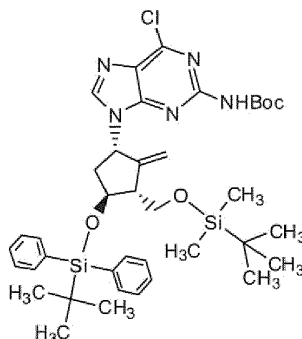


RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

10  $^1\text{HRMN}$ :  $\delta = 0,99$  (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 2,04(m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,49(m, 21H), 7,81(s, 1H);

$^{13}\text{CRMN}$ :  $\delta = 19,23, 19,30, 27,01, 27,14, 28,34, 40,39, 54,47, 56,84, 65,18, 73,86, 81,57, 111,54, 127,88, 127,99, 129,95, 133,02, 133,17, 133,68, 133,80, 133,65, 135,87, 143,47, 149,18, 150,29, 151,23, 152,39, 153,15$

15 Compuesto 6h: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-4-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico



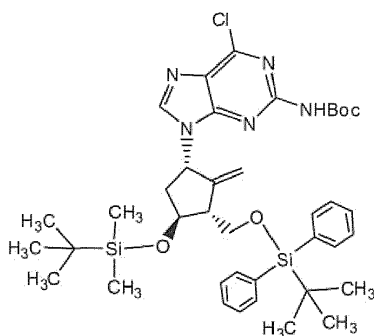
RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

$^1\text{HRMN}$ :  $\delta = -0,04$  (s, 6H), 0,83(s, 9H), 1,11 (s, 9H), 1,55(m, 9H), 2,12 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,77(m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,22(m, 1H), 5,77(m, 1H), 7,48(m, 1H), 7,92(s, 1H);

20  $^{13}\text{CRMN}$ :  $\delta = -5,31, 18,58, 19,38, 26,16, 27,23, 28,46, 41,13, 84,60, 56,90, 64,62, 74,39, 84,75, 111,88, 127,96, 130,05, 133,87, 133,98, 135,97, 143,87, 149,68, 150,39, 151,25, 152,42, 153,26$



Compuesto 6i: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(terc-butildifenilsiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico

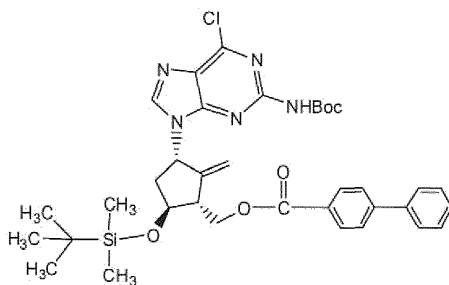


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

5 <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,08 (s, 6H), 0,90(s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,53(m, 9H), 2,25(m, 2H.), 2,77 (m, 1H), 3,80(m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,12 (m, 1H).5,67 (m, 1H), 7,49(m, 11H), 7,87(s, 1H);

<sup>13</sup>CRMN: δ = -4,43, 18,21, 19,48, 26,04, 27,20, 28,43, 40,43, 54,99, 56,98, 65,16, 72,47, 81,75, 111,68, 128,13, 130,14, 133,32, 135,81, 135,93, 143,75, 148,98, 150,32, 151,41,152,40,153,16

10 Compuesto 6j: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsiloxi-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico

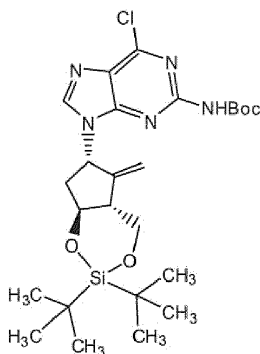


RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,11(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,52 (s, 9H), 2,22(m, 1H), 2,76(m, 1H.), 3,08(m, 1H), 4,60(m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 7,49(m, 8H), 8,01(s, 1H), 8,12(m, 2H);

15 <sup>13</sup>CRMN: δ = -4,52, 18,24, 26,01, 28,40, 39,34, 52,16, 57,68, 65,16, 72,63, 81,65, 112,72, 127,38, 127,50, 128,46, 128,63, 128,83, 129,16, 130,28, 140,06, 144,28, 146,16, 147,82, 150,30, 151,58, 152,35, 152,61, 166,67

Compuesto 6k: éster terc-butílico del ácido (4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2,2-di-terc-butil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3,2]dioxasilin-6-il)-9H-purin-2-carbámico

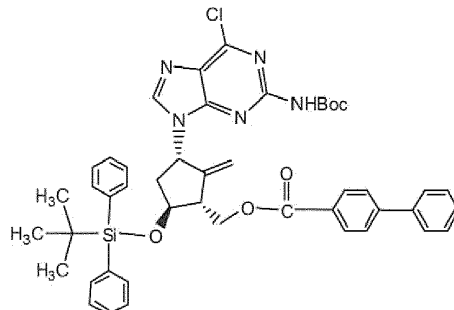


20 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)

<sup>1</sup>HRMN: δ = 1,04(s, 9H), 1,08(s, 9H), 1,54 (s, 9H), 2,37(m, 2H), 2,72(m, 1H.), 4,12(m, 1H).4,50(m, 2H), 4,69(m, 1H), 4,89(m, 1H), 5,64 (m, 1H).7,53 (m, 1H), 7,88(s, 1H);

$^{13}\text{C}$ RMN:  $\delta = 20,16, 22,95, 27,39, 27,66, 28,45, 40,01, 50,38, 53,81, 67,19, 76,73, 81,87, 110,65, 127,96, 143,36, 146,27, 150,22, 151,57, 152,64, 153,03$

Compuesto 6l: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-(terc-butildifenilsililo)-3-(bifenil-4-formiloximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico



5

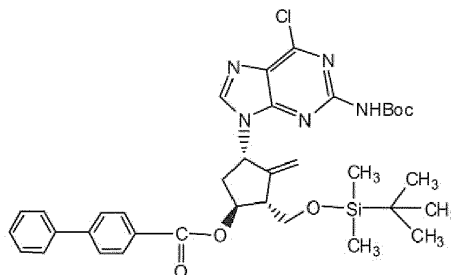
RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

$^1\text{H}$ RMN:  $\delta = 1,11(\text{s}, 9\text{H}), 1,51(\text{s}, 9\text{H}), 2,15(\text{m}, 1\text{H}), 2,58(\text{m}, 1\text{H}), 3,22(\text{m}, 1\text{H}), 4,46(\text{m}, 1\text{H}), 4,58(\text{m}, 2\text{H}), 4,91(\text{m}, 1\text{H}), 5,34(\text{m}, 1\text{H}), 5,74(\text{m}, 1\text{H}), 7,50(\text{m}, 21\text{H})$ ;

$^{13}\text{C}$ RMN:  $\delta = 19,23, 27,06, 28,27, 38,86, 51,84, 57,49, 64,79, 73,59, 81,40, 113,08, 127,13, 127,34, 127,91, 128,31, 128,42, 128,59, 129,05, 130,02, 130,06, 130,18, 133,42, 135,76, 139,96, 144,06, 145,90, 147,59, 150,28, 151,37, 152,27, 152,51$

10

Compuesto 6m: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-(bifenil-4-formiloxi)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico

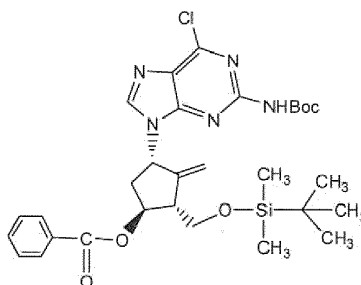


15 RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

$^1\text{H}$ RMN:  $\delta = 0,14(\text{s}, 6\text{H}), 0,95(\text{s}, 9\text{H}), 1,54(\text{s}, 9\text{H}), 2,63(\text{m}, 1\text{H}), 3,02(\text{m}, 1\text{H}), 3,99(\text{m}, 1\text{H}), 4,14(\text{m}, 1\text{H}), 4,91(\text{m}, 1\text{H}), 5,33(\text{m}, 1\text{H}), 5,60(\text{m}, 1\text{H}), 5,84(\text{m}, 1\text{H}), 7,71(\text{s}, 11\text{H})$ ;

$^{13}\text{C}$ RMN:  $\delta = -5,13, 18,69, 26,26, 28,48, 38,92, 51,56, 56,83, 65,26, 76,68, 81,88, 112,13, 127,38, 127,53, 128,00, 128,49, 128,91, 129,21, 130,50, 140,18, 143,61, 146,25, 149,13, 150,44, 151,52, 152,60, 153,43, 166,15$

20 Compuesto 6n: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-4-benzoiloxi-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico



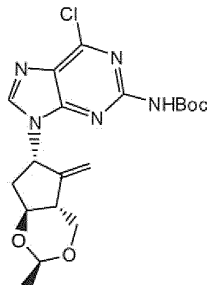
RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

$^1\text{H}$ RMN:  $\delta = -0,05(\text{s}, 6\text{H}), 0,75(\text{s}, 9\text{H}), 1,34(\text{s}, 9\text{H}), 2,47(\text{m}, 2\text{H}), 2,84(\text{m}, 1\text{H}), 3,82(\text{m}, 1\text{H}), 3,92(\text{m}, 1\text{H}), 4,73(\text{m}, 1\text{H}), 5,15(\text{m}, 1\text{H}), 5,42(\text{m}, 1\text{H}), 5,66(\text{m}, 1\text{H}), 7,58(\text{m}, 6\text{H}), 7,98(\text{s}, 1\text{H})$ ;

25

$^{13}\text{C}$ RMN:  $\delta$  = -5,53, 18,28, 25,88, 28,09, 38,27, 51,22, 56,56, 64,80, 76,20, 81,22, 111,73, 127,61, 128,30, 129,56, 129,95, 133,07, 143,35, 148,71, 150,30, 151,00, 152,41, 153,03, 165,78

Compuesto 6o: éster terc-butílico del ácido (2R,4aR,6S,7aS)-6-cloro-9-(2-metil-5-metilen-hexahidro-ciclopenta[1,3]dioxin-6-il)-9H-purin-2-carbámico



5

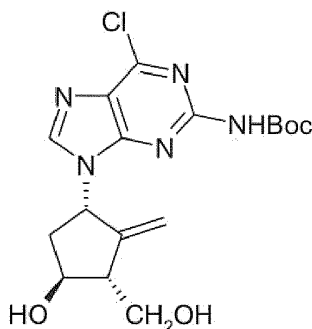
RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)

$^1\text{H}$ RMN:  $\delta$  = 1,41(d, 3H), 1,52(s, 9H), 2,33(m, 1H), 2,46(m, 2H), 3,93(m, 1H), 4,44(m, 1H), 4,56(m, 2H), 4,88(s, 1H), 5,00(m, 1H), 5,50(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,94(s, 1H);

$^{13}\text{C}$ RMN:  $\delta$  = 20,84, 28,41, 36,69, 46,21, 54,33, 68,53, 79,28, 81,72, 99,99, 109,48, 128,21, 144,01, 145,69, 150,06, 151,51, 152,44, 152,49

10

**Ejemplo 9: preparación de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico (Compuesto 7a; R = H, R' = Boc);**



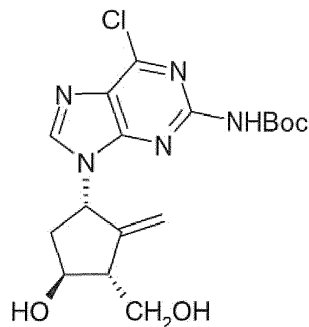
15

Se disolvieron 312 mg (0,5 mmoles) de Compuesto 6a ( $R_1 = R_2 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ , R = H, R' = Boc) en 10 ml de THF, al que se añadieron entonces 780 mg TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. El THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 30 ml de EtOAc al residuo. La mezcla se lavó con agua (20 ml de X 2) y disolución saturada de NaCl, se secó con anhidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar un gel que se sometió entonces a filtración por succión para producir 190 mg (96%) del compuesto del título como un sólido.

20

$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  = 1,53 (s, 9H), 2,29 (m, 1H), 2,66 (m, 1), 2,75 (m, 1H), 4,03 (dd, 2H, J = 1,8, 3,3Hz), 4,75 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,60 (t, 1H, J = 8Hz), 7,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

**Ejemplo 10: preparación de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico (Compuesto 7a; R = H, R' = Boc);**

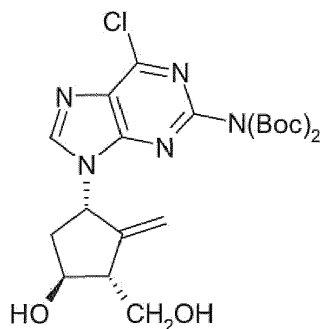


25

Se disolvieron 312 mg (0,5 mmoles) de Compuesto 6a ( $R_1 = R_2 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{Boc}$ ) en 10 ml de THF, al que se añadieron sucesivamente 3 ml de metanol y ácido clorhídrico (3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. El THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 30 ml de EtOAc al residuo. La mezcla se lavó con agua (20 ml de X 2) y disolución saturada de NaCl, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido, rendimiento: 95,7%.

$^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta = 1,53$  (s, 9H), 2,29 (m, 1H), 2,66 (m, 1), 2,75 (m, 1H), 4,03 (dd,  $J = 1,8, 3,3\text{Hz}$ ), 4,75 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,60 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

**Ejemplo 11: preparación de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroxiometil-2-metilen-ciclopentil]-N-(terc-butiloxicarbonil)-9H-purin-2-carbámico [Compuesto 7d;  $R = \text{Boc}$ ,  $R' = \text{Boc}$ ];**

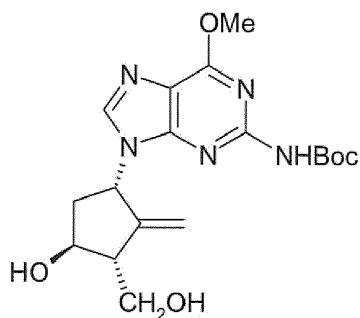


Se disolvieron 2,16 g (3 mmoles) de Compuesto 6d [ $R_1 = R_2 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $R = \text{Boc}$ ,  $R' = \text{Boc}$ ] en 50 ml de THF, al que se añadieron entonces 4,6 g de TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (17 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. El THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 100 ml de EtOAc al residuo. La mezcla se lavó con agua (70 ml de X 2) y disolución saturada de NaCl, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar un gel que se sometió entonces a filtración por succión para producir 1,47g (~100%) del compuesto del título como un sólido.

$^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta = 1,43$  (s, 18H), 2,34 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H,  $J = 5,4, 10,8\text{Hz}$ ), 4,01 (dd, 1H,  $J = 4,5, 10,8\text{Hz}$ ), 4,58 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,65 (t, 1H,  $J = 8,1\text{Hz}$ ), 8,27 (s, 1H).

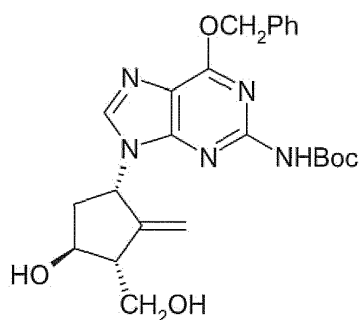
**Ejemplo 12: Según los métodos similares al Ejemplo 9, usando los Compuestos 6b, 6c y 6e como materiales de partida, se prepararon Compuesto 7b, 7c y 7e.**

Compuesto 7b: éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroxiometil-2-metilen-ciclopentil]-6-metoxi-9H-purin-2-carbámico;



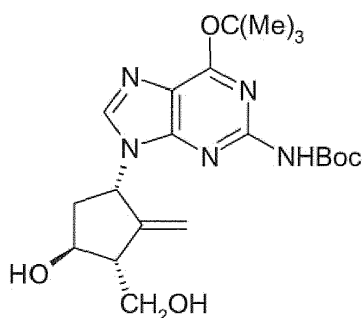
$^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta = 1,53$  (s, 9H), 2,25 (m, 1H), 2,26-2,80 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 4,0 (dd, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,56 (t, 1H), 8,14 (s, 1H).

Compuesto 7c: éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroxiometil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;



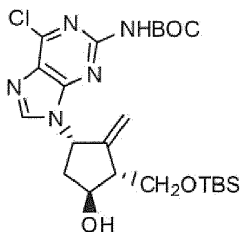
<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 1,35 (s, 9H), 2,26 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 2H), 3,88 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

5 Compuesto 7e: éster terc-butílico del ácido 6-terc-butiloxi-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-carbámico;



<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ = 1,52 (s, 9H), 1,73 (s, 9H), 2,25 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 4,0 (d, J = 6Hz, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,83 (s, 1H).

10 **Ejemplo 13: preparación de éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico (Compuesto 8a).**

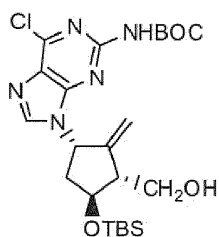


Se disolvieron 11 g de Compuesto 6m en 155 ml de metanol anhidro, al que se añadieron 2 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó hasta que el material de partida se consumió completamente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Tras el tratamiento, se obtuvo el Compuesto 8a, rendimiento: 95%.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):

<sup>1</sup>HRMN: δ = 0,07 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 2,28(m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,4(m, 1H), 7,82(s, 1H); <sup>13</sup>CRMN: δ = -5,29, 18,53, 26,13, 28,46, 53,36, 54,39, 56,00, 65,36, 73,42, 81,35, 111,15, 117,85, 140,88, 150,18, 150,94, 152,32, 153,45, 161,37

20 **Ejemplo 14: preparación de éster terc-butílico del ácido 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-hidroximetil-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-carbámico (Compuesto 9a).**



Se disolvieron 11 g de Compuesto 6j en 155 ml de metanol anhidro, al que se añadieron 2 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó hasta que el material de partida se consumió completamente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Tras el tratamiento, se obtuvo el Compuesto 9a, rendimiento: 94%.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):

- 5 <sup>1</sup>HRMN: δ = 0,03 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,10(m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,38(m, 1H), 7,84(s, 1H); <sup>13</sup>CRMN: δ = -4,66, 18,08, 25,90, 28,31, 54,36, 54,92, 58,26, 63,83, 73,76, 81,20, 111,33, 118,85, 141,99, 148,82, 150,72, 151,77, 152,04, 161,46

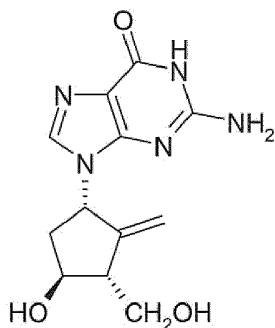
**Ejemplo 15: preparación de Compuesto 7a (usando Compuesto 8a como material de partida)**

- 10 Se disolvieron 9 g de Compuesto 8a en 100 ml de THF. Se añadieron 25 g de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, y la reacción se mantuvo toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta casi sequedad. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo para disolver completamente el residuo. La disolución resultante se lavó con disolución al 5% de cloruro de sodio 3 veces, se secó, y se concentró hasta sequedad. Tras la cromatografía en columna, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, rendimiento: 96%. Los datos de RMN <sup>1</sup>H del compuesto del título obtenido son los mismos que los datos del Compuesto 7a obtenido en el Ejemplo 10.
- 15

**Ejemplo 16: preparación de Compuesto 7a (usando el Compuesto 9a como material de partida)**

- 20 Se disolvieron 9 g de Compuesto 9a en 100 ml de THF. Se añadieron 25 g de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, y la reacción se mantuvo toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta casi sequedad. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo para disolver completamente el residuo. La disolución resultante se lavó con disolución al 5% de cloruro de sodio 3 veces, se secó, y se concentró hasta sequedad. Tras la cromatografía en columna, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, rendimiento: 95%. Los datos de RMN <sup>1</sup>H del compuesto del título obtenido son los mismos que los datos del Compuesto 7a obtenido en el Ejemplo 10.

- 25 **Ejemplo 17: preparación de 2-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6H-purin-6-ona (Compuesto 1);**



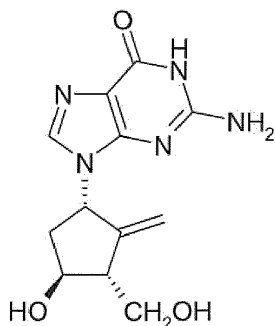
(1) preparación del Compuesto 1 usando el Compuesto 7a como material de partida:

- 30 A 150 mg (0,38 mmoles) de Compuesto 7a (R = H, R' = Boc), se añadieron 3 ml de HCl 2N y 3 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante 6 horas. Una porción de THF se separó por evaporación a presión reducida. La disolución que queda se ajustó a pH 7 con NaOH 2,5N, se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después empezó a precipitar un cristal. La disolución se mantuvo en reposo a temperatura ambiente toda la noche, y se filtró. Tras lavarla con una pequeña cantidad de agua, se obtuvo un sólido blanquecino. Dicho sólido se recrystalizó en 2 ml de agua, para dar 73 mg (69%) de un cristal incoloro.

- 35 (2) preparación del Compuesto 1 usando el Compuesto 7d como material de partida:

- 40 A 1,2 g (2,42 mmoles) de Compuesto 7d (R = Boc, R' = Boc), se añadieron 20 ml de HCl 2N y 20 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante 8 horas. Una porción de THF se separó por evaporación a presión reducida. La disolución que queda se extrajo con 20 ml de éter etílico. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con NaOH 2,5N, se mantuvo en reposo a temperatura ambiente toda la noche, y se filtró. Tras lavarla con una pequeña cantidad de agua, se obtuvo un sólido blanquecino. Dicho sólido se recrystalizó en 2 ml de agua, para dar 360 mg (54%) de un cristal incoloro.

<sup>1</sup>HRMN (d<sup>6</sup>-DMSO, 300MHz): δ = 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, J = 6Hz), 4,21 (s a, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,80-4,86 (m, 2H, intercambiable con D<sub>2</sub>O), 5,08 (s, 1), 7,64 (s, 1H, ampliado debido a intercambio con D<sub>2</sub>O), 10,54 (s, 1H).

**Ejemplo 18: preparación de 2-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6H-purin-6-ona (Compuesto 1);**

5 Se disolvieron 312 mg (0,5 mmoles) de Compuesto 6a ( $R_1 = R_2 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ,  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{Boc}$ ) en 15 ml de tetrahidrofurano, al que se añadieron entonces 15 ml de ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se calentó con agitación hasta que la TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. El tetrahidrofurano se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 30 ml de EtOAc al residuo. La fase acuosa se ajustó a neutra con una disolución alcalina, y se enfrió para precipitar un cristal. La mezcla se filtró. El sólido resultante se recrystalizó, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento: 75%.  
 10 Los datos de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto del título obtenido son los mismos que los datos del Compuesto 1 en el Ejemplo 17.

**Ejemplo 19: preparación de Compuesto 1 (usando el Compuesto 8a como material de partida)**

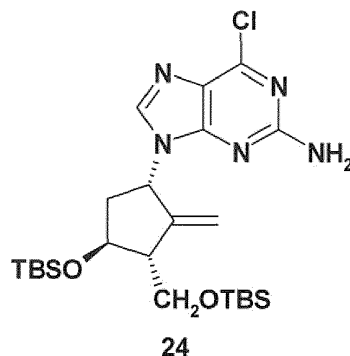
15 Se disolvieron 9 g de Compuesto 8a en 200 ml de THF, al que se añadieron 100 ml de HCl 2N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que la reacción estuvo terminada. La mezcla se concentró. La fase acuosa se ajustó a pH básico para precipitar un cristal. El sólido resultante se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento: 80%. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto del título obtenido son los mismos que los datos del Compuesto 1 en el Ejemplo 17.

**Ejemplo 20: preparación de Compuesto 1 (usando el Compuesto 9a como material de partida)**

20 Se disolvieron 9 g de Compuesto 9a en 200 ml de THF, al que se añadieron 100 ml de HCl 2N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que la reacción estuvo terminada. La mezcla se concentró. La fase acuosa se ajustó a pH básico para precipitar un cristal. El sólido resultante se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento: 78%. Los datos de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto del título obtenido son los mismos que los datos del Compuesto 1 en el Ejemplo 17.

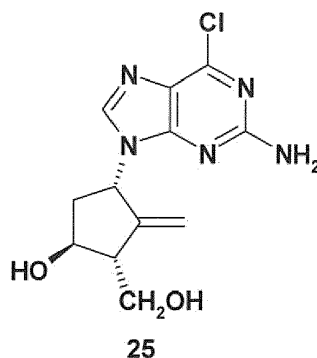
**Ejemplos de Referencia:**

25 Según el método descrito en el documento WO2004/052310A2, se llevó a cabo la reacción de Mitsunobu usando como materiales de partida el compuesto 4 intermedio y el compuesto de 2-aminopurina en el que el amino estaba sin proteger. El compuesto resultante se desprotegió con TBAF, y después el compuesto obtenido se hidrolizó para dar Entecavir. Las condiciones de reacción en dichas reacciones fueron sustancialmente las mismas que las condiciones usadas en los métodos de la presente invención, excepto que se usó el compuesto de 2-aminopurina en el que el amino estaba sin proteger en lugar de purina 2-protegida amino-6-sustituida descrita en los métodos de la  
 30 presente invención.

**Ejemplo 1 de Referencia: preparación de 9-[(1S,3R,4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-3-(terc-butildimetilsilioximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6-cloro-9H-purin-2-amina (Compuesto 24);**

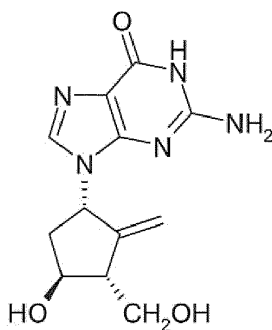
Se colocaron 370 mg (1,0 mmoles) de (1R,3R,4S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3-[(terc-butildimetilsililo)metil]-2-metilen-ciclopentanol (Compuesto 4a,  $R_1 = R_2 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ), 338 mg (2,0 mmoles) de 6-cloro-2-aminopurina (Compuesto 23) y 524 mg de  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2,0 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 20 ml, al que se añadieron entonces 5 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió hasta  $-23^\circ\text{C}$ , a la que se añadió gota a gota una disolución de 350 mg de DEAD (1,0 mmoles)/5 ml de THF. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a  $-23^\circ\text{C}$  durante 3,5 horas, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Subsiguientemente, el THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 10 ml de t-BuOMe al residuo. La mezcla se agitó durante 5 minutos, a la que se añadieron 15 ml de n-hexano. La mezcla se mantuvo en reposo durante 5 horas, y se filtró para eliminar la sustancia insoluble. El filtrado se purificó con cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (3/1 (v/v)), para producir 305 mg (59%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

**Ejemplo 2 de Referencia: preparación de 6-cloro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilen-ciclopentil]-9H-purin-2-amina (Compuesto 25);**



Se disolvieron 200 mg (0,38 mmoles) de Compuesto 24 en 10 ml de THF, al que se añadieron 720 mg de TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la mancha del material de partida había desaparecido. El THF se separó por evaporación a presión reducida. Se añadieron 40 ml de EtOAc al residuo. La mezcla se lavó sucesivamente con 20 ml de agua y disolución saturada de NaCl, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida, para producir 52 mg (47%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 3 de Referencia: preparación de 2-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilen-ciclopentil]-6H-purin-6-ona (Compuesto 1);**



A 148 mg (0,5 mmoles) de Compuesto 25, se añadieron 5 ml de HCl 2N y 5 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 6 horas. Una porción de THF se separó por evaporación a presión reducida. La disolución que queda se ajustó a pH 7 con disolución de NaOH 2,5N, y se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos. Un cristal empezó a precipitar. La mezcla se mantuvo en reposo a temperatura ambiente toda la noche, y se filtró. Tras lavarla con una pequeña cantidad de agua, se obtuvo un sólido blanquecino. Dicho sólido se recrystalizó en 2 ml de agua, para producir 85 mg (61%) de un cristal incoloro.

Como se describe en los Ejemplos de Referencia anteriores, la reacción de Mitsunobu se llevó a cabo según el método descrito en el documento WO2004/052310A2, usando como materiales de partida el compuesto 4 intermedio y el compuesto de 2-aminopurina, en el que el amino estaba sin proteger. El compuesto resultante se desprotegió entonces con TBAF, seguido de la hidrólisis, para dar entecavir. El rendimiento total de estas tres etapas es solamente 17% (calculado en base a la cantidad del compuesto 4 intermedio).

Por el contrario, la reacción de Mitsunobu descrita en la presente invención se lleva a cabo usando como materiales de partida el compuesto 4 intermedio y el compuesto de purina 2-protegido amino-6-sustituido, lo que da un rendimiento elevado (~100%), y el producto resultante de dicha reacción de acoplamiento puede simplificar las

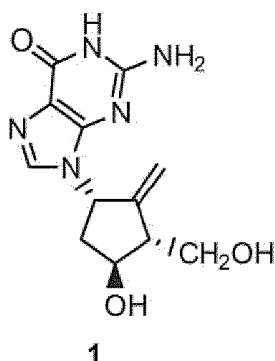


purificaciones en etapas de reacción subsiguientes; de este modo, también se incrementan los rendimientos de las reacciones subsiguientes. Igualmente, en base a la cantidad de compuesto 4 intermedio, el rendimiento total de las tres etapas de la presente invención es mayor que 52%. Por lo tanto, el método de la presente invención puede simplificar el procedimiento de preparación y las operaciones, mejorar significativamente el rendimiento, y reducir notablemente el coste.

5

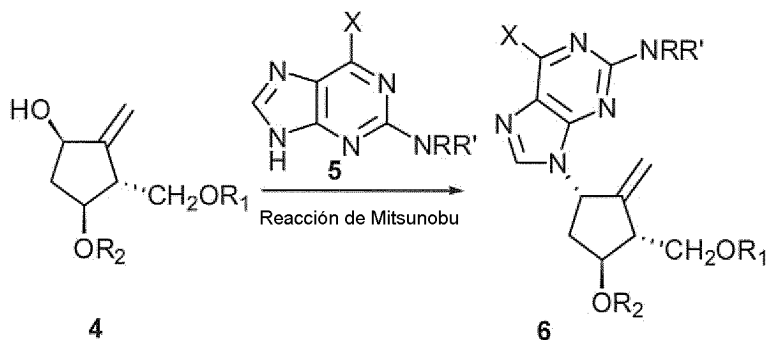
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto de fórmula 1:



que comprende las siguientes etapas

5 c) La reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



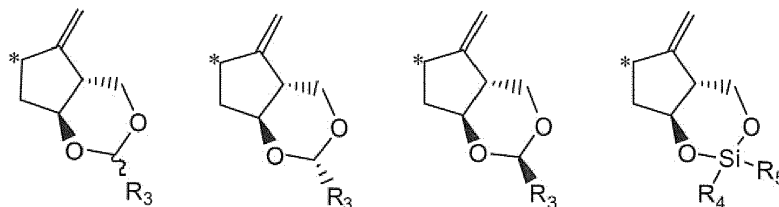
en los que

10  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

(i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

15 (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

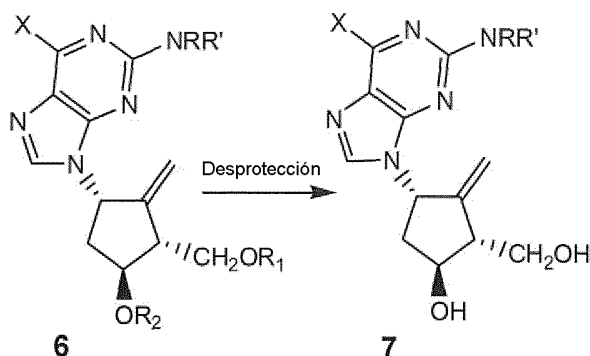


20 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

25  $R$  y  $R'$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-

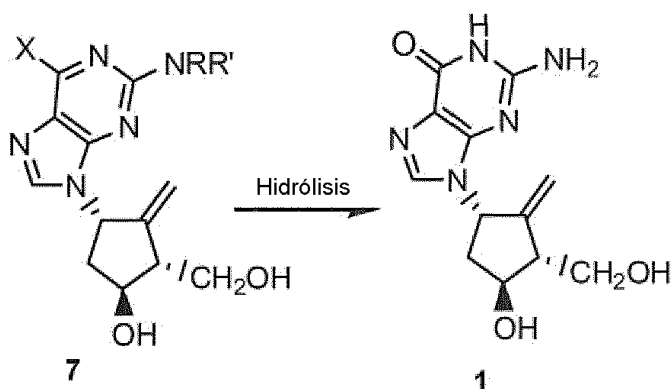
butiloxicarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

- 5 d) cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos protectores de acilo, o ninguno de ellos es un grupo protector de acilo, eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, para dar el compuesto 7



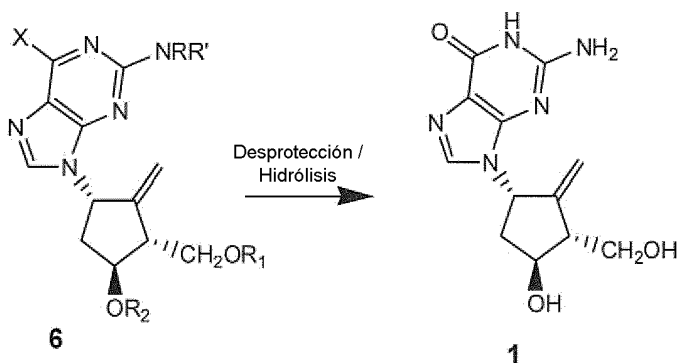
en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes;

- e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1 (entecavir)



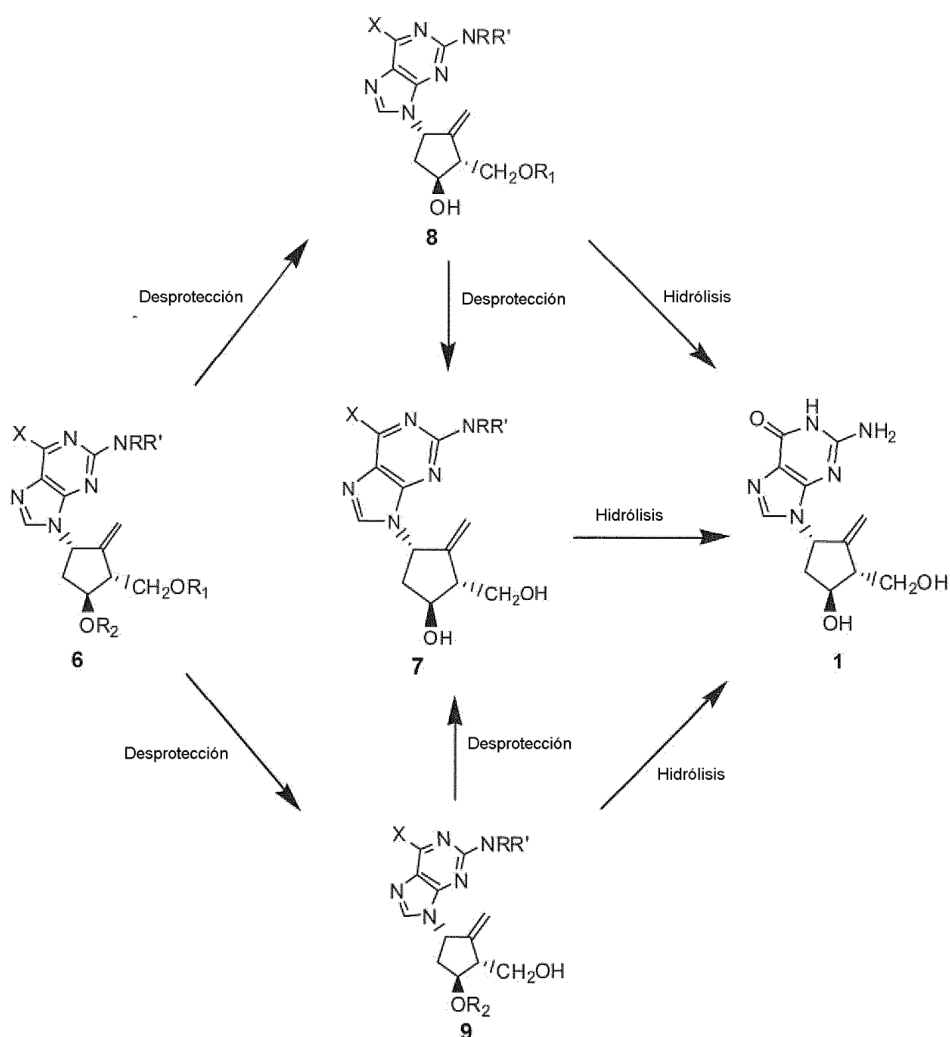
- 10 en los que X, R y R' se definen como antes; o

- d') cuando ninguno de R<sub>1</sub> ni R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1



en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes, o

- 15 d'') cuando cualquiera de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, tal como benzoílo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, o bifenilformilo, desproteger el compuesto 6 para dar el compuesto 8 o 9, que entonces se hidroliza para dar el compuesto 1, o se convierte en el compuesto 7, seguido de la hidrólisis para dar el compuesto 1,



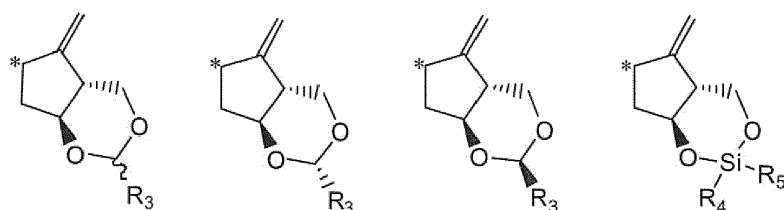
en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes,

con la condición de que el método no comprenda una etapa d' en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo fenilmetilideno, X es el grupo benciloxi, R es H y R' es el grupo terc-butiloxycarbonilo, y

5 con la condición de que el método no comprenda una etapa d' en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo etilideno, X es el grupo yodo, R es H y R' es el grupo terc-butiloxycarbonilo.

2. El método según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

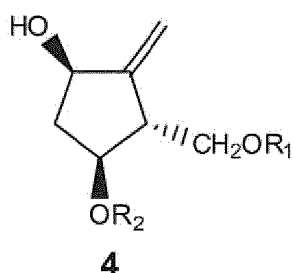
10



en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

15

3. Un método para preparar los compuestos de fórmula 4,



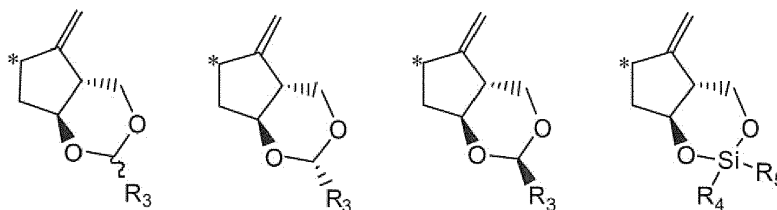
en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

5 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

10 (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

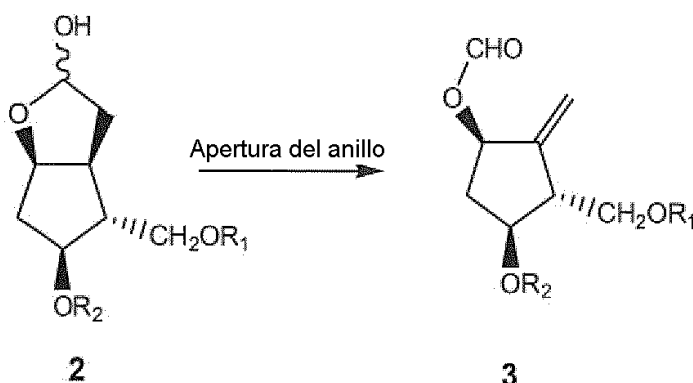
(iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



15 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

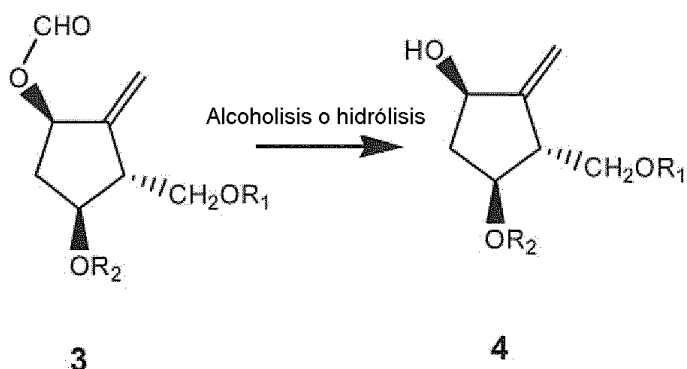
que comprende las siguientes etapas:

20 a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



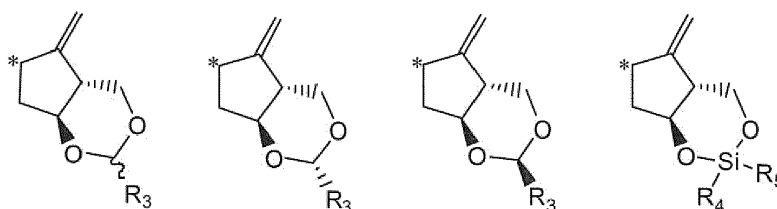
en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como se describe en la presente reivindicación; y

b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4



en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como se describe en la presente reivindicación.

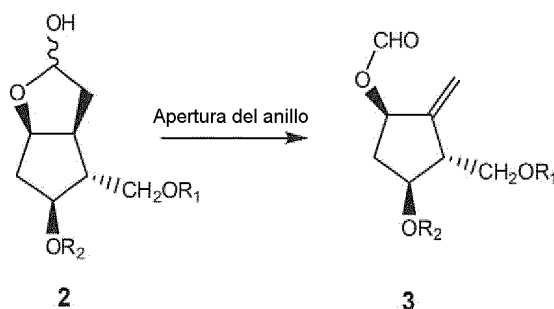
4. El método según la reivindicación 3, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo, bifenil-4-formilo; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



- en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

5. El método de la reivindicación 1 o 2, que comprende las siguientes etapas:

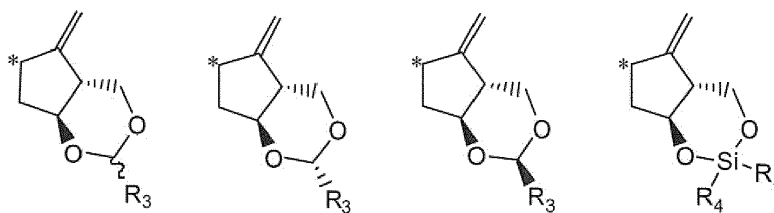
a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



en los que

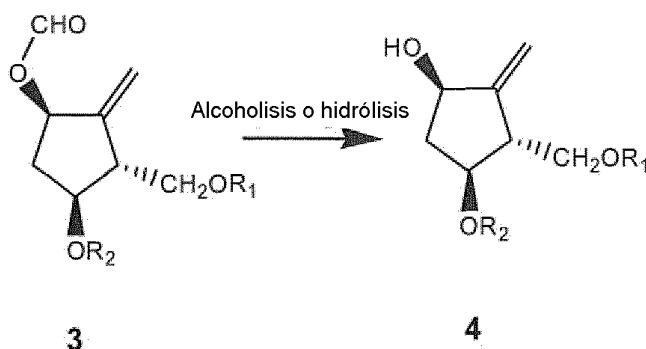
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

- (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o
- (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o
- (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



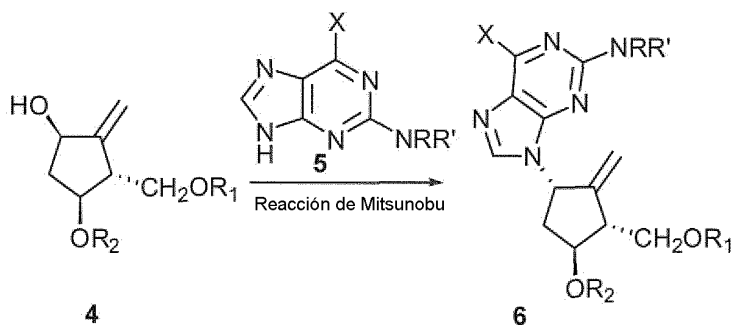
5 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4



en los que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como antes;

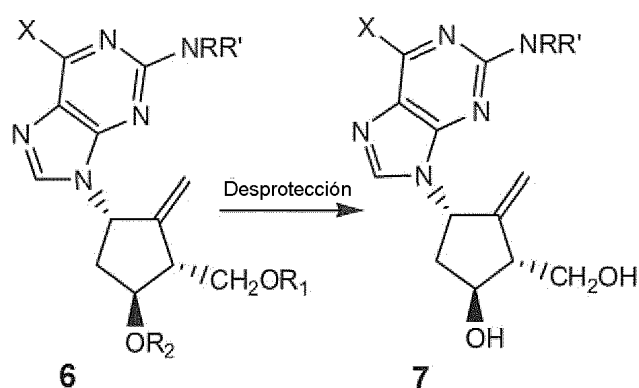
10 c) la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-prottegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



en los que  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen antes;

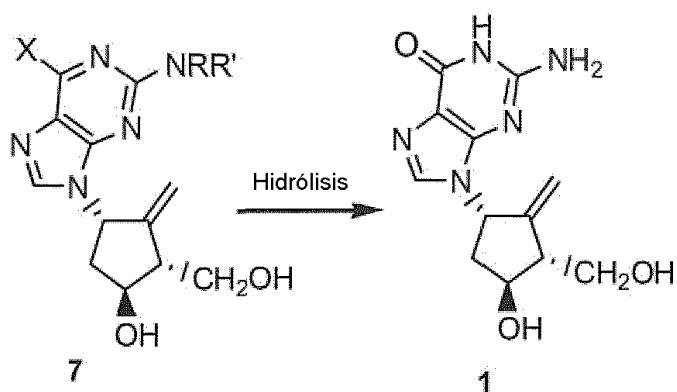
15  $R$  y  $R'$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo de  $C_{1-6}$  o aralcoxicarbonilo de  $C_{5-10}$ , preferiblemente terc-butiloxicarbonilo, con la condición de que  $R$  y  $R'$  no sean ambos hidrógeno;  $X$  es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalcoxi de  $C_{1-6}$  o aralcoxi de  $C_{5-10}$ , preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

20 d) cuando  $R_1$  y  $R_2$  son ambos grupos protectores de acilo, o ninguno de ellos es un grupo protector de acilo, eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6, para dar el compuesto 7



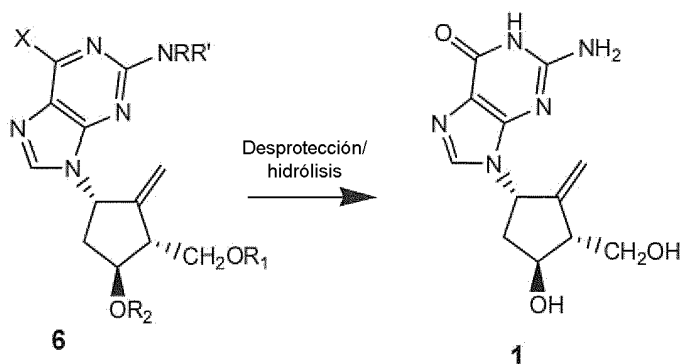
en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes;

e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1 (entecavir)



5 en los que X, R y R' se definen como antes; o

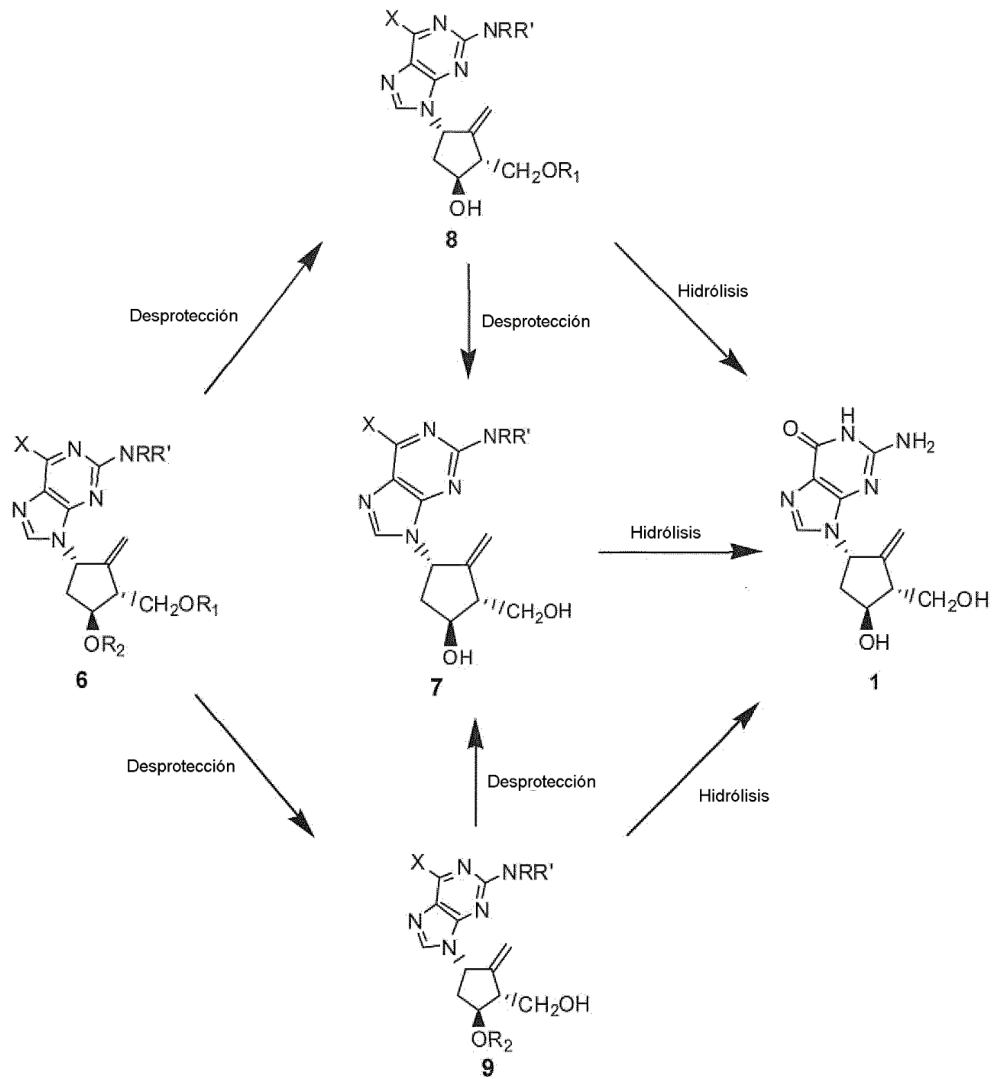
d') cuando ninguno de R<sub>1</sub> ni R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1



en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes, o

10 d") cuando cualquiera de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo protector de acilo, tal como benzoílo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, o bifenilformilo, desproteger el compuesto 6 para dar el compuesto 8 o 9, que entonces se hidroliza para dar el compuesto 1, o se convierte en el compuesto 7, seguido de la hidrólisis para dar el compuesto 1,

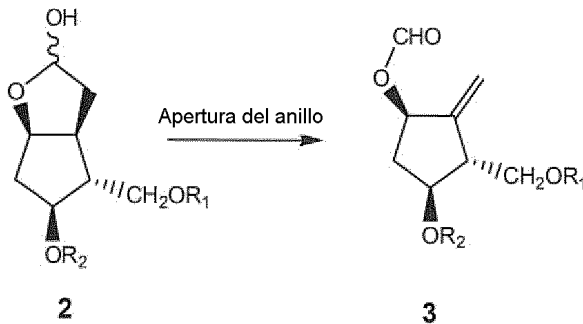




en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como antes,

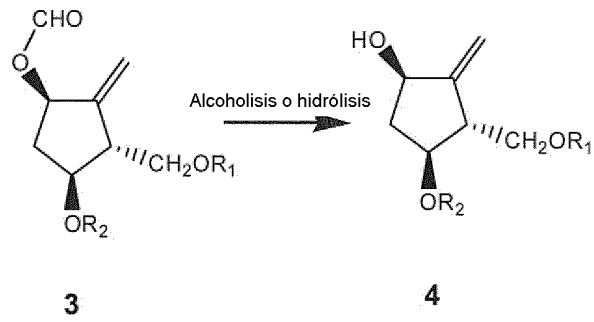
6. El método de la reivindicación 5, que comprende las siguientes etapas:

a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano

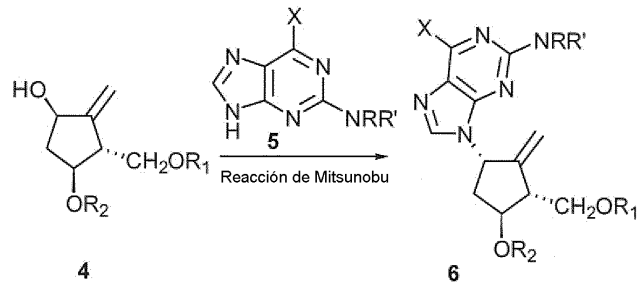


5

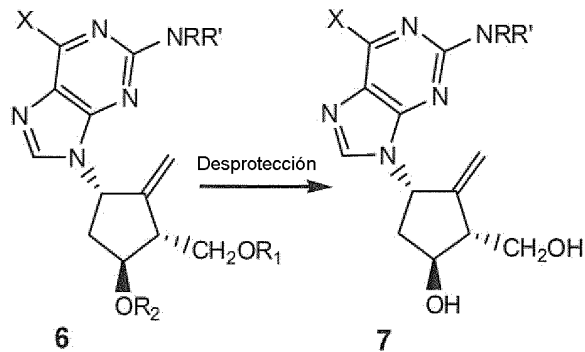
b) la alcoholisis o hidrólisis del compuesto de fórmula 3 para producir el compuesto 4



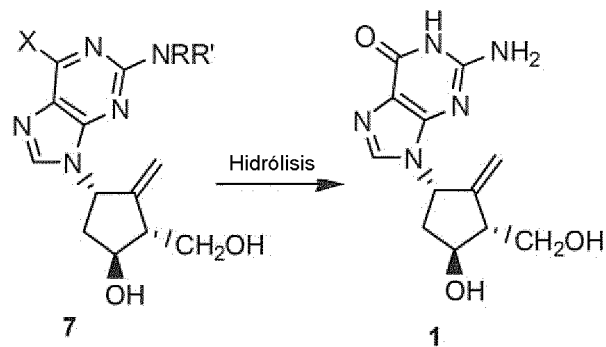
c) la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento



5 d) eliminar los grupos protectores de hidroxi del compuesto 6, para dar el compuesto 7

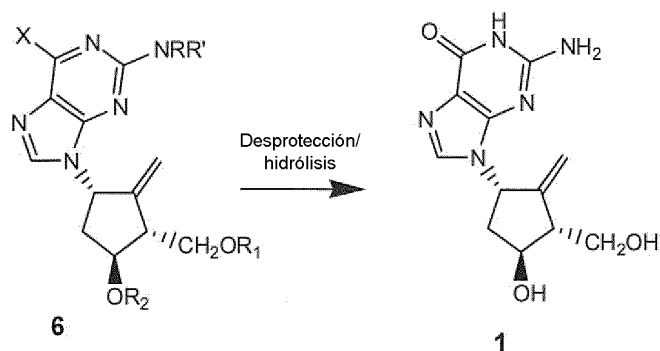


e) la hidrólisis del compuesto 7 para dar el compuesto de fórmula 1



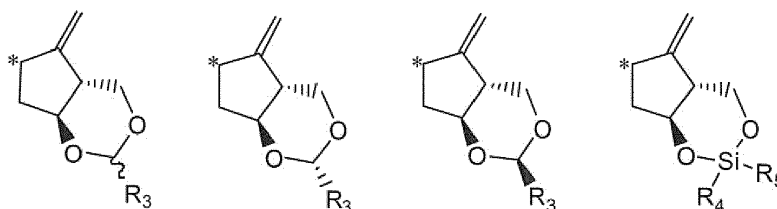
o

10 d') desproteger el compuesto 6 con hidrólisis en un solo recipiente, para producir directamente el compuesto de fórmula 1



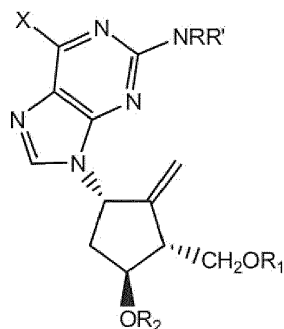
en el que, en cada etapa como se describe antes, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como en la reivindicación 5.

7. El método según la reivindicación 5 o 6, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



- en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

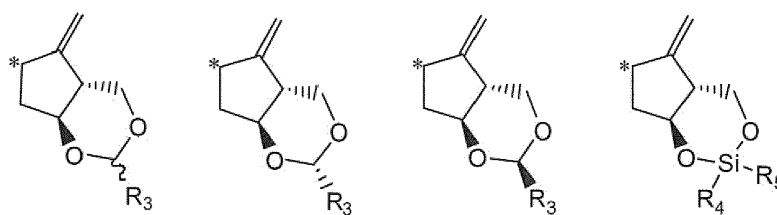
8. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



en la que

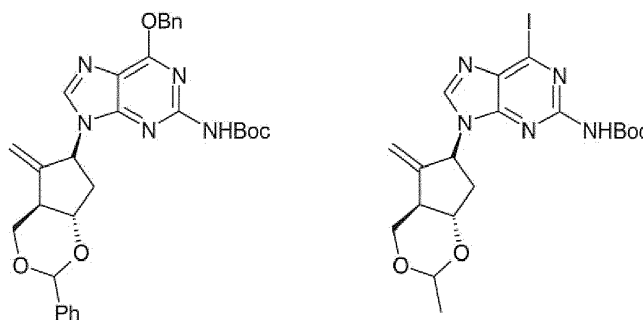
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno o grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

- (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o
- (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o
- (iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



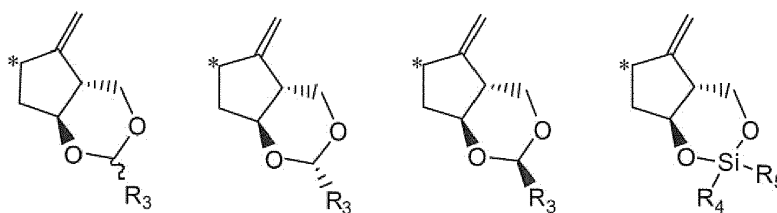
5 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

10 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo de  $C_{1-6}$  o aralcoxicarbonilo de  $C_{5-10}$ , preferiblemente terc-butiloxicarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalcoxi de  $C_{1-6}$  o aralcoxi de  $C_{5-10}$ , preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro, con la condición de que el compuesto no tenga las siguientes fórmulas:



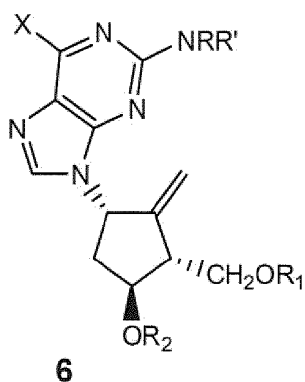
15 en las que Ph representa el grupo fenilo, Bn representa el grupo bencilo, y Boc representa el grupo terc-butoxicarbonilo.

20 9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



25 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

10. Un método para preparar los compuestos de fórmula 6,



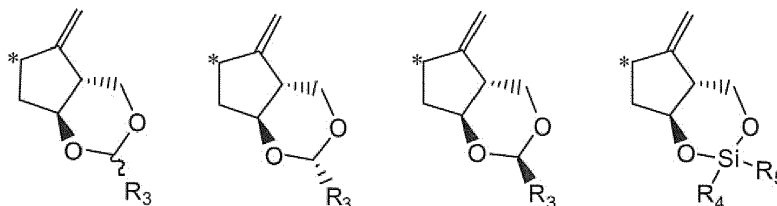
en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

5 (i) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

10 (ii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

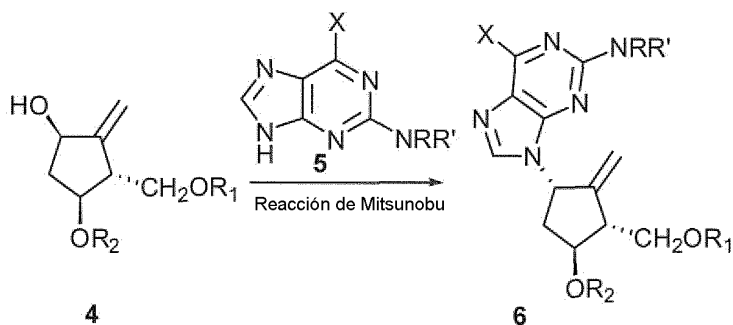
(iii) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



15 en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

20 R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxycarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcóxi, haloalcóxi o aralcoxi, tal como alcóxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcóxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

25 la reacción de Mitsunobu del compuesto 4 con el compuesto 5 de purina 2-protegido amino-6-sustituido, para dar el producto 6 de reacción de acoplamiento

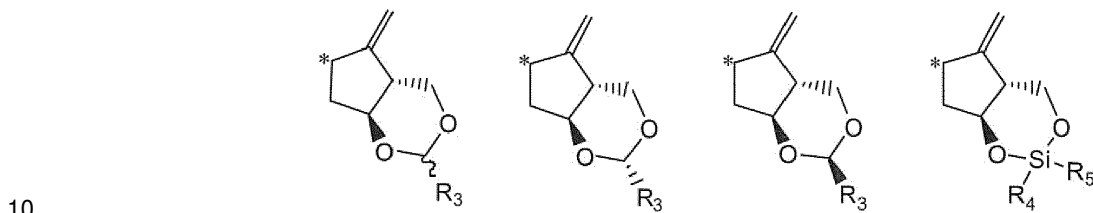


en los que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R y R' se definen como se describe en la presente reivindicación,

con la condición de que el método no comprenda una reacción de Mitsunobu en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo fenilmetilideno, X es el grupo benciloxi, R es H y R' es el grupo terc-butiloxycarbonilo, y

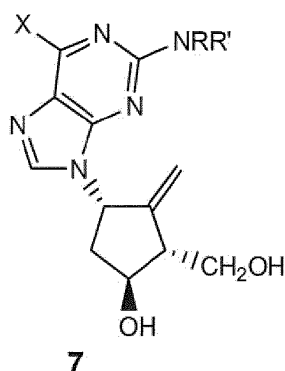
con la condición de que el método no comprenda una reacción de Mitsunobu en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos el grupo etilideno, X es el grupo yodo, R es H y R' es el grupo terc-butiloxycarbonilo.

- 5 11. El método según la reivindicación 10, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



en los que R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

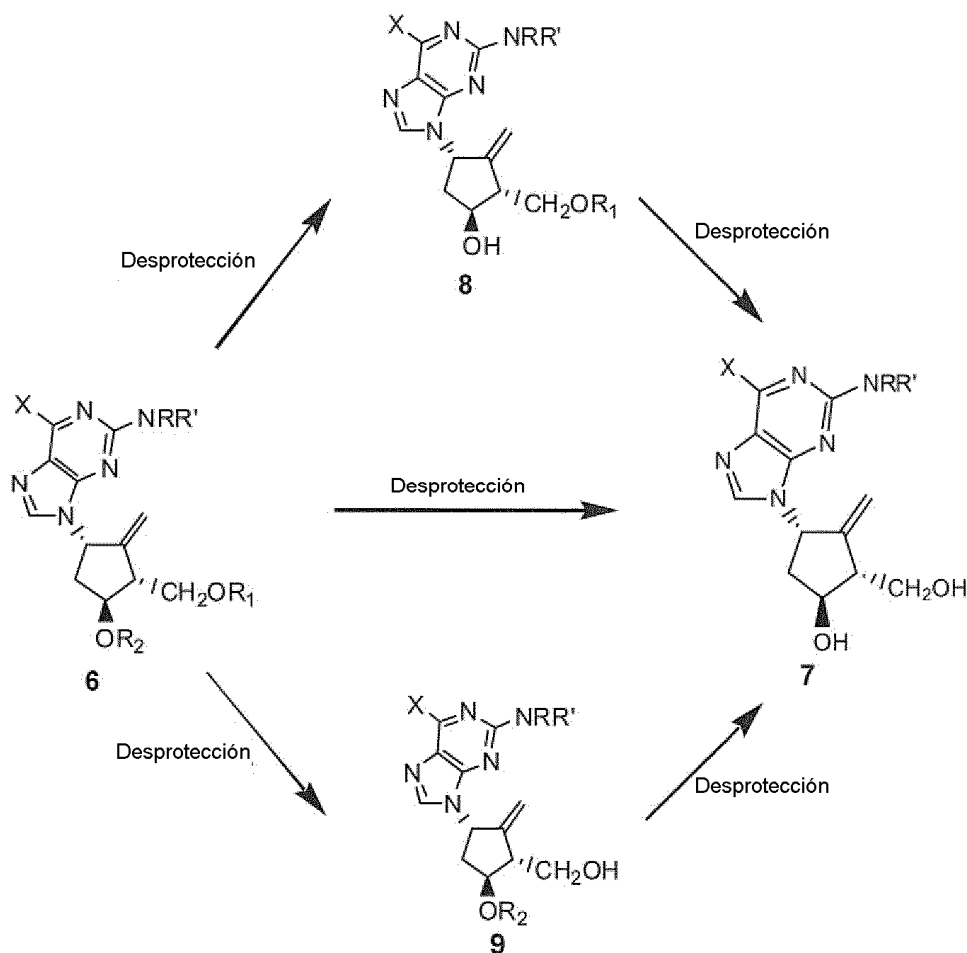
- 15 12. Un método para preparar el compuesto de fórmula 7,



- 20 en la que R y R', que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub> o aralcoxicarbonilo de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente terc-butiloxycarbonilo, con la condición de que R y R' no sean ambos hidrógeno; X es halo, alcoxi, haloalcoxi o aralcoxi, tal como alcoxi de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub> o aralcoxi de C<sub>5-10</sub>, preferiblemente cloro, metoxi, benciloxi, terc-butiloxi, particularmente de forma preferible cloro;

que comprende:

eliminar los grupos protectores de hidroxilo del compuesto 6 para dar el compuesto 7



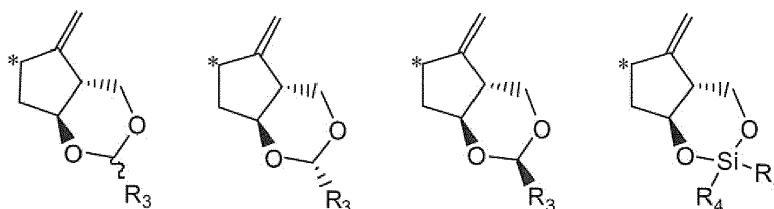
en los que

$R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

5 (i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

10 (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

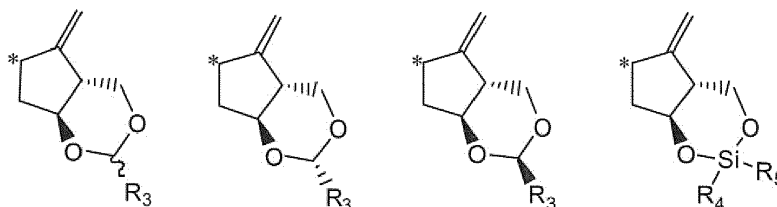


15 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

$R$ ,  $R'$  y  $X$  se definen como se describe en la presente reivindicación.

13. El método según la reivindicación 12, en el que  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:

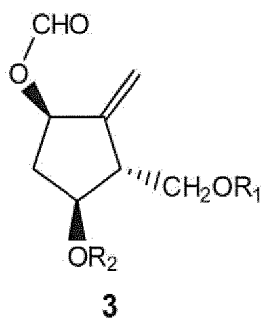
5



en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

10

14. Un compuesto que tiene la fórmula 3:



en la que

$R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

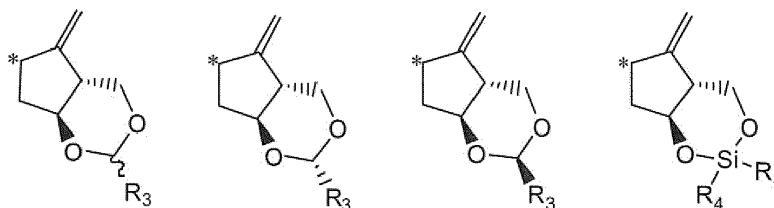
15

(i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

20

(ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



25

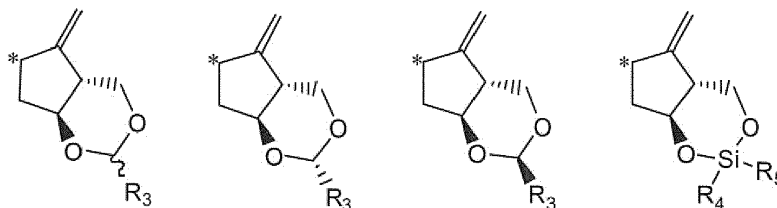
en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

30

15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares



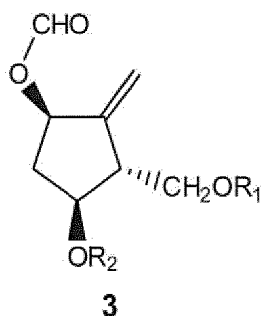
condensados:



5

en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.

16. Un método para preparar el compuesto de fórmula 3,



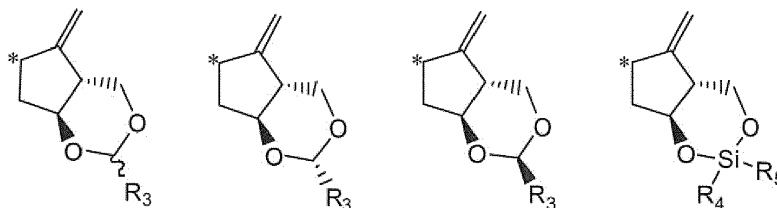
en la que

10  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de grupos protectores de hidroxilo de los siguientes Grupos (i) a (iii):

(i)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de alquilo, halo-alquilo, bencilo, t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, (i-Pr)<sub>3</sub>Si o Et<sub>3</sub>Si, preferiblemente t-BuMe<sub>2</sub>Si; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o

15 (ii)  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo, con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si; o

(iii)  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



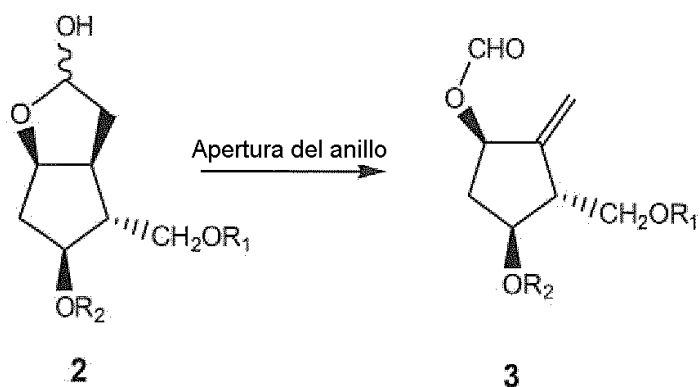
20

en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula;

25

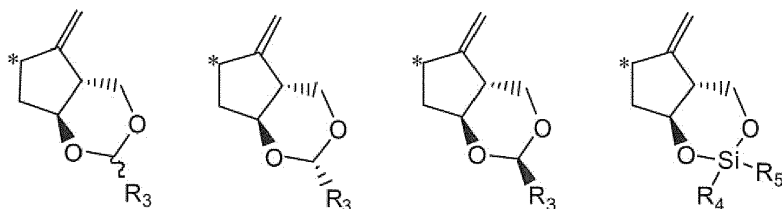
que comprende las siguientes etapas:

a) abrir el anillo del compuesto 2 para producir directamente el intermedio 3 de ciclopentano



en los que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como se describe en la presente reivindicación.

17. El método según la reivindicación 16, en el que  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre sí, se seleccionan de t-BuMe<sub>2</sub>Si, t-BuPh<sub>2</sub>Si, benzoílo, tetrahidropiran-2-ilo, benzoílo en el que el anillo fenílico posee sustituyente o sustituyentes, y bifenil-4-formilo; con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean ambos t-BuMe<sub>2</sub>Si, o en el que  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbociclo de cinco miembros al que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas anulares condensados:



- 10 en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo, o fenilo sustituido, en el que el sustituyente en dicho fenilo se selecciona preferiblemente de metoxi, etoxi, halo, fenilo y nitro;  $R_4$  y  $R_5$ , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> o arilo, preferiblemente terc-butilo o fenilo; en los que el símbolo \* representa el punto de unión a través del cual dicho anillo condensado se une al resto que queda de la molécula.