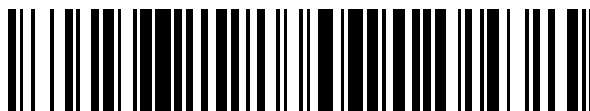


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 801**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 16206409 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 3246320**

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

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361800475 P**

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

**06.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 740 801 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

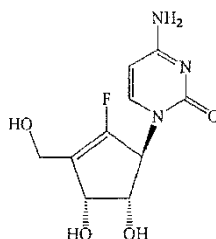
Proceso para la preparación de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al proceso para la preparación de productos intermedios útiles para preparar 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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



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

## SUMARIO DE LA INVENCION

- Se desvela una vía corta para la preparación de 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetil-ciclopent-2-enil)-1H-pirimidin-2-ona mediante (3R,4R,6aR)-*tert*-butil-(5-fluoro-2,2-dimetil-6-tritiloximetil-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[1,3]dioxol-4-iloxi)-difencil-silano. Cada etapa del método se describe individualmente y el proceso se  
20 puede considerar como una cualquiera de las etapas individuales o cualquier combinación de etapas tomadas conjuntamente.

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

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

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

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

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

- Realizaciones del proceso pueden incluir la preparación de (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**9**) por conversión de *tert*-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difencilsilano (**8**) en un producto intermedio de ácido borónico seguido de hidrólisis y reacción con bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®). En algunas realizaciones, el producto intermedio de ácido borónico es ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[*tert*-butil(difencil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritiloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (**9c-1**), y se prepara haciendo reaccionar *tert*-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritiloxi)metil)-  
40 4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difencilsilano (**8**) con trimetilborato. En algunas realizaciones, el producto intermedio de ácido borónico es [(3aR,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-

(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-6-il)oxi-terc-butyl-difenilsilano (**9c-2**), preparado haciendo reaccionar terc-butyl(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

5 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar terc-butyl(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) haciendo reaccionar (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**) con t-BDPSCI.

Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**) con  $\text{CeCl}_3$  y  $\text{NaBH}_4$ .

10 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**) oxidando (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxo-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**). La oxidación puede ser con, por ejemplo, dicromato de piridinio (PDC).

15 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxo-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**) haciendo reaccionar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) con n-BuLi.

Realizaciones del proceso pueden incluir preparar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) oxidando 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**). La etapa de oxidación puede realizarse, por ejemplo, con dicromato de piridinio (PDC) o por oxidación de Swern usando diisopropilcarbodiimida, piridina, ácido trifluoroacético ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) e hipoclorito sódico ( $\text{NaOCl}$ ).

20 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) con yodoformo.

25 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar el (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**) con cloruro de tritilo.

Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**) con cloruro de tritilo.

30 Realizaciones del proceso pueden incluir preparar (3aR,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1**), por ejemplo haciendo reaccionar D-ribosa con 2,2-dimetoxipropano o haciendo reaccionar D-ribosa con acetona en presencia de ácido.

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

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Se sabe que los nucleósidos son las subunidades en macromoléculas de ADN y ARN, y también desempeñan funciones en la neurotransmisión (Baldwin, S.A.; Mackey, J.R.; Cass, C.E.; Young, J.D. *Mol. Med. Today* 1999, 5, 216) y actividad cardiovascular (Shryock, J.C.; Belardinelli, L. *Am. J. Cardiol.* 1997, 79, 2) y como moléculas de señalización (Schachter, J.B.; Yasuda, R.P.; Wolfe, B.B. *Cell Signaling* 1995, 7, 659), además de su función en vías biosintéticas celulares. Se usan nucleósidos y sus análogos para el tratamiento de cáncer, infecciones antivirales y

40 SIDA. Por ejemplo, la gemcitabina (Giessrigl, B. et al. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(21), 4615-4627; Hertel, L.W.; Kroin, J.S.; Misner, J.W.; Tustin, J.M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2406; Plunkett, W.; Huang, P.; Ganghi, V. *Nucleosides Nucleotides*, 1997, 16, 1261) está autorizada para el tratamiento de cáncer pancreático y AZT (3'-azido-2'-desoxitimidina) está autorizada para el tratamiento de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Otros ejemplos incluyen FMAU (fluoro-L-arabinofuranosil)-5-metiluracilo, clevudina (Wiebe, L. I. et al. *Current Radiopharmaceuticals*, 2012, 5(1), 38-46; Chu, C.K. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 6, 979) FIAC (fiacitabina, fluoro-L-arabinofuranosil)-5-yodocitosina (Prichard, Mark N.; *Antiviral Research*, 2006, 71(1), 1-6), FLT (alovudina, 3'-fluoro-timidina) (Agarwal, H. K.; Buckheit, K. W.; Buckheit, R. W.; Parang, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22(17), 5451-5454; Balzarini, J.; Baba, M.; Pauwels, R.; Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* 1988, 37, 2847) F-ddC (2,3-didesoxi-2-fluoro- $\beta$ -D-treo-pentofuranosil)-citosina, 2-fluorodidesoxicitidina (Okabe, M.; Sun, R.-C.; Zenchoff, G.B. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4392) y SFDC (1-(2-desoxi-2-C-fluorometilarabinofuranosil)citosina) (Yoshimura Y.; Saitoh, K.; Ashida, N.; Sakata S.; Matsuda, A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 721).

55 Los nucleósidos pueden clasificarse en dos subtipos principales, N-nucleósidos y C-nucleósidos, donde el enlace entre el carbono anomérico del resto del azúcar y la base son mediante el nitrógeno o el carbono de la base, respectivamente. Además, los nucleósidos donde el oxígeno del anillo de azúcar anillo se sustituye por azufre,

fósforo, nitrógeno y carbono se llaman tionucleósidos (Yokoyama, M. *Synthesis*, 2000, 1637), fosfonucleósidos (Yamashita, M.; Kato, Y.; Suzuki, K.; Reddy, P.M.; Oshikawa, T. *Abstracts of 29th Congress of Heterocyclic Chemistry*, 1998, 461), azanucleósidos (Yokoyama, M.; Momotake, A. *Synthesis*, 1999, 1541) y nucleósidos carbocíclicos (Akella, Lakshmi B.; Vince, Robert From *Tetrahedron* (1996), 52(25), 8407-8412; Crimmins, M. T. *Tetrahedron*, 1998, 54, 9229), respectivamente.

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

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

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

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

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

En un método según la presente divulgación, se sintetiza 4-amino-1-((1*S*,4*R*,5*S*)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-hidroximetilciclopent-2-enil)-1*H*-pirimidin-2-ona (compuesto del Ejemplo 13) usando el Esquema de reacción 1. Brevemente, se prepara (3*aR*,6*aR*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**1**) haciendo reaccionar D-ribosa con acetona en presencia de ácido o haciendo reaccionar D-ribosa con 2,2-dimetoxipropano, que se tritura para formar (3*aR*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**2**). El tritolato **2** se hace reaccionar con yodoformo para proporcionar el compuesto de diyodovinilo 1-((4*R*,5*S*)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**) que entonces se oxida por oxidación de Swern o usando dicromato de piridinio (PDC) para proporcionar 1-((4*S*,5*S*)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**4**). El cierre de anillo de **4** se lleva a cabo mediante la adición de, por ejemplo, n-BuLi para proporcionar (1*R*,4*S*,5*S*)-2-Yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**), que se oxida a (3*aR*,6*aR*)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4(6*aH*)-ona (**6**), que puede aislarse antes de la reducción a (3*aS*,4*R*,6*aR*)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6*a*-dihidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**7**), y protección del grupo hidroxilo posteriormente formado con, por ejemplo, t-BDPSCI (TBDPSCI; terc-butildifenil-clorosilano) proporcionando terc-

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

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

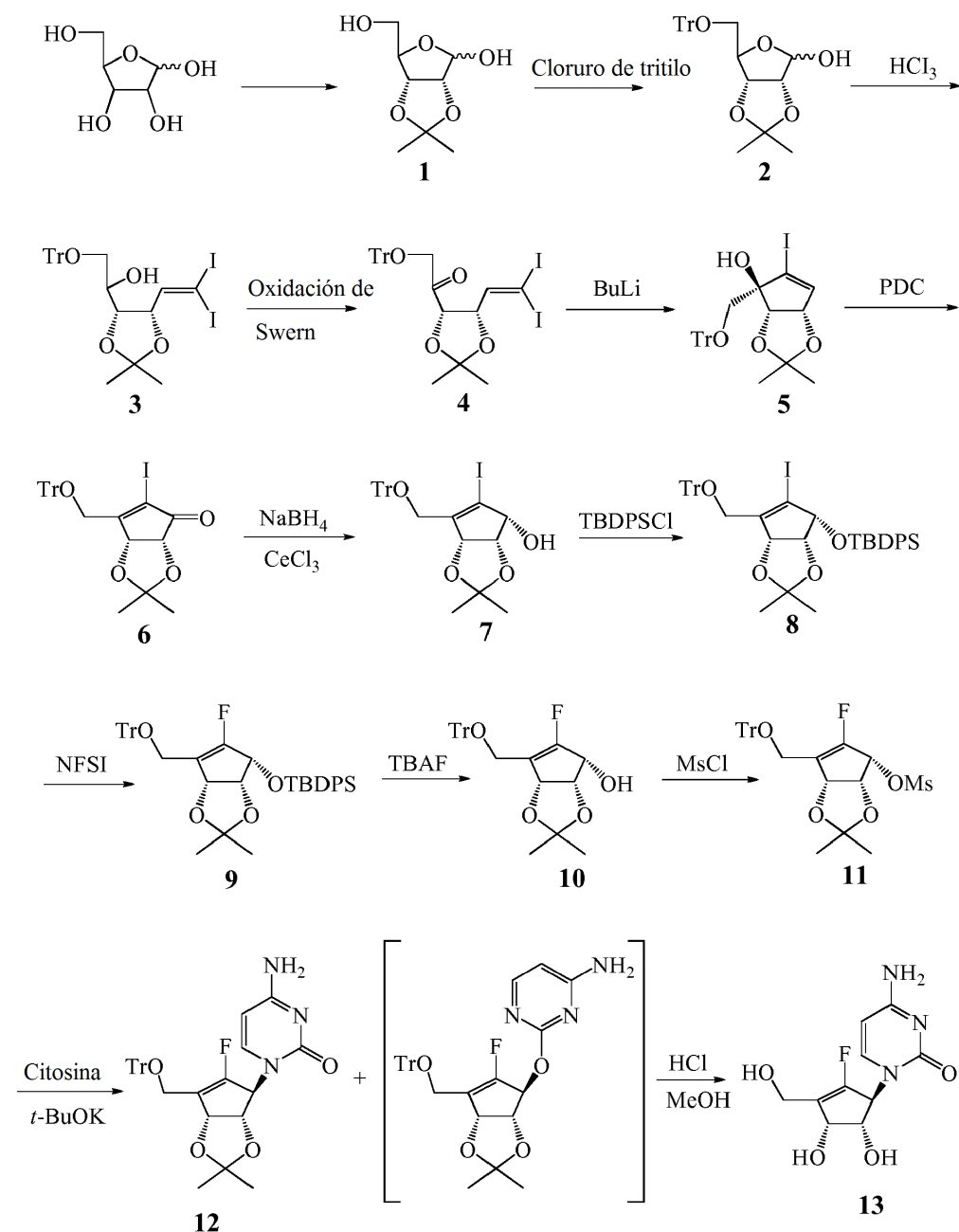
10 El compuesto fluorado **9** se desprotege dando (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**10**), por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), y se mesila dando metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3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

20 Las reacciones en el Esquema 1 pueden llevarse a cabo utilizando las condiciones de reacción descritas en más detalle en el presente documento y como se muestra en los ejemplos.

La invención se refiere a la preparación del compuesto (6) oxidando el compuesto (5), al propio compuesto (5) y a un proceso para su preparación.

25 También se desvela en el documento de patente WO 2005/097757 un proceso para la preparación del compuesto (6).

## Esquema 1



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

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

cierre de anillo intramolecular y entrada en el ciclopentenol **5**. La síntesis del Esquema 1 es más corta que otros esquemas sintéticos en la materia. El Esquema 1 puede aumentarse de escala para fabricación en planta y es adaptable para la fabricación del compuesto **9** a escala de kilogramo, como se expone en los ejemplos más adelante. La presente vía evita el uso de  $\text{POCl}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  potencialmente peligrosos. A conocimiento de los presentes inventores, no existe ejemplo previo en la bibliografía científica y de patentes de un acoplamiento directo de citosina con un derivado de carba-azúcar.

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

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

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

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

#### EJEMPLOS

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

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

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

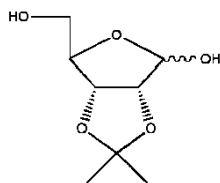
#### General

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

Se registraron los espectros de RMN de protón en un espectrómetro Varian-400 MHz en disolventes deuterados tales como DMSO- $d_6$ ,  $CDCl_3$ , acetonitrilo- $d_3$  o acetona- $d_6$ . Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno a cero ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercio (Hz) y las abreviaturas s, d, t, q y m se refieren a singlete, doblete, triplete, cuádruplete y multiplete, respectivamente. Se realizó CCF en placas 60F<sub>254</sub> previamente recubiertas de Merck. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice 60 (230-400 de malla, Merck).

#### Ejemplo 1

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

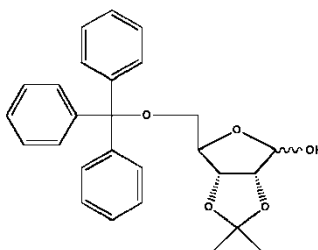


En un reactor de 200 l se cargó acetona (1200 l) y 2,2-dimetoxipropano (125 kg, 1200 moles, 1,2 eq), seguido de D-ribosa (150 kg, 999 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió p-TSA (ácido p-toluenosulfónico) (9,6 kg, 49,5 moles, 0,05 eq) en porciones durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se monitorizó por CCF cada hora. Después de 14 horas, la CCF indicó la conversión completa. Se aplicaron una muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para ribosa y ribosa acetónido a un placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se ejecutó en la fase móvil diclorometano/etanol=8:1. Entonces, la placa se pulverizó con 10 % de  $H_2SO_4$  en etanol y se calentó usando una pistola de calor. Compuestos relacionados con ribosa dieron manchas oscuras en la placa.  $R_f$  para ribosa fue ~0,1, mientras que  $R_f$  para ribosa acetónido (1) fue normalmente 0,3~0,35. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (8,1 kg, 0,08 eq). Se destiló a vacío acetona (temperatura del baño de agua < 60 °C) durante 12 horas. El residuo se diluyó con diclorometano (300 l). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, y entonces se eliminó el disolvente a vacío durante 4 horas. Esta operación se repitió una vez, y el residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,31 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1,44 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,59 (dd,  $J = 5,6, 12,0$  Hz, 1H, HOCHH), 3,63 (dd,  $J = 4,8, 12,0$  Hz, 1H, HOCHH), 4,19 (t irregular,  $J = 4,4, 5,2$  Hz, 1H, 4-H), 4,52 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, 3-H), 4,77 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, 2-H), 5,26 (s, 1H, H anomérico). Anal. calcd para  $C_8H_{14}O_5$ : C, 50,52; H, 7,42. Hallado: C, 50,48; H, 7,36;  $[\alpha]^{25}_D$  -36,2 (c 1,45, acetona) [bibl.,  $[\alpha]^{25}_D$  -37 (c 0,53, acetona)].



**Ejemplo 1b:**

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

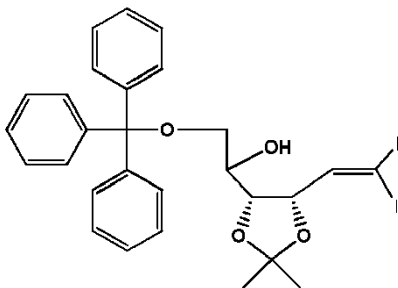
**Ejemplo 2a:** (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**)

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

**Ejemplo 2b:** Al compuesto **1** (casi 120 kg) y 1590 kg de DCM se añadieron 152 kg de cloruro de tritilo a -5 a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno en un reactor de 200 l y se añadieron lentamente una disolución de TEA (trietilamina) (71 kg) y DMAP (2,88 kg) en DCM 175 kg. La mezcla de reacción se agitó a -5 a -10 °C durante 32 h y se calentó a 15-20 °C (4 °C/h) y se mantuvo a 15-20 °C durante 12 h, tiempo después del cual la CL-EM mostró cloruro de tritilo < 2 %. La reacción se inactivó por 20 kg de agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando un residuo, y se añadió MTBE (metil terc-butil éter) (500 kg), con agitación para producir una disolución transparente.

Se añadió agua (600 kg), y la mezcla se agitó durante 3 h, luego se añadieron 500 kg de heptano, se enfrió -5 °C - 0 °C y se agitó durante 3 h. Precipitó una pequeña cantidad de precipitado amarillo, se filtró por una centrífuga. Entonces se lavó la capa orgánica con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (600 kg), el pH se ajustó con ácido cítrico acuoso 0,5 N a pH = 3-4, y la capa orgánica se recogió, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para conseguir el compuesto en bruto (**2**), (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol, como aceite. Este bruto (**2**) (228,5 kg) se purificó por columna de gel de sílice (se usó 1,0 x de gel de sílice para pre-absorber el material en bruto, se usó 2,3 x de gel de sílice para empaquetar la columna), se eluyó por el disolvente (EA (acetato de etilo) : PE (éter de petróleo) = 1:8), para conseguir 93 kg (cuatro lotes) de (**2**) disperso en tolueno (ensayo por HPLC).

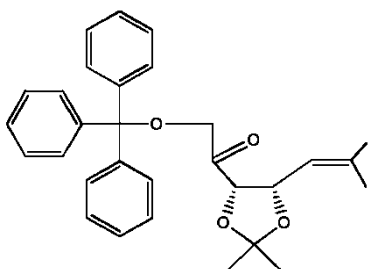
10 **Ejemplo 3a:** 1-((4R,5S)-5-(2,2-diiodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**).



A un reactor de 20 l se cargó trifenilfosfina (2,55 kg, 9,72 moles, 2,1 eq) y yodoformo (3,83 kg, 9,72 moles, 2,1 eq), seguido de tolueno (8 l). La disolución con agitación se enfrió a -20 °C en baño de nieve carbónica/acetona. Se añadió terc-butóxido de potasio (1,13 kg, 9,26 moles, 2 eq) en porciones (en el plazo de ~ 30 minutos) mientras se mantenía la temperatura de reacción < 10 °C. La mezcla se volvió oscura y se formó algún precipitado. Después de la adición, la suspensión se agitó otra hora a 5~10 °C. Se añadió una disolución del compuesto **2** (2 kg, 4,63 moles, 1 eq) en tolueno (5 l) a la suspensión a 5 °C. La reacción se inactivó con salmuera (1,5 l) después de 1,5 horas. La HPLC mostró la relación de **2** (6,4 min) y **3** (~9,8 min) como aproximadamente 1:3, mientras que se observó poco o ningún subproducto **3a** (donde el grupo OH de **3** se añade con eliminación de HI en el doble enlace de **2** para formar (3aR,6aR)-4-(yodometil)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 l) y se agitó 15 minutos para conseguir una suspensión diluida. Se combinaron ocho de tales reacciones de 20 l. El sobrenadante se decantó y se centrifugó. El residuo se diluyó con agua (40 l) y acetato de etilo (40 l). La suspensión se agitó durante 10 minutos y entonces se centrifugó. El sólido se lavó con 40 l de acetato de etilo una vez. Se combinaron el filtrado y lavado. Se cortaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 l) y agua (30 l). Entonces se concentró a sequedad (temperatura del baño de agua <50 °C). El residuo se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó primero con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1), y luego con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano (20:1:1). Después de aparecer el producto deseado, la columna se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano (5:1:1). En total se obtuvieron 5,3 kg de **3** (pureza por HPLC 95 %, rendimiento 21 %). Se aplicaron una muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **2** y **3** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se ejecutó en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1. Los compuestos **2**, **3** y **3a** pueden detectarse bajo UV<sub>254</sub>. También puede visualizarse con yodo. R<sub>f</sub> para el compuesto **2** fue ~ 0,4. R<sub>f</sub> para **3** fue ~ 0,7. R<sub>f</sub> para **3a** fue ~0,9.; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7,23-7,46 (m, 15H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J=5,7, 8,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=5,7, 8,4 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,46 (d, J=4,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147,65 (-CH=Cl<sub>2</sub>), 143,75, 128,68, 128,00, 127,29, 127,23, 109,55, 86,97, 83,39, 77,21, 69,19, 27,84, 25,52, 15,99 (=Cl<sub>2</sub>).

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

**Ejemplo 4a:** 1-((4S,5S)-5-(2,2-diiodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**)

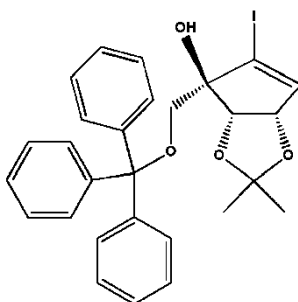


Se disolvió el compuesto **3** (38 kg, 55,7 moles) en 100 l de diclorometano y la disolución se añadió a un reactor de 1000 l cargado con diclorometano (500 l), seguido de la adición de tamices moleculares de 4 Å (42,9 kg) y alúmina neutra (84 kg). A la suspensión con agitación a temperatura ambiente se añadió PDC (dicromato de piridinio) (25,1 kg, 66,8 moles) y la mezcla se agitó 16 horas, hasta que la HPLC indicó conversión completa. La suspensión se filtró usando una centrífuga. Se recogió el filtrado de la centrífuga. La torta de la centrífuga (principalmente alúmina, tamices moleculares y residuo de PDC) se lavó con 2 x 100 l de metil terc-butil éter. Se introdujo el filtrado y lavado combinado en un reactor de 1000 l y se concentró a sequedad mientras que el calentamiento se mantenía por debajo de 50 °C. Al residuo se añadieron 600 l de metil terc-butil éter, seguido de 5 kg de carbono activo. La suspensión oscura se calentó 1 hora a 60 °C, luego se enfrió a 30 °C. Se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el carbono activo. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo aceitoso se diluyó con 60 l de metanol y empezaron a formarse precipitados. La suspensión densa se agitó 1 hora a temperatura ambiente, entonces los precipitados se recogieron por filtración. La torta se lavó dos veces con 50 l de éter de petróleo y se secó a 40 °C proporcionando 25,3 kg de **4** (rendimiento 67 %, pureza >99 %) como un sólido blanco.  $R_f$  para **3** fue ~0,7, mientras que  $R_f$  para **4** fue ~ 0,75 sobre placa de CCF de gel de sílice realizada en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 y visualizada bajo luz UV<sub>254</sub> o usando tratamiento con yodo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,48 (m, 15H), 6,80 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 4,75-4,85 (m, 2H), 3,95 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 3,80 (d,  $J=18,0$  Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203,22, 145,93 (-CH=Cl<sub>2</sub>), 143,07, 128,62, 128,52, 128,21, 128,08, 127,43, 111,01, 87,57, 82,95, 80,00, 69,10, 26,85, 25,11, 18,53 (=Cl<sub>2</sub>).

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

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

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



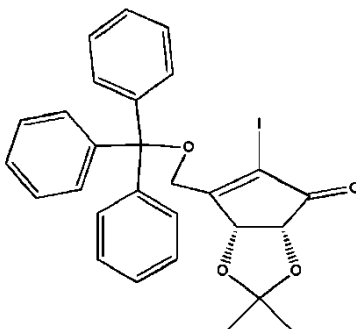
A un reactor de 20 l se añadió **4** (1,5 kg, 2,2 moles) y THF anhidro (7 l). La disolución con agitación se enfrió a < -70 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1,06 l, 2,65 moles, 1,2 eq) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura no superara -65 °C. Duró aproximadamente 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a por debajo de -70 °C. La HPLC indicó consumo completo de **4**. Se añadió gota a gota una disolución saturada de cloruro de amonio (1 l) a la mezcla de reacción. Entonces la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se combinaron ocho de tales reacciones de 20 l y se introdujeron en un reactor de 300 l. La mezcla se repartió entre salmuera (16 l) y acetato de etilo (60 l) y se agitó durante 30 minutos. Se cortaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío (temperatura <40 °C). El residuo se puso sobre una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo/diclorometano=15:1:1. En total se obtuvieron 4,09 kg de **5** (rendimiento 42 %, HPLC > 95 %). Se ejecutaron la

muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **4** ( $R_f \sim 0,75$ ) y **5** ( $R_f \sim 0,55$ ) sobre placa de CCF de gel de sílice en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 visualizando con luz UV<sub>254</sub> y también por tratamiento con yodo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,62 (m, 15H), 6,50 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 5,24 (dd,  $J=1,8$  Hz, 5,7 Hz, 1H), 4,68 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 3,69 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,36 (s, 1H, OH), 3,27 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144,23 (-CH=Cl-), 143,53, 128,89, 127,95, 127,29, 112,44, 104,99 (=Cl-), 87,64, 85,66, 84,40, 83,10, 65,40, 27,45, 26,62.

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

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

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



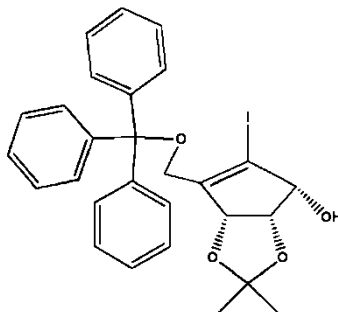
A un reactor de 100 l se añadió una disolución de **5** (5,54 kg, 10 moles) en diclorometano (50 l), seguido de tamices moleculares de 4 Å (8,3 kg) y alúmina neutra (16,6 kg) y PDC (12,03 kg, 32 moles). La suspensión se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La HPLC indicó conversión completa. La suspensión se centrifugó. La torta se lavó con metil terc-butil éter (2 x 50 l). Se introdujeron el filtrado y lavado combinados a un reactor de 200 l y se concentró a vacío a sequedad (la temperatura de calentamiento se mantuvo a < 50 °C). Al residuo se añadieron 100 l de metil terc-butil éter, seguido de 0,5 kg de carbono activo. La suspensión oscura se calentó durante 1 hora a 60 °C y luego se enfrió a 30 °C y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con 6 l de metanol. La suspensión densa se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta se lavó dos veces con 5 l de éter de petróleo, y se secó en una estufa de vacío (< 40 °C) proporcionando 2,94 kg de **6** (rendimiento 53 %, HPLC ~99 %) como un sólido blanco. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **5** y **6** a una placa de CCF de gel de sílice comercial que se ejecutó en éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 y se visualizó bajo UV<sub>254</sub> y/o usando tratamiento con yodo.  $R_f$  para **5** fue ~ 0,55 mientras que  $R_f$  para el compuesto **6** fue ~ 0,57. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,53 (m, 15H), 5,44 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 4,32 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 4,30 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 4,18 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C DEPT-135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128,73, 128,11, 127,45, 79,34, 74,9, 64,33 (OCH<sub>2</sub>-), 27,4, 26,81.

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

**Ejemplo 6c:** Se recogió el compuesto **5** (72,5 g, 130,7 mmoles) en cloruro de metileno (725 ml, 10 V) y se cargó a un matraz de tres bocas de 2 l equipado con un agitador superior, una entrada de nitrógeno, un termopar y tamices moleculares (72,5 g). Se añadió anhídrido acético (24,7 ml, 2,0 eq), seguido de dicromato de piridinio (54,1 g, 143,8 mmoles, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de 350 g de gel de sílice. Las sales de cromo de color oscuro quedaron sobre el tapón de sílice. El tapón de sílice se lavó con 200 ml de cloruro de metileno. El filtrado resultante se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), y entonces se lavó con 200 ml de tiosulfato de sodio saturado. Se eliminó el color. La fase orgánica

se concentró dando un aceite naranja proporcionando el compuesto **6**. Se recogieron aproximadamente 72 g de material en bruto con 59 % A de pureza.

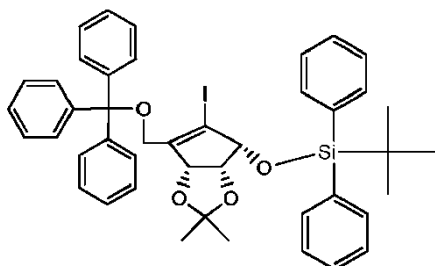
**Ejemplo 7a:** (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**)



5 A un reactor de 500 l se cargaron 100 l de metanol, seguido de la adición de **6** (9,7 kg) y  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (7,2 kg) en porciones de 1 kg durante 0,5 horas. La temperatura de la mezcla de reacción aumentó a  $\sim 5^\circ\text{C}$  durante la adición. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-10^\circ\text{C}$ , y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,77 kg) en porciones ( $\sim 150$  g) durante 1 hora produciendo un fuerte desprendimiento de  $\text{H}_2$  con elevación de la temperatura de reacción. Entonces se agitó la mezcla de reacción transparente durante 2 horas a  $0^\circ\text{C}$  hasta que la HPLC indicó conversión completa. Entonces se añadieron 150 l de salmuera para producir precipitados blancos. La suspensión se concentró a vacío para eliminar la mayoría del metanol y se añadió acetato de etilo (100 l) al residuo resultante y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 l) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad, y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **6** y **7** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, con éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 como fase móvil. **6** y **7** pueden detectarse bajo  $\text{UV}_{254}$  o visualizarse usando tratamiento con yodo.  $R_f$  para **6** fue  $\sim 0,55$  mientras que  $R_f$  para el compuesto **7** fue  $\sim 0,57$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21-7,48 (m, 15H), 5,20 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J=5,7$  Hz, 1H), 4,39 (dd,  $J=5,4, 11,2$  Hz, 1H), 3,90 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 3,79 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,81 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128,79, 127,89, 127,11, 82,91, 78,14, 76,48, 62,58 ( $\text{OCH}_2$ ), 27,54, 27,11.

20 **Ejemplo 7b:** Se añadió una disolución del compuesto **6** (del Ejemplo 6b) al reactor y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron 2,2 kg de MeOH, seguido de la adición de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (355 g) y la mezcla se agitó durante 1 h para producir disolución homogénea. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (8,8 g) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó durante 30 min, IPC mostró que la reacción había empezado y se añadió  $\text{NaBH}_4$  adicional (30 g) en porciones con agitación durante 1 h a  $0^\circ\text{C}$ . IPC mostró consumo completo del compuesto **6**. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (0,27 kg), seguido de Celite (266 g), y la mezcla se agitó durante 30 min después de lo cual se filtró, se lavó con agua (12 l x 3) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  dando el compuesto **7** en disolución de MTBE (5,5kg), que se concentró (por debajo de  $40^\circ\text{C}$ ) para proporcionar un residuo. Se añadió DMF (3 kg) y la disolución se usó directamente en la siguiente etapa.

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

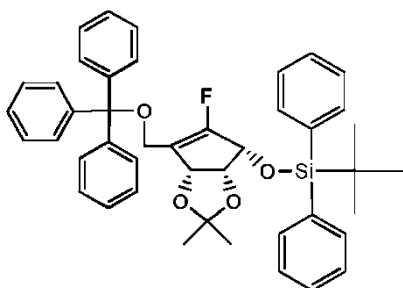


30 A un reactor de 500 l se cargó DMF (100 l), imidazol (3,6 kg) y compuesto en bruto **7** (del Ejemplo 7a,  $\sim 9,7$  kg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se añadió t-BDPSCI (terc-butildifenilclorosilano) (1 kg) en porciones durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La HPLC indicó conversión completa. En el reactor se cargó salmuera (100 l) y acetato de etilo (100 l) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 l de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo combinado dos veces con agua (30 l) y se concentró a vacío dando un residuo de color dorado ( $\sim 15,2$  kg). El residuo se diluyó con 20 l de metanol y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se recogieron precipitados blancos por filtración y se secaron en una estufa de vacío ( $< 40^\circ\text{C}$ ) proporcionando el compuesto **8** (8,3 kg, rendimiento 60 %, pureza  $\sim 99$  %) como un sólido blanco. Se aplicaron muestra de la mezcla de reacción y muestras patrón para los compuestos **7** y **8** a una placa de CCF de gel de sílice comercial, y la placa se desarrolló en la fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo=10:1. Los compuestos **7** y **8** pueden detectarse bajo

UV<sub>254</sub>. También pueden visualizarse usando tratamiento con yodo.  $R_f$  para **7** fue  $\sim 0,1$ .  $R_f$  para el compuesto **8** fue  $\sim 0,9$ . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,18-7,82 (m, 25H), 4,94 (d,  $J=5,6$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=5,6$  Hz, 1H), 4,05 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 3,89 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 3,78 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C DEPT-135 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta < 100$ )  $\delta$  82,68, 78,96, 76,63, 62,78, 27,50, 27,11.

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

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



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

35 **Ejemplo 9b:** Se disolvieron el compuesto **8** (1,53 kg) y NFSI (1,64 kg) en una mezcla de THF/hexano/MTBE y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para formar una disolución transparente. Entonces, la disolución se enfrió a -65 °C con baño de nieve carbónica (en acetona) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Precipitaron más sólidos durante el enfriamiento y la disolución se volvió turbia. A  $\sim 65$  °C, se añadió gota a gota n-BuLi a la mezcla. La temperatura de reacción necesitó una estricta monitorización y se mantuvo a -55~-65 °C. La adición de n-BuLi duró durante 4 h (durante la adición de n-BuLi (aproximadamente 40 % de la cantidad), precipitó una gran cantidad de precipitado. Esto bloqueó la agitación). Después de la adición de n-BuLi, la disolución se agitó a aproximadamente -60 °C durante 0,5 h. La CCF y HPLC mostraron consumo completo del compuesto **8**. La disolución se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (3 l), luego se retiró el baño de nieve carbónica. Se añadió lentamente agua (6 l) a la mezcla, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos para separarse en dos capas. Se separó la capa orgánica (10,3 kg). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1,8 kg x 1). Se combinaron cinco de tales reacciones y la fase orgánica combinada de los cinco lotes se lavó con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (55 kg totales basados en el ensayo, el peso de producto fue 3,4 kg). Se añadieron gel de sílice (300-400 de malla, 8 kg, 1,3 eq. (basado en **8**, p/p) y TEA (0,003 eq. (basado en gel de sílice, p/p) a la disolución de producto en bruto (aproximadamente 8 kg) y la mezcla se evaporó a sequedad a  $\sim 35$  °C y se cargó sobre una columna (diámetro: 45 cm; altura:  $\sim 130$  cm; gel de sílice: 300-400 de malla, 60 kg, 10 eq. (basado en **8**, p/p); TEA: 0,003 eq. (basado en gel de sílice, p/p); eluyente: PE/EA = 200/1~150/1). Durante la cromatografía en columna, las fracciones (cubos de plástico (5 l)) se monitorizaron estrictamente por CCF/HPLC. Según datos de CCF/HPLC, se recogieron diferentes partes y se concentraron respectivamente. Se suspendieron los sólidos resultantes de la cromatografía con diferente pureza con heptano (3 v, agitado a 20-25 °C durante 0,5 h)

primero para eliminar algunas de las impurezas de baja polaridad, y luego recrystalizaron con 6,6 v de iPrOH/heptano (10/1, v/v). El disolvente mixto se añadió al producto sólido en bruto, y la mezcla se calentó a 85 °C a reflujo hasta que el sólido se disolvió completamente, luego se retiró el baño de calentamiento, la disolución se enfrió a 20-25 °C automáticamente con agitación, y se agitó durante otras 1-2 h a esta temperatura. El sólido resultante se filtró y se monitorizó por HPLC. Normalmente se necesitaron 2-3 (o más) recrystalizaciones para alcanzar la pureza de  $\geq 97,0$  % de **9** y la impureza de des-flúor  $\leq 0,5$  % de área (por HPLC, nota: la recrystalización fue eficaz para minimizar la impureza de des-flúor).

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

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

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

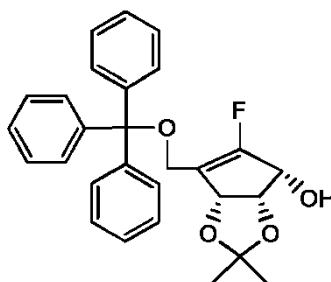
**Ejemplo 9c-3:** ácido [(3aR,6S,6aR)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-2,2-dimetil-4-(tritoloximetil)-6,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]borónico (**9c-1**) usando ligando: A un matraz de 3 bocas redondo de 100 ml equipado con entrada/salida de nitrógeno, barra de agitación y termopar con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

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

éter (6 V). En un matraz separado se cargaron 0,186 gramos de escamas de hidróxido sódico (4,67 mmoles, 1,2 eq) y metanol (10 V).

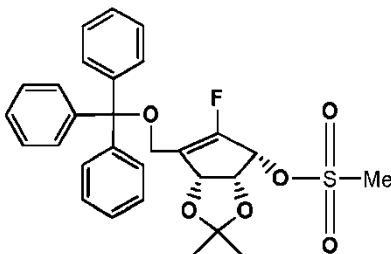
La disolución se agitó hasta que se disolvió todo el hidróxido sódico. Se añadió la disolución de hidróxido sódico/metanol al producto intermedio de ácido borónico y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de 15 minutos la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron 3,012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

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



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

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

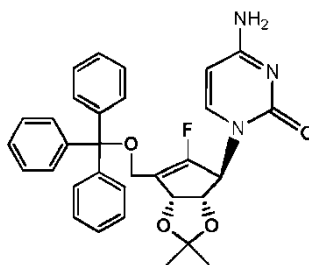


Se disolvió el compuesto **10** (787 g (corregido), 1 peso), (entrada global 1292 g) en DCM (7,87 l, 10 vol) y se enfrió a 0 a 5 °C. Se cargó trietilamina (368 ml, 0,468 vol, 1,5 eq) seguido de MsCl (164 ml, 0,208 vol, 1,3 eq) mientras se mantenía la temperatura a 0 a 5 °C. El análisis de IPC por RMN <sup>1</sup>H después de 30 minutos indicó que se había logrado el 94,2 % de conversión. Se hizo una carga adicional de trietilamina (28 ml) y MsCl (16 ml) (2 % en moles por 1 % de conversión restante). El análisis de IPC después de 30 minutos indicó que la conversión había aumentado al 97,3 %. Se hizo una segunda carga adicional de trietilamina (13 ml) y MsCl (7,5 ml). Después de 30 minutos adicionales, el análisis de IPC por RMN <sup>1</sup>H indicó que se había logrado el 100 % de conversión. Se cargó agua (7,87 l, 10 vol) a la reacción y la mezcla se calentó a 15 a 25 °C. Una vez la reacción estaba dentro del intervalo de temperatura, se agitó durante 10 minutos y se separaron las fases. La fase orgánica se devolvió al matraz, se cargó NaHCO<sub>3</sub> saturado (7,87 l, 10 vol) y las dos fases se mezclaron durante 10 a 20 minutos, luego se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (787 g, 1 peso) durante 10 minutos, se filtró y la torta de filtración



se lavó con DCM (2 x 787 ml, 2 x 1 vol). Se concentraron el filtrado y los lavados combinados hasta 30 °C en un evaporador rotatorio a vacío para obtener **11** como un aceite naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 ppm, d, 4H, subproducto de la etapa 1 de TBDPS-F, δ 7,25 a 7,5 ppm, 21H. Grupo tritilo y subproducto de TBDPS-F, δ 5,23 ppm, (d, J=5,8 Hz, 1H) (CH), δ 5,10 ppm, (t, J=7,1 Hz, 1H) (CH), δ 4,77 ppm, (m, J=2,8 Hz, 1H) (CH), δ 4,0 ppm, (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,9 ppm, (d, J=12,6 Hz, 1H) (CH<sub>2</sub>), δ 3,1 ppm, s, 3H, mesilato, (CH<sub>3</sub>), δ 1,4 ppm, 6H, acetónido, (2xCH<sub>3</sub>), δ 1,1 ppm, 3, 9H, (3xCH<sub>3</sub>, TBDPSF), disolventes δ 5,8 ppm, s, 2H DCM.

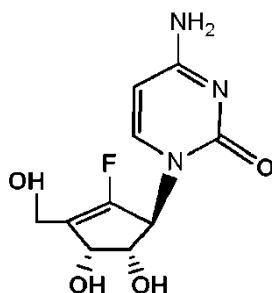
**Ejemplo 12:** 4-amino-1-((3aS,4S,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2(1H)-ona (**12**)



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

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

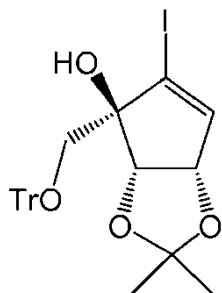
**Ejemplo 13:** 4-amino-1-((1S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-dihidroxi-3-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (**13**)



Se cargó el compuesto **12** (720 g, 1 peso) a un matraz, seguido de metanol (3,6 l, 5,0 vol) que formó una suspensión. Se añadió HCl 2 M (734 ml, 1,02 vol, 1,1 eq) que dio una disolución turbia. La mezcla se calentó a reflujo (68 a 69 °C), después de 1 h, IPC por RMN <sup>1</sup>H indicó que la desprotección de tritilo era completa y que la eliminación del acetónido había alcanzado el 89 %. Empezó la destilación y se recogió el destilado en porciones de 1 volumen. Después de la eliminación de 1 volumen de destilado, se añadió 1 volumen de 95:5 de metanol:agua. Cada destilación requirió 40 a 50 minutos para completarse. Después de 2 ciclos, se logró el 97,5 % de conversión. Después de 3 ciclos de destilación adicionales, la conversión por HPLC fue del 99,6 %; se realizó una destilación adicional que aumentó la conversión al 99,8 %. El tiempo de reacción total fue 5,5 h. La reacción se dejó enfriar, el subproducto de tritilo, mientras que inicialmente formó un aceite, cristalizó una vez la temperatura alcanzó ~40 °C, se dejó que la suspensión se enfriara hasta temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 1 vol), los filtrados combinados se concentraron en un evaporador rotatorio a hasta 40 °C hasta que se eliminó el metanol (2,75 h). Se obtuvo una disolución acuosa del producto de ~1,5 l que tuvo algún precipitado presente (quedando subproducto de tritilo). Se añadió agua adicional, 3 l, para aumentar los volúmenes totales a aproximadamente 6. Se extrajo la disolución acuosa con TBME (2 x 2,1 l, 2 x 3 vol) para eliminar el subproducto de tritilo restante. El pH de la disolución acuosa se ajustó posteriormente de 1,13 a 9,89 con resina Ambersep 900 (forma OH) (previamente preparada) 650,2 g. Después de agitar durante 40 minutos, el pH no cambió. La suspensión se filtró (microfibra de vidrio) y se lavó con agua (1,08 l, 1,5 vol). La disolución acuosa resultante se lavó con TBME dos veces y el pH se ajustó con la resina Ambersep 900 previamente preparada. Se requirió (~0,8 peso) de resina para aumentar el pH de 1,36 a 10,47. Después de la filtración, la torta de filtración se suspendió posteriormente en metanol (5 volúmenes) durante 1 hora y los filtrados se combinaron con el filtrado de producto. La concentración de esta disolución de producto en agua/metanol, seguido de secado en estufa del residuo resultante bajo alto vacío (durante 72 h), dio el producto en bruto (299,6 g, 87,5 %) como un sólido amarillo que pudo ser cristalizado del siguiente modo: se agitaron **13** en bruto (1,0 peso) y metanol (4,5 vol) bajo nitrógeno y la suspensión resultante se calentó a 60 a 65 °C y luego se enfrió a 50 a 55 °C y se clarificó a través de un filtro de microfibra de vidrio, seguido de un aclarado en línea de metanol (0,25 vol). La disolución clarificada se enfrió gradualmente a 20 a 25 °C durante 1 a 1,5 hora. Una vez el contenido del matraz estuvo dentro del intervalo de temperatura y la cristalización se había iniciado, se cargó etanol filtrado (4,75 vol) durante al menos 45 minutos mientras se mantenía la temperatura a 20 a 25 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0 a 5 °C y entonces se envejeció durante al menos 15 horas a 0 a 5 °C dando **13** puro que se filtró como un sólido de blanquecino a amarillo (con un rendimiento del 65 al 95 % en p/p). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 7,40 ppm, (d, J=7,3 Hz, 1H) CH citosina, δ 7,20 ppm, (d ancho, J=9,1 Hz, 2H) NH<sub>2</sub>, δ 5,74 ppm, (d, J=7,3 Hz, 1H) CH citosina, δ 5,30 ppm, s ancho, 1H, CH, δ 5,15 ppm, (d, J=7,1 Hz, 1H) (OH), δ 5,00 ppm, (d, J=6,1 Hz, 1H) (OH), δ 4,80 ppm, (q, J=5,3 Hz, 1H)(OH), δ 4,48 ppm, (q, J=5,3 Hz, 1H) CH, δ 4,17 ppm, (dd, J=9,1 Hz, 3,8 Hz, 1H) CH, δ 4,13 ppm, (dt, J=6,1 Hz, 5,8 Hz, 1H) CH, δ 3,91 ppm, (d ancho, J=12,9 Hz, 2,8 Hz, 1H) CH.

## REIVINDICACIONES

## 1. El compuesto



(1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**).

- 5 2. Un proceso para la preparación de (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**), que comprende hacer reaccionar 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) con n-BuLi.
3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además preparar la 1-((4S,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanona (**4**) oxidando 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**).
- 10 4. El proceso de la reivindicación 3, que comprende además preparar el 1-((4R,5S)-5-(2,2-diyodovinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-(tritoloxi)etanol (**3**) haciendo reaccionar (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**2**) con yodoformo.
- 15 5. Un proceso que comprende oxidar (1R,4S,5S)-2-yodo-4,5-isopropilidendioxi-1-(tritoloximetil)ciclopent-2-enol (**5**) para obtener (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**).
6. El proceso de la reivindicación 5, que comprende además hacer reaccionar la (3aR,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-ona (**6**) con  $\text{CeCl}_3$  y  $\text{NaBH}_4$  para obtener (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**).
- 20 7. El proceso de la reivindicación 6, que comprende además hacer reaccionar el (3aS,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**7**) con terc-butildifenilclorosilano (t-BDPSCI) para obtener terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**).
- 25 8. El proceso de la reivindicación 7, que comprende además hacer reaccionar el terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-yodo-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**8**) con NFSI (N-fluorobencenosulfonimida) para obtener terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**9**).
9. El proceso de la reivindicación 8, que comprende además desproteger el terc-butil(((3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)difenilsilano (**9**) para obtener (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**10**).
- 30 10. El proceso de la reivindicación 9, que comprende además hacer reaccionar el (3aS,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**10**) con MsCl para obtener metanosulfonato de (3aR,4R,6aR)-5-fluoro-2,2-dimetil-6-((tritoloxi)metil)-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilo (**11**).