

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 375**

51 Int. Cl.:

**C07H 1/00** (2006.01)

**C07H 19/06** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2013 E 13725159 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2855497**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos nucleósidos 2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo**

30 Prioridad:

**29.05.2012 EP 12169760**

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

**20.09.2016**

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)  
c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CARR, ROBERT;  
HILDBRAND, STEFAN;  
HODGES, MARK L.;  
KAMMERER, MICHAEL;  
LANG, JOHN F.;  
LAWRIMORE III, WILLIAM J. y  
NGUYEN, DIEU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

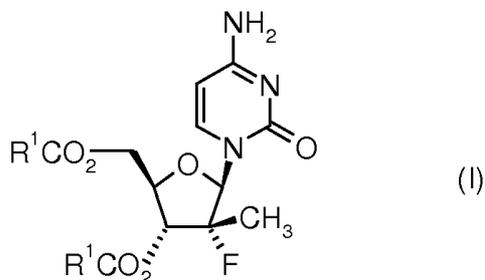
**ES 2 583 375 T3**

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 compuestos nucleósidos 2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo

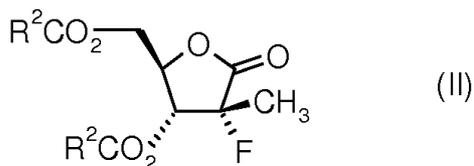
5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I



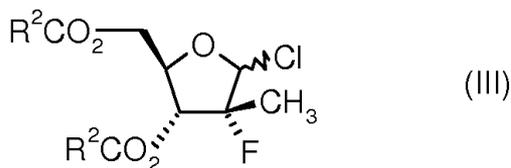
10 en la que R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, que tienen el potencial de ser útiles como profármacos para inhibidores potentes de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) (PCT Int. Publ. WO 2007/065829).

La preparación de los derivados de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I pueden seguir las etapas conocidas:

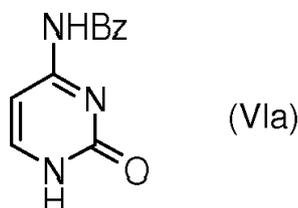
15 a) transformación del derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



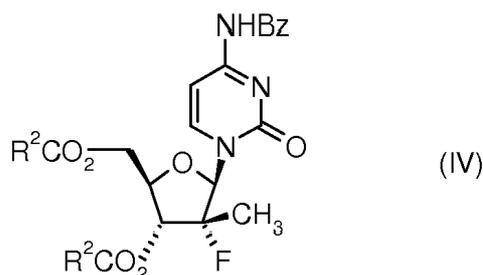
20 en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub> en el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



25 en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>  
b) acoplar el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III a N-benzoil citosina de fórmula VIa

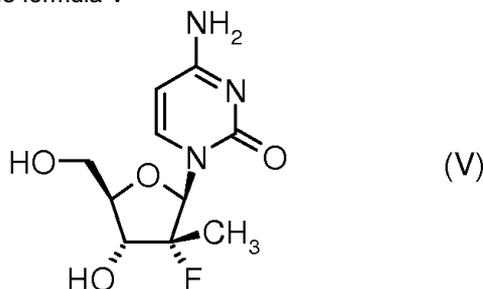


30 para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula IV



en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo

- 5 c) alcoholisis del derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV para dar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V



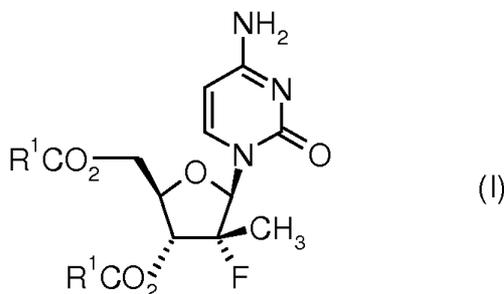
y finalmente

- 10 d) acilar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V para formar el derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I.

15 Se comprobó que los derivados de la etapa crucial para una síntesis a escala técnica de la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I es la etapa de acoplamiento b). De acuerdo con el documento PCT Int. Appl. WO 2008/045419 esta etapa requiere el uso de cantidades sustanciales de clorobenceno como disolvente. Debido a la naturaleza corrosiva de este disolvente, hay reservas a la hora de aplicar el disolvente en procesos a gran escala. Además se observó que la refrigeración era difícil de controlar en relación con la exotermia y la liberación de HCl. Además, la filtración subsiguiente del exceso de precipitado de N-benzoil citosina resultó ser muy lenta y en consecuencia resultó ser un factor limitante en cuanto a la capacidad de aumento de escala. Otros ejemplos de la síntesis de nucleósidos de pirimidina se desvelan en los documentos EP2048151A y WO2006/031725.

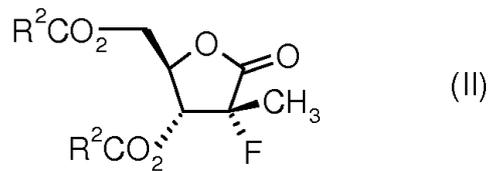
20 El objetivo de la presente invención, por tanto, era mejorar la síntesis de la etapa b) de tal manera que el proceso se pueda aplicar a escala técnica.

25 El objetivo de la invención se puede lograr con el proceso de la presente invención, que comprende la preparación del derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I



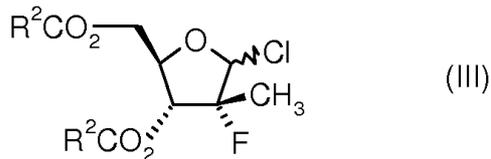
30 en la que R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub> que comprende las etapas

- a) transformación del derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



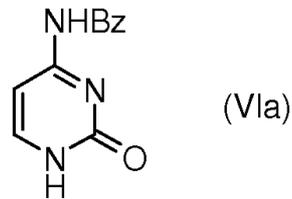
en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>  
 en el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III

5

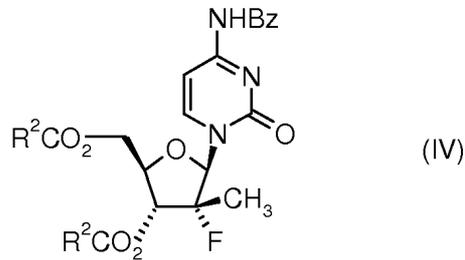


en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>

10 b) acoplar el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III a N-benzoil citosina de fórmula VIa



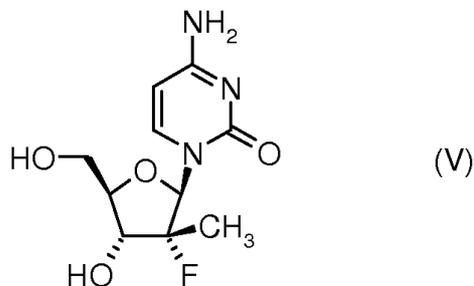
15 para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV



en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo

20

c) alcoholisis del derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV para dar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V

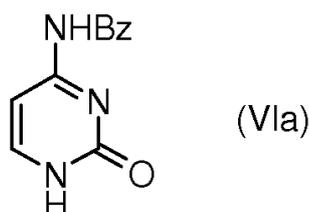


25 y

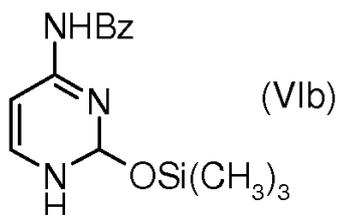
d) acilar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V para formar el derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I, caracterizado por que la etapa de acoplamiento b) comprende

30

b<sub>1</sub>) la sililación de la N-benzoil citosina de fórmula VIa



para formar la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb

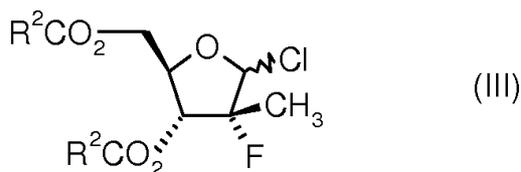


5

en presencia de un acetato de alquilo C<sub>3-4</sub> como disolvente y

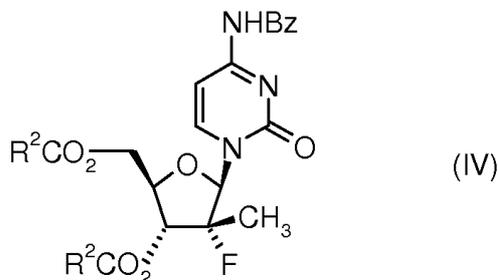
10

b<sub>2</sub>) el acoplamiento de la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb al cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



15

en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV



20

en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo,  
en presencia de diclorometano como disolvente y un ácido de Lewis.

Las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la presente invención.

25

El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" tal como se usa en el presente documento indica un resto hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo.

30

El término "alquilo C<sub>3-4</sub>" como se usa en el presente documento indica un resto hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, en particular n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo, más en particular i-propilo o n-butilo.

Etapa a)

35

La transformación en la etapa a) comprende una reducción en presencia de un agente reductor y una cloración posterior en presencia de un agente de cloración.

El agente reductor hidruro de bis-(2-metoxietoxi) (2,2,2-trifluoroetoxi) aluminio por regla general se preforma a partir

de hidruro de bis-(2-metoxietoxi) de sodio y aluminio, que está disponible en el mercado con el nombre comercial Red-Al (Vitrade®, solución en tolueno) y trifluoroetanol.

5 La reducción generalmente se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como tolueno a una temperatura de reacción de 0 °C a -30 °C.

Después de completar la reducción, la mezcla de reacción se somete a la reacción de cloración.

10 El agente de cloración por regla general se selecciona entre cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo u oxiclorigen de fósforo.

Preferentemente, se usa cloruro de sulfurilo en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio.

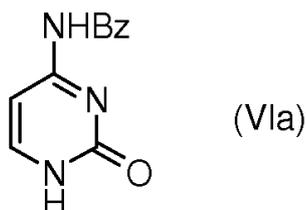
15 La adición del agente de cloración por regla general se lleva a cabo a una temperatura de -20 °C a 0 °C, y a continuación la reacción puede proseguir convenientemente a una temperatura de reacción entre 20 °C y 30 °C.

El cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III se puede separar de la mezcla de reacción aplicando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

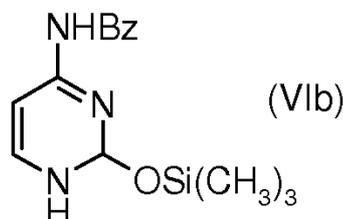
## 20 Etapa b)

El acoplamiento de la etapa b) se caracteriza por las etapas

25 b<sub>1</sub>) la sililación de la N-benzoil citosina de fórmula VIa

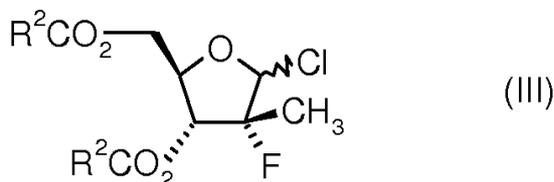


para formar la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb



30 en presencia de un acetato de alquilo C<sub>3-4</sub> como disolvente y

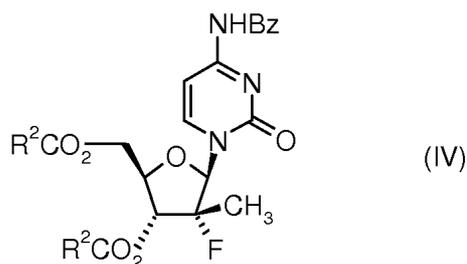
35 b<sub>2</sub>) el acoplamiento de la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb al cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>,

para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV

40



en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo,  
en presencia de diclorometano como disolvente y un ácido de Lewis.

5

#### Etapa b<sub>1</sub>

La sililación se puede realizar con un agente de sililación adecuado, tal como con hexametildisilazano por lo general en presencia de sulfato de amonio.

10

Los disolventes de acetato de alquilo C<sub>3-4</sub> adecuados son i-propilo o n-butilo.

La reacción, por regla general se lleva a cabo a temperaturas superiores a 85 °C, es decir, en particular a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 3 h a 8 h.

15

La solución resultante de la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb se puede usar directamente, de manera adecuada después de la concentración, para la siguiente etapa de reacción b<sub>2</sub>).

#### Etapa b<sub>2</sub>

20

Para la etapa b<sub>2</sub>) el primer disolvente se intercambia completamente con diclorometano.

Son adecuados ácidos de Lewis comunes conocidos en la técnica para la conversión en la etapa b<sub>2</sub>). Se han logrado buenos resultados particulares con tetracloruro de estaño.

25

Por lo general, la reacción se realiza a una temperatura de reacción de 70 °C a 90 °C y una presión de 2 bar a 3 bar, más en particular a una temperatura de reacción de 75 °C a 85 °C y a una presión de 250 kPa.

30

En una realización adicional particular, la mezcla de reacción, después de la finalización de la reacción de acoplamiento en la etapa b<sub>2</sub>), se inactiva mediante la adición a una mezcla de ácido acético y agua de 97:3 (p/p) a 80:20 (p/p), más en particular de 95:5 (p/p) a 90:10 (p/p), a una temperatura de 10 °C a 30 °C, más en particular a una temperatura de 15 °C a 25 °C.

35

En una realización adicional particular, el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV, así obtenido en la etapa b<sub>2</sub>) se puede purificar adicionalmente por extracciones múltiples del estaño con una mezcla de agua y ácido acético y la posterior cristalización sustituyendo parte del diclorometano por metanol.

La relación de agua y ácido acético en la mezcla convenientemente es 1 a 3:1 (v/v).

40

Las extracciones se repiten hasta que el contenido de estaño en el producto aislado sea de forma reproducible < 20 ppm. Por regla general este objetivo se puede alcanzar con 3 a 4 ciclos de extracción.

La relación de metanol y diclorometano en la mezcla para la cristalización generalmente es de 2 a 5 1 (p/p).

#### Etapa c)

45

La alcoholólisis en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de una base y un alcohol como disolvente.

50

Las bases adecuadas son bases orgánicas tales como alcóxidos de metales alcalinos, en particular metóxido de sodio.

En un modo de realización particular, se usa de 0,03 equivalentes a 0,10 equivalentes de metóxido sódico en metanol como disolvente.

55

Por lo general, la reacción de alcoholólisis se realiza a una temperatura de reacción de 50 °C a 65 °C.

Al término de la alcoholólisis la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V por regla general se puede

separar de la mezcla de reacción aplicando técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo por cristalización en isopropanol/metanol.

#### Etapa d)

5 La acilación en la etapa d) por regla general se realiza con un cloruro de alcanilo  $C_{1-4}$  en presencia de una mezcla de disolvente orgánico/agua a temperaturas de  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

10 En una forma de realización particular el cloruro de isobutirilo es el cloruro de alcanilo  $C_{1-4}$  seleccionado y el tetrahidrofurano es el disolvente orgánico seleccionado.

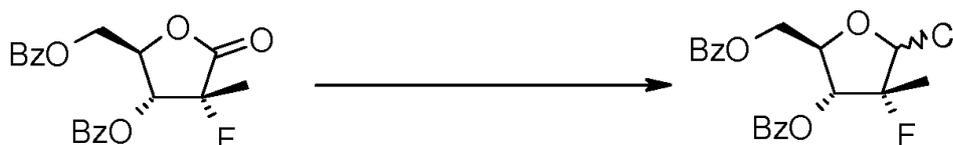
15 El aislamiento del derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I de la mezcla de reacción puede seguir los métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante una extracción de la mezcla de reacción neutralizada con acetato de etilo y la subsiguiente cristalización en una mezcla de un alcohol  $C_{1-4}$  y n-heptano. Los alcoholes  $C_{1-4}$  adecuados son metanol, etanol y i-propanol. En una realización particular la cristalización se realiza con una mezcla de i-propanol y n-heptano de 3:7 (v/v).

#### **Ejemplos**

20 Las abreviaturas usadas incluyen: diclorometano (DCM), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), hexametildisilazano (HMDS), etanol (EtOH), acetato de etilo (AcOEt), metanol (MeOH), metilo (Me), etilo (Et), isopropanol, fenilo (Ph), benzoilo (Bz), temperatura ambiente (ta o RT), trietilamina (TEA o  $\text{Et}_3\text{N}$ ), tetrahidrofurano (THF).

#### **Ejemplo 1:**

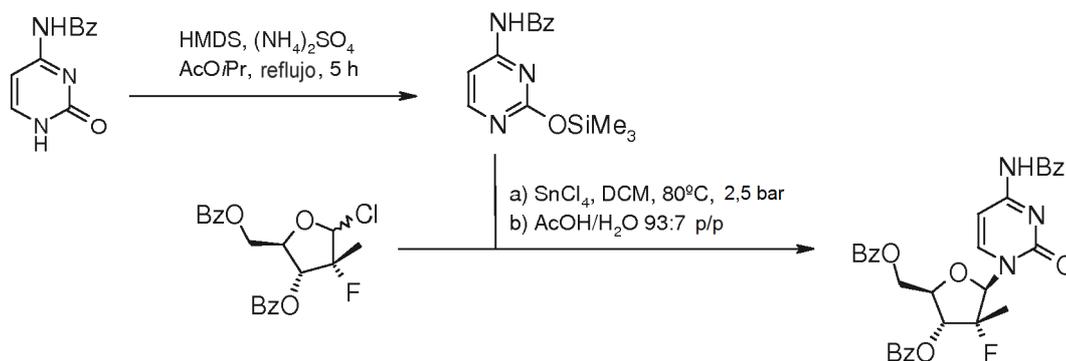
25 Etapa a: Preparación de cloruro-3,5-dibenzoato de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil- $\alpha/\beta$ -D-eritro-pentofuranosilo



30 Una solución de 132 g de trifluoroetanol en 110 g de tolueno se añadió lentamente de  $-30$  a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a una solución de 381 g de Red-Al (Vitride<sup>®</sup>, solución al 66,5 % en tolueno) en 90 g de tolueno y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente, a la que se puede almacenar durante varias semanas.

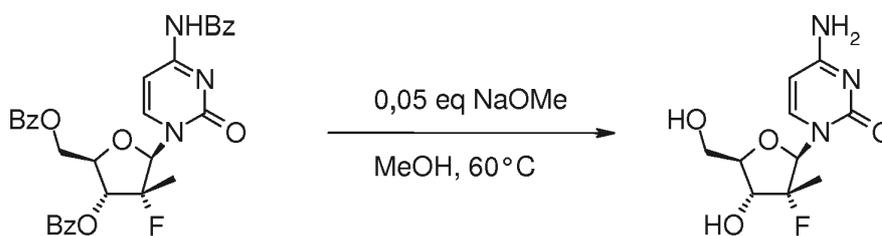
35 Se añadió 114,7 g de este reactivo Red-Al modificado en 2 a 3 horas de  $-15$  a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a una suspensión de 60 g de 3,5-dibenzoato de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona en 108 g de tolueno y 78 g de acetato de butilo y la mezcla resultante se agitó durante 1 a 2 horas. Tras la finalización de la reacción se añadió 0,6 g de bromuro de tetrabutilamonio. La solución se trató a continuación de  $-20$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 1 hora con 75,0 g de cloruro de sulfurilo. Después de completar la adición, la mezcla se calentó de  $17$  a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo a esta temperatura durante 4 a 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $15$  a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a una solución preformada de 180 g de citrato de sodio dihidratado en 420 g de agua. El primer reactor y las líneas de transferencia se aclararon con 60 g de acetato de butilo. A continuación se añadió 38 g de hidróxido de sodio (42 % en agua) y la mezcla bifásica se agitó durante 1 hora a  $30-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Las capas se dejaron sedimentar durante al menos 30 minutos y se eliminó la fase acuosa inferior. La capa orgánica se lavó a  $28-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  primero con una solución acuosa de 60 g de citrato de sodio dihidratado en 140 g de agua, seguido de 200 g de agua. A partir de la capa orgánica, se separaron por destilación agua, tolueno y acetato de butilo a una temperatura máxima de  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se sustituyen por acetato de isopropilo para dar 301,5 g de una solución de acetato de isopropilo que contiene el 18,0 % (p/p) del compuesto del título como una mezcla  $\alpha/\beta$ -anomérica (86 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa b).

50 Etapa b: Preparación de 3',5'-dibenzoato de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina



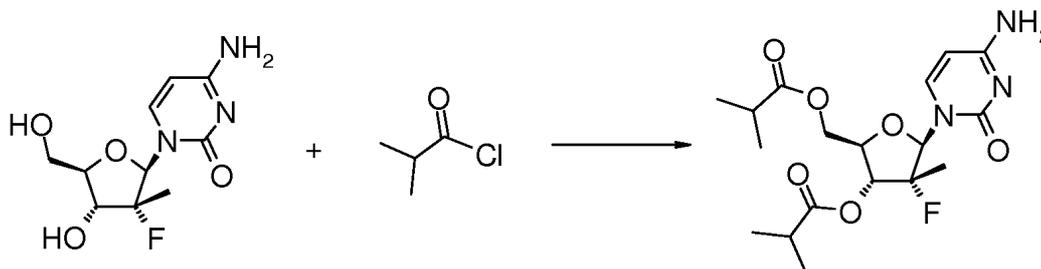
5 A una suspensión de N-benzoil citosina (30,2 g, 140,3 mmol) y sulfato de amonio (400 mg, 2,8 mmol) en acetato de isopropilo (320 ml) se le añadió hexametildisilazano (22,5 g, 139,4 mmol) a temperatura de reflujo en 30 a 60 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo (88-90 °C) hasta que se obtuvo una solución transparente (5 horas aproximadamente). A continuación, la solución se concentró a presión reducida a 40 °C aproximadamente hasta un volumen residual de 90 ml aproximadamente. Se añadieron 200 g de cloruro 3,5-dibenzoato de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil- $\alpha/\beta$ -D-eritro-pentofuranosilo (18 % (p/p) en solución de acetato de isopropilo; 91,3 mmol) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida a 40 °C aproximadamente hasta un volumen residual de 90 ml aproximadamente. El resto se trató con 200 ml de n-heptano y los disolventes se eliminan por completo a 40 °C aproximadamente para dar un aceite viscoso. El aceite se diluyó con 340 ml de diclorometano y la solución turbia resultante se trató a > 30 °C con tetracloruro de estaño (46,4 g, 178,1 mmol). El reactor se cerró y la mezcla resultante se calienta a 75-80 °C (~250 kPa). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se añadió la mezcla de reacción en 1 a 2 horas a 18-25 °C a una mezcla preformada de 72 g de ácido acético y 5,4 g de agua y la suspensión gris obtenida se agitó posteriormente a 22 °C durante una hora más. La suspensión se filtró y las líneas de transferencia y la torta del filtro se lavaron en porciones con 160 ml de diclorometano. Al filtrado se le añadieron agua (170 ml) y ácido acético (170 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos a 30 °C. Las capas se dejaron separar durante 30 minutos. La fase orgánica inferior se separó y posteriormente se lavó tres veces con una mezcla de agua (150 ml) y ácido acético (50 ml). A continuación la capa orgánica se filtró (usando un cartucho de filtro ZetaCarbon™). El filtrado se diluyó con 300 ml de metanol y de la mezcla resultante se separó diclorometano/metanol por destilación a presión atmosférica y el disolvente extraído se reemplazó continuamente por metanol manteniendo el volumen constante en el reactor a 850-900 ml. La destilación se detuvo cuando la temperatura del lote fue de 52 °C. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C en 3 horas y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Los cristales se separaron por filtración, se lavó con metanol (200 ml) y se secó a 55 °C/< 1 kPa para dar 34,9 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título con un ensayo (HPLC) del 99,8 % (p/p) y un contenido de estaño de 9 ppm.

#### 30 Etapas c: Preparación de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina



35 A una suspensión de 3',5'-dibenzoato de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina (62,1 g, 108,6 mmol) en metanol (420 ml) se le añadió a 60 °C metóxido sódico (25 % (p/p) en metanol (1,17 g, 5,4 mmol, 0,05 eq) y la suspensión resultante se agitó posteriormente a 60 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió ácido isobutírico (0,58 g, 6,5 mmol, 0,06 eq) y la mezcla resultante se filtró. A partir del filtrado el metanol se separó por destilación a presión atmosférica y el disolvente extraído se reemplazó continuamente por isopropanol manteniendo el volumen constante en el reactor a ~ 300 ml. En total, se han usado 400 ml de isopropanol para el intercambio de disolvente. La suspensión resultante se enfrió de 80 a -2 °C en 5 horas y, posteriormente, se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Los cristales se separaron por filtración, se lavó con isopropanol y se secó a 70 °C/< 1 kPa para proporcionar 25,6 g (91 % de rendimiento) del compuesto del título con un ensayo (HPLC) del 99,6 % (p/p).

## Etapa d: Preparación de 3',5'-diisobutirato de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilciticidina (Mericitabine)



## Ejemplo 1:

5

En un recipiente con camisa se suspendieron 20,0 g de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilciticidina, 1,08 g de DMAP y 54,4 g de TEA en 82,4 g de agua y 184 g de THF y la mezcla se enfrió a  $0 \pm 5$  °C. Se añadieron 40 g de cloruro de isobutirilo en 1 a 2 horas a  $0 \pm 5$  °C. Tras completar la adición, la solución se calentó a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 6,0 a 7,0 con ácido clorhídrico concentrado. A continuación se añadieron 120 g de acetato de etilo y la mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos. Las capas se dejaron separar durante 20 minutos. La capa acuosa se separó (y se desechó) y la capa orgánica se lavó primero con una mezcla de 56 g de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 38 g de agua seguido de 72 g de agua. La capa orgánica se concentró a vacío hasta un volumen de < 50 ml con una temperatura de la camisa de 50 a 70 °C. Se cargaron 325 g de isopropanol en porciones mientras la solución se concentraba a vacío. Se separó un total de 250 g de isopropanol por destilación del recipiente. La mezcla se calentó a 70-75 °C y se añadieron 275 g de n-heptano a esta temperatura en 3 a 4 horas. A continuación, la suspensión formada se enfrió a  $-5$  a  $0$  °C en 6 horas. Después de 2 horas de agitación a esta temperatura, los cristales se separaron por filtración, se lavó con una mezcla de 10 g de isopropanol y 30 g de n-heptano y se secó a  $50 \pm 5$  °C/< 1 kPa para proporcionar 26,7 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título con un ensayo (HPLC) del 99,3 % (p/p).

20

## Ejemplo 2:

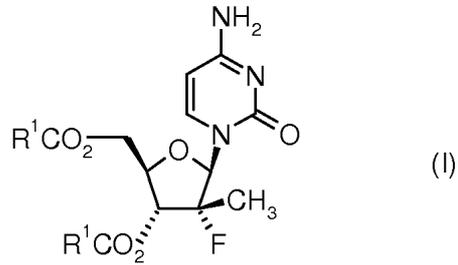
25

En un reactor de doble camisa de 1000 ml se añadieron 40,0 g de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilciticidina, 0,12 g de DMAP, y 98 g de TEA a 40 °C a una mezcla de 160 g de agua y 350 g de THF. La solución resultante se enfrió a  $0 \pm 5$  °C y se añadieron 68 g de cloruro de isobutirilo en 4 a 5 horas a  $0 \pm 5$  °C. Tras completar la adición, la solución se agitó durante una hora más a  $0$  °C. El pH se ajustó a  $0$  °C con ácido sulfúrico acuoso al 20 % a pH 6,0 a 7,0. Se añadieron 150 g de acetato de etilo y la mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos a  $0$  °C. Las capas se dejaron separar durante 20 minutos. La capa acuosa se separó (y se desechó) y la capa orgánica se trató con 100 g de agua y el pH de la mezcla se ajustó a  $0$  °C con hidróxido de sodio acuoso al 28 % a pH 10,5 a 11,0. Se añadió acetato de etilo (110 g) y se dejó que la mezcla bifásica se calentase a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Las capas se dejaron separar durante 20 minutos. La capa acuosa se separó (y se desechó). La capa orgánica se lavó una vez con ácido sulfúrico acuoso diluido (110 g) y a continuación con agua (50 g). De la capa orgánica, se eliminaron completamente por destilación el acetato de etilo, el THF, y el agua y se sustituyeron por isopropanol. La mezcla resultante (que contiene aproximadamente el 17 % (p/p) del compuesto del título) se calentó a 65-70 °C y se añadieron 130 g de n-heptano a esta temperatura en 30 minutos. Después de la siembra, la mezcla se enfrió a 55 °C en 3 a 5 horas y se añadieron 170 g de n-heptano a esta temperatura en una hora. La suspensión resultante se enfría a  $0$  °C en 3 a 5 horas. A esta temperatura se añadieron 600 g adicionales de n-heptano en una hora y la suspensión se agitó durante 2 horas. Los cristales se separaron por filtración, se lavó con 150 g de n-heptano y se secó a  $50 \pm 5$  °C/< 1 kPa para dar 55,2 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título con un ensayo (HPLC) del 99,4 % (p/p).

40

REIVINDICACIONES

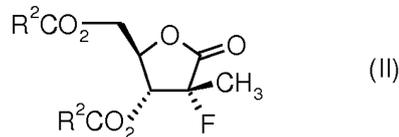
1. Un proceso para la preparación del derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I



5

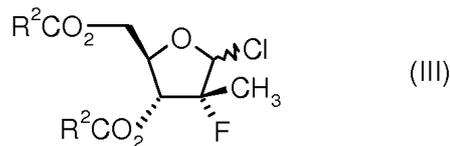
en la que R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>,  
que comprende las etapas

10 a) transformar el derivado de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribonolactona de fórmula II



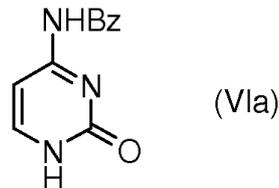
15

en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>  
en el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



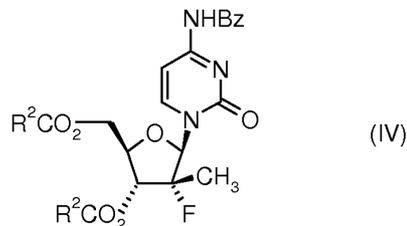
20

b) acoplar el cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III a N-benzoil citosina de fórmula VIa



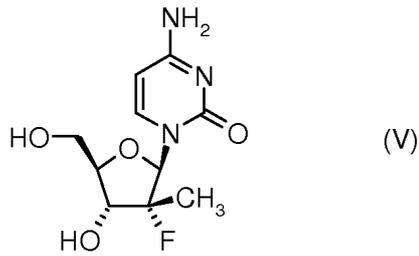
25

para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV



30

en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo  
c) alcoholisis del derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV para dar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula V

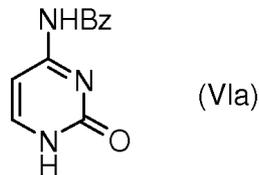


y

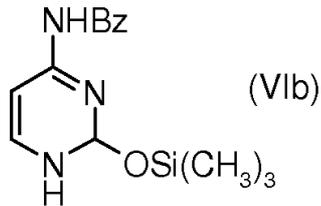
5 d) acilar la (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula V para formar el derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula I,

caracterizado por que la etapa de acoplamiento b) comprende

10 b1) la sililación de N-benzoil citosina de fórmula VIa

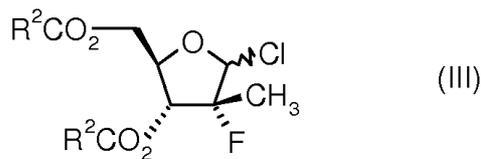


para formar la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb



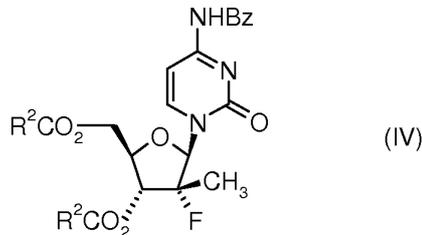
15 en presencia de un acetato de alquilo C<sub>3-4</sub> como disolvente y

20 b2) el acoplamiento de la N-benzoil citosina sililada de fórmula VIb al cloruro de (2R)-2-desoxi-2-fluoro-2-metil-D-ribofuranosilo de fórmula III



25 en la que R<sup>2</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-4</sub>,

para formar el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitidina de fórmula IV



30 en la que R<sup>2</sup> es como en el caso anterior y Bz es benzoilo, en presencia de diclorometano como disolvente y un ácido de Lewis.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R<sup>2</sup> es fenilo.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R<sup>1</sup> es i-propilo.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se usa acetato de i-propilo o de n-butilo como disolvente para la etapa b<sub>1</sub>).
- 5 5. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4, **caracterizado por que** la sililación en la etapa b<sub>1</sub>) se realiza con hexametildisilazano en presencia de sulfato de amonio.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el ácido de Lewis usado en la etapa b<sub>2</sub>) es tetracloruro de estaño.
- 10 7. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6, **caracterizado por que** el acoplamiento en la etapa b<sub>2</sub>) se realiza a una temperatura de reacción de 70 °C a 90 °C y una presión de 2 bar a 3 bar.
8. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 6 y 7, **caracterizado por que** la mezcla de reacción, después de la finalización de la reacción de acoplamiento en la etapa b<sub>2</sub>) se inactiva con una mezcla de ácido acético y agua de 97:3 (p/p) a 80:20 (p/p) a una temperatura de 10 °C a 30 °C.
- 15 9. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8, **caracterizado por que** el derivado de (2'R)-N-benzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula IV, obtenido en la etapa b<sub>2</sub>) se purifica adicionalmente por extracciones múltiples del estaño con una mezcla de agua y ácido acético y la posterior cristalización sustituyendo parte del diclorometano con metanol.
- 20 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** la relación de agua y ácido acético para la extracción es de 1 a 3:1 (v/v) y la relación de metanol y diclorometano para la cristalización es de 2 a 5:1 (p/p).
- 25 11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la transformación en la etapa a) comprende una reducción en presencia de un agente reductor y una cloración posterior en presencia de un agente de cloración.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** el agente reductor se preforma a partir de hidruro de bis-(2-metoxietoxi) de sodio y aluminio y trifluoroetanol.
- 30 13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** el agente de cloración se selecciona entre cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo u oxiclóruo de fósforo.
14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** el agente de cloración es cloruro de sulfurilo en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio.
- 35 15. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la alcoholólisis en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de una base y un alcohol como disolvente.
- 40 16. Proceso de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por que** la base es metóxido sódico y el disolvente orgánico es metanol.
17. Proceso de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado por que** se usan 0,03-0,10 equivalentes de metóxido sódico a una temperatura de reacción de 50 °C a 65 °C.
- 45 18. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la acilación en la etapa d) se realiza con un cloruro de alcanilo C<sub>1-4</sub> en presencia de una mezcla de disolvente orgánico/agua a temperaturas de -5 °C y 5 °C.
19. Proceso de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado por que** el cloruro de alcanilo C<sub>1-4</sub> es cloruro de isobutirilo y el disolvente orgánico es tetrahidrofurano.
- 50 20. Proceso de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado por que** el derivado de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metilcitosina de fórmula I obtenido de la etapa d) se cristaliza en una mezcla de un alcohol C<sub>1-4</sub> y n-heptano.