

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 069**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05729737 .6**  
96 Fecha de presentación: **29.03.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1751117**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE AMINOPIRIMIDINAS.**

30 Prioridad:  
**31.03.2004 SE 0401001**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.11.2011**

73 Titular/es:  
**AstraZeneca AB**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:  
**LARSSON, Ulf y**  
**RADEVIK, Kajsa**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 069 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

Procedimiento para la preparación de aminopirimidinas

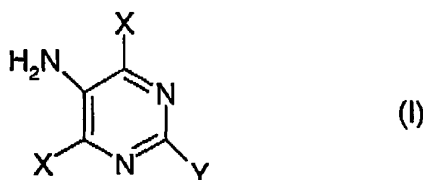
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-aminopirimidinas que son útiles como intermedios en la preparación de triazolo[4,5-d]pirimidina ciclopentanos farmacéuticamente activos.

10 El compuesto [1S-(1a, 2a, 3b (1S\*,2R\*), 5b)-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)-ciclopentano-1,2-diol (compuesto A) y compuestos similares se describen en los documentos WO 00/34283 y WO 99/05143 como antagonistas del receptor P<sub>2T</sub> (que en la actualidad se denomina generalmente P<sub>2Y12</sub>). Dichos antagonistas se pueden usar, entre otros, como inhibidores de la activación, agregación o desgranulación de las plaquetas.

Los compuestos de fórmula (I) (véase a continuación) son útiles en la preparación del Compuesto A y sus análogos (véase el ejemplo 3 del documento WO 01/92263).

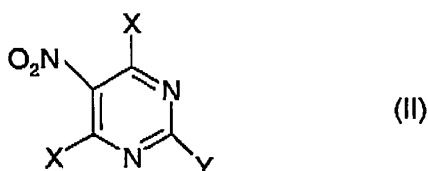
La hidrogenación catalítica de los nitrocompuestos aromáticos se describe en el documento US6096924.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



15 en el que X es un halógeno; Y es ZR<sup>1</sup>; Z es oxígeno o azufre; y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; comprendiendo el procedimiento

hidrogenar un compuesto de fórmula (II):



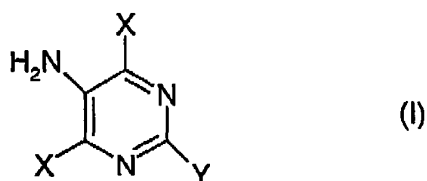
20 con un catalizador de un metal de transición elegido entre platino, paladio y una combinación de platino con otro metal de transición en un alcohol alifático C<sub>1-6</sub>, un éster o un hidrocarburo como disolvente.

Los grupos y restos alquilo son cadenas lineales o ramificadas y comprenden, por ejemplo, 1 a 6 (tal como 1 a 4) átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o terc-butilo.

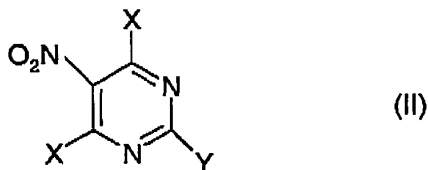
25 Los grupos y restos haloalquilo son cadenas lineales o ramificadas y comprenden, por ejemplo, 1 a 6 (tal como 1 a 4) átomos de carbono, y 1 a 6 átomos de halógeno (por ejemplo átomos de flúor o cloro). Ejemplos de haloalquilo son CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo.

El cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



30 en el que X es un halógeno; Y es ZR<sup>1</sup>; Z es oxígeno o azufre; y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; comprendiendo el procedimiento hidrogenar un compuesto de fórmula (II):



con un catalizador de un metal de transición elegido entre platino, paladio y una combinación de platino con otro metal de transición en un alcohol alifático C<sub>1-6</sub>, un éster o un hidrocarburo como disolvente.

5 Un catalizador de metal de transición adecuado para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) es, por ejemplo, el platino o paladio o una combinación de platino con otro metal de transición, tal como vanadio, hierro o manganeso. En un aspecto posterior de la invención, el catalizador de metal de transición está sobre un soporte adecuado, por ejemplo, carbono.

10 Un disolvente adecuado para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) es un alcohol alifático C<sub>1-6</sub> (tal como etanol y alcohol isopropílico) y éter (por ejemplo, un dialquil C<sub>1-6</sub> éter, tal como dietiléter o metil terc-butil éter; o un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano), un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un disolvente hidrocarbonado (tal como un compuesto hidrocarbonado aromático, por ejemplo benceno, tolueno o un xileno).

En otro aspecto, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una temperatura en el intervalo de 10 a 90°C, por ejemplo 20 a 40°C.

15 En todavía otro aspecto, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una presión de 1 a 10 bares, por ejemplo, 2 a 4 bares.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento como se ha descrito anteriormente en la presente memoria en el que X es cloro.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento como se ha descrito anteriormente en la presente memoria en el que Z es azufre.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento como se ha descrito anteriormente en la presente memoria en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como n-propilo) o haloalquilo C<sub>1-4</sub> (tal como 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo).

25 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento como se ha descrito en la presente memoria en el que se usa 5-15% peso/peso de catalizador con respecto al compuesto de fórmula (II).

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

### Ejemplo 1

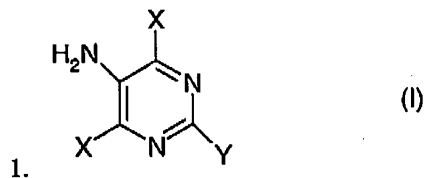
Este ejemplo ilustra un procedimiento para la preparación de 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina.

30 Se cargó un catalizador de Pt/V/C (disponible en Degussa; aproximadamente 3% de Pt y 0,6% de V adsorbido sobre carbono, 30 g) en una vasija y la vasija se purgó con nitrógeno. Se cargó en la vasija 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (302 g) disuelto en terc-butil metil éter (3 L) y se inició la agitación. La mezcla resultante se calentó hasta una temperatura inicial de 30°C y a continuación la vasija se presurizó con hidrógeno a 3 bares durante 3 horas. Cuando la hidrogenación fue completa, se filtró el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (245 g).

35

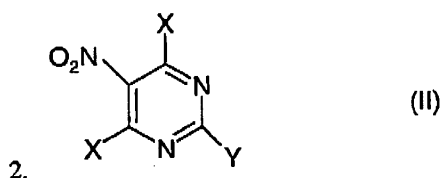
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



5 en la que X es un halógeno; Y es ZR<sup>1</sup>; Z es oxígeno o azufre; y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; comprendiendo el procedimiento:

- hidrogenar un compuesto de fórmula (II):



10 con un catalizador de un metal de transición elegido entre platino, paladio y una combinación de platino con otro metal de transición en un alcohol alifático C<sub>1-6</sub>, un éter, un éster o un hidrocarburo como disolvente.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es cloro.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z es azufre.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

15 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en el que Y es ZR<sup>1</sup>; Z es azufre; y R<sup>1</sup> es n-propilo.

6.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de metal de transición para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) es una combinación de platino con un metal de transición elegido entre vanadio, hierro y manganeso.

20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el catalizador de metal de transición está sobre un soporte de carbono.

8.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) es un alcohol alifático C<sub>1-6</sub>, un éter, un éster o un disolvente hidrocarbonado.

25 9.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una temperatura en el intervalo de 10 a 90°C.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una temperatura en el intervalo de 20 a 40°C.

11.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una presión de 1 a 10 bares.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se realiza a una presión de 2 a 4 bares.

35 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el que X es cloro, Y es ZR<sup>1</sup>; Z es azufre; y R<sup>1</sup> es n-propilo; comprendiendo el procedimiento hidrogenar un compuesto de fórmula (II) en un disolvente que comprende un éter a una presión de 2 a 4 bares, a una temperatura en el intervalo de 20 a 40°C y un catalizador de Pt/V/C.