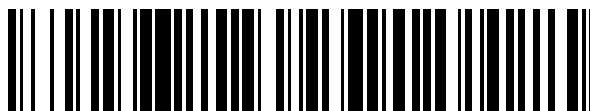


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 451**

51 Int. Cl.:
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05851364 .9**
96 Fecha de presentación: **03.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1809379**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ÁCIDO (3-(2(R)-((1R)-1-(3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ETOXI)-3(S)-(4-FLUOROFENIL)MORFOLIN-4-IL)METIL)-5-OXO-4,5-DIHIDRO-(1,2,4)-TRIAZOL-1-IL)FOSFÓNICO.**

30 Prioridad:
05.11.2004 US 625209 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73 Titular/es:
**MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:
**MCNAMARA, James, Michael;
MATTY, Louis y
ROSEN, Jonathan, D.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 451 T3

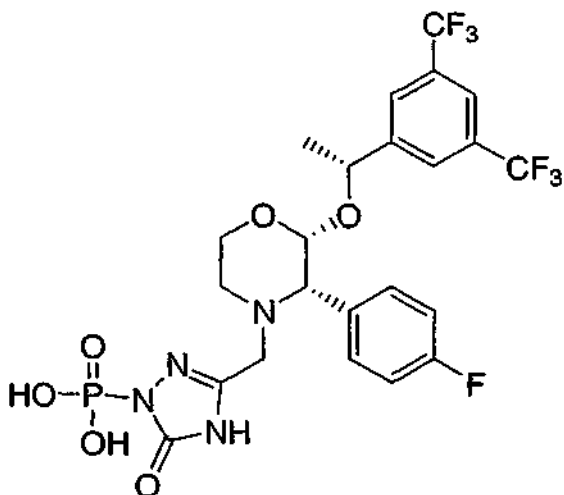
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 del ácido (3-(2(R)-((1R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-(1,2,4)-triazol-1-il)fosfónico.

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil}-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il)fosfónico, un fosforamidato derivado del aprepitant,

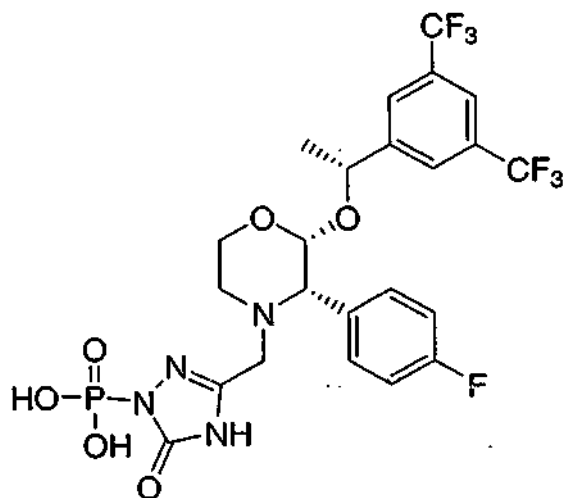


- 10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es un agente terapéutico útil, específicamente como antagonista del receptor de la sustancia P (neurocinina-1).

- Se desvela que este compuesto tiene utilidad terapéutica en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.691.336 y 5.780.467, que también desvelan procedimientos de fabricación de este compuesto. A diferencia de los procedimientos anteriormente conocidos, la presente invención proporciona un procedimiento más económico y práctico para preparar el compuesto con una pureza y un rendimiento relativamente altos. Como tal, existe la necesidad de un procedimiento para la preparación del compuesto que sea rentable, susceptible de producción a gran escala y que utilice reactivos que se puedan conseguir fácilmente.
- 15

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:

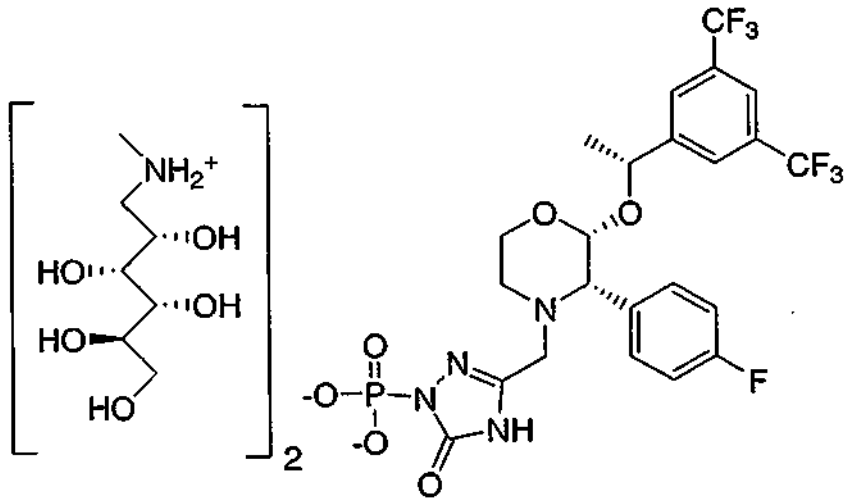


I

- 20 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

por reducción catalítica del correspondiente compuesto fosfato de mono-O-bencilo.

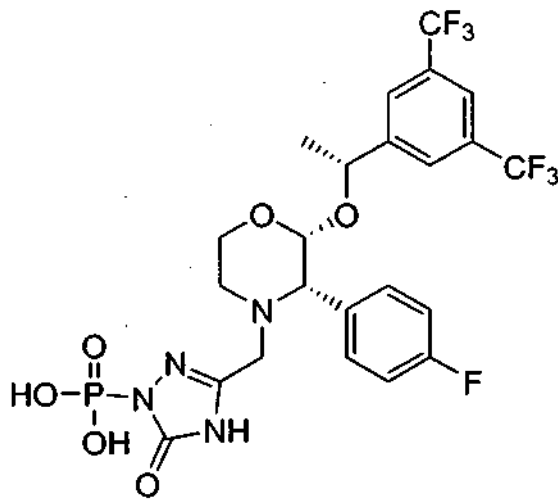
La presente invención también se refiere a un procedimiento de precipitación para aumentar la pureza de un compuesto de fórmula Ia:



Ia.

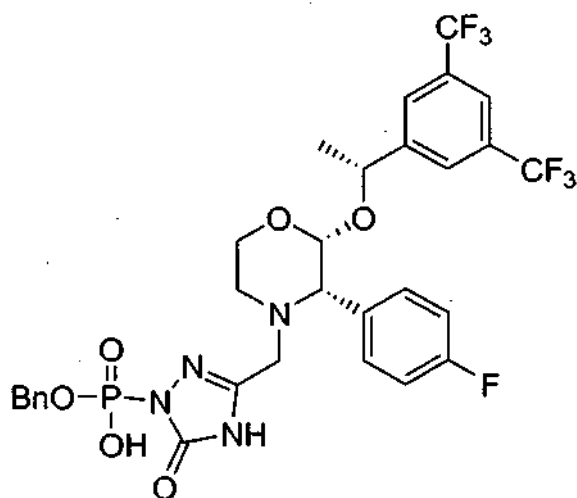
5 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



I

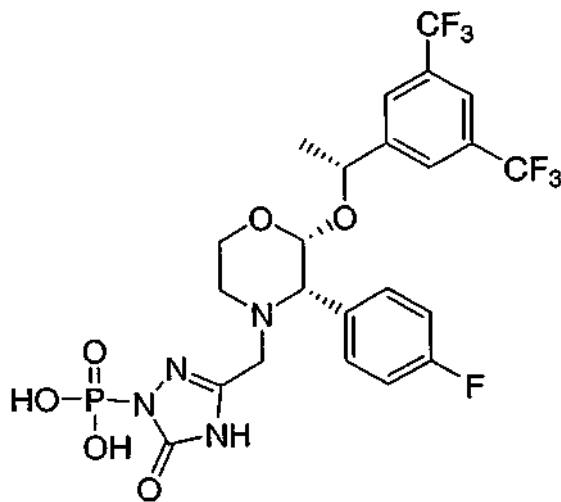
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:
preparación, aislamiento y posterior reducción catalítica de un compuesto de fórmula II:



II

en la que Bn es bencilo,
 opcionalmente en presencia del contraión de una sal farmacéuticamente aceptable, para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

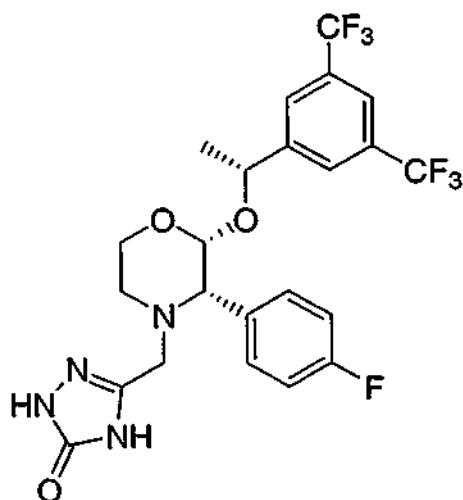
- 5 La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



I

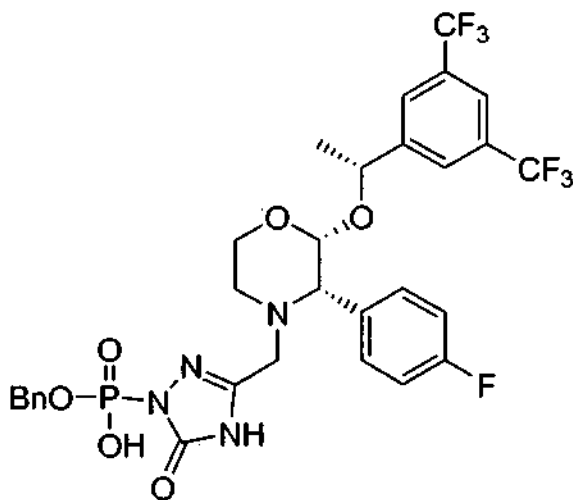
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- (1) poner en contacto el compuesto de fórmula III:



III

con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida, y poner en contacto el producto resultante con metanol para dar un compuesto de fórmula II:

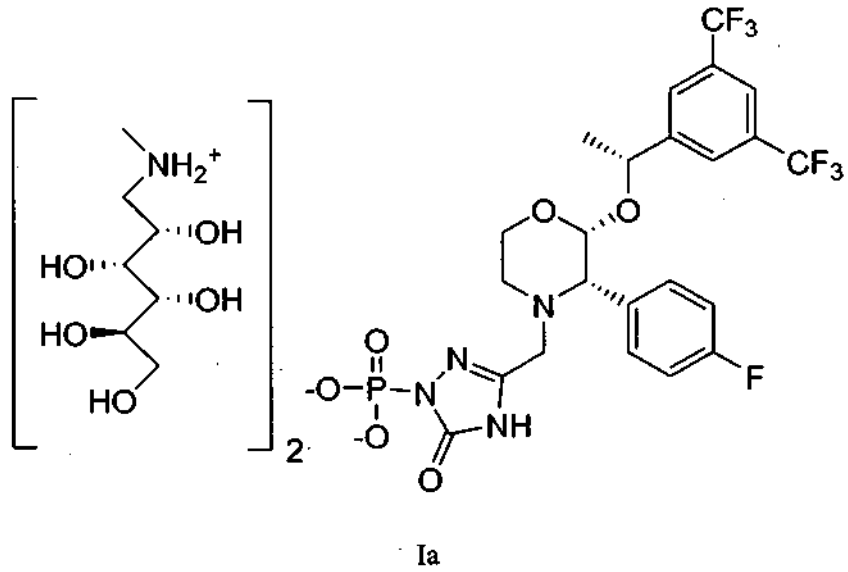


II

- 5 en la que Bn es bencilo; y
 (2) someter a reducción catalítica el compuesto de fórmula II, opcionalmente en presencia del contraión de una sal farmacéuticamente aceptable, para dar el compuesto de fórmula I.

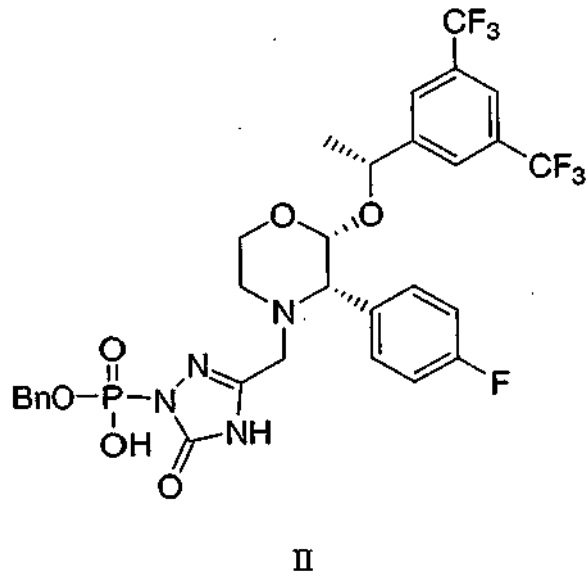
En una realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico de fórmula Ia:

10



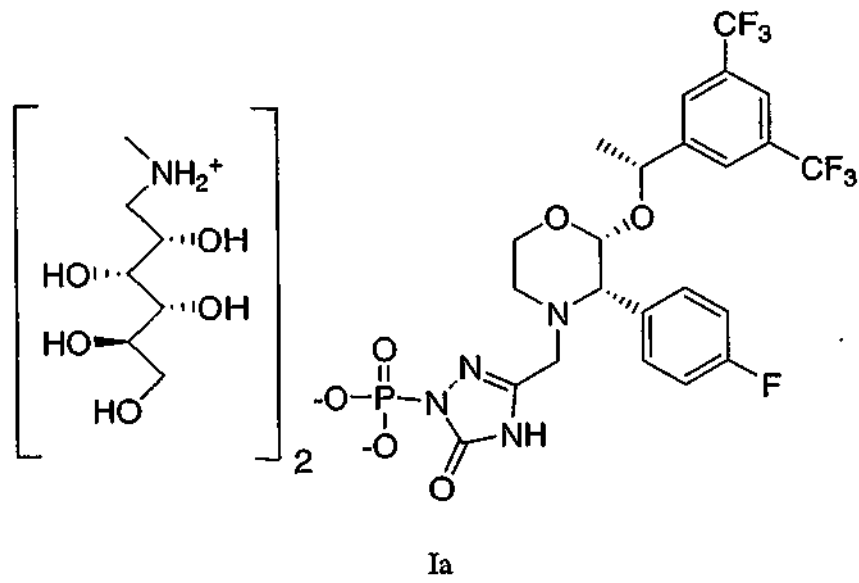
que comprende:

reducción catalítica de un compuesto de fórmula II:



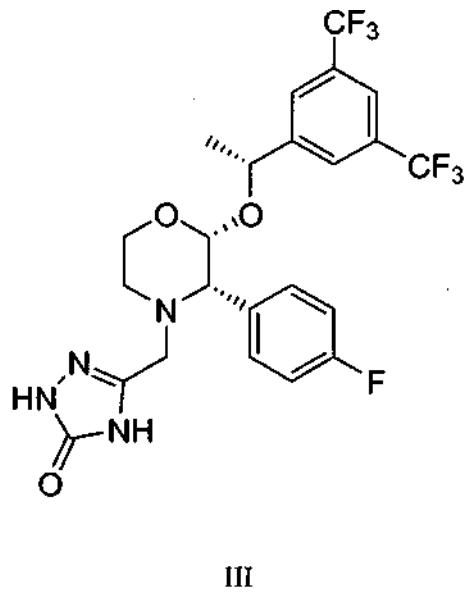
5 en la que Bn es bencilo,
 en presencia de N-metil-D-glucamina,
 para dar el compuesto de fórmula Ia.

10 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico de fórmula Ia:

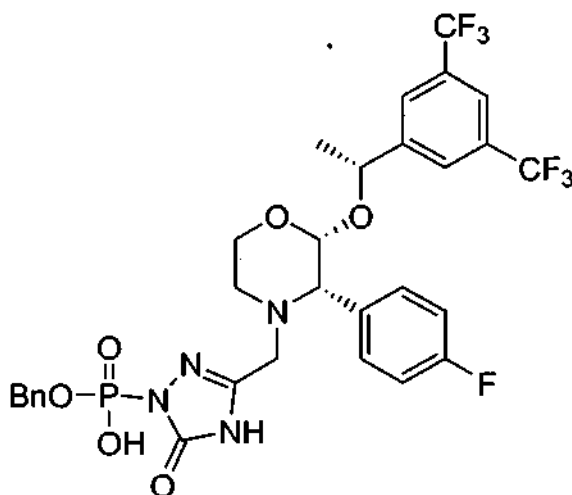


que comprende:

(1) Poner en contacto el compuesto de fórmula III:



5 con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida, y poner en contacto el producto resultante con metanol para dar un compuesto de fórmula II:



II

en la que Bn es bencilo; y

(2) someter a reducción catalítica el compuesto de fórmula II en presencia de N-metil-D-glucamina, para dar el compuesto de fórmula Ia.

- 5 En una realización de la presente invención, en la etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula III con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida, la base impedida es hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, amilato de potasio, diisopropilamida de litio (LDA), tetrametilpiperidina de litio (LiTMP), sec-butillitio, o terc-butillitio. Dentro de esta realización, la base impedida se selecciona entre hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS) y hexametildisilazida de litio (LiHMDS). Adicionalmente dentro de esta realización, la base impedida es hexametildisilazida de sodio (NaHMDS).

15 Los disolventes para realizar la etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula III con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida comprenden un disolvente orgánico. Dentro de esta realización, el disolvente orgánico se selecciona entre tolueno, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, diglima, dimetoxietano (DME) y metil terc-butil éter. Adicionalmente dentro de esta realización, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano.

20 La etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula III con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida se realiza por regla general en un intervalo de temperatura comprendido entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 25 °C. Dentro de esta realización, el intervalo de temperatura es inferior a aproximadamente 5 °C. Adicionalmente dentro de esta realización, el intervalo de temperatura está comprendido entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 5 °C.

25 En una realización de la presente invención, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica. Dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, un catalizador de platino o un catalizador de rutenio. Dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio. Dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, tal como uno seleccionado entre: paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre sílice e hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman). Dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio sobre carbono. Adicionalmente dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono o un catalizador de paladio al 5 % sobre carbono. Adicionalmente, dentro de esta realización, la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio al 5 % sobre carbono.

40 Los disolventes para realizar la etapa de reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprenden un disolvente seleccionado del grupo de alcoholes C₁-C₄ primarios, secundarios y terciarios, y agua. Dentro de esta realización, el disolvente puede comprender metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, agua, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, dentro de esta realización, el disolvente comprende metanol, incluyendo mezclas de metanol y agua.

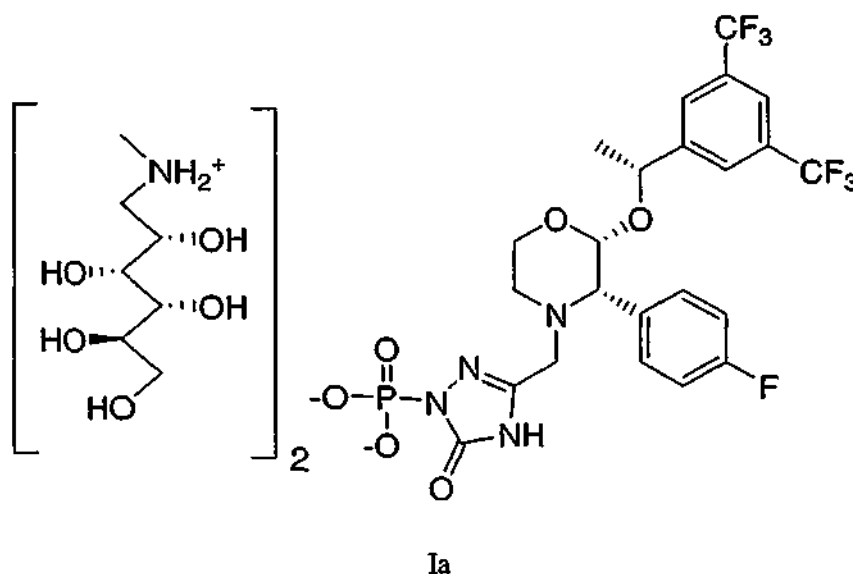
En la presente invención, se prefiere que, para la reducción catalítica del compuesto de fórmula II, la temperatura de la mezcla de reacción sea de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, en la que la temperatura más preferida es de aproximadamente 20-25 °C.

5 En la presente invención, se prefiere que la presión de hidrógeno durante la reducción catalítica del compuesto de fórmula II sea de aproximadamente 6,89 a aproximadamente 1034,21 kPa, en la que la presión más preferida es de aproximadamente 34,47 a aproximadamente 344,73 kPa.

Opcionalmente, con posterioridad a la reducción catalítica del compuesto de fórmula II para dar el compuesto de fórmula I (o el compuesto de fórmula Ia), la solución del compuesto de fórmula I (o el compuesto de fórmula Ia) se pone en contacto con una trialquil fosfina para eliminar el catalizador. Dentro de esta realización, la fosfina puede ser tri-n-butil fosfina.

10

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la pureza de un compuesto de fórmula Ia:



que comprende:

15 poner en contacto una solución del compuesto de fórmula Ia en metanol con un antisolvente que comprende acetonitrilo para dar el compuesto de fórmula Ia en forma sólida.

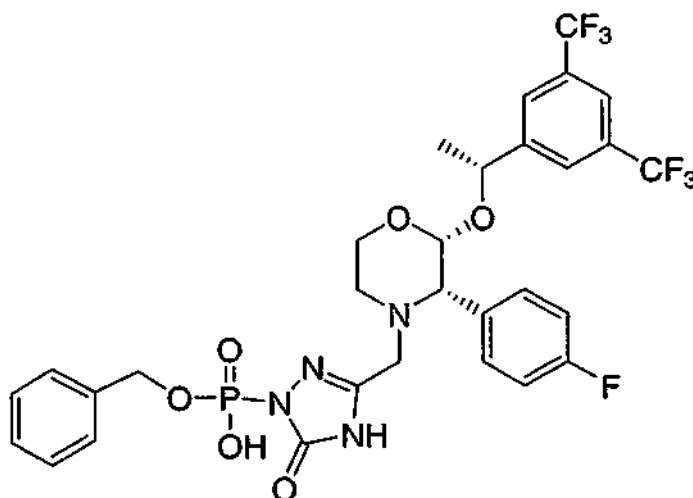
En un aspecto adicional de esta realización, el antisolvente que comprende acetonitrilo además comprende un alcohol que no sea metanol. En un aspecto adicional de esta realización, el antisolvente que comprende acetonitrilo además comprende un alcohol que se selecciona entre etanol, isopropanol, isobutanol y n-butanol. En un aspecto adicional de esta realización, el antisolvente que comprende acetonitrilo además comprende un alcohol que es etanol. En un aspecto adicional de esta realización, se añade una solución del compuesto de fórmula Ia en metanol a una solución de acetonitrilo:etanol de aproximadamente 50:50 (v/v), seguido de la adición de acetonitrilo para incrementar la relación acetonitrilo:etanol hasta aproximadamente 75:25 (v/v).

20

El presente procedimiento para aumentar la pureza de un compuesto de fórmula Ia por precipitación elimina la necesidad de liofilización y/o secado por pulverización, que requeriría el uso de un equipo especial para aplicaciones a gran escala.

25

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula:



o a una sal del mismo.

Mientras el correspondiente compuesto fosforamidata de dibencilo es muy inestable y se presenta como un material amorfo, este compuesto de monobencilo es un sólido estable y cristalino. Este penúltimo intermedio cristalino se
 5 aísla fácilmente por filtración, de modo que se elimina la necesidad de purificación por cromatografía, adsorción, nanofiltración, liofilización, secado por pulverización o precipitación SCF del producto final. Además, este penúltimo intermedio cristalino permite una reducción de la carga de catalizador en la etapa de hidrogenación catalítica. Este penúltimo intermedio cristalino permite también un incremento de la cantidad del contraion, tal como N-metil-D-glucamina, de modo que se aumenta la pureza del compuesto de fórmula I antes del aislamiento final.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas. Las sales que derivan de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Se prefieren especialmente las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Las sales que derivan de bases orgánicas no tóxicas
 15 farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas presentes en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como la arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, N-metil-D-glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Se
 20 prefiere especialmente la sal de la N-metil-D-glucamina. Las sales en forma sólida pueden presentarse en más de una estructura cristalina, y también pueden presentarse en forma de hidratos.

El presente procedimiento es sorprendentemente eficaz, minimizando la formación de productos secundarios, e incrementando la productividad y la pureza.

25 El aprepitant, 5-[[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (es decir [2R-[2α(R*),3α]]-5-[[2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona), se puede obtener de acuerdo con las Patentes de Estados Unidos N° 5.637.699, 5.719.147, 6.096.742, 6.229.010, 6.255.545, 6.297.376, 6.350.915, 6.407.255, 6.469.164, 6.504.066, 6.538.134, 6.600.040, Hale, J. J.; y col. J. Med. Chem. 2000,43, 1234-1241, o usando modificaciones de
 30 las mismas. El pirofosfato de tetrabencilo se puede obtener de acuerdo con Nelson, T. D.; Rosen, J. D.; Bhupathy, M.; McNamara, J.; Sowa, M. J.; Rush, C.; Crocker, L. S. Org Synth. 2003, 80, 219-226, o usando modificaciones del mismo. El material de partida se puede usar directamente o después de la purificación. Los siguientes ejemplos se mencionan con propósito ilustrativo y no pretenden poner límite a la presente invención.

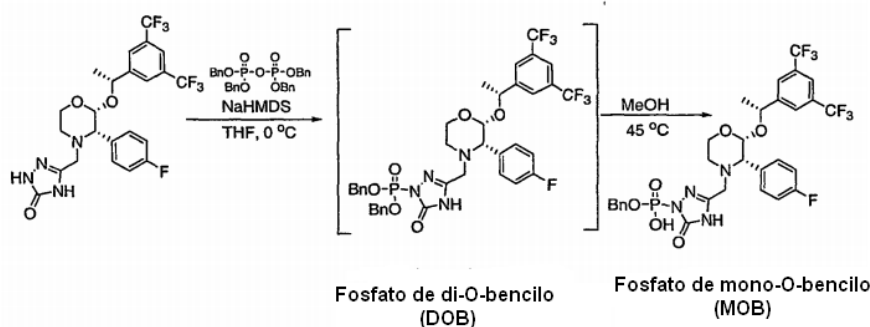
Ejemplo 1

35 Pirofosfato de tetrabencilo (TBPP)

Se equipó un matraz de fondo redondo de 12 l con un agitador de hélice, un termopar, una entrada de N₂, y un embudo de adición. Se introdujo en el recipiente fosfato de dibencilo (762 g) y acetato de isopropilo (3 l). La suspensión se enfrió a 3 ± 3 °C y después se añadió una solución 1,08 M (1,30 l) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) a través del embudo de adición manteniendo la temperatura a 3 ± 3 °C durante el procedimiento. Los tiempos de
 40 adición característicos estuvieron comprendidos entre 25 y 35 minutos y la reacción se completó típicamente en 30 minutos. Se filtró la suspensión fría y la torta sobrante de dicitclohexilurea se aclaró (con agitación) con acetato de

isopropilo (3 x 600 ml). El filtrado y los aclarados se combinaron y se concentraron al vacío hasta un volumen final de 1,5 l. Se transfirió el material procesado a un matraz de fondo redondo de 12 l que se equipó con un agitador de hélice, un termopar, una entrada de N₂, y un embudo de adición. El material resultante se diluyó con heptano (500 ml) y se sembró con un 1 % en moles de pirofosfato de tetrabencilo (8 g) para formar un lecho de siembra. Después se añadió heptano (4,0 l) a la suspensión con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió el material resultante a 3 ± 3 °C y se envejeció durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de isopropilo al 20 % en heptano (3 x 500 ml). La torta de producto se secó al vacío y bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche a temperatura ambiente. El pirofosfato de tetrabencilo se aisló (671 g, 1,25 mol, después de rectificar el cristal seminal) en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento ajustado del 91 %) que se conservó en un congelador.

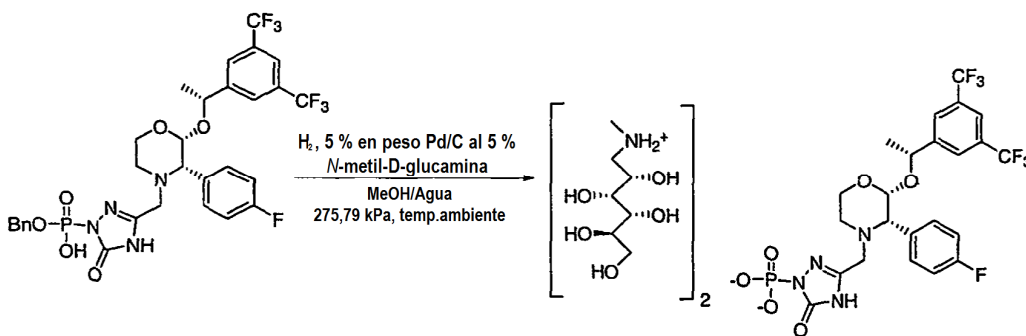
Ejemplo 2



Intermedio de fosfato de mono-O-bencilo (MOB)

Se equipó un matraz de fondo redondo de 12 l con un agitador de hélice, un termopar y una entrada de N₂. El recipiente se cargó con aprepitant, 5-[[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (300 g), pirofosfato de tetrabencilo (393 g), y 3,85 l de THF seco. Se enfrió la mezcla en una atmósfera de N₂ hasta una temperatura interna entre -5 °C y 5 °C. Se añadió NaHMDS (1,37 l de una solución 1,0 M en THF) a través de un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura interna permaneció por debajo de 5 °C. Los tiempos de adición característicos fueron de 25-35 minutos y la reacción se completó típicamente en 60 minutos. Tras finalizar, la reacción se vertió en una mezcla de t-butil metil éter (10,4 l) y bicarbonato sódico saturado (10,4 l) con agitación rápida. Se separó el sistema de dos fases y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (1 x 10,4 l), bisulfito de sodio al 10 % (1 x 5,2 l) y agua (2 x 5,2 l). La mezcla resultante se concentró al vacío (100 torr) hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial y después se cambió el disolvente a metanol (el volumen final de la mezcla fue 3,0 l). La temperatura interna de la mezcla durante el cambio de disolvente se mantuvo por debajo de los 25 °C. Esta solución se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5 l y se calentó a 45 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió fosfato de mono-O-bencilo (3,0 g) y persistiría un lecho de siembra. La suspensión se envejeció durante 18 horas a 45 °C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y después envejeció durante una hora. La suspensión se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con metanol (2 x 1,2 l). La torta húmeda se secó al vacío a temperatura ambiente, produciendo 307 g (78 %, ajustado por cristal seminal) de intermedio de fosfato de mono-O-bencilo en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo 3



Sal de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico

5 Se combinaron el fosfato de mono-O-bencilo intermedio (300 g) y N-metil-D-glucamina (166 g) y se disolvieron en metanol (1,90 l) y agua (110 ml). En un contenedor separado, se suspendió Pd al 5 % sobre C (15,0 g) en 350 ml de metanol. Se prerredujo la suspensión de este catalizador a temperatura ambiente y 275,79 kPa y posteriormente se añadió la suspensión del fosfato de mono-O-bencilo intermedio y la glucamina. Se hidrogenó el sistema durante toda la noche. La suspensión bruta de la hidrogenación se filtró a través de una capa de solka flocc y se lavó con MeOH (2 x 2 l). Después, el filtrado se concentró al vacío, manteniendo la temperatura interna a 18 °C o por debajo de esta temperatura, hasta una concentración final de 200 g/l. A continuación se hizo precipitar esta solución.

10 **Ejemplo 4**

Precipitación de la sal de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico

15 Se equipó un frasco Pyrex tapado de 2000 ml con un agitador magnético y una atmósfera de N₂. Se añadió al frasco la mezcla posterior a la concentración y a continuación tri-n-butilfosfina (300 µl). La mezcla se mantuvo en agitación durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. Se equipó un frasco RB de 72 l con un agitador de hélice, entrada de N₂, y un lector de temperatura. Se añadieron al frasco etanol (21 l) y acetonitrilo (21 l) y se dejó atemperar a temperatura ambiente. Se añadió la solución de la sal de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico en metanol a un embudo de adición de 5000 ml mediante vacío y un filtro en línea de 1 micrómetro. Después, la 20 mezcla se añadió al antidisolvente durante 1 hora a través del embudo de adición. Después de completar la adición de la mezcla, la suspensión se envejeció durante 15-30 minutos. Se dejó asentar la suspensión y se decantó tanto sobrenadante como fue posible sin la eliminación de sólidos. Posteriormente, se reemplazó este volumen (~ 30 l) con un volumen igual de etanol/acetonitrilo 1:1 y la suspensión se agitó de nuevo durante 30 minutos. Se equipó un filtro de 3 l (vidrio poroso medio, revestido) en un frasco RB de 50 l para recoger el filtrado/lavado. Los sólidos se 25 aislaron en el filtro y se lavaron con etanol/acetonitrilo (1:1). Los sólidos se secaron sobre el filtro mediante una corriente de nitrógeno y se transfirieron a un horno de vacío si era necesario. El rendimiento fue típicamente 340 g (79 %).

Ejemplo 5

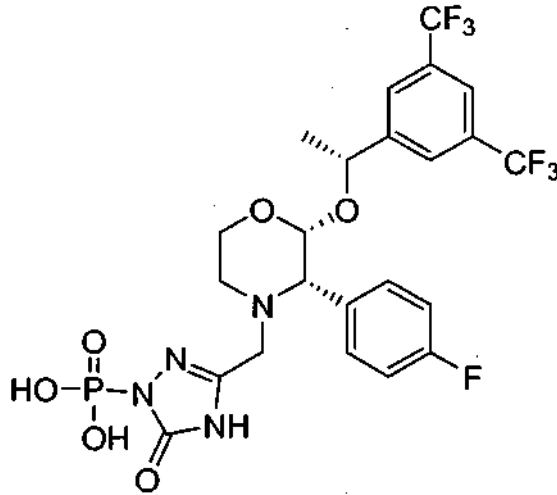
30 Precipitación de la sal de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico

A una solución de la sal de N-metil-D-glucamina del ácido {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-morfolin-4-il]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il}fosfónico (356,4 g) en metanol, se le añadió tri-n-butil fosfina (TBP) (1,7 ml) y se dejó envejecer durante toda la noche con agitación a 20°C (se añadió TBP para 35 eliminar el exceso de Pd disuelto). Después se añadió la solución a una mezcla de 8,9 l de acetonitrilo y 8,9 l de etanol (KF < 1000 µg/ml) a 20 °C durante 1 hora. Después se añadió acetonitrilo (17,8 l) a la mezcla resultante durante 120 minutos. Se dejó asentar la suspensión durante 30 minutos antes de decantar y transferir a un filtro el 70 % del sobrenadante. Después se resuspendió la suspensión resultante y se filtró a presión. La torta resultante se lavó con acetonitrilo puro (3,6 l) y el producto recogido se secó al vacío a 20 °C. El rendimiento fue típicamente del 93 %.

40 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a determinadas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse varias adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del ámbito de la invención.

REIVINDICACIONES

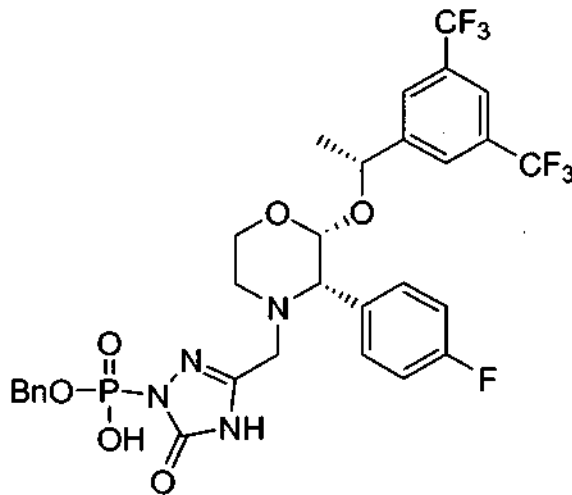
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

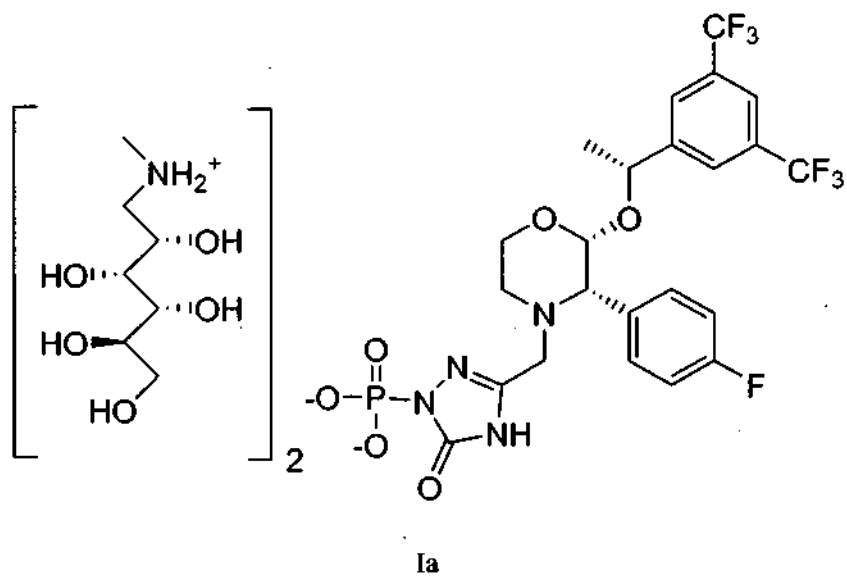
preparación, aislamiento y posterior reducción catalítica de un compuesto de fórmula II:



II

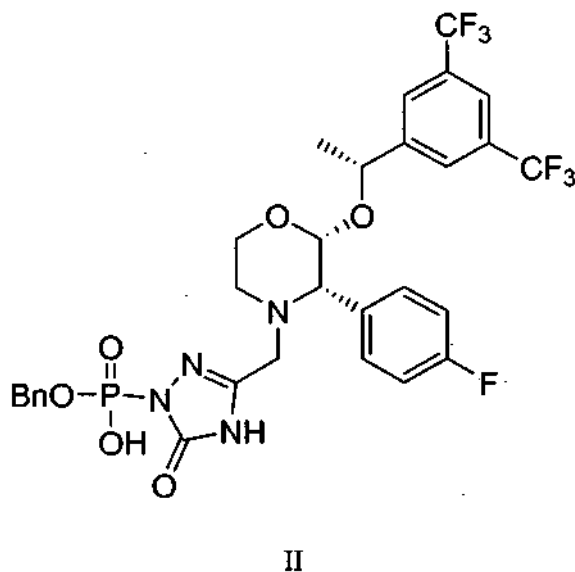
10 en la que Bn es bencilo, opcionalmente en presencia del contraión de una sal farmacéuticamente aceptable, para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula la:



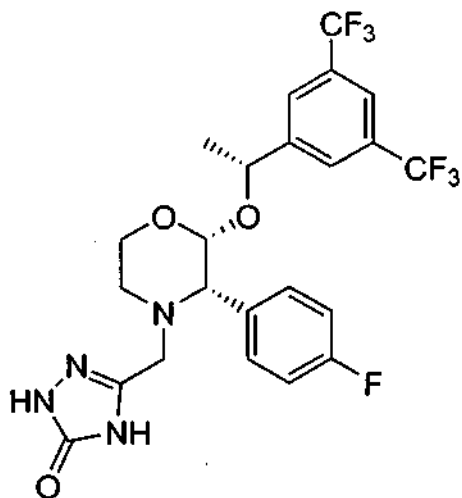
que comprende:

reducción catalítica de un compuesto de fórmula II:



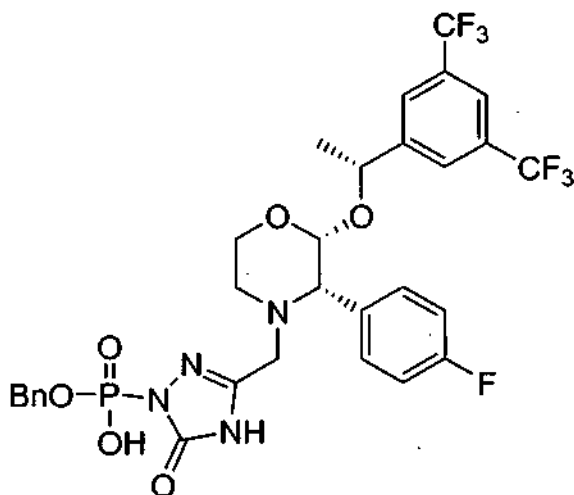
5 en la que Bn es bencilo,
en presencia de N-metil-D-glucamina, para dar el compuesto de fórmula Ia.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que adicionalmente comprende poner en contacto el compuesto de fórmula III:



III

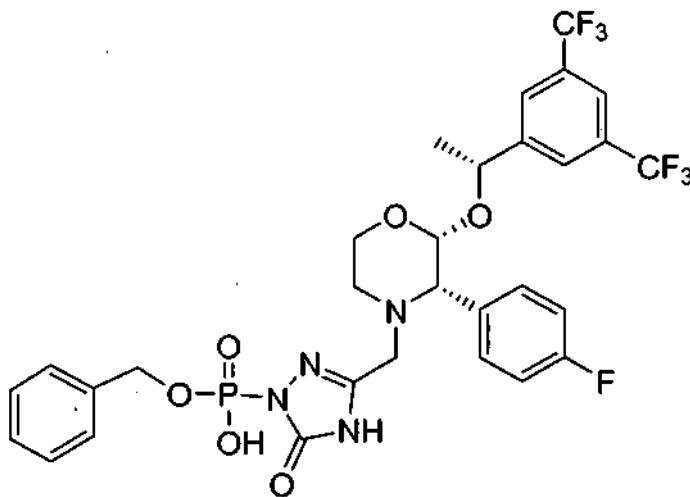
con pirofosfato de tetrabencilo en presencia de una base impedida, y poner en contacto el producto resultante con metanol para dar el compuesto de fórmula II:



II

- 5 en la que Bn es bencilo.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula II se aísla en forma de un sólido cristalino por filtración.
5. El procedimiento de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que la base impedida se selecciona entre: hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de litio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, amilato de potasio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidida de litio, sec-butillitio y terc-butillitio.
- 10 6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la base impedida se selecciona entre: hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio y tetrametilpiperidida de litio.
- 15 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base impedida es hexametildisilazida de sodio.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende la hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, un catalizador de platino o un catalizador de rutenio.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio que se selecciona entre: paladio sobre carbono, paladio sobre alúmina, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre carbonato de estroncio, paladio sobre sílice e hidróxido de paladio sobre carbono.
- 5 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la reducción catalítica del compuesto de fórmula II comprende hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio que es un catalizador de paladio sobre carbono.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que adicionalmente comprende poner en contacto el compuesto de fórmula I o de fórmula la con una trialquil fosfina.
- 10 12. El procedimiento de la reivindicación 2 que adicionalmente comprende poner en contacto una solución del compuesto de fórmula la en metanol con un antidisolvente que comprende acetonitrilo para dar el compuesto de fórmula la en forma de un sólido.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el antidisolvente comprende acetonitrilo y un alcohol seleccionado entre etanol, isopropanol, isobutanol y n-butanol.
14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que el antidisolvente comprende acetonitrilo y etanol.
- 15 15. Un compuesto cristalino de fórmula:



o una sal del mismo.