

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 721**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07820640 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2079741**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de abacavir**

30 Prioridad:

28.09.2006 EP 06121459
28.09.2006 US 847979 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2015

73 Titular/es:

ESTEVE QUÍMICA, S.A. (100.0%)
AVENIDA MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 12
08024 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:

MEDRANO RUPÉREZ, JORGE;
CAMPÓN PARDO, JULIO;
ELIAS RIUS, LAIA y
BERENGUER MAIMÓ, RAMON

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 527 721 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

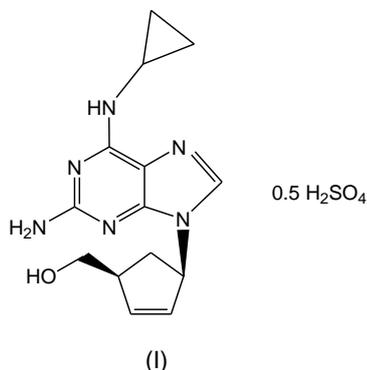
Procedimiento para la preparación de abacavir

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un principio activo farmacéutico conocido como abacavir. El procedimiento se basa en la eliminación del grupo protector de N-2-acil abacavir usando condiciones básicas específicas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Abacavir es la Denominación Común Internacional (DCI) de {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}metanol, y N° CAS 136470-78-5. El sulfato de abacavir es un inhibidor selectivo potente de VIH-1 y VIH-2 y puede usarse en el tratamiento de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- 15 La estructura de la sal hemisulfato de abacavir corresponde a la fórmula (I):



El documento EP 434450-A describe ciertas 2-aminopurinas 9-sustituidas que incluyen abacavir y sus sales, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que usan estos compuestos.

- 20 En la técnica se conocen diferentes procedimientos de preparación de abacavir. En algunos de ellos, el abacavir se obtiene partiendo de un compuesto de pirimidina apropiado, acoplándolo con un resto análogo de azúcar, seguido de una ciclación para formar el anillo de imidazol y una introducción final del grupo ciclopropilamino en la posición 6 del anillo de purina. Los compuestos de pirimidina que se han identificado como intermedios útiles de dichos procedimientos de preparación incluyen intermedios de abacavir N-2-acilados tales como N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}acetamida o N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida. La eliminación del grupo protector de amino de estos compuestos usando condiciones ácidas se conoce en la técnica. Según el Ejemplo 28 del documento EP 434450-A, el grupo protector de amino de la N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida se elimina por agitación con ácido clorhídrico 1 N durante 2 días a temperatura ambiente. Finalmente, el abacavir base, después de ajustar el pH a 7,0 y de la evaporación del disolvente, se aísla por trituración y cromatografía. Después, se transforma por reacción con un ácido en la sal correspondiente de abacavir. Las principales desventajas de este método son: (i) el uso de un ácido mineral fuertemente corrosivo para eliminar el grupo protector de amino; (ii) la necesidad de una relación de dilución elevada; (iii) un tiempo de reacción prolongado para completar la reacción; (iv) la necesidad de aislar el abacavir libre; y (v) un procedimiento de purificación cromatográfico complicado.

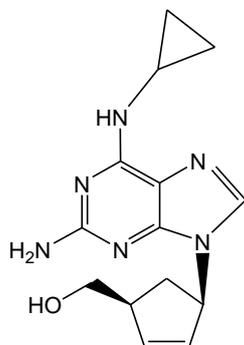
- 35 Así, a pesar de las enseñanzas de este documento de la técnica anterior, la investigación de nuevos procedimientos de desprotección de un {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}metanol N-acilado sigue siendo un campo activo, ya que la explotación industrial del procedimiento conocido es complicada, tal como se ha señalado anteriormente. Por lo tanto, es deseable proporcionar un nuevo procedimiento para la eliminación del grupo protector de amino de un {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}metanol N-acilado.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

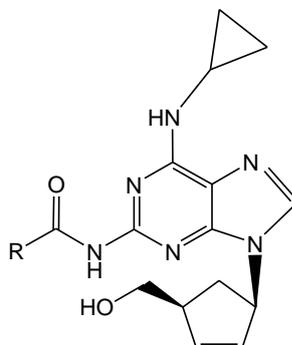
- 45 Los inventores han encontrado que la eliminación del grupo protector de amino de un {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}metanol N-2-acilado usando una base en una mezcla de agua y alcohol procede muy rápido y el producto puede obtenerse con un alto rendimiento y con una alta pureza ya que no se produce una formación significativa de subproductos en comparación con el método conocido en la técnica.

Así, la presente invención se refiere a proporcionar un procedimiento para la preparación de abacavir de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o solvatos del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una base inorgánica en una mezcla de alcohol (C₁-C₆) y agua, donde R es H o un radical alquilo (C₁-C₄).

5



(I)



(II)

10

Entre las características ventajosas más importantes del procedimiento de la presente invención pueden mencionarse las siguientes: (i) la hidrólisis realizada en dichas condiciones básicas es más eficaz; (ii) se requieren tiempos de reacción más reducidos, ya que las condiciones de reacción del procedimiento de la invención permiten realizar la hidrólisis a temperaturas superiores; (iii) menor formación de impurezas; en las condiciones de reacción de la presente invención, la hidrólisis se realiza con una baja formación de subproductos incluso a temperaturas elevadas, por el contrario, cuando se usan condiciones ácidas, se observa una rápida degradación del producto después del calentamiento; (iv) los volúmenes de reacción se optimizan dado que la hidrólisis puede realizarse a concentraciones elevadas; (v) tiene lugar sin racemización; (vi) el abacavir o sus sales se aíslan y se purifican fácilmente; y (vii) se obtienen altos rendimientos.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

20

Como se ha descrito anteriormente, el abacavir puede obtenerse por hidrólisis en condiciones básicas a partir del compuesto de fórmula (II) usando una base inorgánica. En realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula (II) son aquellos en los que R es H, metilo o isopropilo. En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (II) es N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (compuesto de fórmula (II) en la que R = isopropilo).

25

Preferiblemente, la base es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, de sodio o de potasio. El hidróxido de metal alcalino más preferido es hidróxido sódico. Preferiblemente, la cantidad de base inorgánica está comprendida entre 0,1 y 10 mol de base por mol de material de partida de fórmula (II). Más preferiblemente, la cantidad de base está comprendida entre 1 y 5 mol de base por mol de material de partida.

30

La hidrólisis se realiza en una mezcla de agua y un alcohol tal como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o t-butanol. Preferiblemente, el sistema de disolventes es una mezcla de isopropanol y agua. Normalmente, la cantidad de disolvente está comprendida entre 1 y 15 ml/g de material de partida. Preferiblemente, entre 2 y 10 ml/g. Asimismo, la cantidad de agua está comprendida normalmente entre 1-15 ml/g de material de partida. Preferiblemente entre 1 y 10 ml/g.

35

La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado. En una realización preferida, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 50 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla. Por lo tanto, es ventajoso ya que, sorprendentemente, el tiempo de reacción se reduce enormemente a estas temperaturas mientras que no se observa una formación significativa de subproductos. En una realización más preferida, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla.

40

45

El abacavir puede aislarse del medio de reacción en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal hemisulfato, separando la fase acuosa y precipitando la sal de abacavir de la fase orgánica mediante la adición de la cantidad apropiada del ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente. Opcionalmente, puede añadirse un segundo disolvente antes de la separación de la fase acuosa. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen éteres alifáticos (C₂-C₆) tales como éter etílico, éter isopropílico, terc-butilmetil éter, di-n-butil éter o tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos (C₆-C₈) tales como tolueno o xileno, o disolventes que contienen cloro tales como cloroformo o cloruro de metileno. Opcionalmente, la fase orgánica puede lavarse con hidróxido sódico acuoso o con

una solución acuosa de otra base inorgánica antes de la adición del ácido farmacéuticamente aceptable. Pueden obtenerse rendimientos más elevados cuando la sal de abacavir se aísla de un disolvente en un medio anhidro. Por ejemplo, el agua puede retirarse por destilación azeotrópica o por evaporación a sequedad y después añadiendo el disolvente apropiado para precipitar la sal de abacavir.

5 La sal hemisulfato de $\{(1S,4R)\text{-}4\text{-}[2\text{-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}\}$ metanol se refiere a la sal formada entre $\{(1S,4R)\text{-}\{4\text{-}[2\text{-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}\}$ metanol y ácido sulfúrico en una proporción estequiométrica de 2:1.

10 Alternativamente, el abacavir puede aislarse del medio de reacción en forma de una base libre por cristalización. Puede realizarse un cambio de disolvente para llevar a cabo la cristalización. El sistema de disolventes de cristalización adecuado es, por ejemplo, alcoholes ($C_2\text{-}C_6$) tales como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, cetonas ($C_3\text{-}C_9$) tales como acetona, metilisobutilcetona o metiletilcetona, éteres alifáticos ($C_2\text{-}C_8$) tales como éter etílico, éter isopropílico, terc-butilmetil éter, di-n-butil éter o tetrahidrofurano, ésteres ($C_2\text{-}C_{10}$) tales como acetato de etilo, acetonitrilo o mezclas de los mismos. Son sistemas de disolventes preferidos acetona, acetónitrilo, acetato de etilo, isopropanol o mezclas de isopropanol/terc-butil metil éter. Opcionalmente, la fase orgánica puede lavarse con hidróxido sódico acuoso o con una solución acuosa de otra base inorgánica antes de cristalizar el abacavir en forma de base libre.

20 El abacavir también puede aislarse del medio de reacción en forma de una base libre añadiendo opcionalmente un disolvente seleccionado entre éteres alifáticos ($C_2\text{-}C_8$) e hidrocarburos aromáticos ($C_6\text{-}C_8$), separando la fase acuosa, opcionalmente eliminando el agua restante y cristalizando el abacavir de fórmula (I) en forma de la base libre en un sistema de disolventes apropiado. Preferiblemente, el sistema de disolventes de cristalización se selecciona entre los mencionados anteriormente. Opcionalmente, la fase orgánica puede lavarse con hidróxido sódico acuoso o con una solución acuosa de otra base inorgánica antes de cristalizar el abacavir en forma de base libre.

30 Cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable, ésta también puede obtenerse a partir del abacavir base por tratamiento con el ácido correspondiente. Una sal preferida es la sal hemisulfato de abacavir.

Las condiciones más adecuadas para realizar dicho procedimiento varían dependiendo de los parámetros considerados por un experto en la materia tales como, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, la temperatura, el disolvente usado durante la reacción y el aislamiento del producto, y similares. Éstas pueden determinarse fácilmente por dicho experto en la materia con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos dados en esta descripción.

40 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. El resumen de esta solicitud se incorpora como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se harán evidentes con el examen de la descripción o se pueden conocer por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

45 Ejemplo 1: Preparación de hemisulfato de abacavir

50 Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (6,56 g, 18,40 mmol) en una mezcla de isopropanol (32,8 ml) y una solución al 10% de NaOH (36,1 ml, 92,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió terc-butil metil éter (32,8 ml). Las fases se separaron y a la fase orgánica se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,61 ml, 11,03 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C y la suspensión resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (5,98 g, 97%) en forma de un polvo de color blanco.

55 Ejemplo 2: Preparación de hemisulfato de abacavir

60 Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (6,56 g, 18,40 mmol) en una mezcla de isopropanol (32,8 ml) y una solución al 10% de NaOH (36,1 ml, 92,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió tolueno (32,8 ml). Las fases se separaron y a la fase orgánica se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,61 ml, 11,03 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C y la suspensión resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (5,42 g, 88%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 3: Preparación de hemisulfato de abacavir

A una solución de N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (1,0 g, 2,80 mmol) en isopropanol (10 ml) se le añadió una solución al 10% de NaOH (5,5 ml, 14,03 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y la fase acuosa se separó. A la fase orgánica se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,07 ml, 1,22 mmol). La mezcla se concentró hasta alcanzar la mitad de su volumen y las sales se separaron por filtración. A la solución obtenida se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,07 ml, 1,22 mmol) y se enfrió a 0-5 °C. El sólido se separó por filtración y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (0,56 g, 60%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 4: Preparación de hemisulfato de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (5,0 g, 14,03 mmol) en una mezcla de isopropanol (25 ml) y una solución al 10% de NaOH (27,5 ml, 70,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y la solución acuosa se desechó. La fase orgánica se concentró a sequedad. Se añadió isopropanol (10 ml) y se concentró a sequedad dos veces. A este residuo se le añadió isopropanol (25 ml) y las sales se separaron por filtración. A la solución obtenida se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,39 ml, 7,0 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C y la suspensión resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío a 40°C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (3,7 g, 79%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 5: Preparación de hemisulfato de abacavir

Una mezcla de N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (10 g, 28 mmol), isopropanol (100 ml) y una solución al 10% de NaOH (16,8 ml, 42 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se lavó varias veces con una solución al 25% de NaOH (10 ml). La fase orgánica húmeda se neutralizó a pH 7,0-7,5 con ácido clorhídrico al 17% y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se añadió isopropanol (100 ml) y las sales se separaron por filtración. Al filtrado se le añadió gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,78 ml, 14,0 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C y el precipitado se filtró y se secó al vacío a 40 °C para producir 15,0 g (80%) de hemisulfato de abacavir en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 6: Preparación de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (1,0 g, 2,80 mmol) en una mezcla de isopropanol (2 ml) y una solución al 10% de NaOH (1,1 ml, 2,80 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió terc-butil metil éter (2 ml). La fase acuosa se desechó, la fase orgánica se enfrió a 0-5 °C y la suspensión resultante se separó por filtración. El sólido se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvo abacavir (0,62 g, 77%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 7: Preparación de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (1,25 g, 3,51 mmol) en una mezcla de isopropanol (2,5 ml) y una solución al 10% de NaOH (1,37 ml, 3,51 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se cristalizó en acetona. Se obtuvo abacavir (0,47 g, 47%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 8: Preparación de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (1,25 g, 3,51 mmol) en una mezcla de isopropanol (2,5 ml) y una solución al 10% de NaOH (1,37 ml, 3,51 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se cristalizó en acetonitrilo. Se obtuvo abacavir (0,43 g, 43%) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 9: Preparación de abacavir

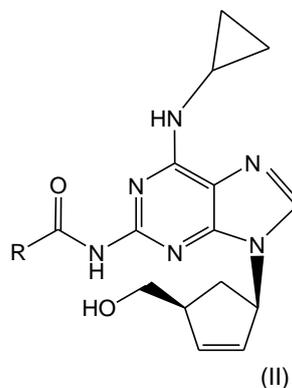
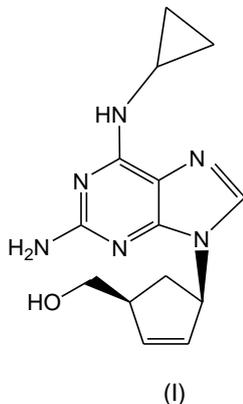
Una mezcla de N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (10 g, 28 mmol), isopropanol (100 ml) y una solución al 10% de NaOH (16,8 ml, 42 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se lavó varias veces con una solución al 25% de NaOH (10 ml). La fase orgánica húmeda se neutralizó a pH 7,0-7,5 con ácido clorhídrico al 17% y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo (150 ml) para producir abacavir (7,2 g, 90%).

Ejemplo 10: Preparación de abacavir

5 Una mezcla de N-(6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il)isobutiramida (10 g, 28 mmol), isopropanol (100 ml) y una solución al 10% de NaOH (16,8 ml, 42 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se lavó varias veces con una solución al 25% de NaOH (10 ml). La fase orgánica húmeda se neutralizó a pH 7,0-7,5 con ácido clorhídrico al 17% y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se cristalizó en acetona (300 ml) para producir abacavir (7,0 g, 88%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de abacavir de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una base inorgánica en una mezcla de un alcohol (C₁-C₆) y agua, donde R es H o un radical alquilo (C₁-C₄).



2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, donde R es isopropilo.
3. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la base es un hidróxido de metal alcalino.
4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 3, donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.
5. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el alcohol es isopropanol.
6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 50 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla.
7. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el abacavir (I) se aísla en forma de una sal y el procedimiento de aislamiento comprende: (i) añadir opcionalmente un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en éteres alifáticos (C₂-C₈), hidrocarburos aromáticos (C₆-C₈) y disolventes clorados; (ii) separar la fase acuosa; (iii) opcionalmente, realizar al menos un lavado con una solución acuosa de una base inorgánica; (iv) opcionalmente eliminar el agua restante; y (v) precipitar la sal farmacéuticamente aceptable de la fase orgánica mediante la adición de la cantidad apropiada del ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente.
8. Procedimiento de preparación según la reivindicación 7, donde la sal del abacavir (I) es la sal hemisulfato.
9. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el abacavir de fórmula (I) se aísla en forma de una base libre y el procedimiento de aislamiento comprende cristalizar el abacavir (I) en forma de la base libre en un sistema de disolventes apropiado; y si se desea, tratar el compuesto obtenido con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar la sal correspondiente.
10. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el abacavir (I) se aísla en forma de base libre y el procedimiento de aislamiento comprende: (i) añadir opcionalmente un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en éteres alifáticos (C₂-C₈) e hidrocarburos aromáticos (C₆-C₈); (ii) separar la fase acuosa; (iii) opcionalmente, realizar al menos un lavado con una solución acuosa de una base inorgánica; (iv) opcionalmente eliminar el agua restante; y (v) cristalizar el abacavir (I) en forma de la base libre en un sistema de disolventes apropiado; y si se desea, tratar el compuesto obtenido en la etapa (v) con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar la sal correspondiente.
11. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, donde el sistema de disolventes de cristalización del abacavir como base libre se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol y mezclas de isopropanol/terc-butil metil éter.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10 • EP 434450 A [0004] [0005]