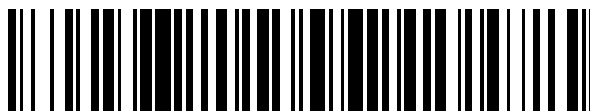


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 843**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 317/44 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2009 E 09813307 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2340252**

54 Título: **Procedimiento para preparar [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol y a sus productos intermedios**

30 Prioridad:

09.09.2008 US 95341 P

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

09.02.2016

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**AUFDENBLATTEN, RHONY;
BOHLIN, MARTIN HANS;
HELLSTRÖM, HELENA;
JOHANSSON, PETER W;
LARSSON, ULF G;
RECKNAGEL, MIKAELA y
WEISS, URSULA, HEREDERA DE WEISS
ANDRÉAS (FALLECIDO)**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 558 843 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 preparar [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol y a sus productos intermedios.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol y a productos intermedios útiles en el procedimiento.

Antecedentes de la invención

- 10 Se ha encontrado que la adenosina 5'-difosfato (ADP) actúa como mediador clave de la trombosis. La agregación de plaquetas inducida por ADP está mediada por el subtipo del receptor P2Y₁₂ ubicado en la membrana de las plaquetas. El receptor P2Y₁₂ (también conocido como P2_T, P2Y_{ADP} o P2T_{AC}) es un receptor acoplado a proteínas G implicado principalmente en mediar en la activación/agregación de las plaquetas.

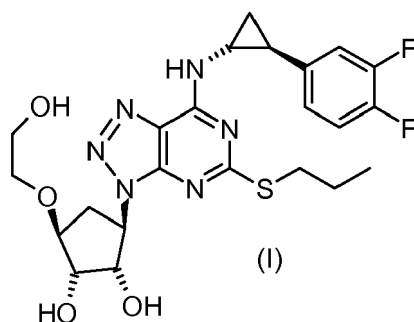
- 15 El documento WO99/05143 da a conocer genéricamente una serie de compuestos de triazolo[4,5-d]pirimidina que tienen actividad como antagonistas de P2_T (también conocido como P2Y₁₂, P2Y_{ADP} o P2T_{AC}). Recientemente, se ha descrito una nueva clase de antagonistas del receptor P2_T directos (no en forma de profármaco) que ofrece mejoras significativas con respecto a otros agentes antitrombóticos. La solicitud de patente internacional WO00/34283 da a conocer antagonistas del receptor P2_T "directos" novedosos, incluyendo el compuesto de fórmula (I). El documento WO01/92262 da a conocer formas cristalinas y amorfas del compuesto de fórmula (I).

- 20 El documento WO01/92263 da a conocer un procedimiento para preparar [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (denominado alternativamente (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[1(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propilsulfanil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-1,2-ciclopentanodiol).

- 25 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de fórmula (I). En particular, el procedimiento según la presente invención proporciona un rendimiento mejorado del compuesto de fórmula (I) en comparación con procedimientos previos así como una eficiencia del procedimiento mejorada y mayor pureza del compuesto de fórmula (III). Se obtiene una alta calidad del compuesto de fórmula (I) sin recristalización.

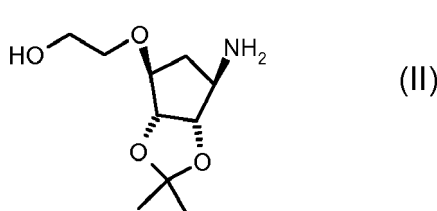
Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



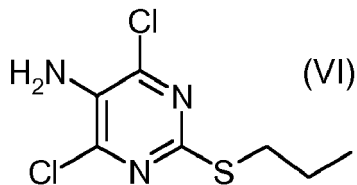
- 30 que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

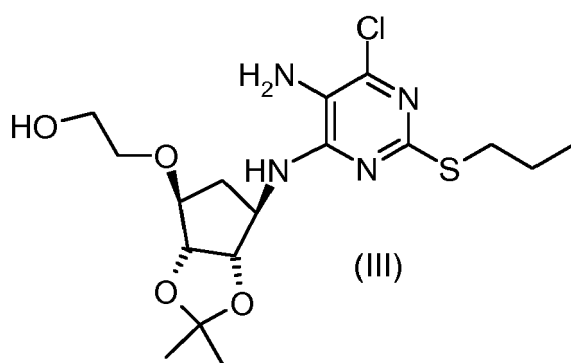


con ácido oxálico para formar la sal de oxalato del compuesto de fórmula (II), en el que se lleva a cabo la reacción en etanol o en una mezcla de agua y etanol tras lo cual se añade acetato de iso-propilo a la mezcla de reacción; y

(b) hacer reaccionar la sal del compuesto de fórmula (II) con un exceso de un compuesto de fórmula (VI)

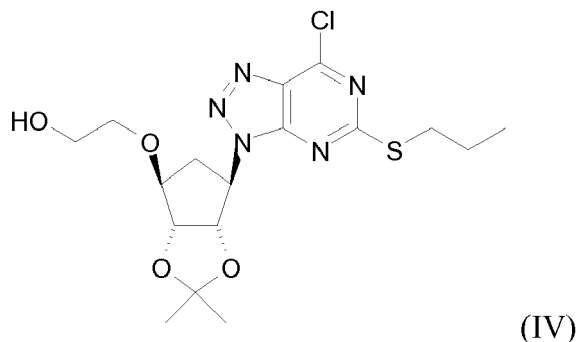


5 en presencia de trietilamina a entre 80° y 115°C a una concentración de oxígeno por debajo del 0,5% en volumen, para obtener el compuesto de fórmula (III)



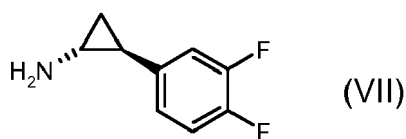
y aislar el compuesto de fórmula (III) en forma cristalina; y

10 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido acético y nitrito de sodio a entre 20°C y 30°C para obtener el compuesto de fórmula (IV)

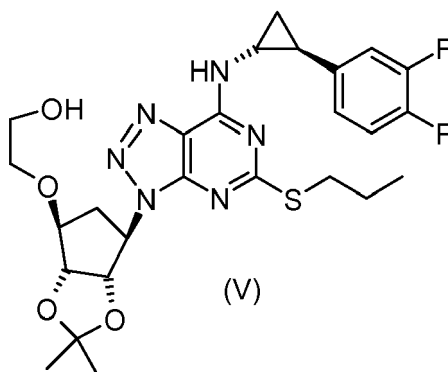


y

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VII) a una temperatura igual a o por debajo de 40°C



15 en el que se añade el compuesto de fórmula (VII) a la mezcla de reacción en la etapa (d) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción a o por debajo de 30°C, para obtener el compuesto de fórmula (V)



y

(e) desproteger el compuesto de fórmula (V) usando ácido clorhídrico acuoso en metanol en un sistema bifásico para obtener el compuesto de fórmula (I).

5 El compuesto de fórmula (II) puede prepararse tal como se describe en el documento WO 01/92263 A1.

El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse tal como se describe en el documento WO 2005/095358 A2. También puede reducirse 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina para dar un compuesto de fórmula (VI) usando la metodología descrita en los documentos EP 0931053, EP 0842920 o usando otros tipos de sistemas de reactivos para la reducción de grupos nitro aromáticos distintos de los catalizadores de combinación de platino/vanadio, tal como se describe por ejemplo en R. Larock Comprehensive Organic Transformations, ISBN 0-89573-710-8, VCH Publishers Inc., 1989, página 411.

10

En una realización, se lleva a cabo la etapa (a) en etanol o en una mezcla de agua y etanol. En una realización, se calienta la mezcla hasta aproximadamente 40-70°C. En una realización, se añade ácido oxálico al compuesto de fórmula (II) y se calienta la mezcla hasta aproximadamente 60-70°C, seguido por la adición de acetato de iso-propilo durante un periodo de 1-3 horas y se enfría la suspensión espesa formada hasta aproximadamente 20-30°C durante aproximadamente 1-3 horas. En una realización, se aísla el sólido precipitado antes de hacerse reaccionar adicionalmente.

15

En una realización, se lleva a cabo la etapa (a) en etanol.

Se lleva a cabo la etapa (b) a una temperatura de 80-115°C. En una realización, se lleva a cabo la etapa (b) a una temperatura de 80-100°C. La amina terciaria usada es trietilamina. En una realización, el disolvente usado en la etapa (b) se selecciona de etanol, alcohol isopropílico, etilenglicol, trietilenglicol, alcohol terc-butílico, alcohol iso-butílico y dimetoxietano. En una realización, el disolvente usado en la etapa (b) se selecciona de etanol, alcohol isopropílico o etilenglicol. En una realización, se lleva a cabo la etapa (b) en etilenglicol. El compuesto de fórmula (VI) se carga en exceso. En una realización, se lleva a cabo la reacción a presión atmosférica o a una presión de 0,5 a 1,5 bares por encima de la presión atmosférica. La concentración de oxígeno es por debajo del 0,5% en volumen.

20

25

Se lleva a cabo la etapa (c) a una temperatura de entre 20°C y 30°C. En una realización, se lleva a cabo la reacción en tolueno. En una realización, se usa el producto de la etapa (c) en la etapa de reacción posterior sin aislamiento. En una realización, se usa la disolución en tolueno del compuesto de fórmula (IV) directamente en la etapa posterior, sin destilación.

En una realización, se lleva a cabo la etapa (d) a una temperatura de aproximadamente 10-30°C. En una realización, se añade el compuesto de fórmula (VII) a la mezcla de reacción a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción a o por debajo de 30°C. En una realización, se disuelve el producto de la etapa (c) en tolueno. En una realización, se disuelve el compuesto de fórmula (VII) en carbonato de potasio acuoso y se lleva a cabo la reacción en un sistema bifásico. En una realización, se lava el producto de la reacción de la etapa (d) con ácido acético.

30

Se lleva a cabo la etapa (e) en un sistema bifásico. En una realización, se mezcla el producto de la etapa (d) en tolueno con metanol y ácido clorhídrico acuoso concentrado. En una realización, se añade NaHCO₃ a la mezcla de reacción en el plazo de 5 horas desde la adición de ácido clorhídrico acuoso. En una realización, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de 10-20°C.

35

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de oxalato de (3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-hidroxi-2-oxo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)amino)

A una disolución en etanol de (3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-hidroxi-2-oxo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)amino) (aproximadamente 100 kg en aproximadamente 320 kg de etanol, preparado tal como se describe en el documento WO01/92263) se cargó agua (30 kg). Se calentó la mezcla hasta 65°C y se añadió ácido oxálico x 2 H₂O (57 kg). Se añadió acetato de iso-propilo (665 kg) durante 2 horas y se enfrió la suspensión espesa resultante hasta 20°C en 2 horas. Se mantuvo la suspensión espesa enfriada a esta temperatura adicionalmente durante 2 horas. Se aisló el producto precipitado, se lavó con acetato de iso-propilo (141 kg) y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (116 kg, aproximadamente 82%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,51 (s a. ap., protones de NH₂, COOH y OH), 4,70 (d ap., J= 6 Hz, 1 H), 4,61 (d ap., J= 6 Hz, 1 H), 3,91 (s a. ap., 1 H), 3,40-3,59 (m, 5 H), 2,12-2,23 (m, 1 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 1,36 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164,7, 110,8, 82,8, 82,7, 82,1, 70,5, 60,0, 55,1, 32,5, 26,1, 23,9.

Ejemplo 2. Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

Se cargaron 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (71 kg) y un catalizador de platino-vanadio (platino-vanadio sobre carbono, el 2% de Pt y el 1% de V, 11,15 kg) junto con metil terc-butil éter (298 kg). Se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 5°C y se aplicó una presión de hidrógeno de 8 bares (se aumentó lentamente la presión para controlar la exotermia). Se agitó la mezcla de reacción durante 9 h a 30°C y una presión de hidrógeno de 8 bares y se comprobó la conversión (> 99%). Se retiró por filtración el catalizador y se lavó con metil terc-butil éter (117 kg). Se repitió la hidrogenación con una segunda porción de 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (71 kg). Se combinaron las dos disoluciones de hidrogenación. Se separó el agua y se destiló la fase orgánica a presión reducida y a una temperatura de camisa de 30°C. En el aceite de color marrón resultante, se cargó etilenglicol (221 kg) y se continuó con la destilación hasta que ya no se eliminó por destilación más metil terc-butil éter.

A la mezcla en etilenglicol de 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina, se le añadieron oxalato de ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-hidroxi-2-oxo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)amino) (118 kg) y trietilamina (161 kg). Se inertizó la mezcla de reacción resultante y se calentó hasta 100°C a lo largo de 3 h y se mantuvo a esta temperatura durante 9 h y entonces se enfrió hasta aproximadamente 40°C. Se añadieron acetato de iso-propilo (740 kg) y agua (644 kg) y se agitó la mezcla durante 30 min a 40°C. Se detuvo la agitación y se permitió que se separasen las fases, se envió la fase acuosa a desecho. Se lavó la fase orgánica con agua (644 kg), y de nuevo se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica mediante destilación a vacío a una temperatura de camisa de 55°C, para eliminar el agua; se añadieron porciones adicionales de acetato de iso-propilo (2 x 130 kg). Cuando se alcanzó el contenido en agua deseado, se ajustó la concentración del 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol a aproximadamente el 30% (28%) (calculado con respecto a 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol). Se calentó la disolución hasta 62°C y se añadió iso-octano (1150 kg, precalentado hasta 63°C) durante 30 minutos. Se sembró la mezcla con 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (0,9 kg), se agitó a 62°C durante 30 minutos y entonces se enfrió hasta 0°C en 7 horas. Tras 1 h a 0°C, se aisló el producto precipitado, se lavó con una mezcla preenfriada (0°C) de acetato de iso-propilo (63 kg) e iso-octano (182 kg). Finalmente se lavó el producto con iso-octano (232 kg) y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanco a blanquecino (143 kg, 88%).

Ejemplo 3. Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

Se cargaron 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (600 kg al 100%) y un catalizador de platino-vanadio (platino-vanadio sobre carbono, el 2% de Pt y el 1% de V, 46 kg al 100%) junto con metil terc-butil éter (2492 kg). Se aplicó una presión de hidrógeno de 8 bares a lo largo de un determinado periodo con calentamiento análogo hasta 65°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a 65°C y una presión de hidrógeno de 8 bares y se comprobó la conversión (> 99%). Se retiró por filtración el catalizador y se lavó con metil terc-butil éter (1240 kg). Se separó el agua y se destiló la fase orgánica a presión reducida y a una temperatura de camisa de 30°C. En el aceite de color marrón resultante, se cargó etilenglicol (880 kg) y se continuó con la destilación hasta que ya no se eliminó por destilación más metil terc-butil éter.

A la mezcla en etilenglicol de 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina, se le añadió oxalato de ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-hidroxi-2-oxo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)amino) (530 kg) y trietilamina (707 kg). Se inertizó la mezcla de reacción resultante y se calentó hasta 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 9 horas y entonces se enfrió hasta aproximadamente 40°C. Se añadieron acetato de iso-propilo (3185 kg) y agua (2773 kg) y se agitó la mezcla durante 30 min a 40°C. Se detuvo la agitación y se permitió que se separasen las fases, se envió la fase acuosa a desecho. Se lavó la fase orgánica con agua (2773 kg), y de nuevo se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica mediante destilación a vacío a una temperatura de camisa de 55°C, para eliminar el agua;

se añadieron porciones adicionales de acetato de iso-propilo (1706 kg). Cuando se alcanzó el contenido en agua deseado, se ajustó la concentración del 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol a aproximadamente el 27% (calculado con respecto a 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol). Se calentó la disolución hasta 62°C y se añadió iso-octano (5051 kg, precalentado hasta 63°C) durante 30 minutos. Se sembró la mezcla con 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (0,9 kg), a 62°C y 58°C y entonces se enfrió hasta 0°C en 7 horas. Tras 1 h a 0°C, se aisló el producto precipitado en varias cargas de centrifuga, se lavó con una mezcla preenfriada (0°C) de acetato de iso-propilo e iso-octano. Finalmente se lavó el producto con iso-octano y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanco a blanquecino (610 kg, 84%).

Ejemplo 4. Preparación de 2-(((3 aR,4S,6R,6aS)-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

A 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (180 kg) en tolueno (749 kg) y ácido acético (153 kg) se le añadió nitrito de sodio (33,2 kg) en agua (88 kg) cargado con una velocidad que mantuvo la temperatura de la reacción ≤30°C. Tras alcanzarse el criterio de conversión (> 99%), se añadió carbonato de potasio (176 kg) en agua (360 kg) a la disolución de reacción, tras lo cual se separó la fase acuosa y se usó la fase orgánica en la siguiente etapa.

Ejemplo 5. Preparación de 2-(((3 aR,4S,6R,6aS)-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

Se disolvieron 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (320 kg) y nitrito de sodio (61 kg) en una mezcla de agua (224 kg) y tolueno (1450 kg) a temperatura ambiente. Se cargó ácido acético (276 kg) con una velocidad que mantuvo la temperatura de la reacción ≤30 °C. Tras alcanzarse la conversión completa (≥99,9%), se añadió carbonato de potasio (317 kg) disuelto en agua (640 kg) a la disolución de reacción. Tras la extracción, se separó la fase acuosa y se usó la fase orgánica en la siguiente etapa.

Ejemplo 6. Preparación de 2-(((3 aR,4S,6R,6aS)-6-[7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

Se disolvieron (2R)-2-hidroxi-2-feniletanoato de trans-(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamino (146 kg, preparado tal como se describe en los documentos WO2008/018822, WO2008/018823, WO01/92200) y carbonato de potasio (156 kg) en agua (576 kg) y se cargaron en la disolución de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol con una velocidad que mantuvo la temperatura de la reacción ≤30°C. Tras alcanzarse el criterio de conversión (> 99%) se separó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica dos veces con ácido acético (18 kg) y cloruro de sodio (13 kg) en agua (560 kg) y luego dos veces con cloruro de sodio (54 kg) en agua (438 kg), tras lo cual se usó la fase orgánica en la siguiente etapa.

Ejemplo 7. Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6 aS)-6-[7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol

Se disolvieron (2R)-2-hidroxi-2-feniletanoato de trans-(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamino (258 kg) y carbonato de potasio (280 kg) en agua (1024 kg) y se cargaron en la disolución de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol del ejemplo 5 anterior con una velocidad que mantuvo la temperatura de la reacción ≤30 °C. Tras alcanzarse la conversión completa (≥99,9%), se separó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con una mezcla de ácido acético (96 kg) y cloruro de sodio (96 kg) en agua (768 kg) y entonces se lavó de nuevo con una mezcla de ácido acético (32 kg) y cloruro de sodio (22 kg) en agua (952 kg). Se realizó un tercer lavado de la fase orgánica con cloruro de sodio (96 kg) en agua (864 kg), tras lo cual se usó la fase orgánica en la siguiente etapa.

Ejemplo 8 . Preparación de [1 S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol

Se enfrió hasta 15°C la disolución de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol anterior, se cargó una disolución de ácido clorhídrico acuoso concentrado (465 kg) en metanol (623 kg), también templada hasta 15°C. Se agitó la reacción a 15°C hasta que se cumplió con el criterio de conversión (> 97%) y se permitió que se separasen las fases. Se añadió la fase de metanol-agua, que contenía el producto, a bicarbonato de

sodio (404 kg) en agua (749 kg), manteniendo la temperatura por debajo de 22°C. Cuando el pH \geq 6, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (756 kg) y se separaron las fases. Se lavó de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (1080 kg) tras lo cual se descargó la fase acuosa. Se combinaron las fases de acetato de etilo y se lavaron una vez con agua (490 kg).

5 Se disminuyó el contenido en agua en la disolución en acetato de etilo resultante hasta \leq 0,8% (p/p) mediante destilación a vacío a 50°C, seguido por una filtración transparente y se ajustó la concentración a 6,2 l/kg de 2-
 10 [((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-
 dioxol-4-il)oxi]etanol. Se calentó la mezcla hasta 50°C y entonces se añadió iso-octano (1152 kg) durante 45
 minutos. Se enfrió la suspensión espesa hasta 0°C durante 2,5 horas y entonces se mantuvo a esta temperatura
 durante 3,5 horas. Se aisló el producto y se lavó con una mezcla fría ($<5^{\circ}\text{C}$) de acetato de etilo (722 kg) e iso-octano
 (828 kg). Finalmente, se secó a vacío el producto aislado dando el compuesto del título como un sólido blanco
 (203 kg, 90% calculado a partir de 2-[[((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-
 dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi]etanol).

**Ejemplo 9 . Pre paración de [1 S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]-5-
 15 (propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxi)etoxi]ciclopentano-1,2-diol**

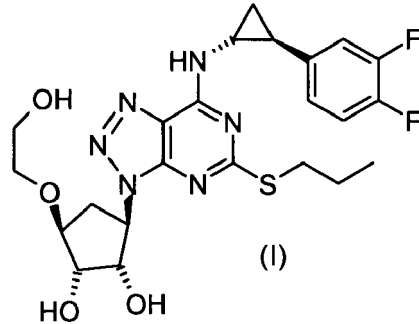
Se enfrió hasta 15°C una disolución de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-[7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino)-5-
 (propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol
 (430 kg) en tolueno (1448 kg). También se enfrió hasta 15°C una disolución de ácido clorhídrico acuoso concentrado
 (831 kg) en metanol (933 kg), se cargó y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a 15°C durante 2 h antes de
 20 permitir que se separasen las dos fases. Se añadió la fase de metanol/agua, que contenía el producto, a una
 suspensión espesa de bicarbonato de sodio (745 kg) en agua (1024 kg) mientras se mantenía una temperatura de
 entre 15-25°C. El pH obtenido fue pH 8 tras completarse la extinción (criterio: pH \geq 6) y entonces se extrajo la fase
 acuosa con acetato de etilo (969 kg). Se transfirió la fase de acetato de etilo y parte de la fase acuosa mediante
 decantación a otro reactor. Se lavó la fase acuosa una segunda vez con acetato de etilo (289 kg) y se transfirió esta
 25 segunda fase de acetato de etilo y parte de la fase acuosa mediante decantación a otro reactor. Se lavó la fase
 acuosa una tercera vez con acetato de etilo (289 kg) y se transfirió esta tercera fase de acetato de etilo y parte de la
 fase acuosa mediante decantación a otro reactor. Se separaron las fases y se desechó la fase acuosa. Se lavó la
 fase de acetato de etilo con una disolución de cloruro de sodio (150 kg) disuelto en agua (434 kg). Se agitó la mezcla
 durante 30 min a 24°C tras lo cual se detuvo la agitación y se permitió que se separasen las fases. Entonces se
 30 desechó la fase acuosa y se cargó más acetato de etilo (1556 kg) en la fase de acetato de etilo a 24°C. Se filtró la
 mezcla a través de placas filtrantes de carbón vegetal seguido por un filtro con placas filtrantes de papel K200. Se
 lavaron los filtros con acetato de etilo (492 kg) a 24°C y se reunió esta porción de lavado con la disolución en acetato
 de etilo filtrada. Se disminuyó adicionalmente el contenido en agua en la disolución en acetato de etilo hasta el 0,4%
 p/p mediante destilación a vacío a 50°C y se ajustó el volumen a 2200 l (criterio: 6,88 l/kg de 2-[[((3aR,4S,6R,6aS)-6-
 35 [[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi]etanol). Se
 calentó la mezcla hasta 57°C para obtener una disolución transparente y entonces se enfrió hasta 50°C antes de la
 adición de iso-octano (1435 kg) a lo largo de 1,72 h. Se enfrió la suspensión espesa obtenida hasta 0°C a lo largo de
 2,35 h y entonces se mantuvo a esta temperatura durante 2,33 h. Se aisló el producto y se lavó con una mezcla fría
 (aproximadamente 0°C) de acetato de etilo (828 kg) e iso-octano (724 kg). Finalmente, se secó a vacío a 40°C el
 40 producto aislado dando el compuesto del título como un sólido blanco (328 kg, 82% calculado a partir de 2-
 [((3aR,4S,6R,6aS)-6-[[5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-
 ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi]etanol).

Cálculo del rendimiento

	Material de partida	Producto	Rendimiento
Documento WO01/92263	Sal de ácido tartárico (1:1) de 2- [((3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2- dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]- dioxol-4-il)oxi]-1-etanol	[1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2- (3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]- 5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5- d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxi)etoxi]- ciclopentano-1,2-diol	55%
Presente invención	Oxalato de (3aS,4R,6S,6aR)-6-(2- hidroxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH- ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-aminio	[1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[2- (3,4-difluorofenil)-ciclopropilamino]- 5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5- d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxi)etoxi)- ciclopentano-1,2-diol	79%

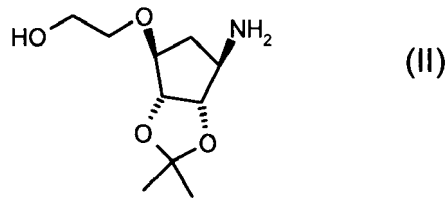
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



que comprende

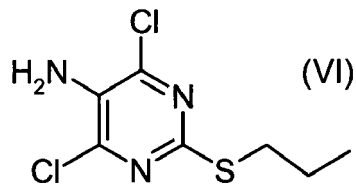
5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



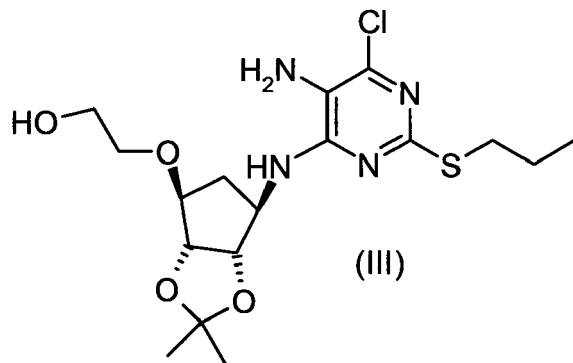
con ácido oxálico para formar la sal de oxalato del compuesto de fórmula (II), en el que se lleva a cabo la reacción en etanol o en una mezcla de agua y etanol tras lo cual se añade acetato de iso-propilo a la mezcla de reacción; y

(b) hacer reaccionar la sal del compuesto de fórmula (II) con un exceso de un compuesto de fórmula (VI)

10



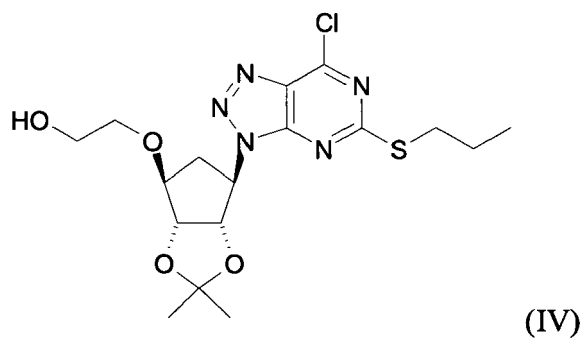
en presencia de trietilamina a entre 80° y 115°C a una concentración de oxígeno por debajo del 0,5% en volumen, para obtener el compuesto de fórmula (III)



y aislar el compuesto de fórmula (III) en forma cristalina;

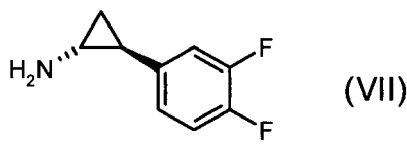
15 y

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido acético y nitrito de sodio a entre 20°C y 30°C para obtener el compuesto de fórmula (IV)

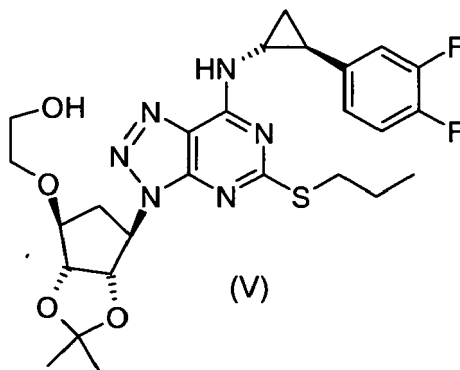


y

5 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VII) a una temperatura igual a o por debajo de 40°C



en el que se añade se añade el compuesto de fórmula (VII) a la mezcla de reacción en la etapa (d) a una velocidad que mantenga la temperatura de reacción a o por debajo de 30°C, para obtener el compuesto de fórmula (V)



10

y

(e) desproteger el compuesto de fórmula (V) usando ácido clorhídrico acuoso en metanol en un sistema bifásico para obtener el compuesto de fórmula (I).

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente usado en la etapa (b) es etanol, alcohol isopropílico o etilenglicol.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente usado en la etapa (b) es etilenglicol.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que se usa el producto de la etapa (c) en la etapa de reacción posterior sin aislamiento.

5. Sal de oxalato del compuesto de fórmula (II)

