

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 450**

51 Int. Cl.:

C07D 317/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08849065 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2220064**

54 Título: **Un proceso para la preparación de (3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol dibenzoil-L-tartrato y productos de dicho proceso**

30 Prioridad:

15.11.2007 US 988121 P

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

22.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AUFDENBLATTEN, RHONY;
BOHLIN, MARTIN HANS;
DUCRY, LAURENT;
LINDBLAD, ULRIKA y
MAGNUSSON, MATTIAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 567 450 T3

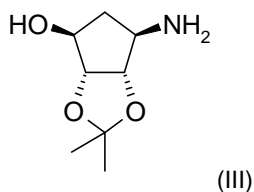
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un proceso para la preparación de (3a*R*, 4*S*, 6*R*, 6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol dibenzoil-L-tartrato y productos de dicho proceso.

Campo de la Invención

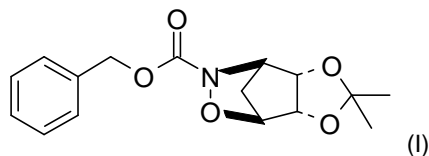
- 5 La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III)



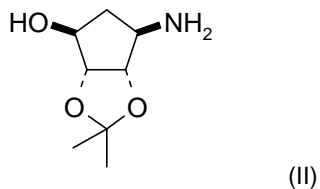
y a productos de dicho proceso.

Antecedentes

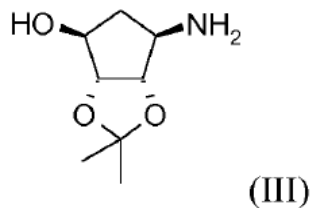
- 10 Ranganathan, S. y George, K. S. *Tetrahedron*, 1997, 53, 3347 describen la síntesis del compuesto (I).



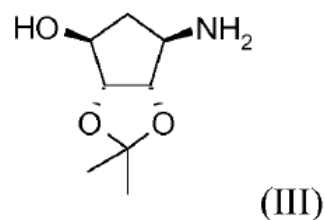
Jung, M. y otros *Helv. Chim. Acta*, 1983, 66, 1915 y Ranganathan, S. y George, K. S. *Tetrahedron*, 1997, 53, 3347 divulgan la síntesis del compuesto racémico (II).



- 15 En WO99/05142, Shireman, B. T. y Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9537 y en Rajappan, V. P. y otros *Synth. Commun.* 2001, 31, 2849 las síntesis de la amina libre o de la sal hidrocioruro del compuesto (III) son descritas.

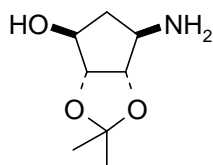
Descripción de la invención

- 20 La presente invención está dirigida a un proceso para preparar una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III)



que comprende los pasos de

(a) mezclar un compuesto racémico de fórmula (II)



(II)

5 con ácido dibenzoil-L-tartárico enantioméricamente puro o su monohidrato para formar una sal diastereoisomérica, en donde el solvente es una mezcla de agua y etanol; y

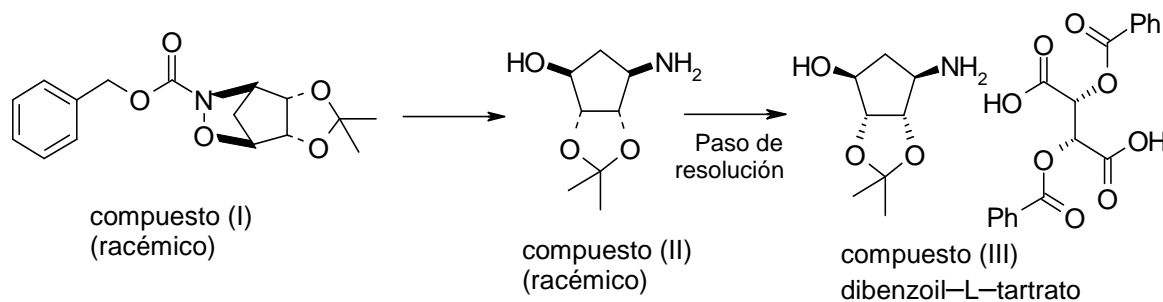
(b) cristalizar dicha sal.

El proceso de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para la producción a gran escala de una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III).

10 El proceso para la preparación de una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III) puede comenzar a partir de un compuesto de fórmula (II), el cual puede ser preparado como se conoce en el arte. El compuesto de fórmula (II) es luego rediseñado para hacer el (3*a*S,4*R*,6*S*,6*a*R)-enantiómero deseado mediante la cristalización de una sal diastereoméricamente pura usando ácido dibenzoil-L-tartárico enantioméricamente puro o su monohidrato para dar la sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura correspondiente del compuesto de fórmula (III).

15 Como alternativa, el proceso para la preparación de una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III) puede comenzar a partir de un compuesto de fórmula (I), el cual puede ser preparado como se conoce en el arte. Posteriormente, el compuesto de fórmula (II) es rediseñado para hacer el (3*a*S,4*R*,6*S*,6*a*R)-enantiómero deseado mediante la cristalización de una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura usando ácido dibenzoil-L-tartárico enantioméricamente puro o su monohidrato para dar la sal diastereoméricamente pura correspondiente del compuesto de fórmula (III).

20 El siguiente esquema ilustra el proceso para la preparación de una sal diastereoméricamente pura 1:1 entre el ácido dibenzoil-L-tartárico y el compuesto de fórmula (III):



25 Una realización de la presente invención es un proceso para la preparación de un dibenzoil-L-tartrato del compuesto de fórmula (III). Una realización adicional de la presente invención es la sal 1:1 entre el ácido dibenzoil-L-tartárico y el compuesto de fórmula (III). Dicha sal también puede ser nombrada (3*a*R,4*S*,6*R*,6*a*S)-6-amino-2,2-dimetiltetrahydro-3*a*H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato, (3*a*R,4*S*,6*R*,6*a*S)-6-amino-2,2-dimetiltetrahydro-3*a*H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato o (3*a*R,4*S*,6*R*,6*a*S)-6-amino-2,2-dimetiltetrahydro-3*a*H-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol dibenzoil-L-tartrato.

30 El ácido enantioméricamente puro adecuado para uso en el paso de resolución es el ácido dibenzoil-L-tartárico también nombrado ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoico o ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)succínico.

En la presente invención, el solvente en el paso (a) es una mezcla de agua y etanol.

35 El paso de resolución que da una sal diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III) es inicialmente realizado a temperaturas desde 0°C al punto de ebullición del solvente para disolver completamente los componentes o las sales diastereoisoméricas formadas. Cuando los componentes han sido disueltos, la temperatura de la solución es ajustada a una temperatura de desde -50°C a +50°C, para obtener una sal cristalina del compuesto (III). La sal puede después ser recristalizada a partir de un solvente similar o diferente a uno usado anteriormente para mejorar la pureza óptica y química.

El término "sal diastereoméricamente pura" es definido como una sal entre un catión enantioméricamente puro (amina III en la presente invención) y un anión enantioméricamente puro (ácido dibenzoil-L-tartárico monoanión III en la presente invención).

EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1. Preparación de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclo-penta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato (compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato).**

Procedimiento a través del aislamiento del compuesto (III):

10 El compuesto (I) (415 g, 1.36 mol) fue disuelto en 1.8 l de metanol y la solución resultante fue transferida a un reactor junto con una lechada de Pd/C (25 g de pasta que contiene 62% agua p/p) en agua (50 ml). La temperatura fue ajustada a 50°C y el reactor fue purgado con nitrógeno. Una presión con hidrógeno fue aplicada (3 bar). La reacción fue monitoreada por HPLC. Después de 3 h la reacción fue completada. La suspensión de metanol fue filtrada y concentrada a presión reducida para dar 230 g (98% de rendimiento) del compuesto (II) como un sólido beige-blanco que fue usado directamente en el siguiente paso. La pureza GC para este material fue >97% y el ensayo por titulación fue 95% p/p.

15 El compuesto (II) (227 g, 1.31 mol) fue disuelto en 1641 g de mezcla de etanol/agua (70/30 por volumen) a 26°C. Ácido dibenzoil-L-tartárico monohidrato (493 g, 1.31 mol) fue añadido permitiendo a la temperatura interior alcanzar 32°C durante la adición. La cristalización se dejó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos fueron filtrados y lavados con 2 x 300 ml de una mezcla de etanol/agua (70/30 por volumen). Después de secar a 44°C al vacío durante alrededor de 5 h, 272 g (39% de rendimiento o 78% del rendimiento teórico) del compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato fueron obtenidos como un sólido cristalino blanco. La pureza óptica fue 99% de (exceso diastereomérico) determinada por cromatografía de gases en la amina libre.

20

Ejemplo 2. Preparación de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclo-penta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato (compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato).

Procedimiento a través del aislamiento del compuesto (II):

25 El compuesto (II) (3.21g, 92 % de pureza, 17.0 mmol) fue disuelto en una mezcla de etanol/agua (21.6 g, 70% v/v etanol en agua) a 22°C. Ácido dibenzoil-L-tartárico (6.23 g, 17.4 mmol) fue añadido a la solución clara. Inicialmente, una solución clara fue formada pero la cristalización comenzó después de alrededor de 10 minutos. La lechada resultante se dejó durante 2 h antes de que los cristales fueran aislados mediante filtración y lavados con una mezcla de etanol/agua (70% v/v etanol en agua, 2 x 5 ml). Los cristales fueron secados a 40°C al vacío resultando en 3.31g (37% de rendimiento) del compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato puro. La pureza óptica fue 97.6% de determinada por cromatografía de gases en la amina libre.

30

Ejemplo 3. Preparación de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclo-penta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato (compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato).

Procedimiento a través del aislamiento del compuesto (II):

35 El compuesto (II) (3.22g, 92% de pureza, 17.1 mmol) fue disuelto en una mezcla de etanol/agua (21.6 g, 70% v/v etanol en agua) a 22 °C. Ácido dibenzoil-L-tartárico (6.50 g, 18.1 mmol) fue añadido a la solución clara. La lechada resultante fue calentada a 70 °C para disolver el precipitado. La solución luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 h antes del aislamiento de los cristales obtenidos mediante filtración. Los cristales fueron lavados con una mezcla de etanol/agua (70% v/v etanol en agua, 3 x 5 ml). Los cristales fueron secados a 40 °C al vacío resultando en 3.19 g (35% de rendimiento) de compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato puro. La pureza óptica fue 98.4% de determinada por cromatografía de gases en la amina libre.

40

Ejemplo 4. Preparación de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclo-penta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato (compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato).

Procedimiento a través del compuesto no aislado (II):

45 El compuesto (I) (500 g; 1.64 mol) y Pd/C (25 g, 60% pasta de agua) fueron añadidos a un reactor encamisado de acero de 5 l a temperatura ambiente. El reactor fue purgado con nitrógeno (3 bar). Una mezcla de etanol y agua (1750g, 70/30 por volumen) fue añadida y el reactor fue purgado otra vez con nitrógeno (3 bar) bajo agitación. Gas hidrógeno (3 bar) fue aplicado y la temperatura de la camisa fue aumentada a 50°C. Después de 2 h a 50°C ningún material de partida pudo ser detectado y la mezcla de reacción fue filtrada para eliminar el catalizador de Pd. El catalizador sólido fue lavado con mezcla de etanol/agua (300g, 70/30 por volumen) y el líquido de lavado fue combinado con el resto de la solución. Ácido dibenzoil-L-tartárico (588 g, 1.64mol.) fue añadido al recipiente encamisado de cristal. La solución anterior del compuesto (II) fue añadida a 24°C y con agitación lenta. La mezcla resultante se dejó durante alrededor de 16h a 22°C y los cristales obtenidos fueron luego filtrados. La torta del filtro fue lavada dos veces con mezcla de etanol/agua (2 x 375ml, 70/30 por volumen). Los cristales fueron luego secados bajo peso constante a 50°C en un horno

50

al vacío. Esto dio 324g (37% de rendimiento, 74% del máximo teórico) de compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato como un sólido blanco. La pureza óptica fue 99.6% de determinada por cromatografía de gases en la amina libre.

5 Punto de fusión 150–151°C (no corregido); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.51 (app d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.50 (app d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.24 (app t, *J* = 8 Hz, 2H), 4.50 (app dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1 H), 3.02 (app dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 16 Hz, 1 H), 2.86 (app dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 16 Hz, 1 H), 1.36 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, MeOH-*d*₄) δ 171.6, 167.4, 134.5, 131.1, 131.0, 129.6, 112.4, 86.8, 84.2, 76.7, 75.0, 58.1, 35.0, 26.4, 24.0. MS [*M*]⁺ 173; [α]_D (c 1.0 en metanol, 25°C) –76.6°.

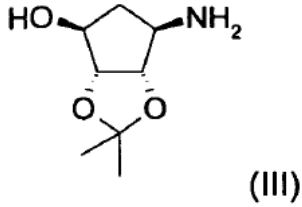
Ejemplo 5. Preparación de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclo-penta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)-3-carboxipropanoato (compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato).

Procedimiento a través del compuesto no aislado (II):

10 Una solución del compuesto (II) (50.0 g, 0.164 mol), agua (58 g) y etanol (104 g) fue tratada con 5% Pd/C (1.3 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (8 bar) a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 30°C, filtrada, y el filtro lavado con una mezcla de agua (10.5 g) y etanol (19.5 g). Ácido dibenzoil-L-tartárico monohidrato (61.6 g, 0.164 mol) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 2 h a 28°C, enfriada a 18°C y agitada durante otras 2 h. La filtración, el lavado con una mezcla de agua (26.3 g) y etanol (48.8 g) y el secado proporcionó el compuesto (III) dibenzoil-L-tartrato
15 como un sólido blanco (31.7 g, 36% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

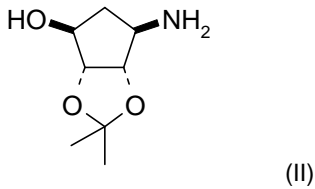
1. Un proceso para preparar una sal de dibenzoil-L-tartrato diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (III)



5

que comprende los pasos de

- (a) mezclar un compuesto racémico de fórmula (II)



10

con ácido dibenzoil-L-tartárico enantioméricamente puro o su monohidrato para formar una sal diastereoisomérica, en donde el solvente es una mezcla de agua y etanol; y

- (b) cristalizar dicha sal.

2. Una sal de mono-dibenzoil-L-tartrato del compuesto de fórmula (III).

