

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 970**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/47** (2006.01)

**C07D 239/69** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012 PCT/EP2012/068068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12759136 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2755957**

54 Título: **Síntesis de compuestos de triazolopirimidina**

30 Prioridad:

**14.09.2011 EP 11181280**

**10.11.2011 EP 11188602**

**23.12.2011 EP 11195581**

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

**30.06.2017**

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)**

**Verovskova 57**

**1526 Ljubljana, SI**

72 Inventor/es:

**MARAS, NENED y  
ZUPANCIC, BORUT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 620 970 T3

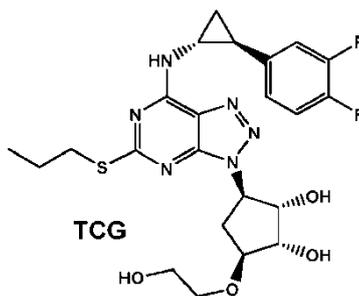
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Síntesis de compuestos de triazolopirimidina

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica, en particular a la síntesis de compuestos de triazolopirimidina específicos y productos intermedios de los mismos, así como a los derivados relacionados.

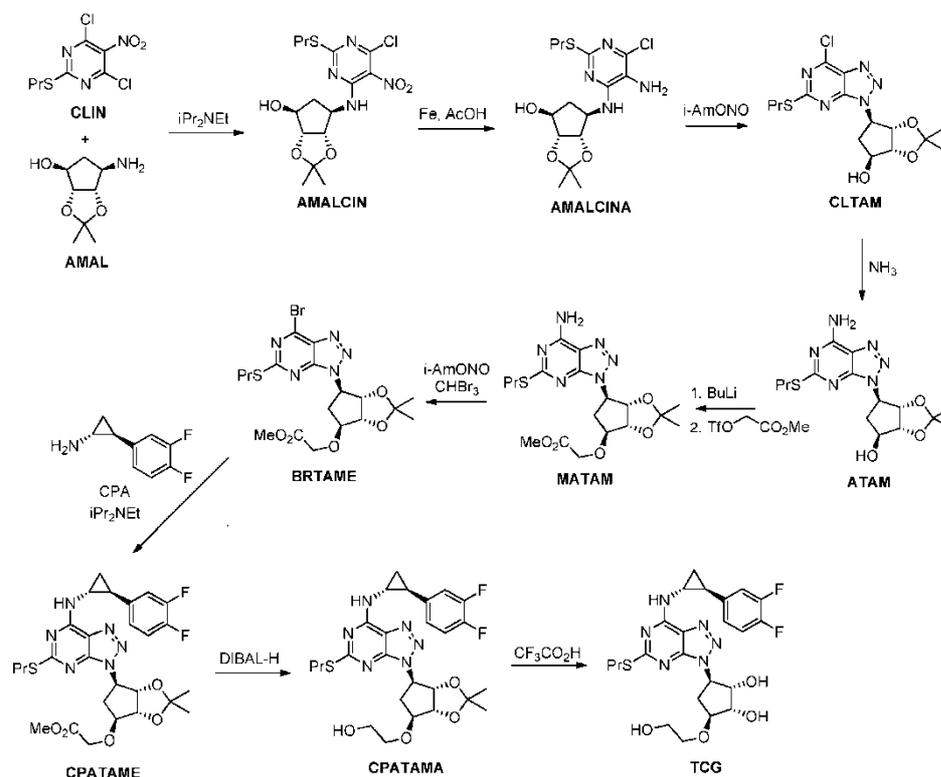
- 5 Un compuesto triazolopirimidina importante es ticagrelor (TCG; Brilinta®; 3-[7-[[[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxi-2-propoxi)-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-1,2-ciclopentanodiol) que tiene la siguiente fórmula estructural.



- 10 El ticagrelor muestra actividad farmacéutica al funcionar como un antagonista del receptor P2Y12 y por lo tanto está indicado para el tratamiento o la prevención de acontecimientos trombóticos, por ejemplo ictus, ataque cardíaco, síndrome coronario agudo o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, otras enfermedades de las arterias coronarias y trombosis arterial, así como otros trastornos relacionados con la agregación de plaquetas (WO 00/34283).

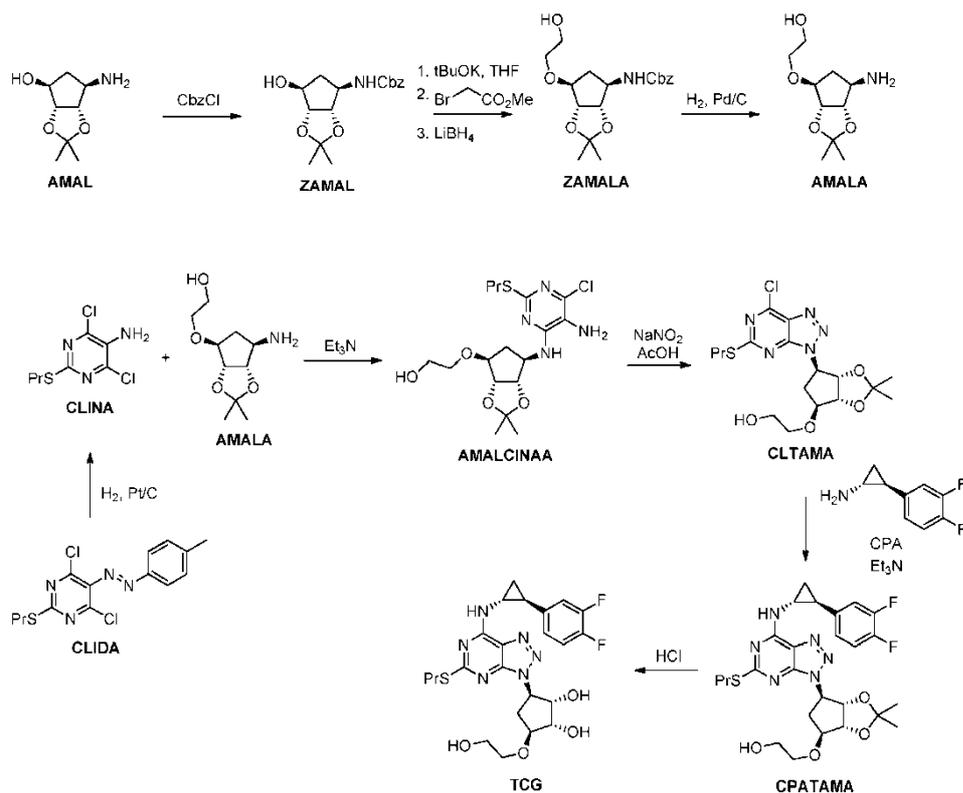
- 15 La síntesis de ticagrelor (**TCG**) es laboriosa. Hay cinco a seis variantes sintéticas conocidas, que se describen en la solicitud de patente de base WO 00/34283, una mejorada en la solicitud de patente WO 01/92263 y otra mejorada aún más en la solicitud de patente WO 10/030224 respectivamente derivada del propietario original AstraZeneca, mientras que dos se publican en una solicitud de patente "deutero" WO 11/017108 de Auspex Pharmaceuticals. Además, hay una ruta sintética publicada en una revista científica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 6013-6018).

- 20 La primera síntesis de **TCG** como se describe en el documento WO 00/34283 se representa en el esquema 1 a continuación.



**Esquema 1:** Síntesis de ticagrelor (**TCG**) como se describe en el documento WO 00/342823.

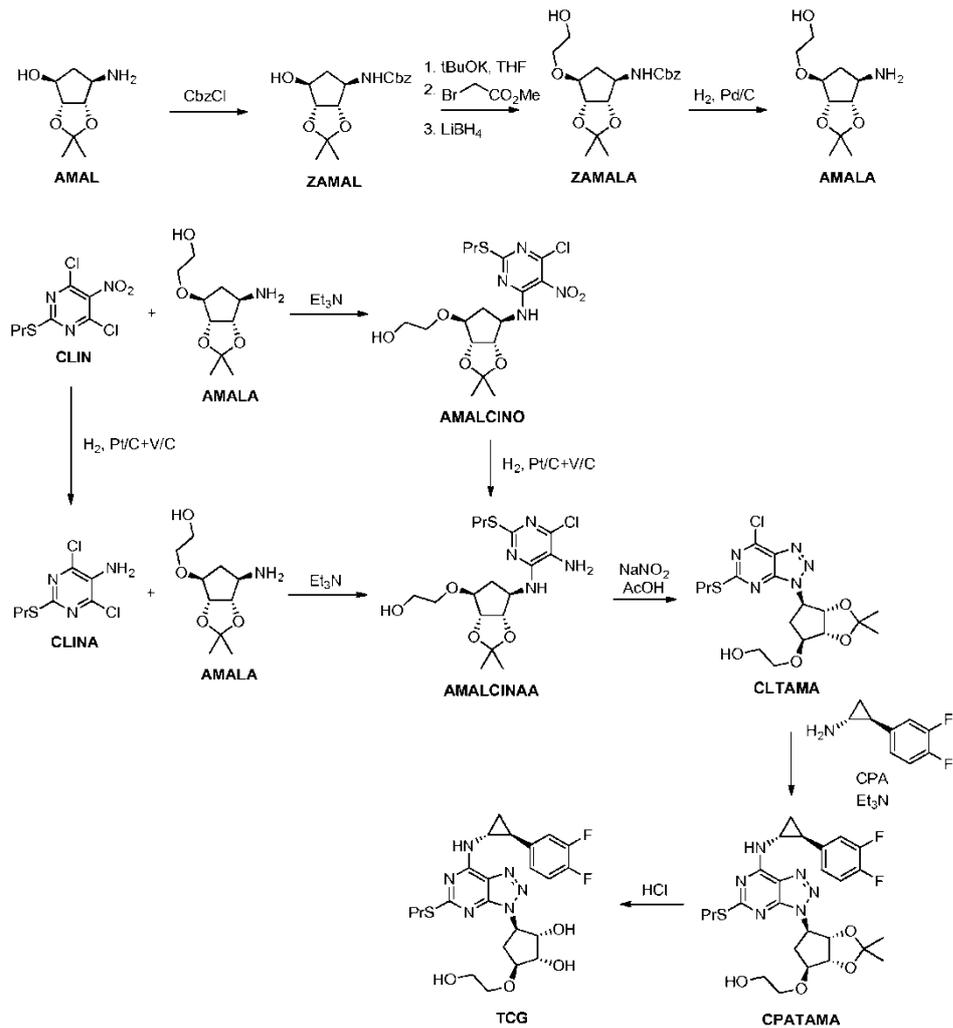
- Esta síntesis de nueve etapas de ticagrelor (**TCG**) como se describe en el documento WO 00/34283 (Esquema 1) comienza con una reacción entre **CLIN** y **AMAL**. En presencia de diisopropiletilamina ( $iPr_2NEt$ ) se forma **AMALCIN**, que se reduce a continuación con hierro ( $Fe$ ) en ácido acético a **AMALCINA**. En la siguiente etapa se forma **CLTAM** usando nitrito de isopentilo ( $iAmONO$ ). A continuación, se preparó **ATAM** utilizando amoníaco y se introdujo la cadena lateral (**MATAM**) utilizando  $n$ -butil-litio y 2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato de metilo, que se preparó previamente por reacción entre glicolato de metilo y anhídrido triflico. En la siguiente etapa se forma **BRTAME** usando  $iAmONO$  y  $CHBr_3$ , seguido de la sustitución nucleófila aromática de  $Br$  con **CPA** en la presencia de  $iPr_2NEt$  para formar **CPATAME**. Este se reduce a continuación a **CPATAMA** utilizando  $DIBAL-H$ . La desprotección del grupo diol en presencia de ácido trifluoroacético en la etapa final conduce a **TCG**. Esta ruta sintética es muy larga (9 etapas, sin incluir la preparación de reactivos) y utiliza compuestos tóxicos como  $CHBr_3$ , anhídrido triflico y 2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato de metilo. La introducción del grupo metoxicarbonilmetilo (reacción de **ATAM** a **MATAM**) es muy difícil debido a la mala quimio-selectividad, ya que el grupo amino también reacciona con el 2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato. Una síntesis mejorada de ticagrelor (**TCG**) se describe en el documento WO 01/92263 (Véase el Esquema 2). En este proceso la cadena lateral de hidroxietilo se introduce al comienzo de la síntesis por una ruta de reacción de tres etapas a partir de **AMAL** a **AMALA**, que se hace reaccionar a continuación con **CLINA** (preparado a partir de **CLIDA**) en presencia de trietilamina ( $Et_3N$ ) para formar **AMALCINAA**. El anillo de triazol de **CLTAM** está formado con  $NaNO_2$  en ácido acético y luego se intercambia el  $Cl$  con **CPA** formar **CPATAMA**. En la etapa final **TCG** se prepara por desprotección usando  $HCl$ .
- Este proceso mejorado todavía tiene una longitud considerable (7-8 etapas). En la síntesis de **AMALA** se utiliza la protección con benciloxicarbonilo ( $Cbz$ ), que se retira a continuación, en la tercera etapa usando hidrogenación con  $Pd/C$  como catalizador. La hidrogenación con  $Pt/C$  como catalizador se utiliza también en la reducción de **CLIDA** a **CLINA**.



**Esquema 2:** Síntesis de ticagrelor (**TCG**) como se describe en el documento WO 01/92263.

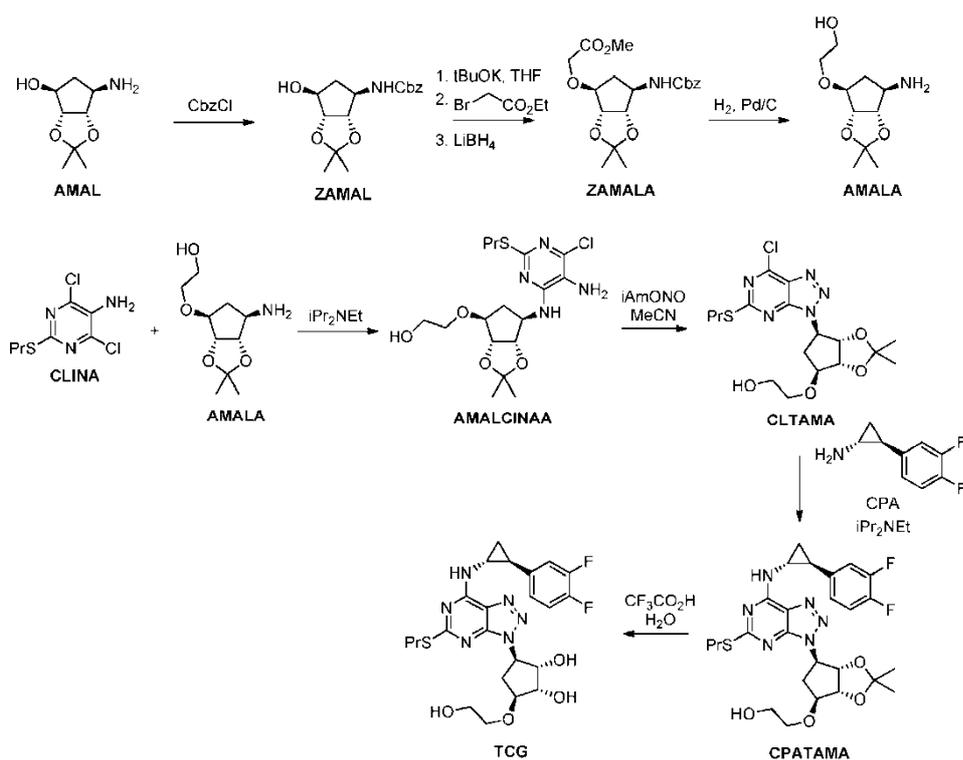
Otra ruta sintética mejorada se describe en el documento WO 10/030224 (Esquema 3). Los pasos clave en este proceso son la reducción de **CLIN** a **CLINA** o **AMALCINO** a **AMALCINAA** utilizando gas hidrógeno y catalizador de vanadio o platino. La introducción de la cadena lateral de hidroxietilo a **AMAL** para formar **AMALA**, la ciclación, la sustitución de un átomo de Cl de **CLTAMA** con **CPA** y la desprotección ácida final son los mismos que en el documento WO 01/92263.

Este proceso mejorado aún más para **TCG** tiene 8 etapas de reacción. Como en el documento WO 01/92263, se utiliza el grupo protector *Cbz* y metales pesados como catalizadores como Pd, Pt y/o V.



**Esquema 3:** Síntesis de ticagrelor (**TCG**) como se describe en el documento WO 10/030224.

AstraZeneca publicó una ruta sintética (Esquema 4) para ticagrelor (**TCG**) en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007,17, 6013-6018. Los intermedios de este proceso son similares a los descritos en el documento WO 01/92263. Hay diferencia en la formación del anillo triazolo de **CLTAMA** dónde se usa *i*AmONO y diferencia en la desprotección en la última etapa.

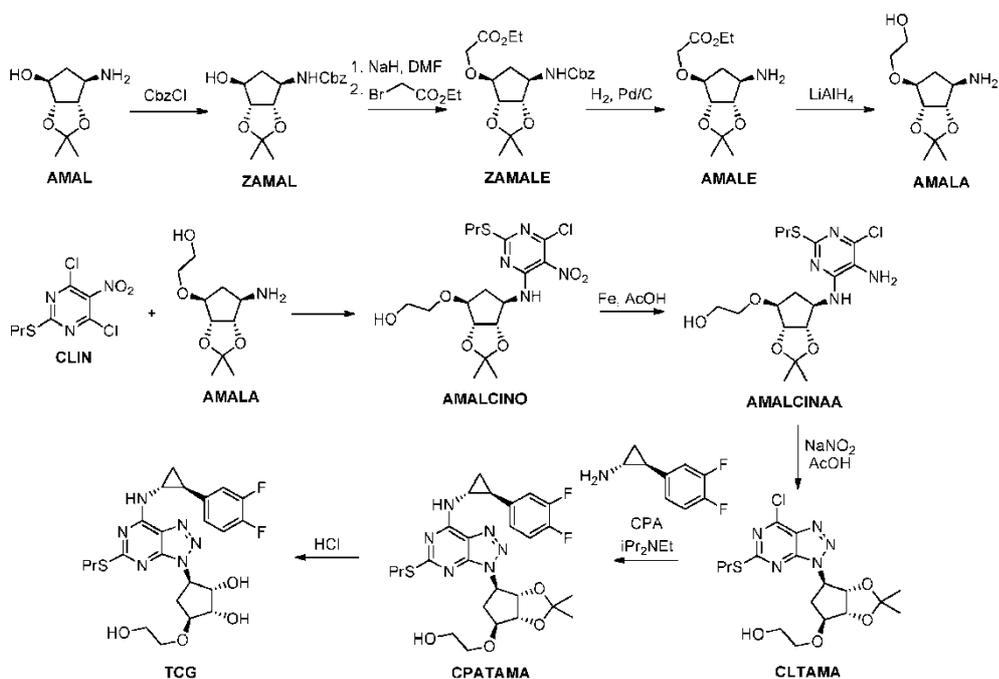


**Esquema 4:** Síntesis de ticagrelor (TCG) como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6013–6018.

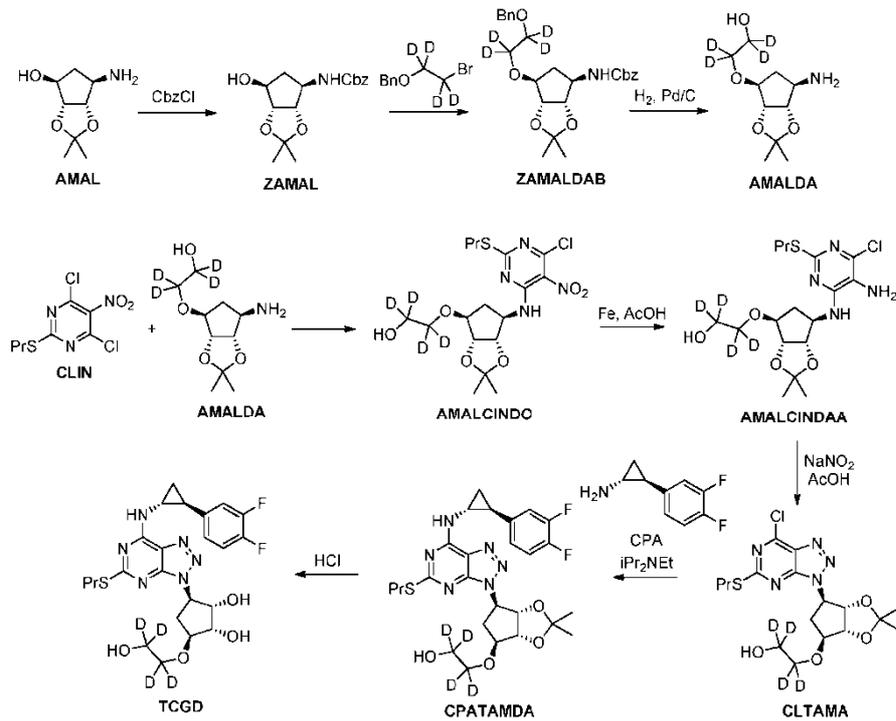
Otra variante sintética (Esquema 5) para ticagrelor (TCG) se describe en el documento WO 11/017108 de Auspex Pharmaceuticals. En una síntesis de nueve etapas prepararon **AMALE** mediante la desprotección de **ZAMALE** utilizando gas hidrógeno y Pd/C, que después se redujo a **AMALA** con LiAlH<sub>4</sub>. **AMALCINO** se preparó sin la presencia de base, las etapas adicionales son similares a las publicados en el documento WO 01/92263.

5

Otra variante sintética más (Esquema 6) para obtener ticagrelor con el grupo hidroxietil deuterado (**TCGD**) también se describe en el documento WO 11/017108 de Auspex Pharmaceuticals.



**Esquema 5:** Síntesis de ticagrelor (TCG) como se describe en la patente "deutero" WO 11/017108.



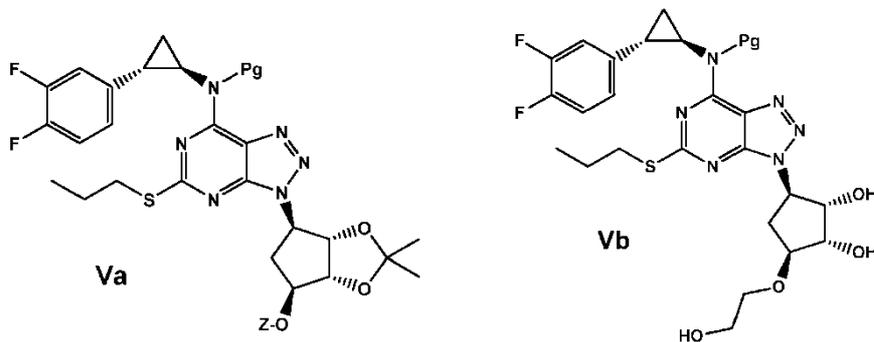
**Esquema 6:** Síntesis de ticagrelor con el grupo hidroxietilo deuterado (TCGD) como se describe en la patente "deutero" WO 11/017108.

Como queda patente a partir de lo anterior, una desventaja importante de los esquemas de síntesis conocidos hasta ahora para la preparación de ticagrelor es que la síntesis es larga.

Sumario de la invención

- 5 El objeto de la presente invención era proporcionar un proceso aplicable industrialmente y económicamente mejorado para obtener ticagrelor.

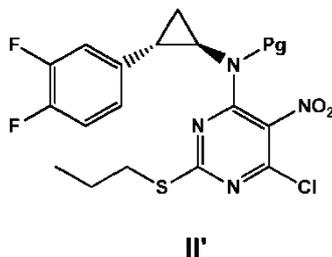
La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **Va** o **Vb**.



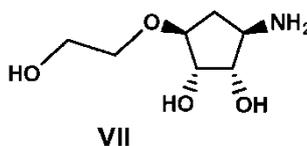
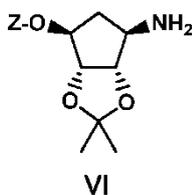
en la que Pg es un grupo protector amino y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo, comprendiendo el proceso las etapas de:

10

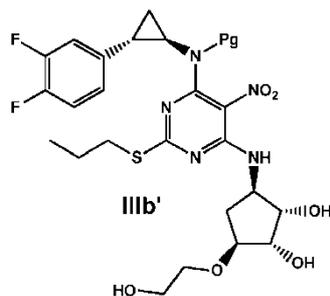
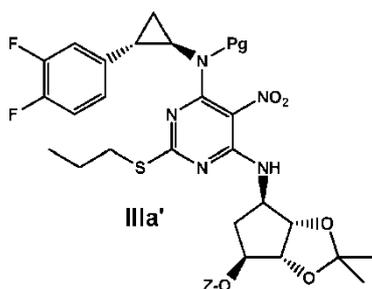
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **II'**



en la que Pg se define como anteriormente, con un compuesto de la fórmula **VI** o **VII**

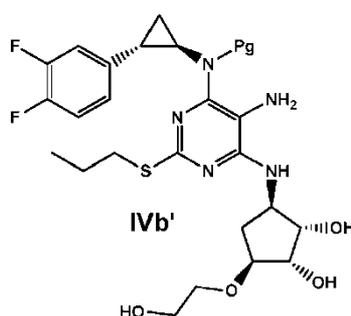
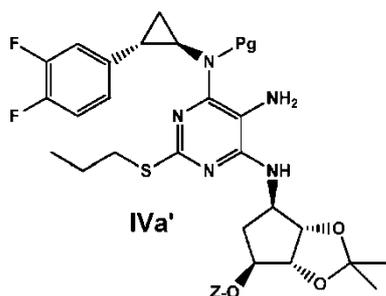


5 en la que Z se define como anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula **IIIa'** o **IIIb'**, respectivamente



en la que Pg y Z son como se definen anteriormente,

(ii) reducir el grupo nitro en el compuesto de fórmula **IIIa'** o **IIIb'** a un grupo amino para obtener un compuesto de fórmula **IVa'** o **IVb'**, respectivamente, y



10

(iii) nitrosar el compuesto de fórmula **IVa'** o **IVb'** para obtener el compuesto de fórmula **Va** o **Vb**, respectivamente.

El proceso definido anteriormente permite la preparación o síntesis de ticagrelor con un proceso de aplicación industrial y económicamente mejorado. Las realizaciones preferidas se describirán a continuación. La presente invención proporciona además nuevos compuestos que son muy útiles como productos intermedios clave en la preparación o síntesis de ticagrelor

15

Descripción de la invención y de las realizaciones preferidas

Los aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención se describirán en más detalle a continuación, teniendo en cuenta sin embargo que tales aspectos, características ventajosas, así como

realizaciones y ejemplos se presentan solo a efectos ilustrativos y no deberán limitar la invención de ninguna manera.

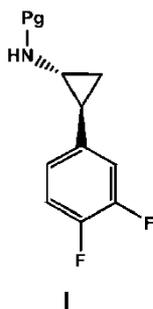
La introducción de un grupo protector en el grupo amino del anillo de ciclopropano es un punto importante de la presente invención, lo cual es una nueva característica común a las etapas clave de la preparación sintética, así como a los compuestos intermedios mencionados anteriormente. Este punto crucial lo distingue significativamente de cada síntesis de la técnica anterior en las cuales se lleva a cabo primero una reacción de sustitución del anillo de pirimidina con ciclopentano y solo entonces se crea el anillo de triazol con una sustitución final con el anillo ciclopropano. Esta secuencia de las etapas de reacción en las soluciones de la técnica anterior debe ser seguida exactamente, de lo contrario se elimina una selectividad de la formación del anillo de triazol, o se obtienen sistemas de triazol no correctos. La introducción del grupo protector en el grupo amino del anillo de ciclopropano acuerdo con la presente invención, sin embargo permite la selectividad de la formación del anillo de triazol, independientemente de la etapa llevada a cabo después de que se introduce el grupo protector. La síntesis y los tipos especiales de compuestos intermedios ya están protegidos adecuadamente para la introducción selectiva del anillo de ciclopentano y/o la introducción selectiva del grupo hidroxietilo.

En particular, el proceso de acuerdo con la presente invención reduce el número de las etapas de reacción requeridas. Es posible proceder en un proceso corto de 3-4 etapas, al contrario de los procesos de la técnica anterior que requieren 7 etapas o más. Además, si bien la síntesis de la técnica anterior utiliza reactivos tóxicos o caros y la mayoría de ellos requieren el uso de gas hidrógeno y metales pesados, es posible de acuerdo con la presente invención es evitar el uso de gas hidrógeno, metales pesados y reactivos caros. Tal evitación del uso de gas hidrógeno y/o metales pesados durante toda la síntesis de ticagrelor o en la preparación de los compuestos precursores divulgados en la presente memoria, constituye por lo tanto una realización preferida de la presente invención.

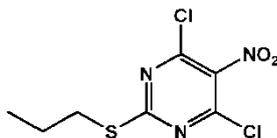
Una ventaja adicional significativa de la presente invención reside en la posibilidad de que varias etapas se pueden realizar a través de conversiones en cadena, sin necesidad de aislamiento o separación de compuestos intermedios, por lo que el sistema en cadena constituye una realización preferida de la presente invención.

De acuerdo con ello, la posibilidad de reducir el número de etapas de reacción requeridas, de aumentar la selectividad de la reacción y de simplificar reacciones respectivamente, contribuye enormemente a proporcionar un proceso aplicable industrialmente y económicamente beneficioso mejorado para la obtención de compuestos de triazolopirimidina y específicamente ticagrelor.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula II' se prepara comprendiendo las etapas de (0-1) proporcionar un compuesto de fórmula I



en la que Pg es un grupo protector de amino, y (0-2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un compuesto de la fórmula

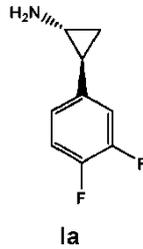


para obtener el compuesto de fórmula II'.

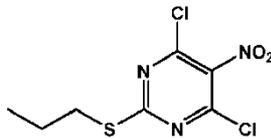
Se ha encontrado que varios grupos protectores de amino se pueden introducir de manera eficiente en esta etapa temprana de la síntesis, en la que tales grupos protectores de amino son particularmente adecuados y concordantes con las etapas de reacción posteriores, permitiendo aumentar la selectividad de la reacción y haciendo posibles simplificaciones de la reacción a través de conversiones en cadena.

Como alternativa, el compuesto de fórmula **II'** se puede obtener llevando a cabo primero una reacción de sustitución con el anillo de pirimidina y posteriormente introduciendo el grupo protector, comprendiendo las etapas de:

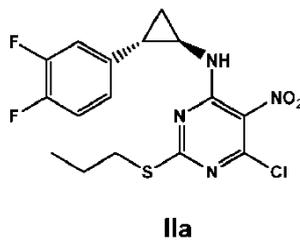
(0-1') proporcionar un compuesto de fórmula **Ia**



5 (0-2') hacer reaccionar el compuesto de fórmula **Ia** con un compuesto de la fórmula

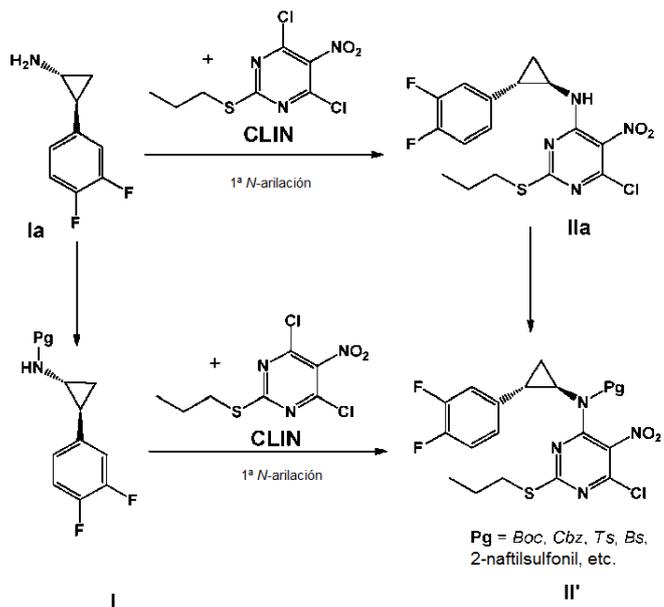


para obtener un compuesto de fórmula **Ila**,



10 y (0-3') introducir un grupo protector de amino Pg para obtener el compuesto de fórmula **II'**.

Un resumen de las formas antes mencionados para preparar el compuesto de fórmula **II'** se muestra en el siguiente esquema 7 a continuación.

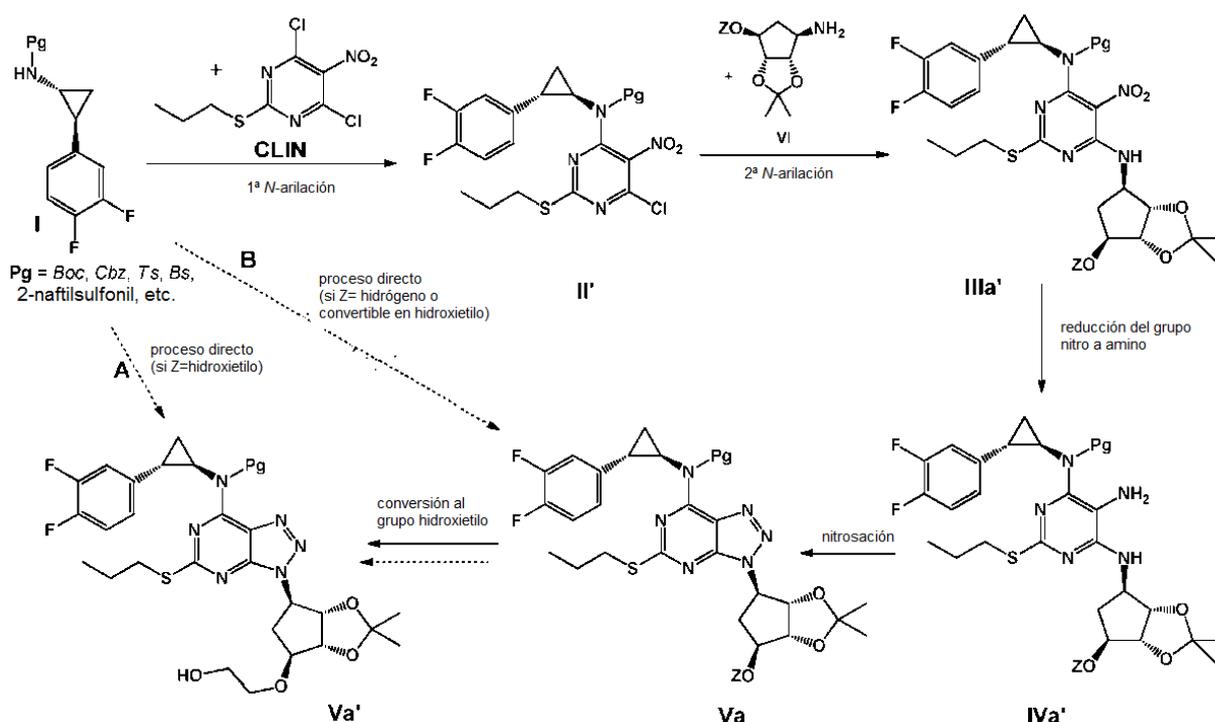


**Esquema 7** que muestra realizaciones del proceso de la presente invención

Como se ha expuesto anteriormente, es posible y corresponde a una realización particularmente preferida de la presente invención, que las etapas (i) a (iii) que se indican más arriba, y opcionalmente también la preparación del compuesto de fórmula II', se lleven a cabo en cadena. Así, aunque por supuesto la separación o aislamiento de cualquiera de los compuestos intermedios de fórmulas IIIa', IIIb', IVa', IVb' y, opcionalmente, del compuesto de fórmula II', puede llevarse a cabo para obtener dichos compuestos como compuestos intermedios útiles, se puede prescindir beneficiosamente de esto si se desea. Esta realización preferida no solo es económicamente beneficiosa por la característica que permite la síntesis en cadena; es especialmente ventajosa debido a la naturaleza generalmente amorfa de los compuestos intermedios, lo que haría difícil la purificación utilizando medios no cromatográficos, mientras que el uso de medios cromatográficos volvería a hacer que todo el proceso sea menos económicamente aceptable. Además, el grupo protector "Pg" se puede seleccionar de tal manera que el producto intermedio de la etapa aislable crítica sea sólido y recristalizable, por lo tanto, no existe ninguna necesidad de usar cromatografía como un método de purificación más.

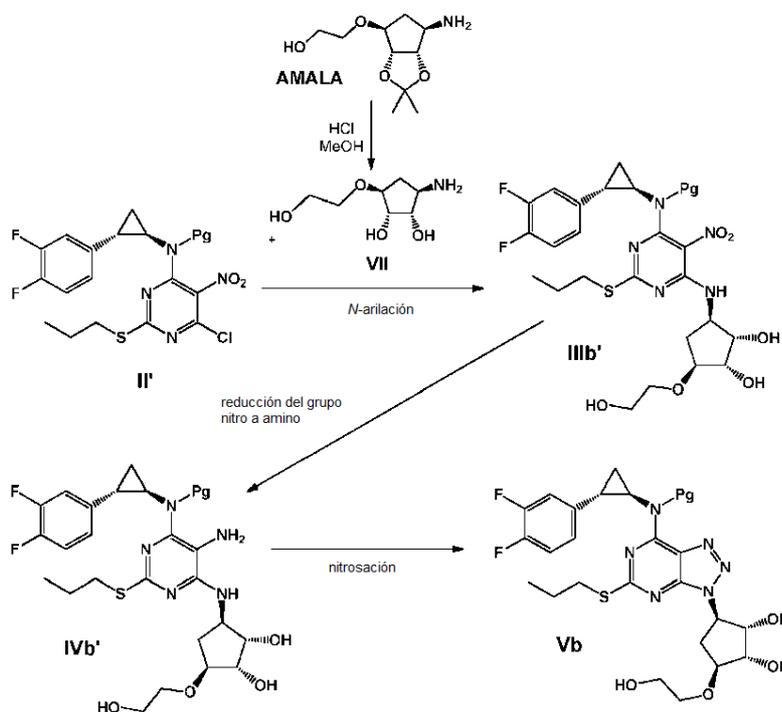
Una realización preferida adicional, que está asociada con ventajas adicionales, se basa en la posibilidad beneficiosa de llevar a cabo las etapas (i) y (ii), opcionalmente también las etapas (0-1) a (0-2) o (0-1') a (0-3') generalmente en condiciones básicas en presencia de bases, lo cual hace que las etapas de síntesis sean consistentes y facilita además metodologías en cadena. Más específicamente, todas las etapas químicas desde el inicio mostradas anteriormente hasta el compuesto de fórmula IVa son más eficientes en presencia de bases de diferentes concentraciones, más preferiblemente en las etapas posteriores consistentes con, o que permiten, la disminución de la basicidad. Por ejemplo, una base adecuada, que puede ser utilizado para la desprotonación del compuesto de fórmula Ia es el hidruro de sodio, mientras que una base adecuada que puede ser utilizada como depurador de cloruro de hidrógeno en la etapa de reacción (i) (es decir, durante la N-arilación del compuesto de fórmula VI) se puede seleccionar a partir de aminas terciarias, carbonatos alcalinos o fosfatos alcalinos o de otras bases nucleófilas no óptimas. Posteriormente, las condiciones ligeramente básicas, utilizando preferentemente los carbonatos alcalinos, son adecuadas también para la reducción del grupo nitro en la etapa (ii), utilizando por ejemplo agentes reductores a base de azufre, tal como ditionito de sodio o ácido formamidinsulfínico (dióxido de tiourea). Posteriormente, y de nuevo de acuerdo con una metodología en cadena preferida, la etapa de nitrificación (iii) puede realizarse desplazando a condiciones ligeramente ácidas, alcanzados adecuadamente por ejemplo mediante la adición de ácido acético, usando agentes nitrogenantes apropiados, tales como nitrito de sodio, o se puede llevar a cabo como una etapa alternativa por calentamiento de la solución del producto bruto del compuesto de fórmula IVa en presencia de un nitrito de alquilo tal como el nitrito de isopentilo reactivo fácilmente disponible.

Otras realizaciones ventajosas del proceso de acuerdo con la presente invención se basan en la posibilidad sintética que permite opciones sintéticas útiles, dependiendo de qué sustituyente ciclopentano "Z" se utiliza y dependiendo de qué sustituyente "Z" se usa y en qué etapa de la síntesis. Las posibles opciones sintéticas se hacen más evidentes mediante las ilustraciones de posibles realizaciones sintéticas mostradas en el siguiente esquema 8:



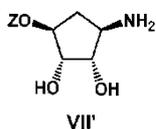
Esquema 8 que muestra realizaciones del proceso de la presente invención

- Más específicamente, si el compuesto de fórmula **VI**, que se utiliza en la etapa de reacción (i) para hacer reaccionar con el compuesto de fórmula **II'**, ya tiene un hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo como el grupo "Z", un proceso en cadena factible de acuerdo con una realización preferida de la presente invención ya produce un compuesto precursor deseable de ticagrelor (ver línea discontinua con flecha A en el esquema de reacción 8), cuyo compuesto precursor solo tiene que ser sometido a reacciones de desprotección para eliminar Pg y el grupo protector de hidroxilo vecino en el anillo de ciclopentano, respectivamente. Si, alternativamente, "Z" en el compuesto de fórmula **VI** es hidrógeno, entonces la secuencia de montaje molecular permite una introducción facilitada del grupo hidroxietilo cuando se hace en una etapa posterior de la síntesis, lo que es posible porque las realizaciones sintéticas ventajosas y preferidas descritas son todavía coherentes con un proceso en cadena (ver línea discontinua con flecha B y la posterior conversión del grupo Z en el compuesto de fórmula **Va** al grupo hidroxietilo como se muestra en el Esquema 8). Por lo tanto, en las rutas alternativas y económicas anteriormente mencionadas para precursores de ticagrelor o del propio ticagrelor, tales realizaciones preferidas de la presente invención constituyen soluciones particularmente adecuadas para el reto sintético que surge cuando la cadena lateral de hidroxietilo se introduce en una de las primeras etapas o en una etapa posterior de la ruta sintética.
- Por lo tanto, la posibilidad ventajosa de unir numerosas etapas en esquemas de síntesis en cadena es un efecto sorprendente e inesperado de la presente invención que resulta solo de la introducción del grupo protector en el resto de amina unido al anillo de ciclopropano (designado por los grupos protectores "Pg" en los esquemas de síntesis), grupo protector "Pg" que está presente a través de los compuestos intermedios relevantes de fórmulas **Ia-Va'** (o como se muestra más adelante en las fórmulas **I-V**).
- De acuerdo con otra realización, de forma alternativa, un compuesto de fórmula **VII** se puede añadir al compuesto de fórmula **II'** para producir un compuesto de fórmula **IIIb'** (Esquema 9). **VII** ya tiene un grupo hidroxietilo, mientras que los grupos hidroxilo en el anillo de ciclopentano no están protegidos. A partir de un compuesto de fórmula **IIIb'**, se puede obtener un compuesto de fórmula **IVb'** por reducción del grupo nitro. Dado que los grupos hidroxilo en el anillo de ciclopentano no están protegidos, la nitrosación de **IVb'** produce directamente un compuesto de fórmula **Vb**.
- Un compuesto de fórmula **VII**, otra realización de la presente invención, se puede preparar por ejemplo por hidrólisis ácida de **AMALA** (Esquema 9), el cual se puede preparar como se describe en el documento WO 01/92263.



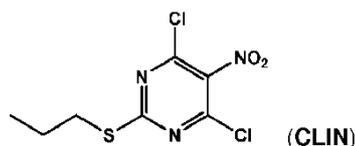
**Esquema 9** que muestra una realización específica de la presente invención.

Como alternativamente, se puede utilizar un compuesto de fórmula **VII'**



en la que Z es un grupo convertible en el grupo hidroxietilo en lugar de **VII** en una secuencia de reacciones que se presentan en el Esquema 9. En la etapa final el grupo Z se convierte en grupo hidroxietilo mediante el uso de métodos conocidos para el experto en la técnica como se menciona a continuación.

- De acuerdo con la presente invención, el grupo "Pg" se puede seleccionar del grupo que consiste en grupos protectores de amino de tipo oxicarbonilo y grupos protectores de amino de tipo sulfonilo, sin limitarse a los mismos. El grupo "Pg" tal como se utiliza en la presente invención no se limita solamente a servir para el propósito de proteger el grupo amino. Además, proporciona una selectividad mejorada de las reacciones en las que entran los compuestos de fórmula **II**. Se encontró que la selectividad para la monosustitución del compuesto de fórmula

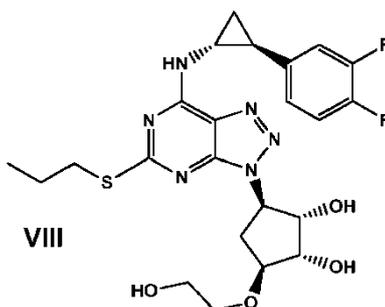


- se ha mejorado en gran medida por la reacción con los carbamatos o sulfamidas resultantes en comparación con la reacción directa entre el compuesto de fórmula **1a** (análogo de ciclopropano no protegido) con CLIN. También se mejoran los rendimientos. Por otra parte, los N-sustituyentes oxicarbonilo o sulfonilo también permiten la formación regioselectiva del anillo triazol durante la etapa de nitrosación y la alquilación regioselectiva durante las etapas de introducción del grupo hidroxietilo. De acuerdo con realizaciones preferidas, Pg se puede seleccionar del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), metanosulfonilo (Ms), bencenosulfonilo (Bs), *p*-toluenosulfonilo (Ts) y 2-naftalenosulfonilo.

- El grupo convertible en hidroxietilo ("Z") de acuerdo con la invención puede ser seleccionado del grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub>, en el que R<sub>1</sub>, se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o bencilo; cianometilo; -CH<sub>2</sub>CH(E<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(E<sub>2</sub>R<sub>3</sub>), en la que E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de un elemento calcógeno, preferiblemente O o S y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes, seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4a</sub> o juntos forman alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o una unión *o*-fenileno; o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O<sub>4</sub> en la que R<sub>4</sub> es un grupo protector de hidroxilo, seleccionado del grupo alquilo terciario, preferiblemente *tert*-butilo o tritilo, grupo arilmetilo, preferiblemente bencilo o bencilo sustituido en para, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con metoxi, preferiblemente metoximetilo (MOM), grupo sililo trisustituido, preferiblemente trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), o *tert*-butildifenilsililo, acilo, preferiblemente acetilo o benzoilo.

- El grupo "Z" grupo se puede convertir en el grupo hidroxietilo mediante el uso de métodos conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> por reducción, cianometilo y -CH<sub>2</sub>CH(OR<sub>2</sub>)(O<sub>3</sub>) por hidrólisis ácida y reducción, grupos sililoxietilo por escisión del fluoruro, *tert*-alcoxietilo por escisión ácida, benciloxietilo por hidrogenación. En vista de los intermedios telescópicos a la siguiente etapa sin aislamiento como se describe en la ruta B en el Esquema 8, es preferible que el grupo sea estable en todas las reacciones de la secuencia de una sola etapa, tal como ser estable en condiciones básicas. Los grupos más preferibles se seleccionan de -CH<sub>2</sub>COOMe, -CH<sub>2</sub>COOEt, *tert*-butoxietilo, tritiloxietilo y benciloxietilo. Preferiblemente, los grupos Pg, R<sub>4</sub> y el grupo de protección glicol se eliminan en una etapa de reacción por escisión ácida. Desde este punto de vista, el grupo *tert*-butoxietilo y el grupo tritiloxietilo son los más preferibles.

- Para preparar un ticagrelor (**TCG**) con la fórmula **VIII** mostrada a continuación, el compuesto de fórmula **Va** o **Vb** como se describió anteriormente, se somete a la reacción(es) de desprotección para eliminar Pg y en el caso de **Va** también el grupo protector de hidroxilo vecino en el anillo de ciclopentano, respectivamente. La reacción(es) de desprotección puede proceder al mismo tiempo, para eliminar simultáneamente tanto "Pg" como el grupo protector de hidroxilo vecino en el anillo de ciclopentano, por ejemplo, usando ácidos tales como HCl o ácido fosfórico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, alcoholes tal como metanol o etanol. Si se desea, se puede formar opcionalmente una sal, un cocrystal o un complejo del compuesto de fórmula **VIII** (Ticagrelor, **TCG**).



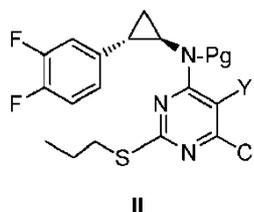
5 El compuesto ticagrelor preparado de acuerdo con la invención puede ser utilizado o administrarse tal cual, preferiblemente se administra como una composición farmacéutica que comprende ticagrelor y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto ticagrelor preparado de acuerdo con la invención se puede combinar con otros fármacos, especialmente fármacos que tienen actividad contra la agregación plaquetaria o acontecimientos trombolíticos.

10 En un aspecto adicional de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula VIII (ticagrelor, TCG) o una sal del mismo se prepara de modo que comprende las etapas de preparar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo como se describe anteriormente y mezclar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. La forma de administración se puede elegir adecuadamente, por ejemplo, una forma adecuada para administración oral, parenteral, rectal y/o administración por inhalación y la forma farmacéutica puede ser sólida, líquido o en polvo. Por lo tanto, la composición farmacéutica que comprende el compuesto ticagrelor preparada de acuerdo con la invención puede estar adecuadamente en la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos para administración oral; o como soluciones parenterales o subcutáneas estériles, suspensiones para administración parenteral o como supositorios para la administración rectal.

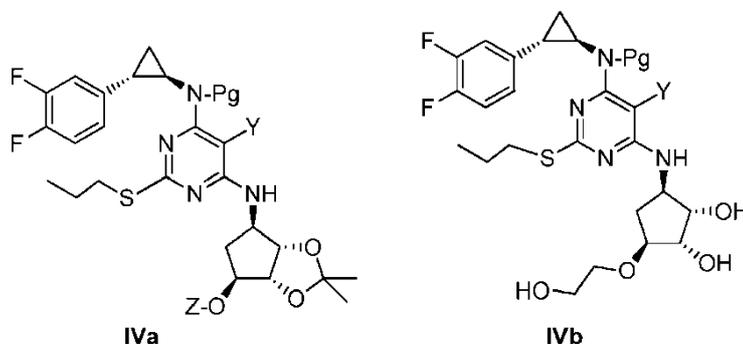
20 Excipientes y/o vehículos adecuados incluyen, sin limitarse a, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, etc. Por ejemplo, el compuesto o una forma finamente dividida del mismo, o partículas que comprenden el compuesto, se mezclan con un vehículo o sustancia aglutinante, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido tales como azúcares y almidón, un alcohol de azúcar u otro poliol. Por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, derivados de celulosa, un aglutinante tal como polivinilpirrolidona, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, ceras, parafina, y similares, se mezclan y después se comprimen en comprimidos. El compuesto o una forma del mismo finamente dividido o partículas que contienen el mismo puede ser recubierto con otra sustancia. La mezcla de polvo o partículas que contienen el compuesto también se puede dispensar en cápsulas.

25 La composición farmacéutica que comprende ticagrelor preparada de acuerdo con la invención en una dosis deseada es generalmente adecuada para tratar una enfermedad o afección de un paciente en necesidad de la misma, en concreto para mostrar una actividad deseada frente a la agregación de plaquetas, o en el tratamiento o la profilaxis de acontecimientos trombolíticos.

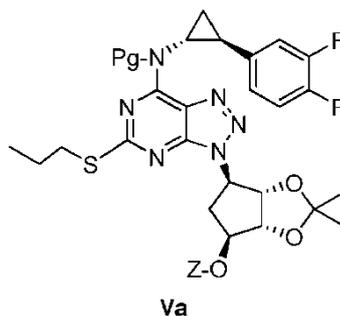
30 Otros aspectos de la presente invención residen en la provisión de compuestos intermedios valiosos útiles en la síntesis de un compuesto de fórmula VIII (ticagrelor, TCG), cuyos compuestos intermedios tienen, respectivamente en común el grupo protector de amino Pg:



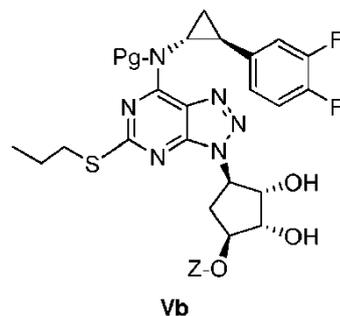
(Pg es un grupo protector de amino, e Y es NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>)



35 (Pg es un grupo protector amino, Y es NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo)



(Pg es un grupo protector amino, y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo)

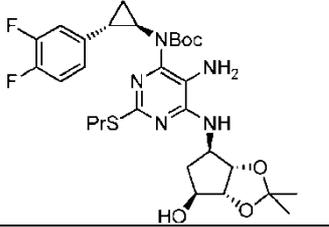
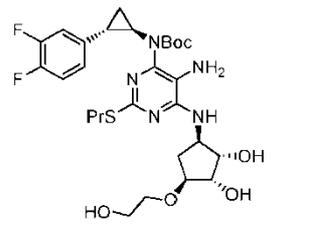
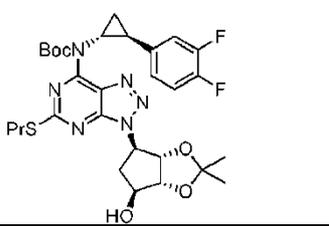
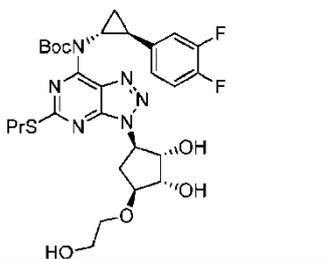
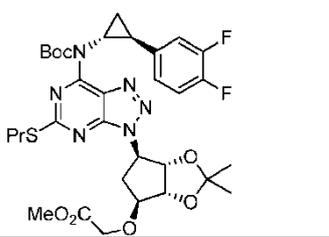
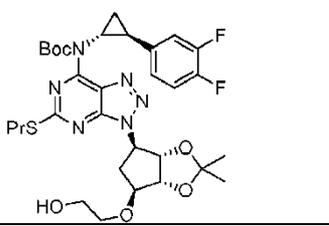
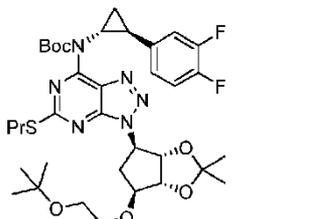


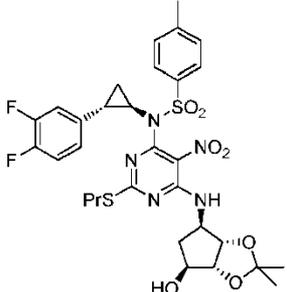
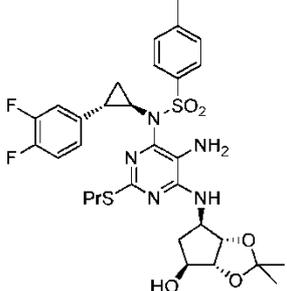
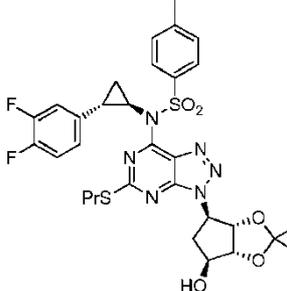
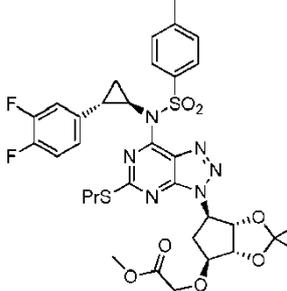
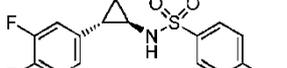
5 (Pg es un grupo protector de amino, y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo)

En cuanto a la definición de “PG” y “Z”, se hace referencia a las descripciones incluidas en otras partes de la presente memoria.

Ejemplos particulares de tales compuestos intermedios útiles se enumeran por sus respectivas fórmulas siguientes (en estas fórmulas, “Pr” significa “propilo”):

Fórmula	Nombre químico
	(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il) ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo
	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(6-(((3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> )-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3 <i>aH</i> -ciclopenta[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-4-il)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo
	((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(6-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxietoxi)ciclopentil)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo

Fórmula	Nombre químico
	<p>(5-amino-6-(((3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>
	<p>(5-amino-6-(((1R,2S,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi)etoxi)ciclopentil)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il ((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>
	<p>((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)(3-(((3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>
	<p>((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)(3-(((1R,2S,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi)etoxi)ciclopentil)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>
	<p>2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-((<i>terc</i>-butoxicarbonil)((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)acetato de metilo</p>
	<p>((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)(3-(((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-hidroxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>
	<p>(3-(((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-(<i>terc</i>-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)((1R,2S)-2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil)carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>

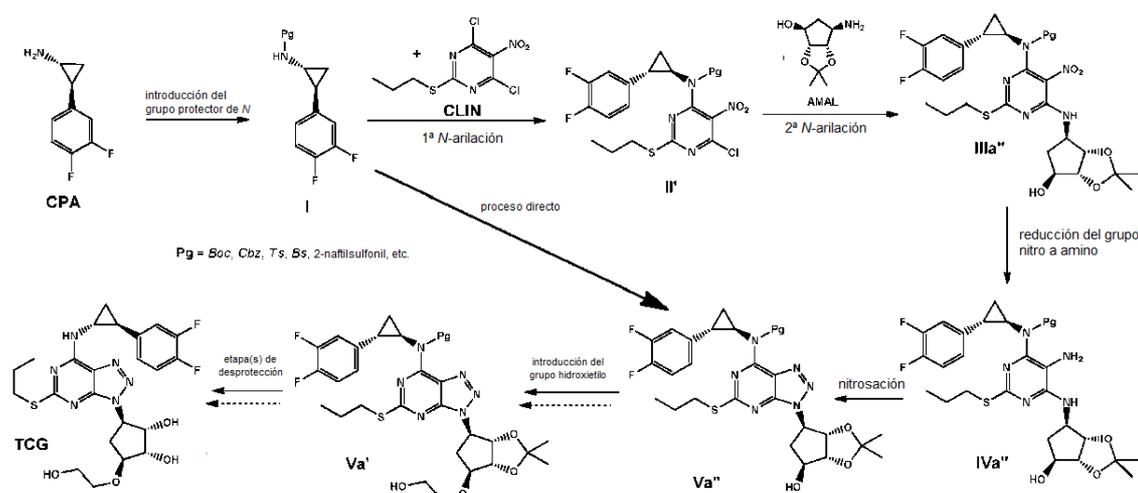
Fórmula	Nombre químico
	<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-<i>N</i>-(6-(((3<i>aS</i>,4<i>R</i>,6<i>S</i>,6<i>aR</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3<i>aH</i>-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida</p>
	<p><i>N</i>-(5-amino-(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-<i>N</i>-(6-(((3<i>aS</i>,4<i>R</i>,6<i>S</i>,6<i>aR</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3<i>aH</i>-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida</p>
	<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-<i>N</i>-(3-(((3<i>aS</i>,4<i>R</i>,6<i>S</i>,6<i>aR</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3<i>aH</i>-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3<i>H</i>-[1,2,3]triazolo[4,5-<i>d</i>]pirimidin-7-il)-4-metilbencenosulfonamida</p>
	<p>2-(((3<i>aR</i>,4<i>S</i>,6<i>R</i>,6<i>aS</i>)-6-(7-(<i>N</i>-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-4-metilfenilsulfonamido)-5-(propiltio)-3<i>H</i>-[1,2,3]triazolo[4,5-<i>d</i>]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3<i>aH</i>-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)oxi)acetato de metilo</p>
	<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-4-metilbencenosulfonamida</p>

En los compuestos particularmente ilustrados anteriormente, "Pg" está representado por el grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) y el grupo *p*-toluenosulfonilo (Ts), pero debe ser evidente que los compuestos intermedios análogos útiles y más específicamente ilustrados corresponden a los enumerados anteriormente, en el que el grupo protector específico, Boc o Ts, se sustituye por otros grupos protectores del grupo amino, por ejemplo, carbobenciloxi (Cbz), *p*-toluenosulfonilo (Ts), bencenosulfonilo (Bs), metanosulfonilo (Ms) o 2-naftalenosulfonilo.

Las realizaciones específicas que representan el concepto sintético básico de la presente invención se describen adicionalmente a continuación. Más específicamente, en un ejemplo ilustrativo pero no limitativo, el esquema 10 siguiente ilustra un concepto del conjunto molecular de ticagrelor (**TCG**), aunque se señala que este esquema no es de ninguna manera limitante con respecto a la naturaleza específica de la transformación, las reacciones, las

condiciones, los grupos protectores, métodos y reactivos, que puede ser utilizados.

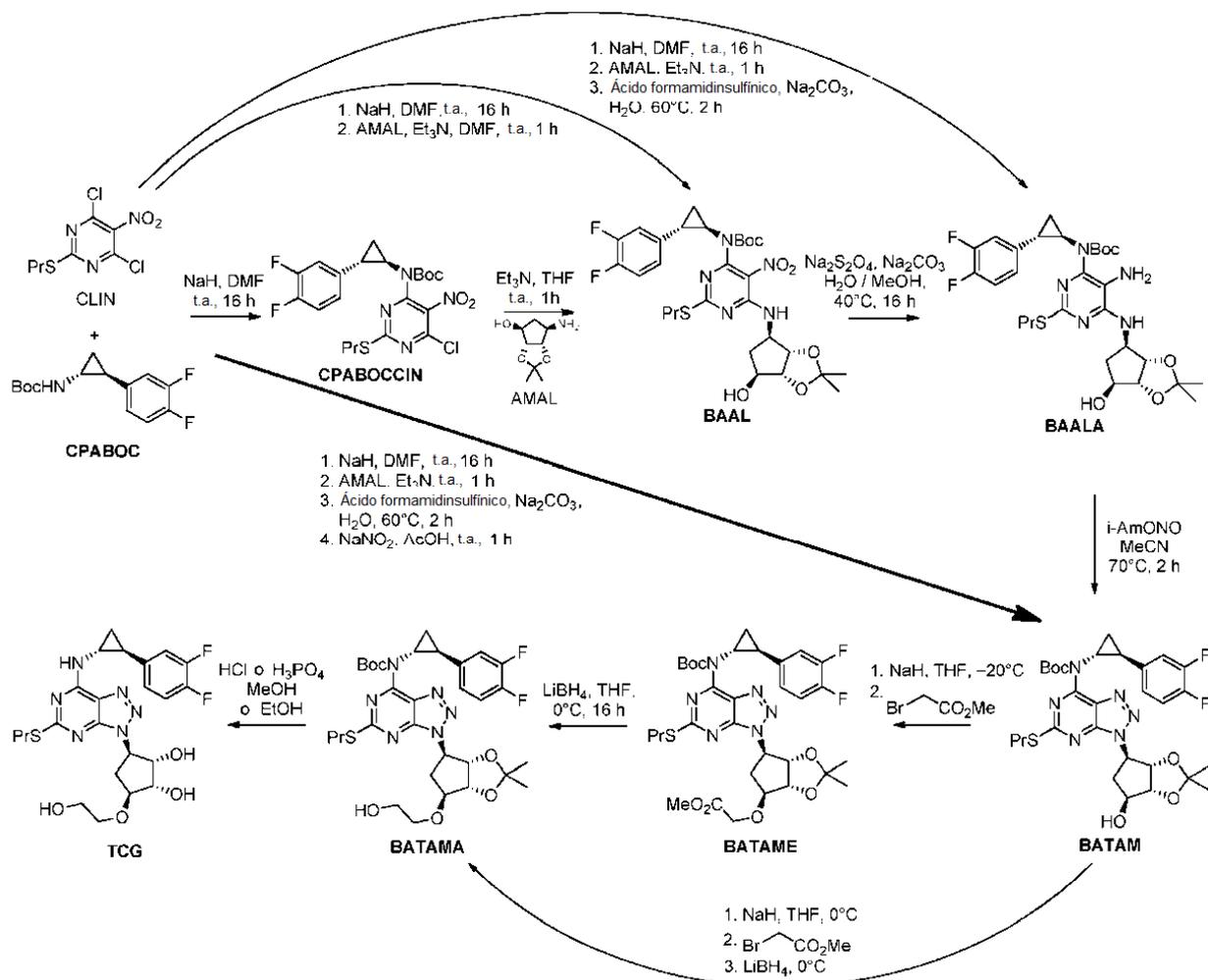
Este ejemplo de la ruta de síntesis general incluye primero una sustitución del grupo amino de **CPA** con un grupo aceptor de electrones, por ejemplo de tipo oxicarbonilo o sulfonilo, con el fin de aumentar la acidez del enlace N-H. Se encontró que la selectividad para la monosustitución en CLIN se ha mejorado en gran medida si en la reacción de *N*-arilación un carbamato, sulfonamida u otro derivado de amida de **CPA** se hace reaccionar con **CLIN**, en comparación con la reacción directa entre **CPA** y **CLIN**. Los intermedios *N*-protegidos del tipo estructural **II** obtenidos se utilizan a continuación para arilar **AMAL** para dar intermedios **IIIa**. El grupo nitro se reduce a continuación para dar las diaminas **IVa** las cuales se pueden nitrosar para afectar a la formación del anillo de triazol de intermedios **Va**. El grupo protector introducido en la primera etapa permite la formación regioselectiva del anillo de triazol durante la etapa de nitrosación. El compuesto **Va** ya está protegido adecuadamente para la introducción selectiva del grupo hidroxietilo en el grupo alcohol secundario. El proceso de hidroxietilación y las posteriores etapas de desprotección para dar ticagrelor (**TCG**) pueden ser realizadas por varias metodologías conocidas por los expertos en la técnica, tales como una *O*-alquilación con un haloacetato de alquilo, la reducción del grupo éster y la desprotección en condiciones ácidas



Esquema 10: Ilustración del concepto sintético básico de la invención.

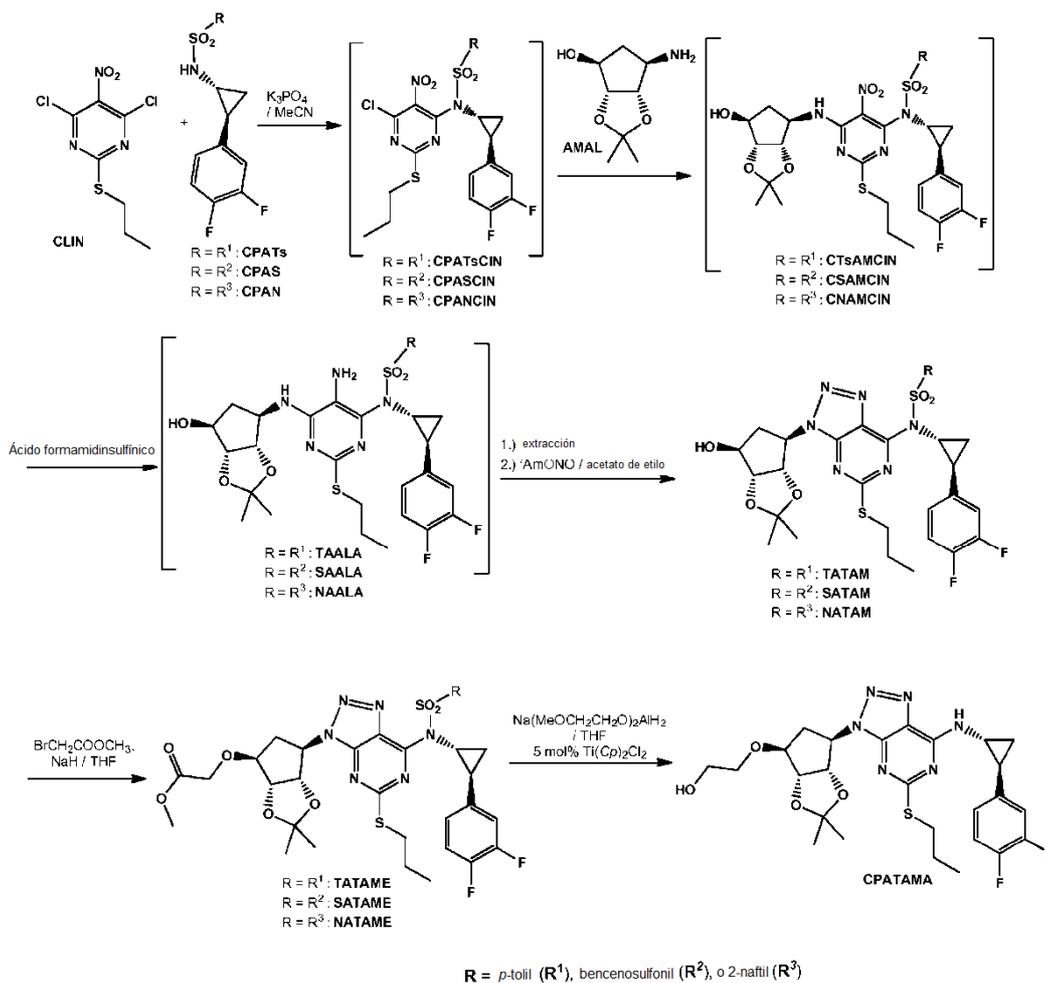
En un ejemplo más específico de la síntesis de ticagrelor, la realización de la invención está representada por el uso del derivado de **CPA** protegido con *tert*-butoxicarbonilo (Boc) **CPABOC** (Esquema 11). Este se desprotona con hidruro de sodio con el fin de ser *N*-arilado con CLIN. Esto da **CPABOCCIN** con buena selectividad y rendimientos. Este producto se usa entonces para la *N*-arilación de **AMAL**, preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonatos alcalinos, para dar **BAAL**. Las siguientes etapas de reacción incluyen la reducción del grupo nitro para dar **BAALA** y su nitrosación para dar **BATAM**. Este es un intermedio clave para el uso en las posteriores etapas de hidroxietilación y desprotección que pueden ser implementadas utilizando numerosos enfoques sintéticos. Específicamente, esto se puede lograr mediante alquilación con bromoacetato de metilo para dar **BATAMA**, su reducción con borohidruro de litio para dar **BATAMA**, y, finalmente, la desprotección en una etapa de la acetonida y de los grupos protectores *Boc* en condiciones ácidas para dar ticagrelor (**TCG**).

Esta ruta sintética se ha encontrado particularmente ventajosa para la aplicación de metodologías en cadena. Específicamente, la síntesis se puede llevar de manera eficiente a partir de **CPABOC** a **BATAM** en un proceso en cadena compuesto de cuatro etapas químicas (Esquema 11).



**Esquema 11:** Síntesis de ticagrelor que representa la realización de la invención.

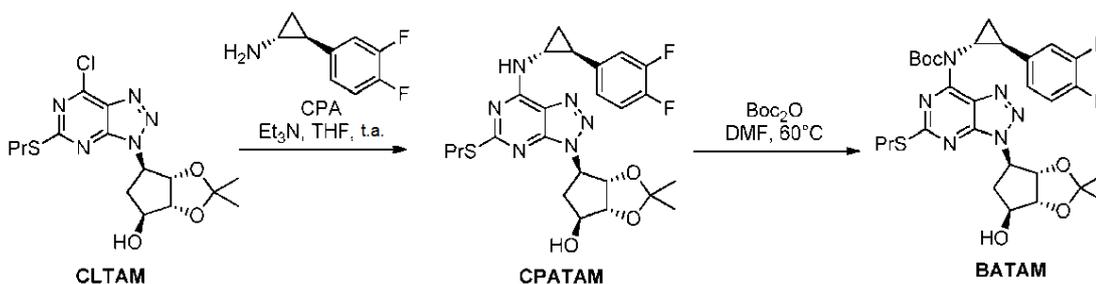
También pueden ser adecuados grupos protectores distintos de *Boc*. Por ejemplo, se vio que los grupos protectores de sulfonilo, tales como el *p*-toluenosulfonilo (*Ts*), bencenosulfonilo (*Bs*) o el grupo 2-naftalenosulfonilo, eran adecuado para la síntesis en cadena de los intermedios de tipo **V** directamente desde las sulfonamidas derivadas de **CPA**, **CPATs**, **CPAS** o **CPAN** correspondientemente (Esquema 12). El aumento de la acidez de estas sulfonamidas en comparación con el carbamato menos ácido **CPABOC** permite el uso de bases más prácticas que el hidruro de sodio. Se vio que el fosfato tripotásico en acetonitrilo era particularmente adecuado para esta primera etapa química, así como para las dos etapas químicas posteriores que comprenden el proceso en cadena hacia **TAALA**, **SAALA** o **NAALA**. La formación del anillo de triazol se lleva a cabo adecuadamente extrayendo la mezcla de reacción diluida en agua con acetato de etilo, la separación de fases, la adición de nitrito de isopentilo a la fase orgánica y el calentamiento suave. Los compuestos intermedios **TAALA**, **SAALA** o **NAALA** por lo tanto no necesitan ser aislados en este proceso.



**Esquema 12:** Síntesis directa de triazoles protegidos con sulfonilo sin el aislamiento de intermedios y posterior transformación en CPATAMA.

Los compuestos **TATAM**, **SATAM**, **NATAM** o sulfonamidas relacionadas, que corresponden a los compuestos intermedios de tipo **Va**, se pueden utilizar a continuación, para la introducción de la cadena lateral de éter de hidroxietilo en su grupo hidroxilo y transformaciones adicionales hacia ticagrelor. En particular, la introducción del grupo hidroxietilo puede ser realizada por alquilación con bromoacetato de metilo para dar el éster intermedio que luego se puede reducir al alcohol usando bis(2-metoxietoxi)hidruro aluminio de sodio, mientras que al mismo tiempo cantidades catalíticas de dicloruro de titanoceno promueven la escisión reductora de los grupos de protección de sulfonilo. Por lo tanto, el intermedio final **CPATAMA** se puede obtener en dos etapas de reacción a partir de **TATAM** u otras sulfonamidas. Este nuevo método para la desprotección del grupo sulfonilo que emplea la catálisis de titanoceno se desarrolló específicamente para el propósito de ser aplicable durante la reducción del grupo éster con el fin de realizar ambas transformaciones del grupo funcional al mismo tiempo. **CPATAMA** se hidroliza a continuación a ticagrelor en un medio ácido de acuerdo con la técnica anterior.

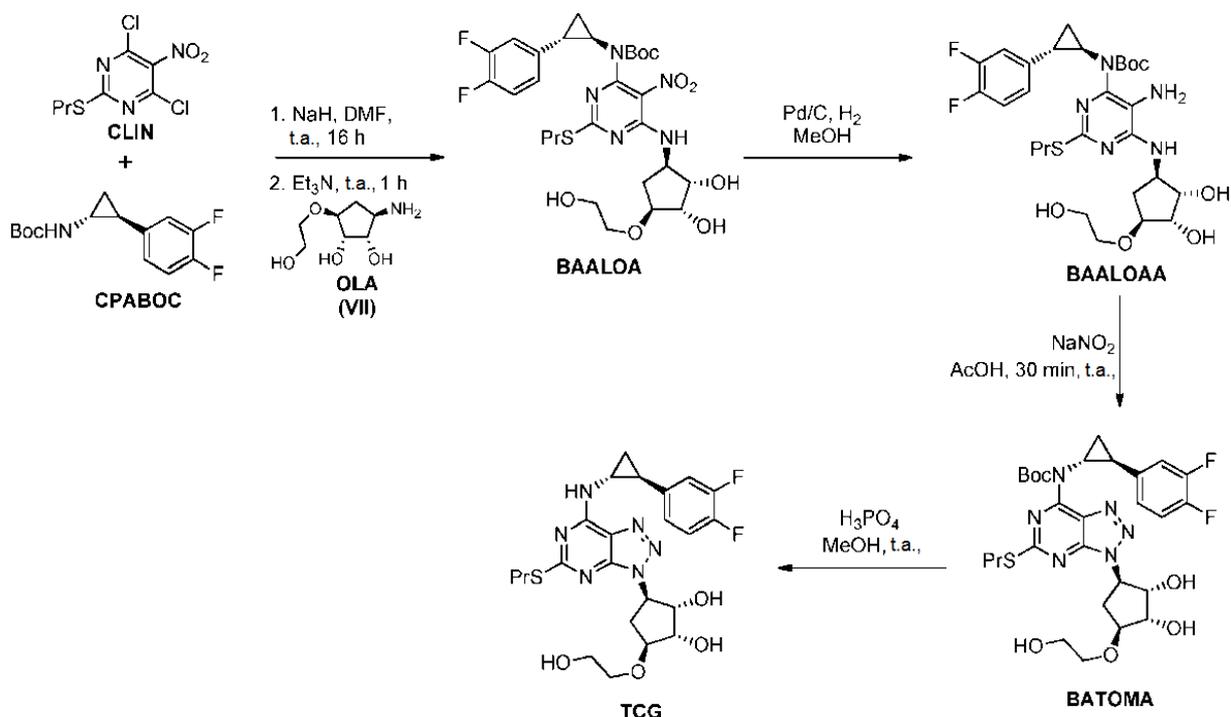
En otra realización el intermedio clave **BATAM** pueden prepararse a partir **CPATAM**, el cual puede ser derivado de **CLTAM** como se muestra en el Esquema 13. El intermedio protegido con sulfonilo análogo **TATAM** se puede preparar mediante la N-arilación de **CLTAM** con **CPATs** en acetonitrilo y  $K_3PO_4$  como base. **CLTAM** se puede preparar como se describe en el documento WO 00/34283 (Esquema 1)



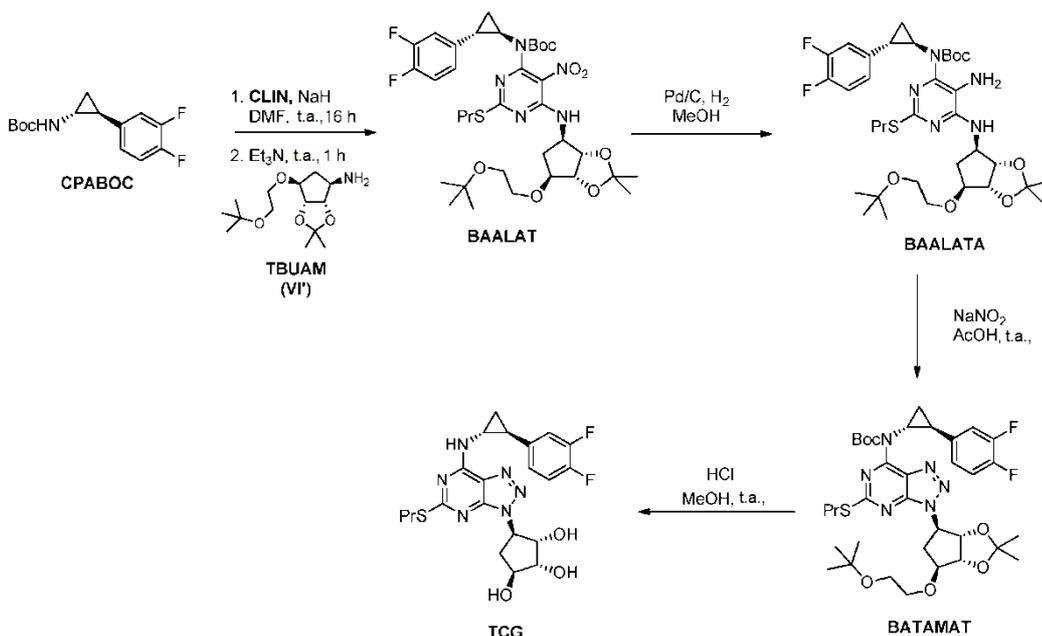
**Esquema 13:** Síntesis de **BATAM** a partir de **CLTAM** a través de **CPATAM**.

En otra realización especial ticagrelor se prepara a partir del derivado protegido ciclopropilamina **CPABOC**. La primera etapa de la síntesis es una reacción en cadena de heteroarilación en condiciones básicas y condensación con el derivado ciclopentano no protegido **OLA (VII)**, seguido de reducción del grupo nitro a grupo amino dando el intermedio **BAALOOA**, el cual se convierte después en el benzotriazol **BATOMA**. La desprotección de **BATOMA** da ticagrelor con un alto rendimiento. De nuevo, la conversión de un compuesto de partida simple, como **CLIN** a ticagrelor solo necesita cuatro etapas tecnológicas, incluso sin necesidad de protección adicional de grupos hidroxilo de ciclopentano (Esquema 14).

En una realización especial adicional presentada en el Esquema 15 ticagrelor se prepara a partir del derivado protegido ciclopropilamina **CPABOC** utilizando los intermedios con un grupo convertible en el grupo hidroxietilo (**TBUAM (VI')**). En la primera etapa la molécula **BAALAT** se construye a partir de tres partes **CPABOC**, **TBUAM** y **CLIN** en una sola etapa. El intermedio se transforma adicionalmente por reducción del grupo nitro y diazotación en el derivado triazolo **BATAMAT**, el cual finalmente se desprotege por escisión simultánea de los grupos Boc, *tert*-butoxi e isopropilideno en solución metanólica ácida para dar ticagrelor. A pesar de la conversión adicional en el grupo hidroxilo, el proceso mantiene un número reducido de etapas mediante la desprotección triple en una etapa.



**Esquema 14:** Síntesis de ticagrelor utilizando un derivado ciclopentano no protegido.

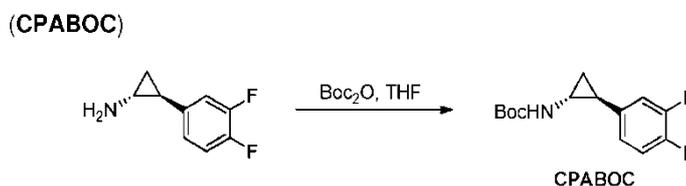


**Esquema 15:** Síntesis de ticagrelor usando escisión triple del grupo protector en una etapa.

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos ilustrativos, no limitativos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Preparación de ((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo



5

A una solución de *trans*-(1*R*,2*S*)-2-(2,3-difluorofenil)ciclopropilamina (26,4 g, 156 mmol) (24 ml, 172 mmol) en THF (100 ml) se le añadió lentamente una solución de BOC<sub>2</sub>O en THF (100 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. Después de la adición de agua (200 ml), el precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml), y se secó para dar 42,0 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título como polvo blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 10,07-1,16 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 4,91 (sa, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,03 (m, 1H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,3 (m, 1 F), -142,8 (m, 1F); MS (ESI) *m/z*: 270 [MH]<sup>+</sup>.

10

#### Ejemplo 2: Preparación de (6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (CPABOCCIN)

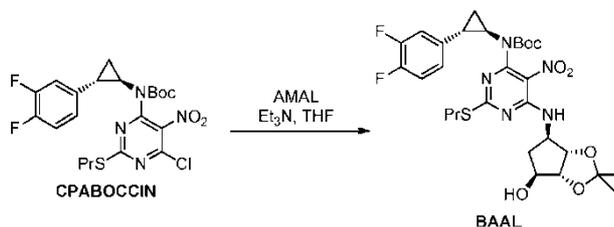


15

Una mezcla de CPABOC (0,20 g, 0,74 mmol), CLIN (0,20 g, 0,74 mmol) y NaH (60 % en aceite, 36 mg, 0,74 mmol) en DMF seca (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadió ácido acético (0,5 ml) y agua (10 ml). Después de la extracción con éter diisopropílico (3x10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación por cromatografía (SiO<sub>2</sub> hexano: EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,23 g, rendimiento 62 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,29 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,36 (s, 9 H), 1,66 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,01 (m, 1H).

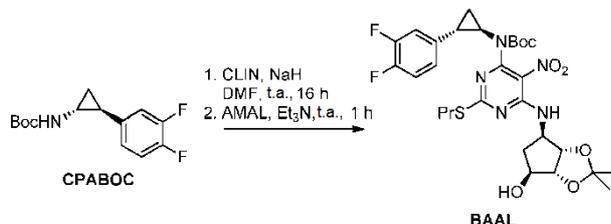
20

**Ejemplo 3: Preparación de ((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(6-(((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*-ciclopenta[*d*]-[1,3]dioxol-4-il)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (BAAL)**



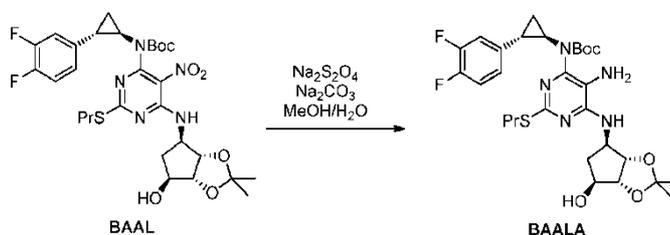
5 A una solución de **CPABOCCIN** (0,20 g, 0,40 mmol) y trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió **AMAL** (76 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con THF (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentraron. La purificación por cromatografía (SiO<sub>2</sub> hexano:EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,24 g, 93 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,91-3,08 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 8,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,4 (m, 1F), -142,6 (m, 1F); MS (ESI) *m/z*: 638 [MH]<sup>+</sup>.

**BAAL** También se preparó mediante la reacción en cadena partiendo de **CPABOC**.



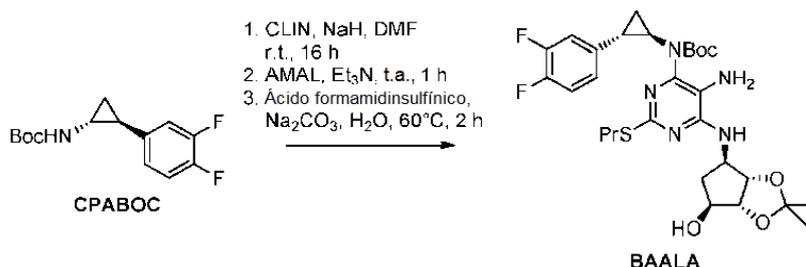
15 Una mezcla de **CPABOC** (1,0 g, 3,71 mmol), **CLIN** (10,0 g, 3,71 mmol) y NaH (60 % en aceite, 0,16 g, 4,08 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadieron trietilamina (0,57 ml, 4,08 mmol) y **AMAL** (0,71 g, 4,08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente agua (50 ml) y se extrajo el producto con éter diisopropílico (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, Después se concentraron para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (1,94 g, rendimiento 82 %).

25 **Ejemplo 4: Preparación de (5-amino-6-(((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*-ciclopenta[*d*]-[1,3]dioxol-4-il)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (BAALA)**



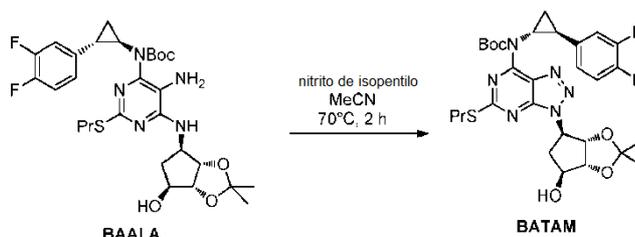
30 Una solución de **BAAL** (0,64 g, 1,0 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió a una mezcla de ditionito de sodio (0,57 g, 3,3 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,35 g, 3,3 mmol), agua (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 16 h, a continuación se añadió agua (30 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para dar un compuesto crudo, que se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0,41 g, rendimiento 68 %). RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,4 (m, 1F), -142,7 (m, 1F); MS (ESI) *m/z*: 608 [MH]<sup>+</sup>.

**BAALA** también se preparó a través de una reacción en cadena partiendo de **CPABOC**.



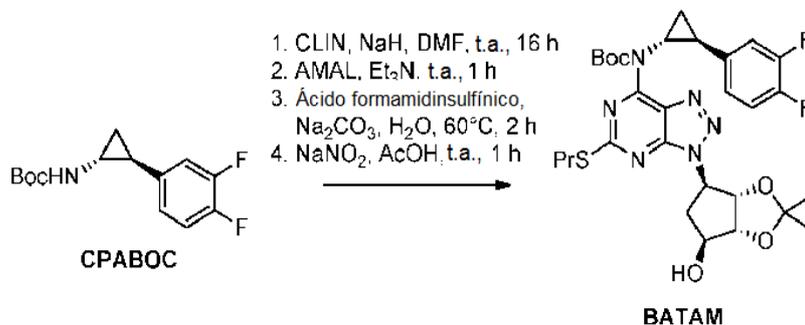
Una mezcla de **CPABOC** (10,0 g, 3,71 mmol), **CLIN** (10,0 g, 3,71 mmol) y NaH (60 % en aceite, 0,16 g, 4,08 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadieron trietilamina (0,57 ml, 4,08 mmol) y **AMAL** (0,64 g, 3,71 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron agua (1 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,29 g, 12,2 mmol) y ácido formamidinsulfínico (1,32 g, 12,2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para dar un compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (1,42 g, rendimiento 63 %).

**Ejemplo 5: Preparación de ((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(3-((3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (BATAM)**



El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el documento WO 00/34283. Una solución de **BAALA** (0,40 g, 0,66 mmol) y nitrito de isopentilo (0,13 ml, 1,0 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó durante 2 horas a 70 °C. Los componentes volátiles se evaporaron a continuación y el producto bruto se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,40 g, rendimiento 98 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 3,7-3,14 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,1 (m, 1F), -142,3 (m, 1F); MS (ESI) m/z: 619 [MH]<sup>+</sup>.

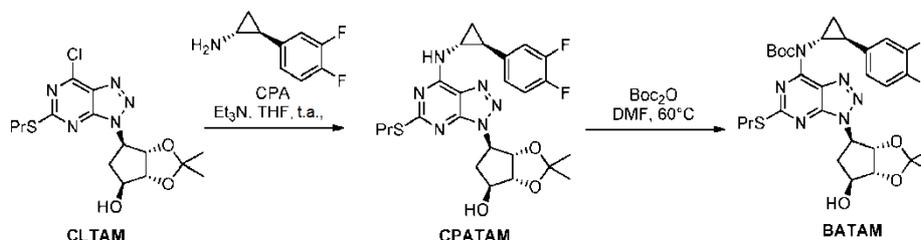
**BATAM** también se preparó a través de una reacción en cadena partiendo de **CPABOC**.



Una mezcla de **CPABOC** (10,0 g, 37,1 mmol), **CLIN** (9,95 g, 37,1 mmol) y NaH (60 % en aceite, 1,63 g, 40,8 mmol) en DMF seca (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadieron lentamente trietilamina (5,69 ml, 40,8 mmol) y **AMAL** (0,43 g, 37,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se añadieron agua (20 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,9 g, 122 mmol) y ácido formamidinsulfínico (13,2 g, 122 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C. Se añadió ácido acético (50 ml) gota a gota durante 2 h. A continuación se añadió NaNO<sub>2</sub> 3,84 g, 55,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (500 ml), el producto se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (12,0 g, rendimiento 52 %).

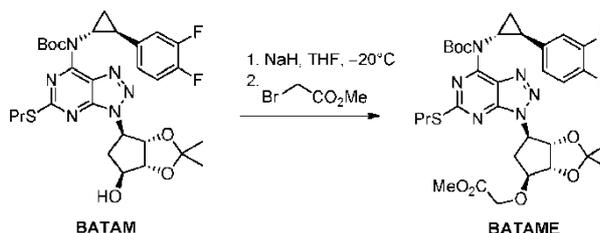
5 **BATAM** también se preparó a partir de **CLTAM** a través de **CPATAM**.



10 A una solución de **CLTAM**, que se preparó utilizando el método descrito en el documento WO 00/34283 (20,0 g, 5,18 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,13 ml, 1,0 mmol) en THF seco (7 ml) se añadió lentamente a temperatura ambiente una solución de **CPA** en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, a continuación, las sales se separaron por filtración y el filtrado se concentró. **CPATAM** cristalizó a continuación en una mezcla de hexano/éter diisopropílico para dar un polvo blanco (2,29 g, rendimiento 85 %). Pf 108 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,7-7,13 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,0 (m, 1F), -142,3 (m, 1 F); MS (ESI) m/z: 519 [MH]<sup>+</sup>.

20 Una solución de **CPATAM** (20,0 g, 3,86 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0,93 g, 4,26 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 60 °C hasta que la TLC y el análisis por HPLC mostró la conversión total (varios días). Después se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para dar un aceite amarillento (0,82 g, rendimiento 34 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 3,7-3,14 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,1 (m, 1 F), -142,3 (m, 1 F); MS (ESI) m/z: 619 [MH]<sup>+</sup>.

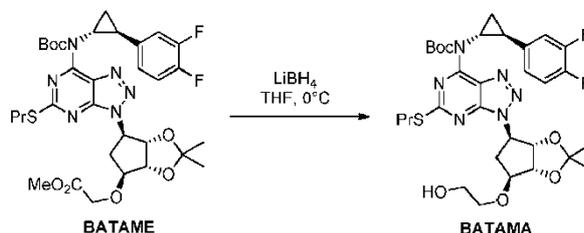
**Ejemplo 6: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-((*tert*-butoxicarbonil)((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)acetato de metilo (BATAME)**



30 A una solución de **BATAM** (1,79 g, 2,89 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió NaH (0,13 g, 3,18 mmol) a -20 °C y se agitó durante 1 h, a continuación se añadió bromoacetato de metilo (0,30 ml, 3,18 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -20 °C durante 16 h. Se añadió ácido acético (5 ml) lentamente, después se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3x10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un producto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc). Aceite incoloro (1,60 g, rendimiento 80 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,01-4,10 (m, 3H), 4,76 (dd, J = 6,8, 2,5 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 6,8, 3,7 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,4 (m, 1 F), -142,5 (m, 1F); MS (ESI) m/z: 691 [MH]<sup>+</sup>.

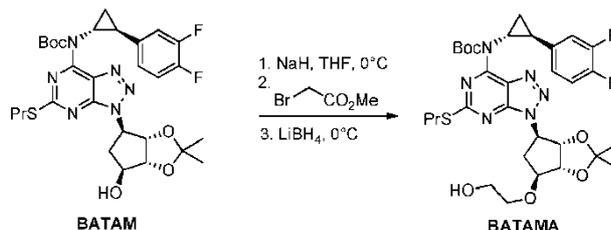
40

**Ejemplo 7: Preparación de ((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(3-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (BATAMA)**



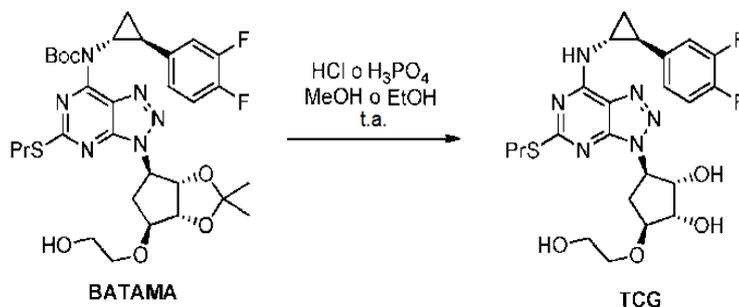
- 5 A una solución de **BATAME** (1,79 g, 2,89 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,10 g, 4,63 mmol) y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml). Se añadió agua (50 ml), el producto se extrajo con MeTHF (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para dar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,20 g, rendimiento 78 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) (δ 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,43 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,3 (m, 1F), -142,4 (m, 1F); MS (ESI) *m/z*: 663 [MH]<sup>+</sup>.
- 10

**BATAMA** también se preparó a través de una reacción en cadena partiendo de **BATAM**.



- 15 A una solución de **BATAM** (2,0 g, 3,23 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió NaH (60 % en aceite, 0,14 g, 3,56 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 min, a continuación se añadió bromoacetato de metilo (0,36 ml, 3,80 mmol) se añadió y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,14 g, 6,46 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml). Se añadió agua (20 ml), el producto se extrajo con MeTHF (3x10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para dar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (0,42 g, rendimiento 20 %).
- 20

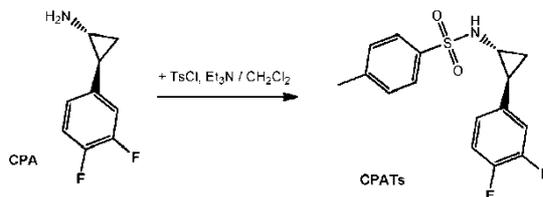
25 **Ejemplo 8: Preparación de (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol (TCG, ticagrelor)**



- 30 A una solución de **BATAMA** (0,25 g, 0,38 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente ácido *orto*-fosfórico (85 %, 1,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentraron para dar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (0,17 g, rendimiento 87 %). RMN de <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD, 470,5 MHz) δ -141,9 - -142,1 (m, 1 F),

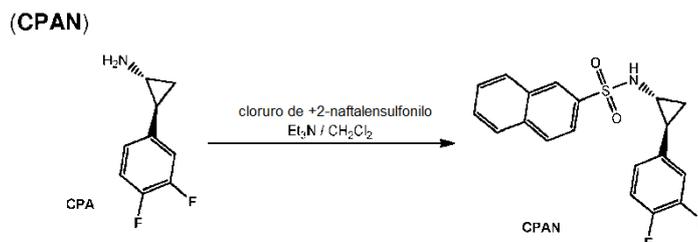
-145,6 - -145,9 (m, 1 F); MS (ESI)  $m/z$ : 523 [MH]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)sulfonamida-4-metilbenceno (CPATs)



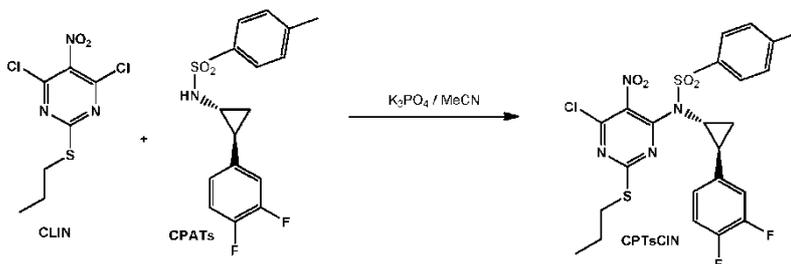
5 A una solución de **CPA** (16,92 g, 100 mmol) y trietilamina (17,4 ml, 125 mmol) en diclorometano (140 ml) agitando en un baño de hielo se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (20,02 g, 105 mmol) en diclorometano (50 ml) en el transcurso de 30 min. Después de 1 h de tiempo de reacción se añadió NH<sub>3</sub>(ac) (25 %, 10 ml), la mezcla se deja en agitación durante otros 10 min y después se lavó con agua (300 ml), HCl 1 M (ac) (150 ml), agua (300 ml) y se evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco (31,45 g, rendimiento 97 %) de color blanco: RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,06 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -138,89 (m, 1F), - 142,17 (m, 1 F).

### Ejemplo 10: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)naftalen-2-sulfonamida (CPAN)



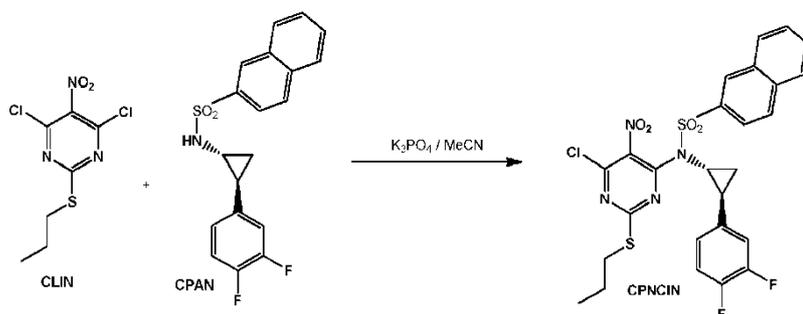
15 Preparado de la misma manera que **CPATs** (Ejemplo 9) mediante el uso de cloruro de 2-naftalensulfonilo (11,90 g, 52,5 mmol) da **CPAN** como un sólido blanco (17,43 g, rendimiento 97 %): RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -138,78 (m, 1F), -142,11 (m, 1 F).

### Ejemplo 11: Preparación de *N*-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-4-metilbenceno sulfonamida (CPTsCIN)



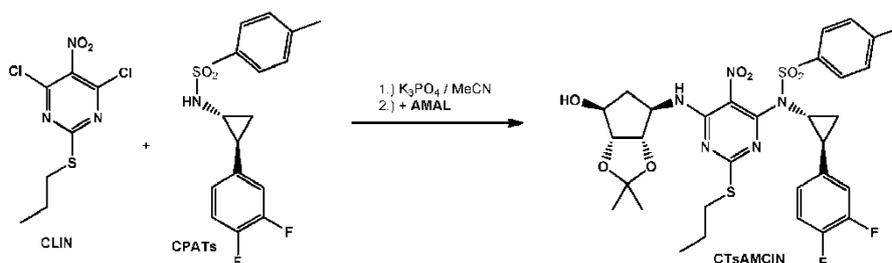
20 A una solución de **CPATs** (1,29 g, 4 mmol) y **CLIN** (1,07 g, 4 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro (1,27 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (50 ml), se extrajo con éter diisopropílico (50 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 50 ml) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó con cromatografía instantánea para dar una resina de color marrón (1,08 g, rendimiento 49 %): MS (ESI)  $m/z$ : 555 [MH]<sup>+</sup>; RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -138,43 (m, 1F), - 141,32 (m, 1 F).

**Ejemplo 12: Preparación de *N*-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)naftalen-2-sulfonamida (CPNCIN)**



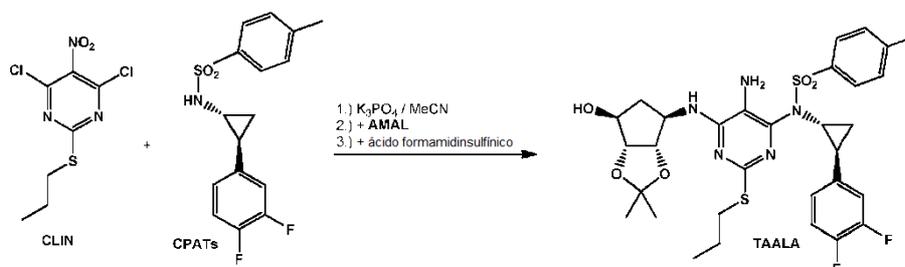
5 A una solución de **CPAN** (1,44 g, 4 mmol) y **CLIN** (1,07 g, 4 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió  $K_3PO_4$  anhidro (1,27 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con éter diisopropílico (50 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 50 ml) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó con cromatografía instantánea para dar una resina de color marrón (1,56 g, rendimiento 67 %): MS (ESI)  $m/z$ : 591 [MH]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 13: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-*N*-(6-(((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-4-metilbenceno sulfonamida (CTsAMCIN)**



15 A una solución de **CPATs** (1,29 g, 4 mmol) y **CLIN** (1,07 g, 4 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió  $K_3PO_4$  anhidro (1,27 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a 25 °C. A continuación se añadió **AMAL** (0,66 g, 3,8 mmol) y la agitación continuó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con éter diisopropílico (50 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 50 ml) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó con cromatografía instantánea para dar un sólido amorfo (2,14 g, rendimiento 77 %): 95 % de área de HPLC; MS (ESI)  $m/z$ : 692 [MH]<sup>+</sup>; RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz)  $\delta$ -1380,93 (m, 1 F), -141,97 (m, 1 F).

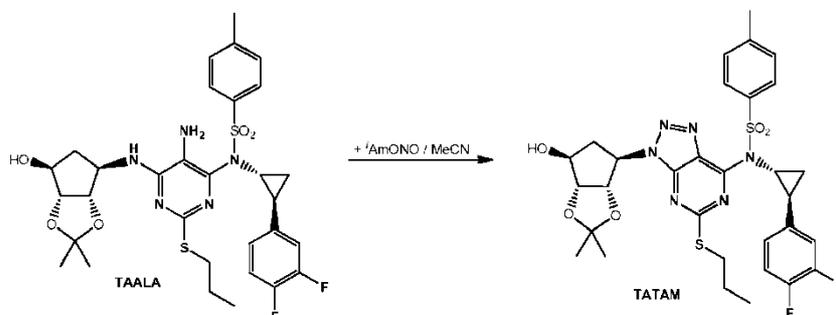
20 **Ejemplo 14: Preparación de *N*-(5-amino-6-(((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-4-metilbencenosulfonamida (TAALA)**



25 Una mezcla de **CLIN** (0,96 g, 3,6 mmol), **CPATs** (1,29 g, 4 mmol) y  $K_3PO_4$  (2,29 g, 10,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 120 min a 25 °C. Se añadió **AMAL** (0,66 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. En este punto se añadió ácido formamidinsulfónico (1,36 g, 12,6 mmol) y la temperatura de reacción aumentó a 60 °C. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml), el extracto se lavó con HCl (ac) 0,1 M (50 ml) y se evaporó en un rotavapor para dar un color naranja pálido amorfo

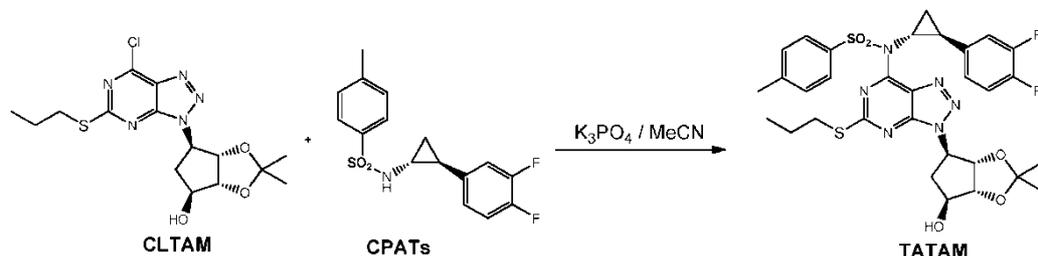
sólido que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con el eluyente hexano/acetato de etilo (gradiente de 4:1 a 1:1) para dar **TAALA** como un polvo amorfo de color marrón claro (1,20 g, rendimiento 50 %): MS (ESI)  $m/z$ : 662 [MH]<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 15: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-*N*-(3-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-4-metilbenzenosulfonamida (TATAM)**



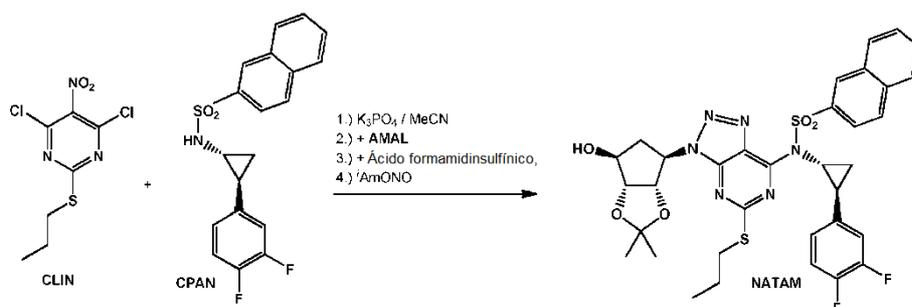
- 10 A una solución de **TAALA** (500 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió nitrito de isopentilo (0,13 ml, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (50 ml), se extrajo con éter diisopropílico (30 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 50 ml) y se evaporó a presión reducida para dar un polvo amorfo de color blanquecino (450 mg, rendimiento 89 %): 97 % de área por HPLC; MS (ESI)  $m/z$ : 673 [MH]<sup>+</sup>.

**TATAM** también se preparó a partir de **CLTAM** a través de **CPATs**.



- 15 A una solución de **CLTAM** (10,16 g, 3 mmol), que se preparó utilizando el método descrito en el documento WO 00/34283 y **CPATs** (0,97 g, 3 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro (0,96 g, 4,5 mmol). Después de agitar durante 24 h a 25 °C, la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con éter diisopropílico (50 ml). El extracto se lavó con agua (80 ml) y se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto resinoso, que se purificó por cromatografía instantánea para dar **TATAM** como un polvo amorfo (1,52 g, rendimiento 75 %).

- 20 **Ejemplo 16: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-*N*-(3-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)naftalen-2-sulfonamida (NATAM)**

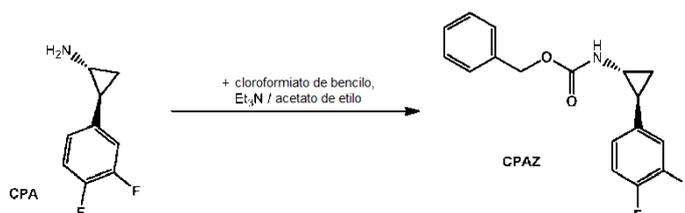


- 25 Una mezcla de **CLIN** (1,27 g, 4,75 mmol), **CPAN** (1,80 g, 5 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,03 g, 14,25 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 150 min a 25 °C. Se añadió **AMAL** (0,78 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. En este punto se añadió ácido formamidinsulfínico (2,05 g, 19 mmol) y la temperatura de reacción

aumentó a 60 °C. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml), el extracto se lavó con HCl 0,1 M (ac) (60 ml) y se evaporó a presión reducida para dar una resina de color marrón (3,18 g). Este se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se añadió nitrito de isopentilo (0,76 ml, 5,63 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a 60 °C. La solución marrón se concentró y se aisló el producto mediante cromatografía instantánea con el eluyente hexano/acetato de etilo (gradiente de 5:1 a 2:1). De este modo se obtuvo **NATAM** como un polvo de color beige (1,86 g, rendimiento 58 %).

5

#### Ejemplo 17: Preparación de ((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil) carbamato de bencilo (CPAZ)

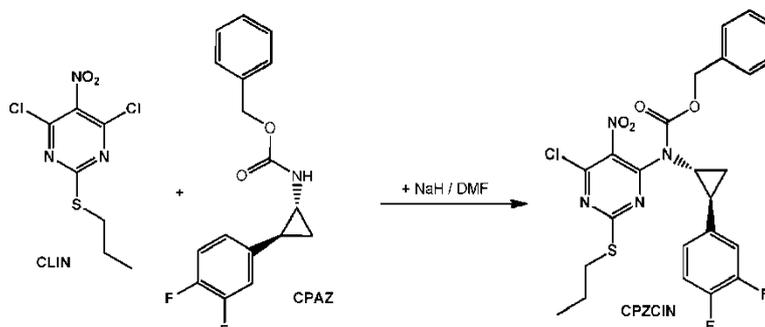


A una solución de **CPA** (11,84 g, 70 mmol) y trietilamina (12,2 ml, 87,5 mmol) en acetato de etilo (80 ml) agitando en un baño de hielo se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (11,0 ml, 77 mmol) en acetato de etilo (40 ml) a una velocidad tal para mantener la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. Después de 1 h de agitación en el baño de hielo, se añadió agua (120 ml) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos adicionales. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl (ac) 0,2 M (200 ml), agua (2 x 100 ml) y se evaporó en un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco (22,28 g) que se recristalizó en ciclohexano para dar el producto como un sólido cristalino blanco (19,62 g, rendimiento 92 %): RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,17 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,35 (sa, 1H), 6,70-7,10 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 5H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ -139,10 (m, 1F), -42,53 (m, 1 F).

10

15

#### Ejemplo 18: Preparación de (6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil) carbamato de bencilo (CPZCIN)

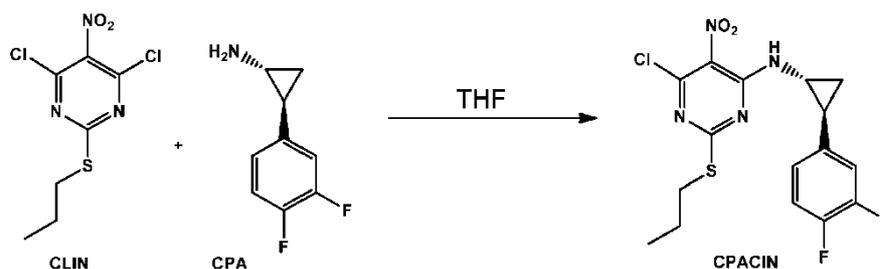


20

A una solución de **CPAZ** (4,85 g, 16 mmol) y **CLIN** (50,35 g, 20 mmol) en DMF (75 ml) agitando bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo se añadió hidruro de sodio 60 % en aceite (0,80 g, 20 mmol). Después de 1 h en un baño de hielo, la reacción se agitó durante 19 horas a 25 °C. Después, la mezcla se diluyó con ácido acético acuoso al 1 % (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml), el extracto se lavó con agua (3 x 300 ml) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar una resina amarilla (5,31 g, rendimiento 62 %).

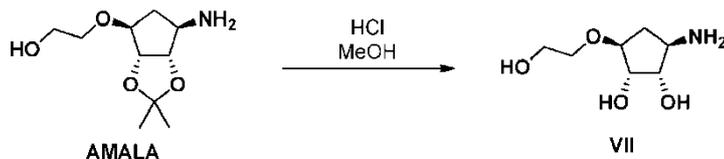
25

#### Ejemplo 19: Preparación de 6-cloro-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-amina (CPACIN)



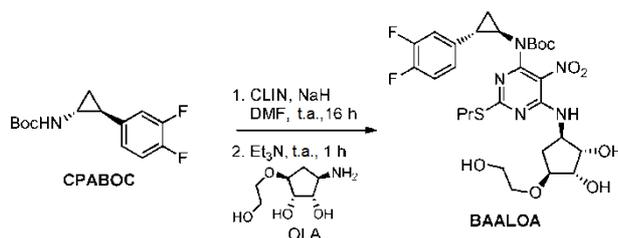
A una solución de **CLIN** (13,4 g, 50 mmol) en THF (150 ml) se añadió una solución de **CPA** (8,50 g, 50 mmol) a una velocidad de adición de 10 ml/h mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 25 °C durante 4 días. A continuación se añadió *n*-hexano (200 ml) y la mezcla se diluyó con agua (500 ml). Después, la fase orgánica se lavó con agua y se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía instantánea para dar **CPACIN** como un producto cristalino (12,2 g, rendimiento 61 %): MS (ESI) *m/z*: 401 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20: Preparación de (1S,2S,3R,5S)-3-amino-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (OLA = VII)**



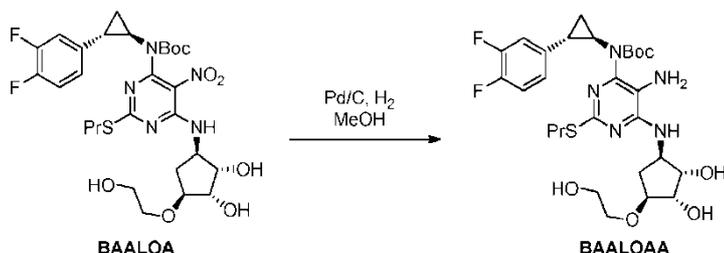
**AMALA** se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO01/92263. Una solución de **AMALA** (10,0 g, 4,60 mmol) y HCl 3 M (5 ml) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes se evaporaron a sequedad. Se añadió al residuo 2-Propanol (20 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación las sales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,57 g, 80 % de rendimiento): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 1,07 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,87 (dd, *J* = 14,7, 7,8 Hz, 1H), 3,00-3,60 (m, 10H), 3,53 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 5,4, 3,4, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 36,4, 55,0, 60,4, 70,7, 75,1, 78,7, 83,3; MS (ESI) *m/z*: 178 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21: Preparación de ((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(6-(((1R,2S,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxietoxi)ciclopentil)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (BAALOA)**



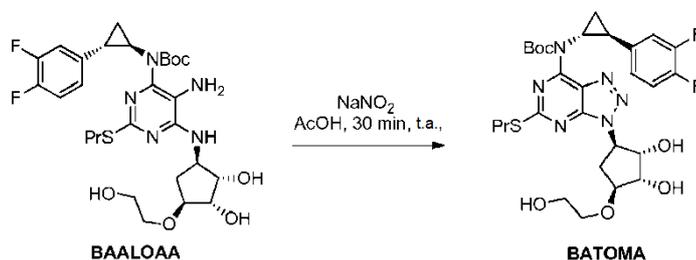
Una mezcla de **CPABOC** (1,31 g, 4,87 mmol), **CLIN** (1,30 g, 3,71 mmol) y NaH (60 % en aceite, 0,21 g, 5,36 mmol) en DMF seca (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadió trietilamina (0,75 ml, 5,36 mmol) y **OLA** (0,90 g, 5,08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió lentamente agua (70 ml) y se extrajo el producto con MeTHF (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (2,53 g, rendimiento 81 %). MS (ESI) *m/z*: 642 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22: Preparación de (5-amino-6-(((1R,2S,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxietoxi)ciclopentil)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (BAALOOA)**



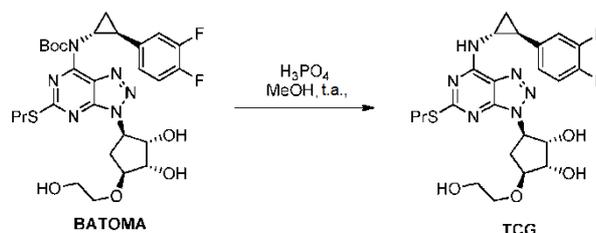
Una mezcla de **BAALOA** (0,66 g, 1,03 mmol) y Pd/C (5 %, 70 mg) en MeOH (7 ml) se hidrogenó a una presión de H<sub>2</sub> de 10 bar durante 16 h. El catalizador se separó a continuación por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe amarillo (0,56 g, rendimiento 89 %). MS (ESI) *m/z*: 612 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23: Preparación de ((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)(3-((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxietoxi)ciclopentil)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (BATOMA)**



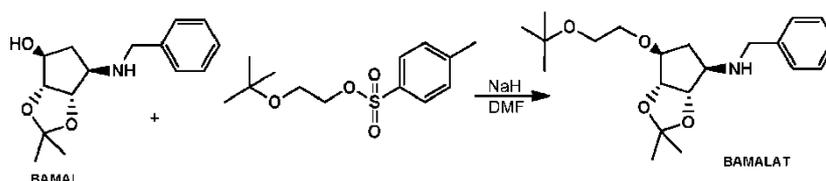
A una solución de **BAALOOA** (0,60 g, 0,98 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió NaNO<sub>2</sub> (81 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo el producto con MeTHF (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de jarabe amarillento (0,58 g, rendimiento 96 %). MS (ESI) m/z: 623 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24: Preparación de (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (TCG)**



A una solución de **BATOMA** (0,10 g, 0,15 mmol) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido ortofosfórico (85 %, 1,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 M. El producto se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (66 mg, rendimiento 84 %). MS (ESI) m/z: 523 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25: Preparación de (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-*N*-bencil-6-(2-*tert*-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-amina (BAMALAT)**



Una solución de 10 g (38 mmol) de (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(bencilamino)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**BAMAL**, preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 70,6884 (2005)) en DMF seca (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C seguido de la adición de NaH (60 %, 1,8 g, 46 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(*tert*-butoxi)etilo (10,3 g, 38 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo 3 x 100 ml de *n*-hexano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.

El **BAMALAT** obtenido fue aislado de la mezcla de reacción por formación de sal con ácido fumárico. La solución de la mezcla de reacción de **BAMALAT** (contenido de aproximadamente 60 % de **BAMALAT**) en 2-butanona se calentó a 50 °C. Se añadió 1 equivalente de ácido fumárico (calculado como la cantidad de **BAMALAT**) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C hasta la disolución del ácido fumárico. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la adición de *n*-hexano. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la sal blanca precipitada de **BAMALAT** se succionó, se lavó con *n*-hexano y se secó a presión reducida a

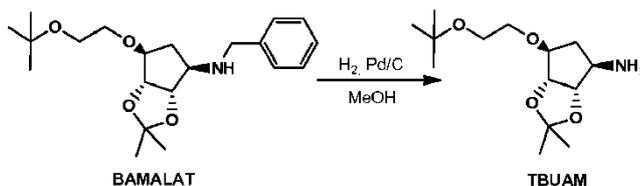
40 °C.

La sal fumarato de **BAMALAT** se suspendió en EtOAc y la solución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> se añadió a la suspensión. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Las dos fases transparentes se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar **BAMALAT** puro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,14 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,88 (d, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 3H), 4,62 (m, 2H), 7,22-7,35 (m, 5H) ppm.

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 24,0, 26,4, 27,4, 33,8, 51,7, 60,1, 63,1, 69,1, 72,9, 83,9, 84,6, 84,8 110,2, 126,7, 128,1, 128,2, 140,3 ppm.

10 **Ejemplo 26: (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2-(*terc*-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-amina (TBUAM)**

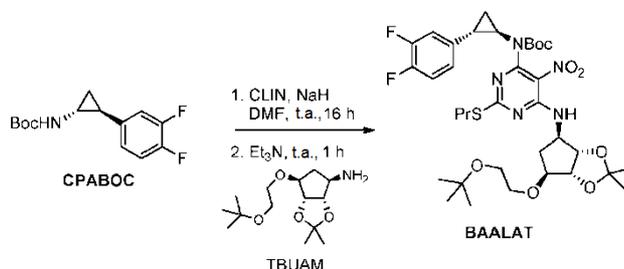


La solución de **BAMALAT** (60,0 g, 16,5 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó a 5 bares de hidrógeno durante 16 horas a 50 °C en presencia de Pd/C (10 %, 0,6 g). La mezcla de reacción se pasó a través de la almohadilla de Celite y se evaporó hasta sequedad para proporcionar **TBUAM**.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,13 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,74 (d, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,81 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,61 (d, 1H) ppm.

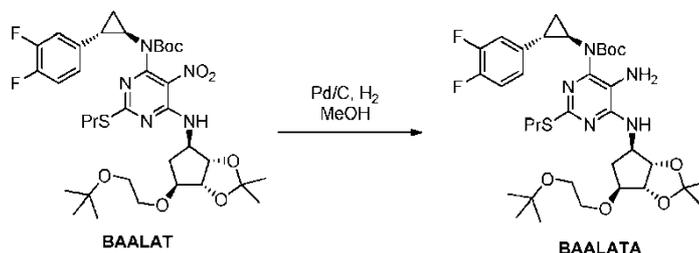
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ = 23,8, 26,2, 27,4, 35,2, 57,8, 60,8, 68,8, 72,8, 84,0, 85,1, 88,5, 109,8 ppm.

20 **Ejemplo 27: Preparación de (6-(((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2-(*terc*-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (BAALAT)**



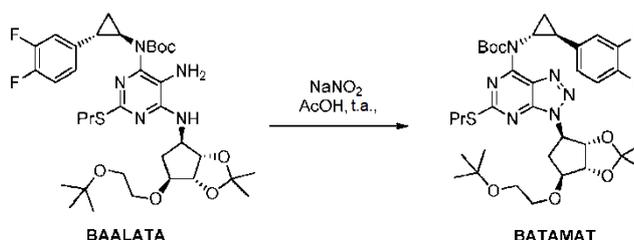
Una mezcla de **CPABOC** (10,06 g, 3,95 mmol), **CLIN** (1,06 g, 3,95 mmol) y NaH (60 % en aceite, 0,17 g, 4,35 mmol) en DMF seca (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se añadieron trietilamina (0,61 ml, 4,35 mmol) y **TBUAM** (1,08 g, 3,95 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió lentamente agua (70 ml) y se extrajo el producto con MeTHF (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (2,13 g, rendimiento 73 %).

30 **Ejemplo 28: Preparación de (5-amino-6-(((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2-(*terc*-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)-2-(propiltio)pirimidin-4-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (BAALATA)**



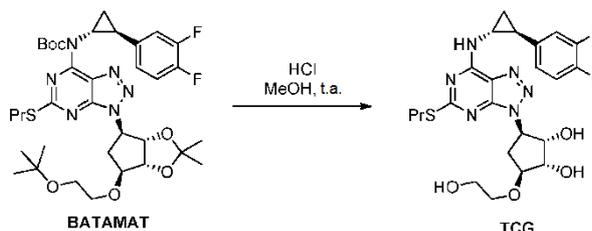
Una mezcla de **BAALAT** (0,50 g, 1,03 mmol) y Pd/C (5 %, 50 mg) en MeOH (5 ml) se hidrogenó bajo 10 bar de hidrógeno durante 16 h. El catalizador se separó a continuación por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (0,44 g, rendimiento 92 %). MS (ESI) m/z: 708 [MH]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 29: Preparación de (3-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-(2-(*tert*-butoxi)etoxi)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (BATAMAT)**



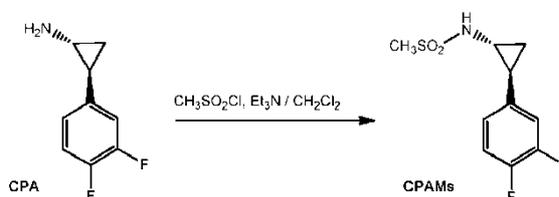
10 A una solución de **BAALATA** (0,35 g, 0,49 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió NaNO<sub>2</sub> (41 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo el producto con MeTHF (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentraron para proporcionar el compuesto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (0,33 g, rendimiento 95 %). MS (ESI) m/z: 719 [MH]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 30: Preparación de (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*] pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol (TCG)**



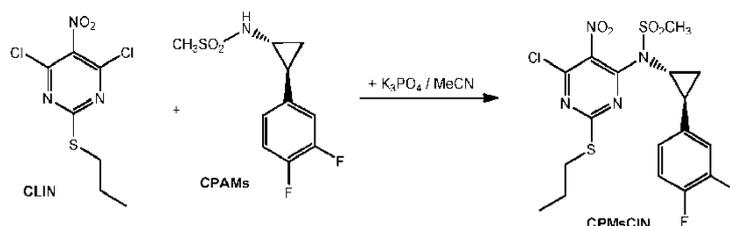
20 A una solución de **BATAMAT** (0,10 g, 0,14 mmol) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 37 % (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC y HPLC. Después de la conversión total (varios días) se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 M. El producto se extrajo con EtOAc (5x5 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (50 mg, rendimiento 63 %). MS (ESI) m/z: 523 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31: Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)metanosulfonamida (CPAMs)**



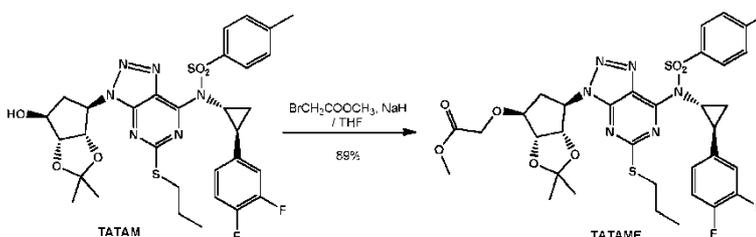
25 A una solución de **CPA** (6,77 g, 40 mmol) y trietilamina (6,70 ml, 50 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de cloruro de metanosulfonylo (3,87 ml, 50 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 3 h. Después de dos horas adicionales de agitación, la mezcla de reacción se lavó con 1 M HCl (ac) (60 ml) y agua (60 ml) y después se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto (9,89 g) que se recristalizó en una mezcla de etanol/agua para dar el compuesto del título como un producto cristalino blanco (7,60 g, rendimiento 77 %): RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 1,24 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,10 (m, 1H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 470,5 MHz) δ = -141,67 (m, 1 F), -138,46 (m, 1 F).

**Ejemplo 32: Preparación de N-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)-N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)metanosulfonamida (CPMsCIN)**



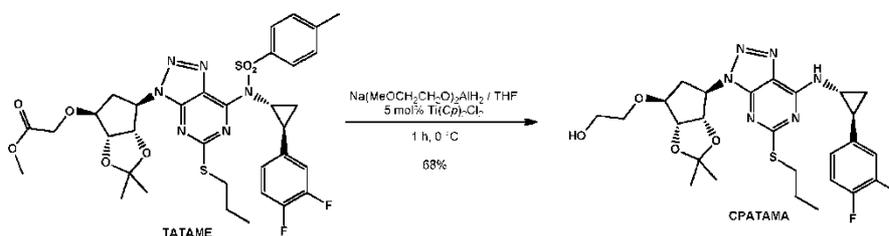
5 A una solución de **CPAMs** (10,98 g, 8 mmol) y **CLIN** (2,14 g, 8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió  $K_3PO_4$  anhidro (30,40 g, 16 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (100 ml), se extrajo con éter diisopropílico (50 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 100 ml) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó con cromatografía instantánea para dar una resina de color amarillento (2,32 g, rendimiento 61 %): RMN de  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ , 470,5 MHz)  $\delta$  = -140,83 (m, 1F), -138,14 (m, 1F).

10 **Ejemplo 33: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-4-metilfenilsulfonamido)-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)acetato de metilo (TATAME)**



15 A una solución de **TATAM** (3,31 g, 5 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió NaH 60 % (0,35 g, 8,75 mmol) a -20 °C y se agitó durante 20 min, después se añadió bromoacetato de metilo (0,83 ml, 8,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -20 °C durante 18 h. Se añadió lentamente ácido acético (0,5 ml) seguido de agua (50 ml). El producto se extrajo con MTBE (50 ml), el extracto se lavó con agua (3 x 50 ml) y se concentró para dar un producto bruto, el cual se purificó a continuación por cromatografía ( $SiO_2$ , hexano:EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo (3,30 g, rendimiento 89 %): RMN de  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  = -141,83 (m, 1F), -138,9 (m, 1F).

20 **Ejemplo 34: Preparación 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 (CPATAMA)**

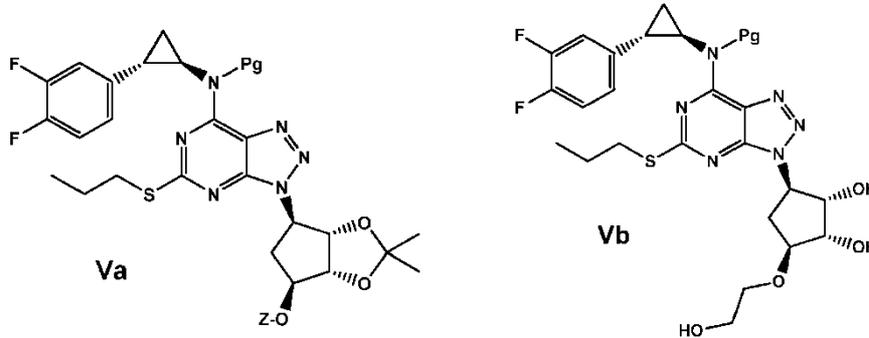


25 A una solución de **TATAME** (370 mg, 0,5 mmol) y dicloruro de titanoceno (6 mg, 5 % mol) en THF (5 ml) agitando en un baño de hielo se añadió bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de sodio (solución 3,5 M en tolueno, 0,36 ml, 1,25 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo y luego 2 h a aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 0,1 M (ac) (50 ml), se extrajo con MTBE (50 ml), el extracto se lavó con agua (2 x 50 ml), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ( $SiO_2$ , hexano:EtOAc) para dar el compuesto del título como un producto resinoso (0,19 g, rendimiento 68 %).

30

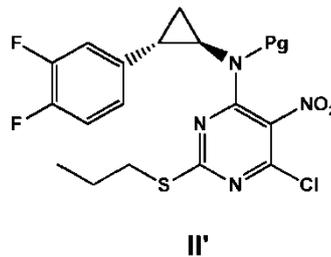
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **Va** o **Vb**

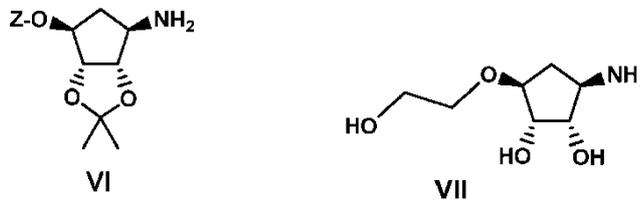


5 en la que Pg es un grupo protector de amino y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo, comprendiendo el proceso las etapas de:

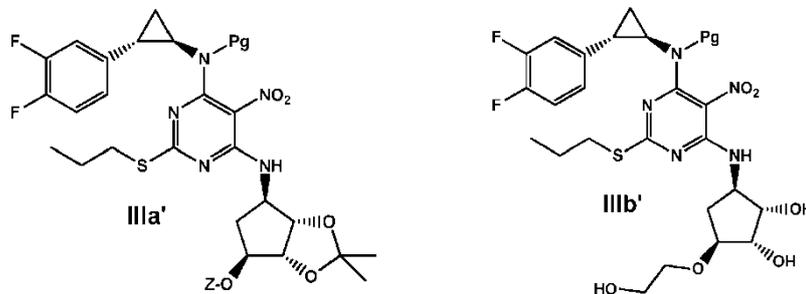
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **II'**



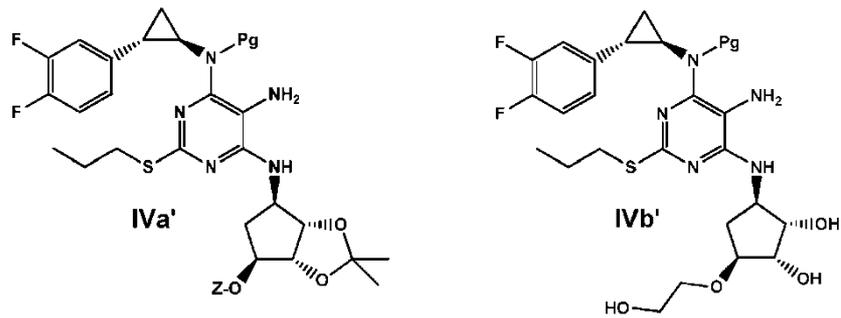
en la que Pg se define como anteriormente, con un compuesto de la fórmula **VI** o **VII**



10 en la que Z se define como anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula **IIIa'** o **IIIb'**, respectivamente



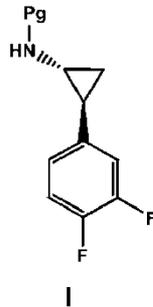
en la que Pg y Z son como se definen anteriormente,  
 (ii) reducir el grupo nitro en el compuesto de fórmula **IIIa'** o **IIIb'** a un grupo amino para obtener un compuesto de fórmula **IVa'** o **IVb'**, respectivamente,



y  
(iii) nitrosar el compuesto de fórmula IVa' o IVb' para obtener el compuesto de fórmula Va o Vb, respectivamente.

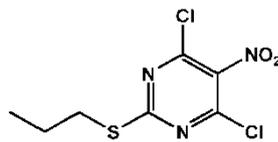
5 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II' se prepara mediante las etapas de

(0-1) proporcionar un compuesto de fórmula I



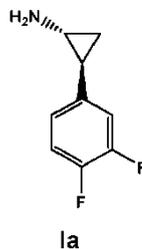
en la que Pg es un grupo protector de amino y  
(0-2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un compuesto de la fórmula

10



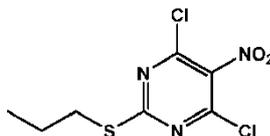
para obtener el compuesto de fórmula II';

o  
(0-1') proporcionar un compuesto de fórmula Ia

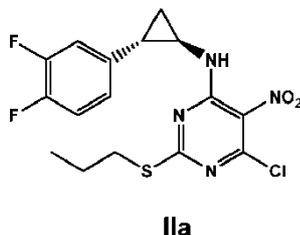


15

(0-2') hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ia con un compuesto de la fórmula

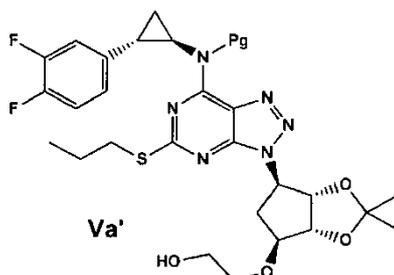


para obtener un compuesto de fórmula **IIa**,

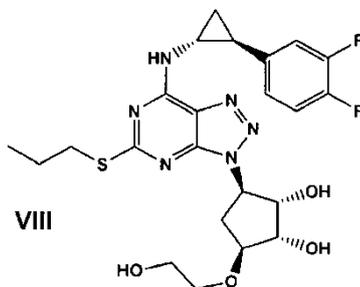


y  
(0-3') introducir un grupo protector de amino Pg para obtener el compuesto de fórmula **II'**.

- 5 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que las etapas (i) a (iii), opcionalmente también la preparación del compuesto de fórmula **II'**, se llevan a cabo en cadena.
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las etapas (i) y (ii), opcionalmente también las etapas (0-1) a (0-2) o (0-1') a (0-3'), se llevan a cabo en condiciones básicas en la presencia de bases y/o la etapa (iii) se lleva a cabo en condiciones ácidas.
- 10 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno o un grupo convertible en hidroxietilo, y después de la preparación del compuesto de fórmula **Va** se introduce un grupo hidroxietilo para obtener un compuesto de fórmula **Va'**



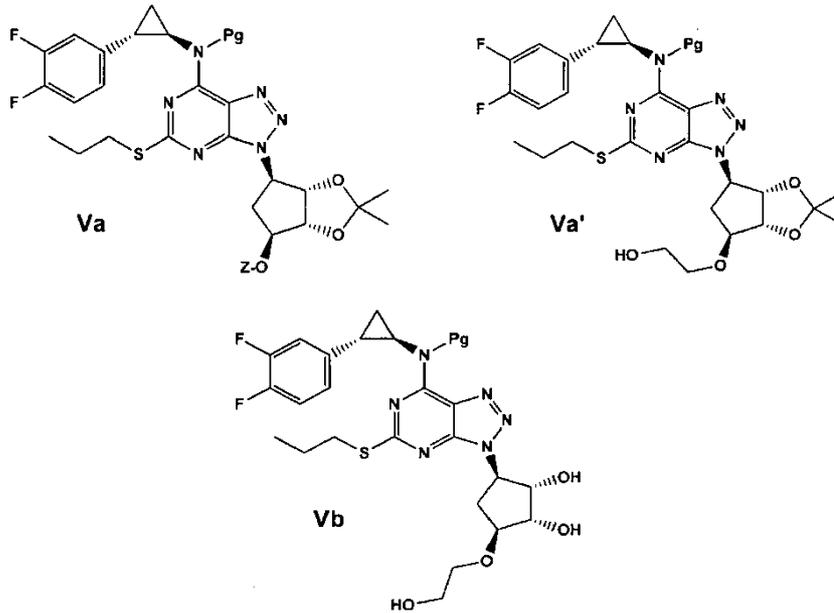
- 15 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Pg se selecciona del grupo de grupos protectores de amino de tipo oxicarbonilo, grupos protectores de amino de tipo carbamato y grupos protectores de amino de tipo sulfonilo, preferiblemente Pg se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), metanosulfonilo (Ms), bencenosulfonilo (Bs), *p*-toluenosulfonilo (Ts) y 2-naftalenosulfonilo.
7. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **VIII** o una sal del mismo



20

que comprende las etapas de:

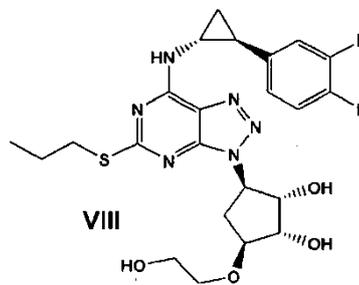
- (i) preparar un compuesto de fórmula **Va**, **Va'** o **Vb** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6



5 en la que Pg y Z son como se definen anteriormente, en la que si Z en el compuesto de fórmula **Va** es hidrógeno o un grupo convertible en hidroxietilo, se introduce un grupo hidroxietilo para obtener un compuesto de fórmula **Va'**,

- (ii) llevar a cabo reacción(es) de desprotección para eliminar Pg y en el compuesto de fórmula **Va** o **Va'** reacción(es) de desprotección del grupo protector de hidroxilo vecino en el anillo de pentano, respectivamente,
- (iii) formar opcionalmente una sal del compuesto de fórmula **VIII**.

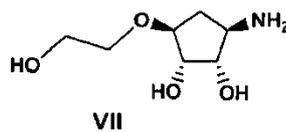
10 8. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **VIII** o una sal del mismo



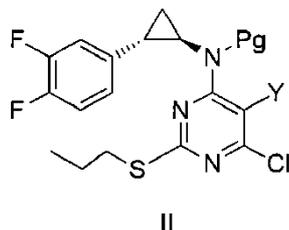
que comprende las etapas de:

- (i) preparar un compuesto de fórmula **VIII** o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 y
  - (ii) mezclar el compuesto de fórmula **VIII** o una sal del mismo con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15

9. Un compuesto de la siguiente fórmula **VII**

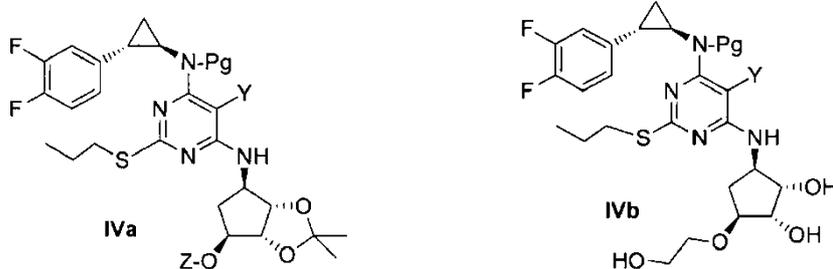


10. Un compuesto de la siguiente fórmula II



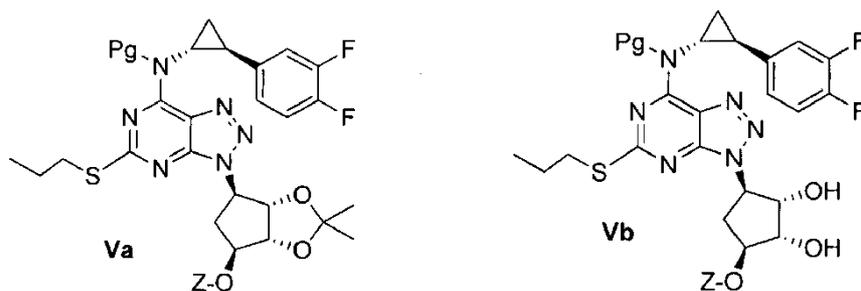
5 en la que Pg es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en grupos protectores de amino de tipo oxicarbonilo y grupos protectores de amino de tipo sulfonilo, preferiblemente Pg se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), metanosulfonilo (Ms), bencenosulfonilo (Bs), *p*-toluenosulfonilo (Ts) y 2-naftalenosulfonilo e Y es NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>.

11. Un compuesto de la siguiente fórmula IVa o IVb



10 en la que Pg es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en grupos protectores de amino de tipo oxicarbonilo y grupos protectores de amino de tipo sulfonilo, preferiblemente Pg se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), metanosulfonilo (Ms), bencenosulfonilo (Bs), *p*-toluenosulfonilo (Ts) y 2-naftalenosulfonilo e Y es NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub> y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo.

12. Un compuesto de la siguiente fórmula Va o Vb



15 en la que Pg es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en grupos protectores de amino de tipo oxicarbonilo y grupos protectores de amino de tipo sulfonilo, preferiblemente Pg se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), metanosulfonilo (Ms), bencenosulfonilo (Bs), *p*-toluenosulfonilo (Ts) y 2-naftalenosulfonilo y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo.

20 13. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxietilo y -CH<sub>2</sub>-CO-OCH<sub>3</sub>.

14. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 en la preparación de ticagrelor.