

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 546**

51 Int. Cl.:

C07D 239/56 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012** **PCT/EP2012/071252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013** **WO13060837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012** **E 12783926 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2771326**

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

30 Prioridad:

27.10.2011 EP 11186817

23.12.2011 EP 11195608

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

26.04.2018

73 Titular/es:

LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)

Verovskova 57

1526 Ljubljana, SI

72 Inventor/es:

ZUPANCIC, BORUT;

MARAS, NENAD y

STERK, DAMJAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 665 546 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).

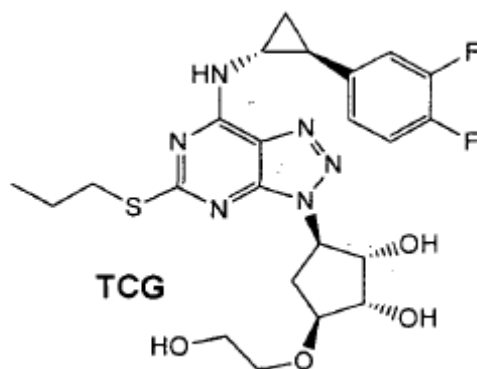
DESCRIPCIÓN

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 a productos intermedios de los mismos, así como a derivados relacionados.

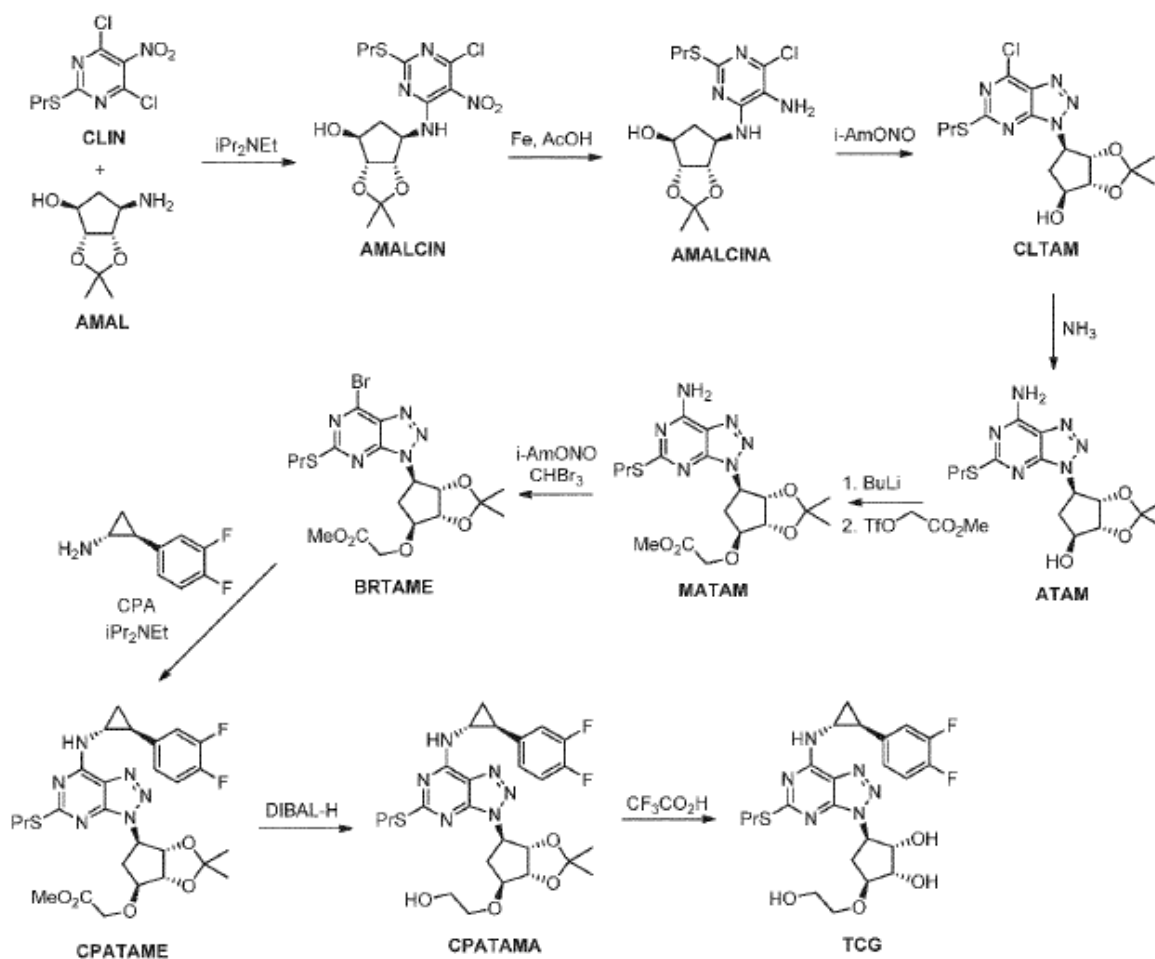
5 Antecedentes de la invención

Un compuesto importante de triazolopirimidina es ticagrelor (TCG; Brilinta®; 3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxi-etoxi)-(1S,2S,3R,5S)-1,2-ciclopentanediol) 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 eventos trombóticos, por ejemplo, apoplejía, ataque cardíaco, síndrome coronario agudo o infección miocárdica con elevación del segmento ST, otras enfermedades de las arterias coronarias y trombosis arterial, así como otros trastornos relacionados con la agregación plaquetaria (documento WO 00/34283).
- 15 La síntesis de ticagrelor (TCG) es exigente. Hay de cinco a seis variantes sintéticas conocidas, que se describen en la solicitud de patente básica WO 00/34283, una mejorada en la solicitud de patente WO 01/92263, y una más mejorada en la solicitud de patente WO 10/030224 derivadas respectivamente del autor AstraZeneca, mientras que dos se publican en una solicitud de patente de "deutero" WO 11/017108 de Auspex Pharmaceuticals. Además, hay una vía sintética publicada en una revista científica (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 6013-6018).
- 20 Además, en el documento de patente US 6.251.910 B1, se desvelan los compuestos [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[5,7-bis(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol y el 1,1-dimetiletiléster del ácido 2-[[[3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[5,7-bis(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]acético. En estos compuestos, H y -CH₂-COO^tBu están enlazados al átomo de oxígeno en la posición 4 del anillo de ciclopentilo. En ambos compuestos, n-propiltio está
- 25 unido tanto en la posición 5 como en la posición 7 de 1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina.

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

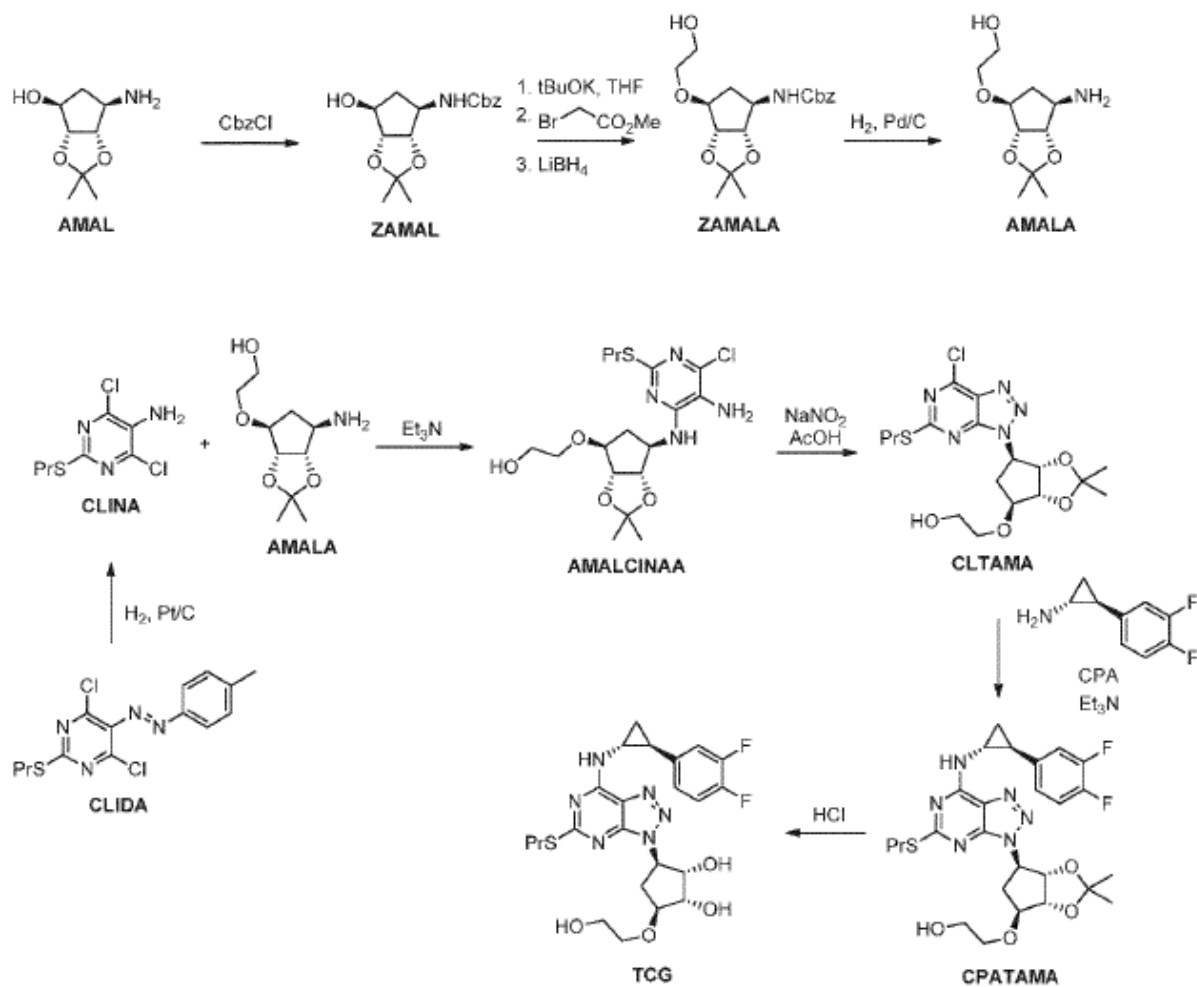


Esquema 1: Síntesis de ticagrelor (TCG) según lo descrito en el documento WO 00/34283.

Esta síntesis en 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 luego se reduce 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** usando amoníaco, y se introdujo la cadena lateral (**MATAM**) usando n -butil-litio y 2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato de metilo, que se preparó previamente mediante la reacción entre glicolato de metilo y anhídrido triflico. En la siguiente etapa, se forma **BRTAME** usando $iAmONO$ y $CHBr_3$, seguido de la sustitución aromática nucleófila de Br con CPA en presencia de iPr_2NEt para formar **CPATAME**. Esto se reduce luego a **CPATAMA** usando DIBAL-H. La desprotección del grupo diol en presencia de ácido trifluoroacético en la etapa final conduce a **TCG**. Esta vía sintética es muy larga (9 etapas, sin incluir la preparación de reactivos) y usa compuestos tóxicos como $CHBr_3$, anhídrido triflico y 2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)acetato de metilo.

Se describe una síntesis mejorada de ticagrelor (TCG) 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 mediante una vía de reacción de tres etapas de **AMAL** a **AMALA**, que luego se hace reaccionar con **CLINA** (preparado a partir de **CLIDA**) en presencia de trietilamina (Et_3N) para formar **AMALCINAA**. El anillo de triazol de **CLTAM** se forma con $NaNO_2$ en ácido acético, y luego se intercambia el Cl con CPA para formar **CPATAMA**. En la etapa final, se prepara **TCG** mediante desprotección usando HCl.

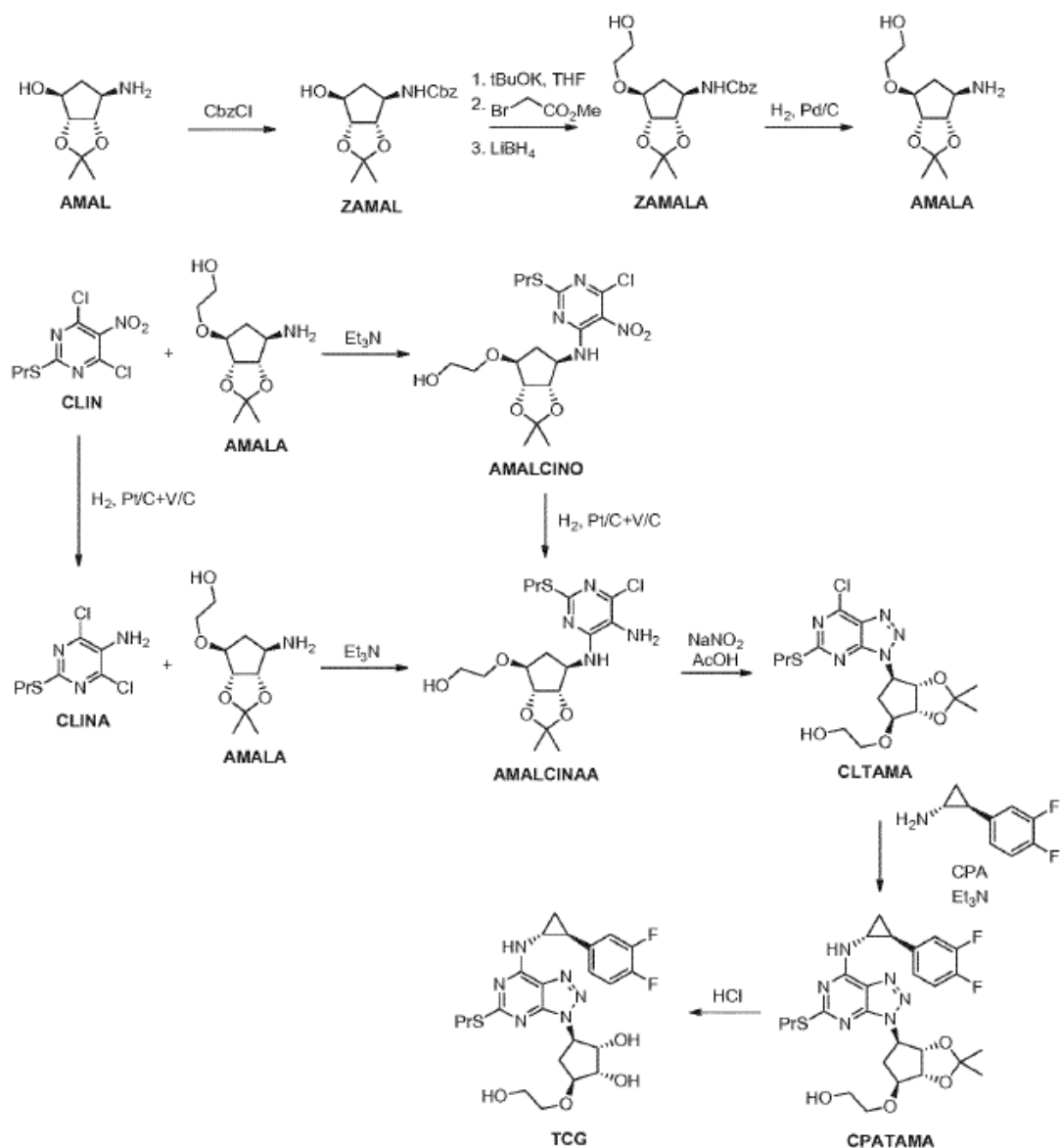
Este proceso mejorado sigue teniendo una duración considerable (7-8 etapas). En la síntesis de **AMALA**, se usa la protección con benciloxicarbonilo (Cbz), que luego se retira en la tercera etapa usando hidrogenación con Pd/C como catalizador. Además, se usa la hidrogenación con Pt/C como catalizador en la reducción de **CLIDA** a **CLINA**.



Esquema 2: Síntesis de ticagrelor (TCG) según lo descrito en el documento WO 01/92263.

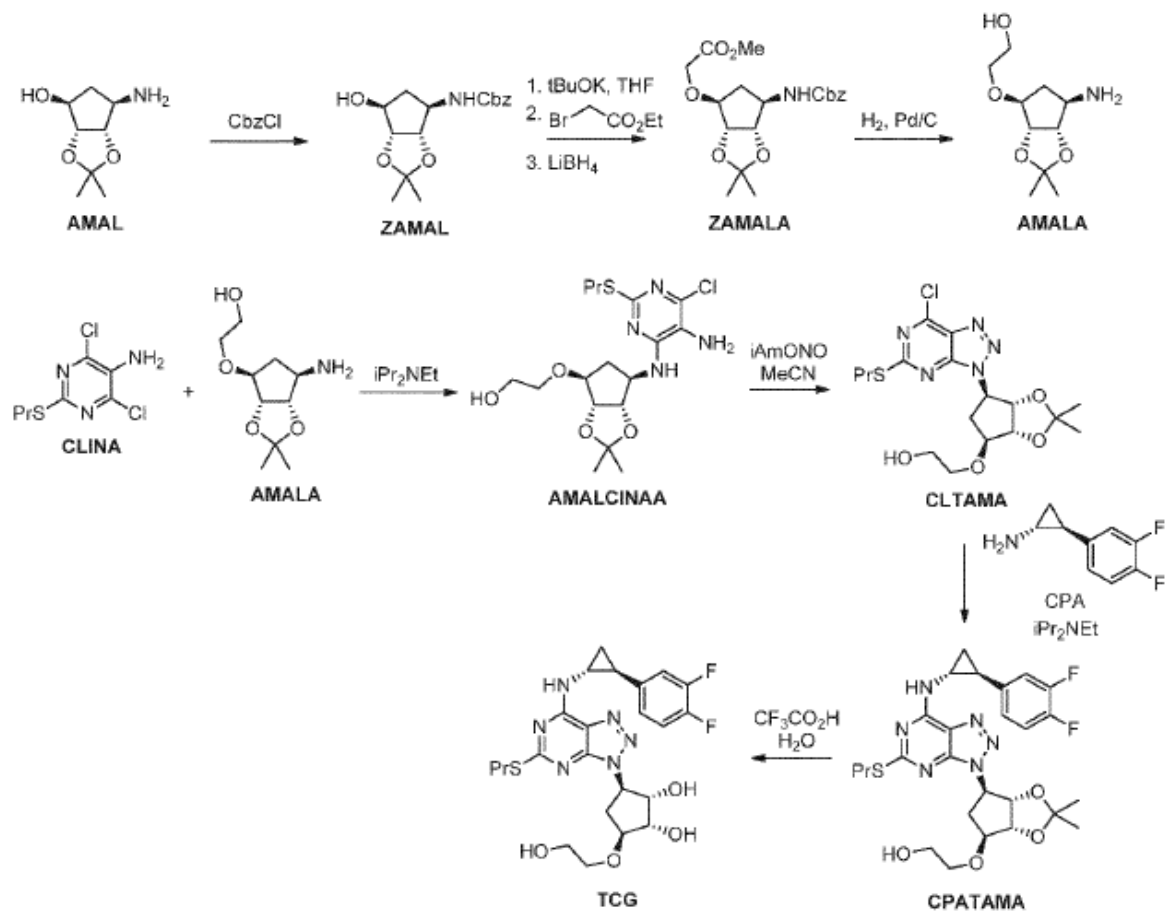
En el documento WO 10/030224, se describe otra vía sintética mejorada (Esquema 3). Las etapas clave en este proceso son la reducción de **CLIN** a **CLINA** o **AMALCINO** a **AMALCINAA** usando gas hidrógeno y catalizador de platino y vanadio. La introducción de la cadena lateral de hidroxietilo en **AMAL** para formar **AMALA**, la ciclación, la sustitución del átomo de Cl de **CLTAMA** con **CPA** y la desprotección ácida final son las mismas que en el documento WO 01/92263.

Este proceso mejorado adicional para **TCG** tiene 8 etapas de reacción. Al igual que en el documento WO 01/92263, se usan el grupo protector Cbz y metales pesados como catalizadores como Pd, Pt y/o V.



Esquema 3: Síntesis de ticagrelor (TCG) según lo descrito en el documento WO 10/030224.

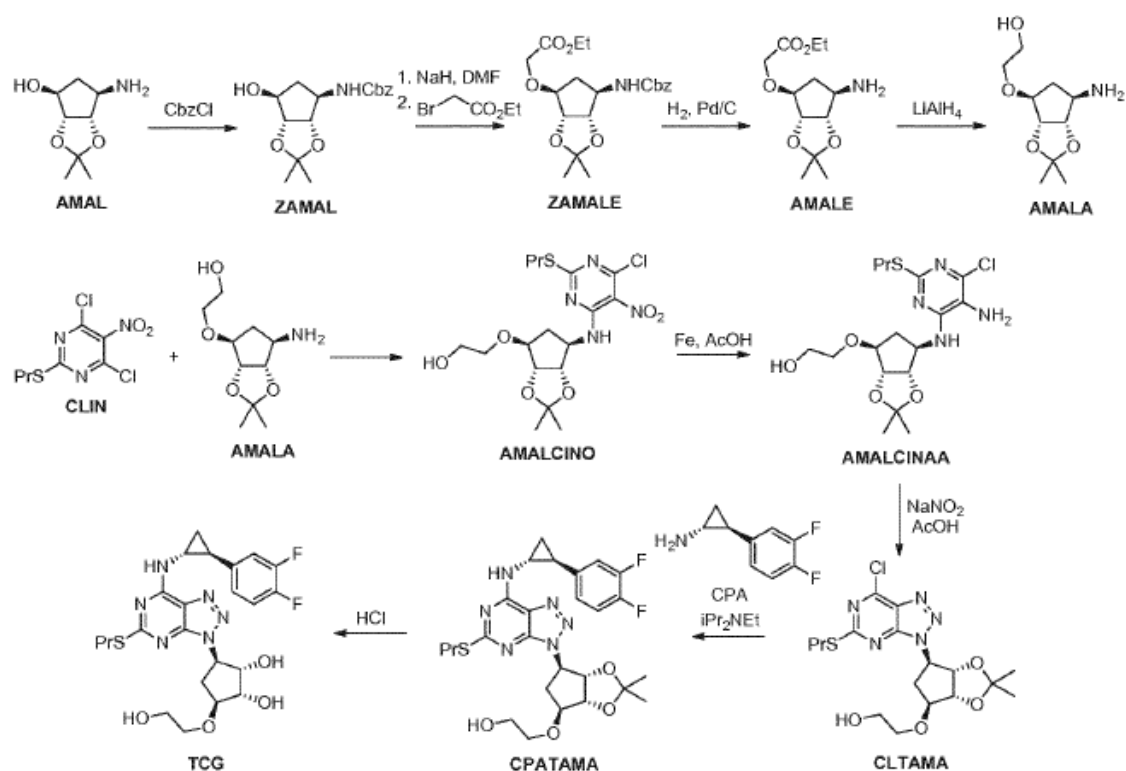
AstraZeneca publicó una vía sintética (Esquema 4) de ticagrelor (**TCG**) en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 6013-6018. Los productos intermedios en este proceso son similares a los descritos en el documento WO 01/92263. Hay diferencia en la formación del anillo de triazolo de **CLTAMA**, donde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



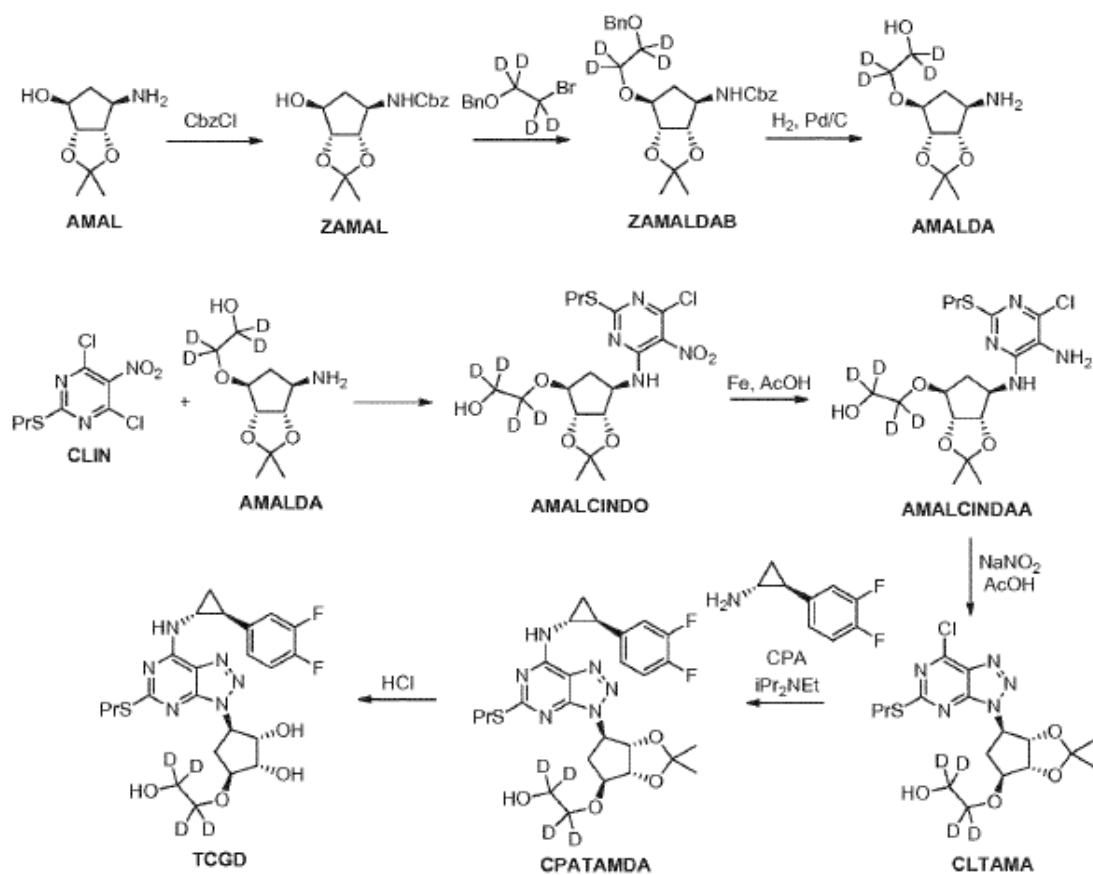
Esquema 4: Síntesis de ticagrelor (**TCG**) según lo descrito en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6013-6018.

Otra variante sintética (Esquema 5) de ticagrelor (**TCG**) se describe en el documento WO 11/017108 por Auspex Pharmaceuticals. En la síntesis de nueve etapas, prepararon **AMALE** a través de la desprotección de **ZAMALE** usando gas de hidrógeno y Pd/C , que luego se redujo a **AMALA** con LiAlH_4 . Se preparó **AMALCINO** sin presencia de base, las etapas adicionales son similares a las publicadas en el documento WO 01/92263.

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



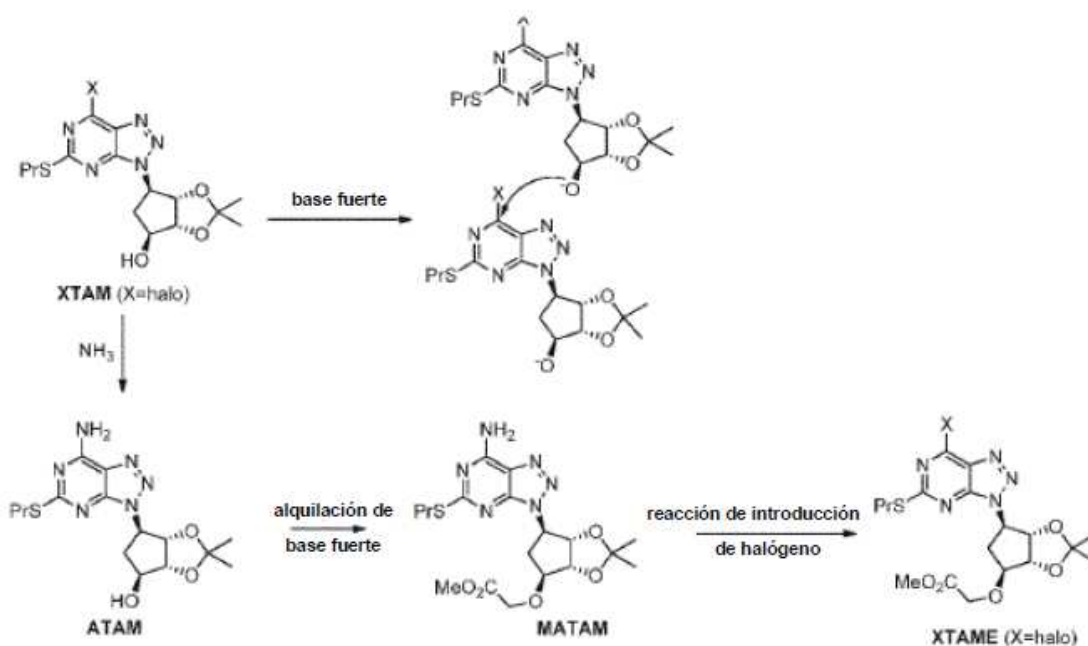
Esquema 5: Síntesis de ticagrelor (TCG) según lo descrito en patente de “deutero” WO 11/017108.



Esquema 6: Síntesis de ticagrelor (TCG) con grupo hidroxietilo deuterizado (TCGD) según lo descrito en la patente de "deutero" WO 11/017108.

La O-alkilación del segundo grupo funcional alcohol suele ser una etapa exigente para la que se necesita una base fuerte tal como hidruro sódico. El problema de quimioselectividad surge en presencia de la funcionalidad de cloruro de heteroarilo reactivo, porque el oxianión formado puede atacar la posición del átomo de cloro ("autoarilación") conduciendo a cantidades considerables de subproductos (Esquema 7). En el procedimiento conocido, publicado en el documento WO 00/34283 y representado en el Esquema 1, se evita la reacción secundaria no deseada cambiando primero el halógeno reactivo al grupo amino, luego realizando la etapa de alquilación y, finalmente, convirtiendo el grupo amino de nuevo en un grupo halo.

Como alternativa, el grupo hidroxietilo se puede introducir por alquilación de la parte de ciclopentano antes de la heteroarilación, como se presenta en las partes superiores de los Esquemas 2 a 6. Sin embargo, para alquilar un grupo hidroxilo en presencia de un grupo amino, el átomo de nitrógeno debe estar protegido.

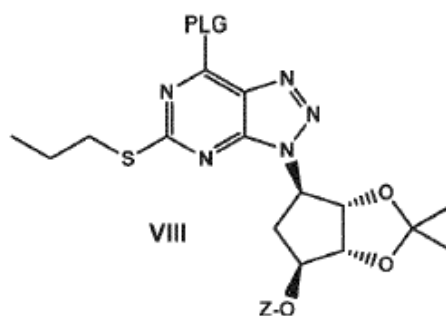


Esquema 7 que muestra el problema de la quimioselectividad en caso de O-alkilación del grupo funcional de alcohol secundario en el que se necesita una base fuerte.

Como resulta evidente a partir de lo anterior, un inconveniente principal de los esquemas de síntesis conocidos hasta ahora para la preparación de ticagrelor es que la síntesis es larga.

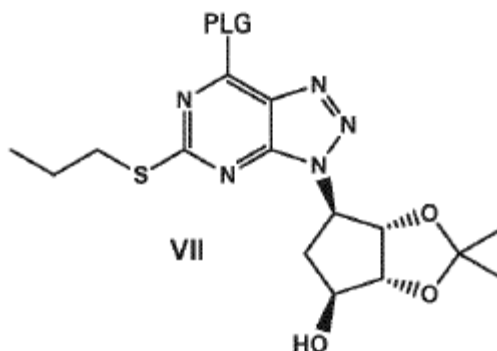
Sumario de la invención

El objeto de la presente invención era proporcionar un proceso aplicable industrialmente y económicamente mejorado para obtener ticagrelor. En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un compuesto de fórmula **VIII**



en la que PLG es un grupo saliente-protector, y Z es hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo, comprendiendo el proceso las etapas de:

(i) proporcionar un compuesto de fórmula VII



en la que PLG es como se ha definido anteriormente, e

(ii) O-alkilar el compuesto de fórmula VII, obteniéndose el compuesto de fórmula VIII.

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

Descripción de la invención y de las realizaciones preferidas

A continuación, se describirán con más detalle los aspectos, las características ventajosas y las realizaciones preferidas de la presente invención, observando que dichos aspectos, características de ventajas, así como las realizaciones y los ejemplos se presentan solo con fines ilustrativos, y no limitarán la invención de ninguna manera, que es como se define en las reivindicaciones anexas. La introducción del denominado "grupo saliente protector" en la posición 6 o 7 del anillo de pirimidina o triazolopirimidina, respectivamente, de los productos intermedios en la síntesis de ticagrelor es un punto significativo de la presente invención, que es una característica novedosa común a las etapas clave de la preparación sintética de ticagrelor, así como a los compuestos intermedios del mismo. Este punto crucial, que se distingue significativamente de toda la síntesis de la técnica anterior, permite que el grupo hidroxietilo pueda introducirse en una etapa posterior del ensamblaje molecular del ticagrelor.

El "grupo saliente-protector" (PLG) es un grupo funcional único polivalente que puede servir como un grupo protector en algunas reacciones químicas, y luego como un grupo saliente en una etapa de reacción posterior. El papel que dicho grupo toma depende de la reacción aplicada. Hay una serie de sustituciones que pueden moderar de forma adecuada la reactividad de la fracción heteroarilo baja en electrones al mismo tiempo que permiten una sustitución aromática nucleófila subsiguiente. El PLG equilibra magníficamente la reactividad para permitir varias transformaciones. Más adecuadamente, el grupo saliente protector PLG es tanto capaz de actuar como un grupo protector en la reacción de O-alkilación (ii) mencionada anteriormente como capaz de actuar como un grupo saliente cuando se someta a una reacción de sustitución nucleófila. El halógeno (en especial, Cl o Br) se excluye como PLG.

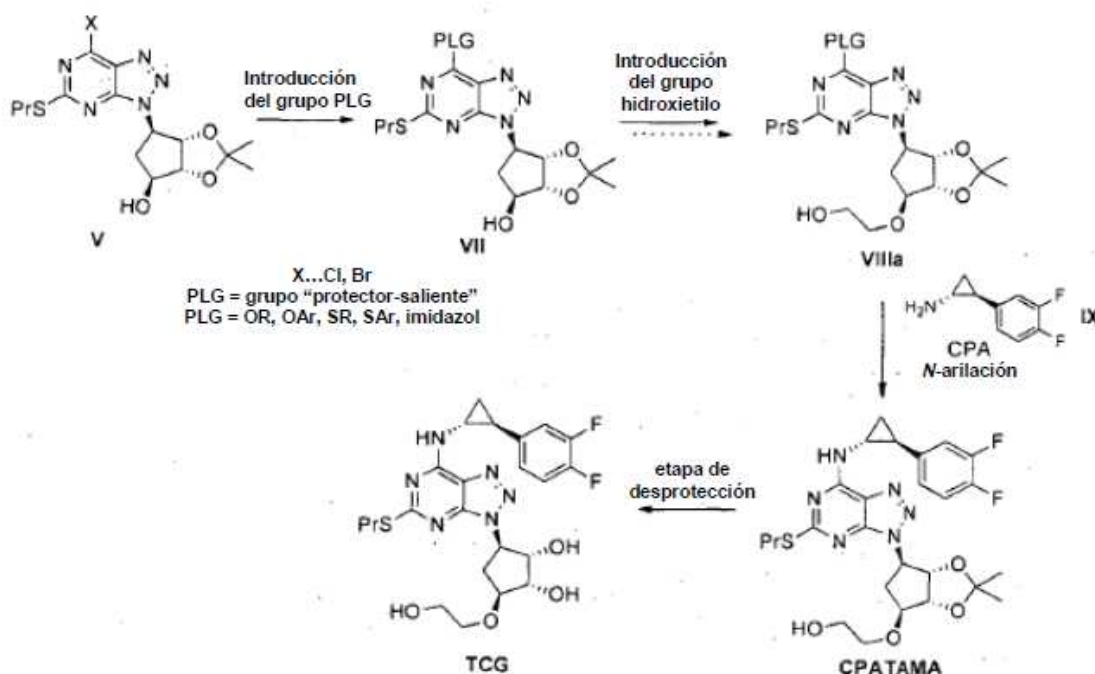
El grupo convertible en hidroxietilo ("Z") de acuerdo con la invención se puede seleccionar del grupo que consiste en: $-\text{CH}_2\text{COOR}_1$, en el que R_1 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o bencilo; cianometilo; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{E}_1\text{R}_2)(\text{E}_2\text{R}_3)$, en el que E_1 y E_2 se seleccionan independientemente de un elemento calcógeno, preferentemente O o S, y R_2 y R_3 son iguales o diferentes, se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o juntos forman conexión de alquileo $\text{C}_2\text{-C}_4$ u O-fenileno; o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OR}_4$, en el que R_4 es un grupo protector de hidroxilo, seleccionado de un grupo alquilo terciario, preferentemente *terc*-butilo o tritilo, grupo arilmetilo, preferentemente bencilo o bencilo sustituido en *para*, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con metoxi, preferentemente metoximetilo (MOM), grupo sililo trisustituido, preferentemente trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo (TBDMS) o *terc*-butildifenilsililo, acilo, preferentemente acetilo o benzoilo.

En particular, el proceso de acuerdo con la presente invención reduce el número de etapas necesarias. Contrariamente a los procesos de la técnica anterior, en los que se sigue el "escenario de protección/desprotección", el denominado "escenario de protección/salida" no necesita ninguna etapa de desprotección, porque el PLG simplemente se intercambia con un sustituyente deseado, lo que significa que el número de etapas de reacción necesarias se reduce en una etapa. Al mismo tiempo, se logra un aumento en la selectividad de la reacción.

Otra ventaja significativa de la presente invención reside en la posibilidad de que se puedan realizar varias etapas mediante conversiones en un recipiente, sin la necesidad del aislamiento o de la separación de los compuestos intermedios, cuyo sistema de un recipiente constituye, por lo tanto, una realización preferida de la presente invención.

Por consiguiente, la posibilidad de reducir el número de etapas de reacción necesarias, de aumentar la selectividad de la reacción y de simplificar las reacciones, respectivamente, contribuye enormemente a proporcionar un proceso mejorado aplicable industrialmente y económicamente beneficioso para la obtención de compuestos de triazolopirimidina y, específicamente, de ticagrelor.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula **VIIIa** se prepara a partir del compuesto de fórmula **VII**, por ejemplo, mediante la O-alkilación con un haloacetato de alquilo o sulfoniloxiacetato de alquilo y la reducción del éster así formado para formar una cadena lateral de 2-hidroxietilo. En esta reacción, se demuestra la capacidad protectora de PLG. La propensión del grupo saliente se emplea finalmente en la sustitución por amina, en la que **VIIIa** está reaccionando con **IX** para dar **CPATAMA**. Véase el Esquema 8.



Esquema 8 que muestra las realizaciones de los procesos de la presente invención.

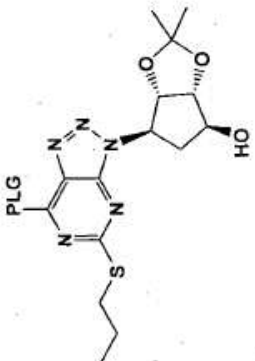
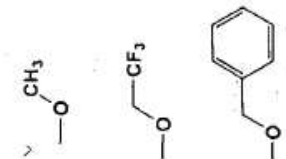
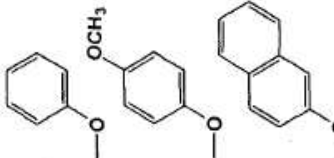
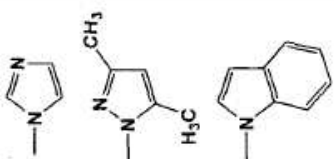
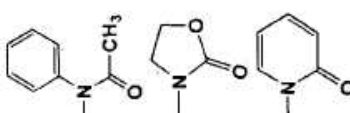
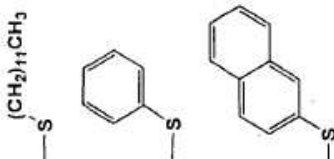
El PLG empleado de acuerdo con la presente solicitud debería proporcionar propiedades que hicieran que los compuestos intermedios, por ejemplo, un compuesto de fórmula **VII**, fueran relativamente estables en su forma desprotonada en las condiciones de reacción necesarias para la reacción de O-alkilación, pero, al mismo tiempo,

deben imponer reactividad para la reacción posterior, en la que un compuesto intermedio, por ejemplo, un compuesto de fórmula **VIIIa**, reaccione con una amina, por ejemplo, un compuesto de fórmula **IX (CPA)**. Opcionalmente, el PLG también puede seleccionarse adecuadamente para que sea estable en las condiciones de reducción del grupo éster, cuando se requiere dicha reacción en la construcción de la cadena lateral de hidroxietilo.

5 Se ha encontrado que se pueden introducir diversos grupos funcionales que posean las propiedades mencionadas anteriormente eficientemente en diferentes etapas de la síntesis de ticagrelor. Se desvelan los siguientes grupos protectores salientes:

- grupos alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos con uno o más de arilo, heteroarilo, halo, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄;
- 10 • ariloxi o ariloxi sustituido;
- alquiltio C₈-C₂₀, ariltio o heteroariltio sustituido o no sustituido;
- grupos *N*-azolilo, seleccionados entre 1-imidazolilo, 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1-indolilo, 1-(1,2,3-triazolilo), 1-(1,2,4-triazolilo), 4-(1,2,4-triazolilo), 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 1-benzopirazolilo, 1-benzimidazolilo, 1-benzotriazolilo, 5-carbazolilo, 4-aza, derivados 5-aza, 6-aza, 7-aza, 4,5-diaza, 4,6-diaza, 4,7-diaza, 5,6-diaza, 5,7-diaza o 6,7-diaza
- 15 de 1-benzopirazolilo, 1-benzimidazolilo o 1-benzotriazolilo sustituidos o no sustituidos;
- grupos *N*-amidilo seleccionados de *N*-aril-*N*-(alcanoil C₁-C₆)amino, 3-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), 3-(2-oxo-1,3-benzoxazolidinilo), 2-oxo-1-(1,2-dihidropiridilo), 2-oxo-1-(1,2-dihidroquinolilo), 2-oxo-1-(1,2-dihidroquinazolilo) sustituidos o no sustituidos;
- 1-benzotriazoliloxi;
- 20 • azido; y
- ciano.

El halógeno (en concreto, Cl o Br) se excluye como PLG. A continuación, se representan los tipos y ejemplos representativos del grupo protector-saliente.

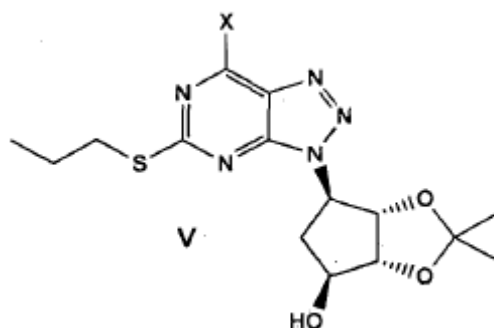
Tipos y ejemplos representativos del grupo protector-saliente (PLG): 	Alcoxi 	Arioxi 	N-Azollilo 	N-Amidilo 	Tiolilo 
---	---	--	---	--	--

De acuerdo con la presente invención, el grupo protector-saliente es metoxi o benciloxi.

El grupo protector-saliente, que es menos reactivo que el halógeno (en concreto, el Cl), ejerce preferentemente una resistencia particular a los O-nucleófilos. En vista de la aplicación industrial, el PLG debería seleccionarse cuidadosamente para obtener altos rendimientos en la reacción de O-alkilación. El PLG debe ser inerte durante la conversión del grupo convertible en hidroxietilo en el grupo hidroxietilo y, en la mayoría de los casos preferidos, se deberían llevar a cabo una o más reacciones en un recipiente. Cuando el PLG es un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más arilo, heteroarilo, halo, alcoxi C₁-C₄ o alquiltio C₁-C₄, se obtienen rendimientos de la reacción de O-alkilación superiores al 50 %. Cuando el PLG es metoxi o benciloxi, se proporciona para rendimientos de reacción de alquilación superiores al 75 % y, por lo tanto, representa un equilibrio óptimo entre reactividad/inercia, rendimientos y precio. Además, con rendimientos más altos, se reduce el nivel de impurezas.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula VII se prepara

(i) proporcionando un compuesto de fórmula V

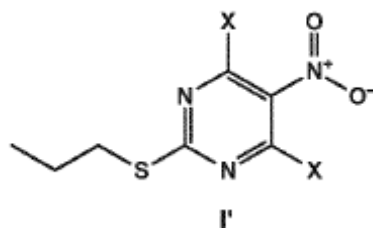


en la que X es Cl o Br, e

(ii) sustituyendo X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula VII.

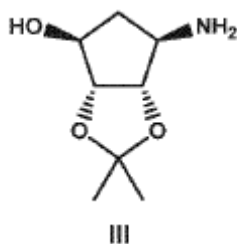
El compuesto de fórmula V se puede preparar

(i) proporcionando un compuesto de fórmula I'

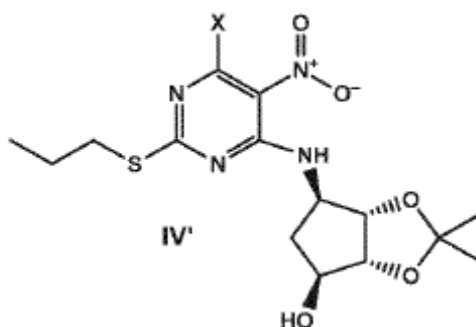


en la que X es Cl o Br;

(ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I' con el compuesto de fórmula III

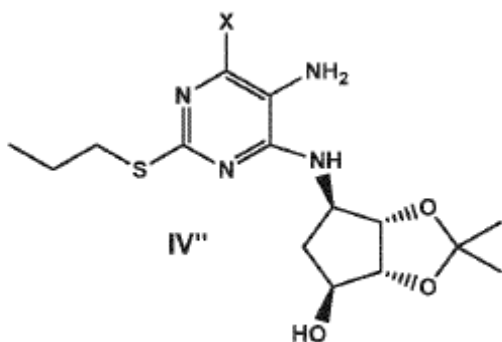


obteniéndose un compuesto de fórmula IV'



en la que X es como se ha definido anteriormente;

- 5 (ii) reduciendo el grupo nitro del compuesto de fórmula IV', obteniéndose un compuesto de fórmula IV'';

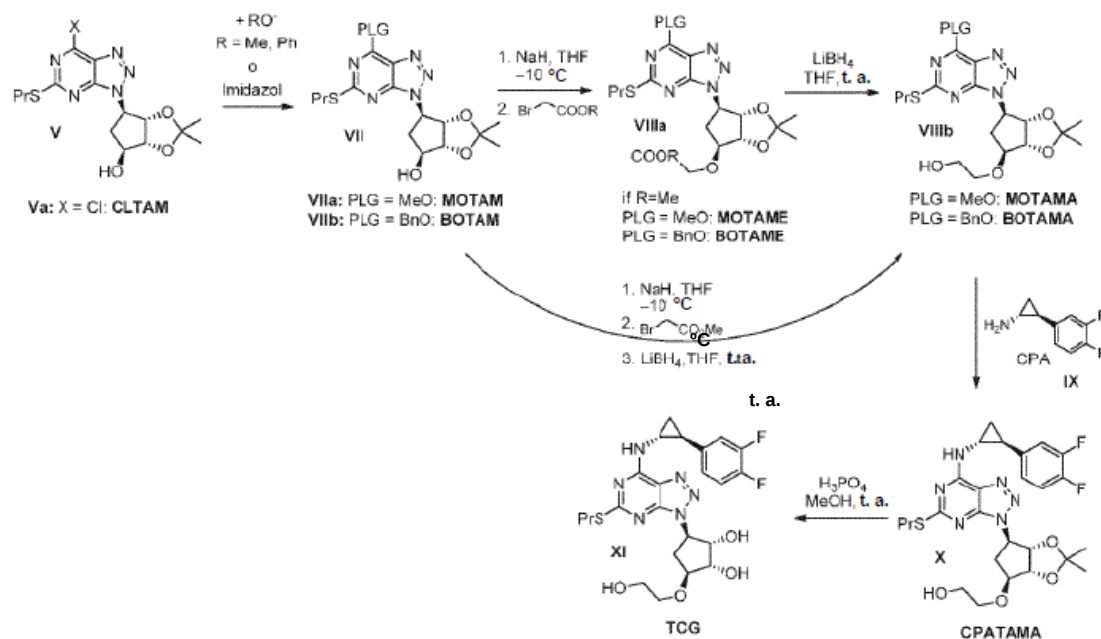


y

- (iv) convirtiendo el compuesto de fórmula IV'' en el compuesto de fórmula V mediante nitrosación.

- 10 En una parte característica de la realización preferida de la presente invención mostrada en el Esquema 9, se introduce PLG en haluro de heteroarilo V, por ejemplo, cloruro de heteroarilo **CLTAM (Va)**, mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en carbonatos o fosfatos de metales o de amonio cuaternario, hidrogenocarbonatos, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, hidróxidos, alcóxidos, hidruros, amidas, metales de alquilo o aminas terciarias. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -20 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. El medio de reacción depende de la naturaleza del grupo PLG y consiste en disolventes en los que los reactivos son al menos parcialmente solubles, son compatibles con las bases aplicadas y son inertes en los casos en los que no contribuyen a la sustitución del átomo de halógeno. Dichos disolventes se seleccionan del grupo de alcoholes, éteres cíclicos, cetonas, nitrilos, amidas, hidrocarburos halogenados, carbonatos y ésteres cíclicos o acíclicos o mezclas de los mismos, o parcialmente con los disolventes de otros grupos tales como sulfóxidos, éteres acíclicos, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, o agua.
- 15 El medio preferido para la introducción del grupo alcoxi C₁-C₆ es el correspondiente alcohol C₁-C₆ y el carbonato, fosfato o alcóxido de metal alcalino como base. Por ejemplo, el compuesto intermedio **MOTAM (Vila)** se prepara en metanol en presencia de carbonato de potasio o metóxido de sodio a temperatura ambiente. Para la introducción de otros grupos, cuyos reactivos no pueden usarse como disolvente, los disolventes preferidos se seleccionan de éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano (THF) o metiltetrahidrofurano (MeTHF) o cetonas, tales como acetona.
- 20 Por ejemplo, en la preparación del éter de arilo **FOTAM (VIlb)**, se lleva a cabo la introducción de fenol en acetona en presencia de carbonato de sodio, mientras que, en el ejemplo característico de la preparación del N-
- 25

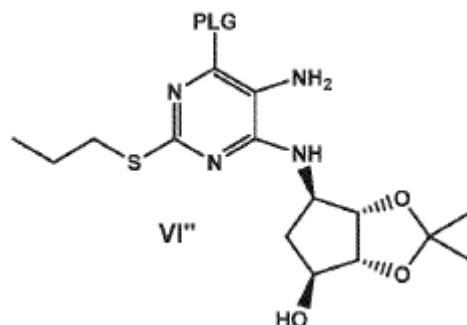
heteroarilimidazol **IMTAM (VIIc)**, se introduce imidazol en THF o MeTHF y en presencia de trietilamina como base.



Esquema 9 que muestra una parte característica de la realización de la presente invención.

Como alternativa, el compuesto de fórmula **VII** puede obtenerse:

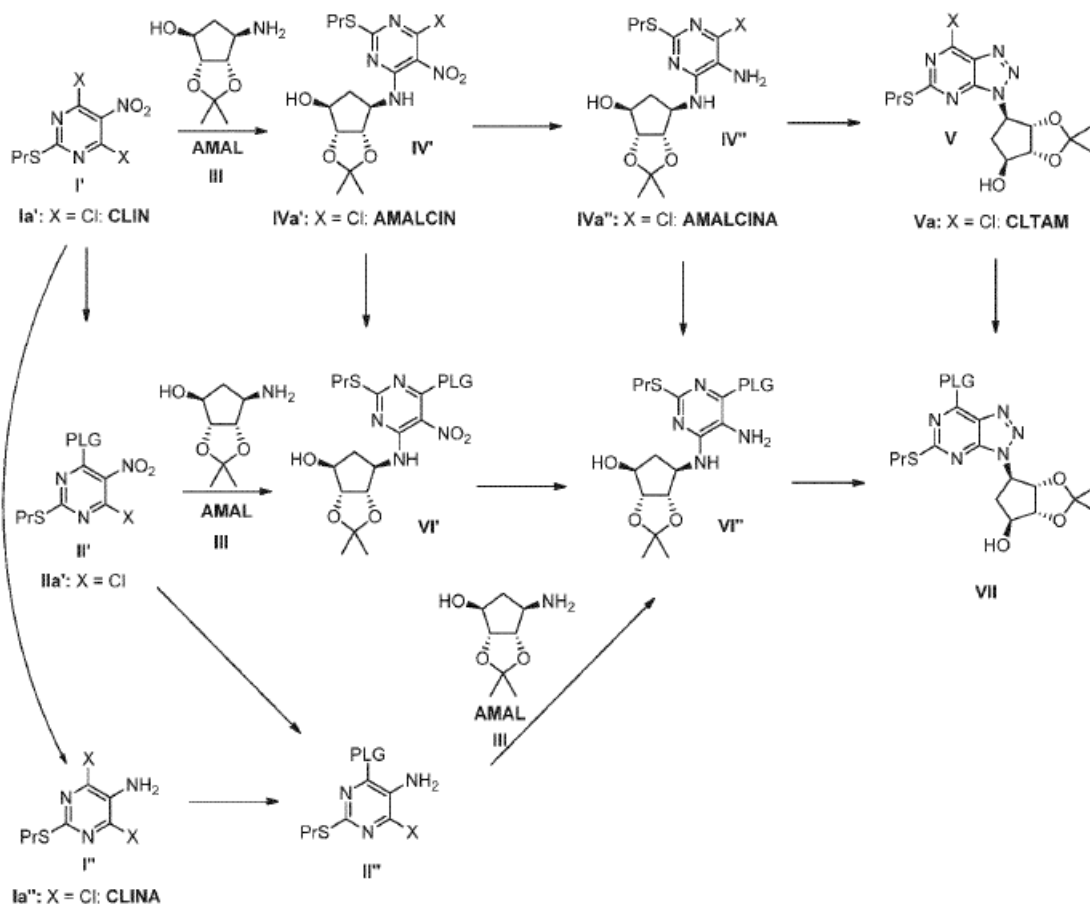
- 5 (i) proporcionando un compuesto de fórmula **VI**''



en la que PLG es como se ha definido anteriormente, e

(ii) convirtiendo el compuesto de fórmula **VI'** en el compuesto de fórmula **VII** mediante nitrosación.

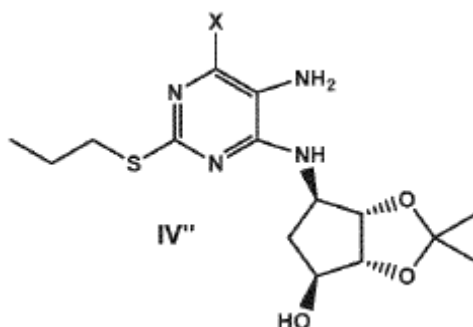
- 10 sustituido con ciclopentilo como se muestra en un sumario en el Esquema 10. La naturaleza de PLG determina en qué etapa concreta es más conveniente la introducción con respecto a la obtención de mejores rendimientos. La introducción de PLG puede llevarse a cabo en condiciones de reacción análogas a las descritas anteriormente para la conversión de los compuestos intermedios **V** en **VII**, teniendo en cuenta opcionalmente las especialidades de los grupos circundantes.



El **Esquema 10** está mostrando las posibles etapas en las que se puede introducir el PLG en un proceso de formación del benzotriazol sustituido con ciclopentilo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula **VI''** puede prepararse

- 5 (0-1) proporcionando un compuesto de fórmula **IV''**



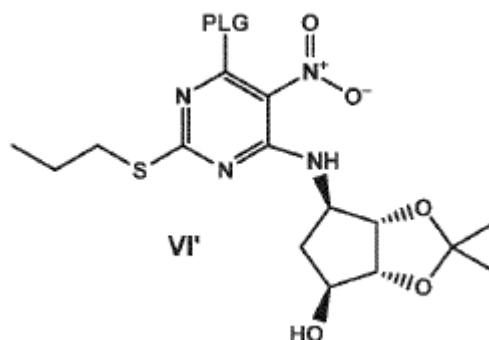
en la que X es Cl o Br, y

(0-2) sustituyendo X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula **VI''**.

- 10 En dichos casos, el compuesto de fórmula **IV''** se obtiene como se ha descrito anteriormente.

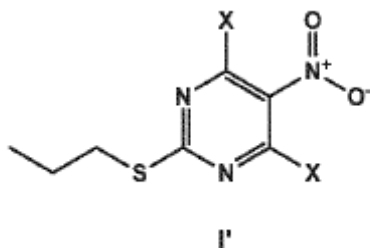
Como alternativa, el compuesto de fórmula **VI''** puede obtenerse llevándose a cabo la reducción del grupo nitro en el grupo amino del compuesto intermedio que ya comprende el PLG, que comprende las etapas de:

(0-1') proporcionar un compuesto de fórmula VI'



(0-2') reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula VI', obteniéndose un compuesto de fórmula VI''.

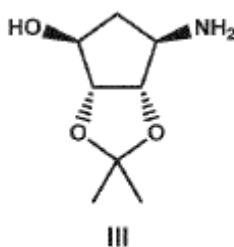
El compuesto de fórmula VI' se puede obtener a partir del compuesto de fórmula I'



5

en la que X es Cl o Br;

bien haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula I' con el compuesto de fórmula III

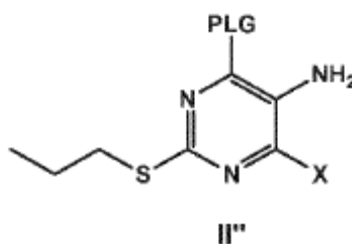


10

y sustituyendo posteriormente X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, o sustituyendo primero X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, y haciendo reaccionar posteriormente el compuesto de fórmula II' obtenido con el compuesto de fórmula III.

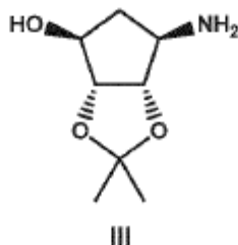
En otra realización más, el compuesto de fórmula VI'' puede prepararse:

(0-1'') proporcionando un compuesto de fórmula II''



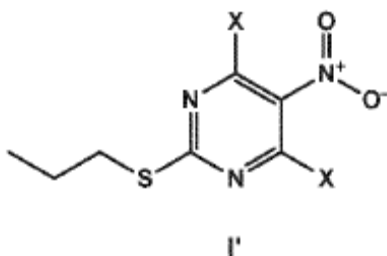
en la que X es Cl o Br;

(0-2'') haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II'' con el compuesto de fórmula III



obteniéndose un compuesto de fórmula VI''.

5 El compuesto de fórmula II'' se puede obtener a partir del compuesto de fórmula I'



en la que X es Cl o Br;

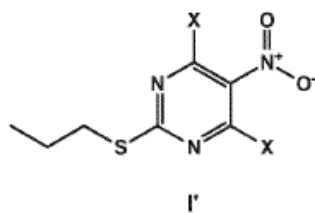
10 bien reduciendo primero el grupo nitro del compuesto de fórmula I', obteniéndose el compuesto de fórmula I'' y
sustituyendo posteriormente X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, o
sustituyendo primero X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, y
reduciendo después el grupo nitro del compuesto de fórmula II'.

15 Como se ha expuesto anteriormente, es posible, y corresponde a una realización particularmente preferida de la
presente invención, realizar varias etapas mediante conversiones en un recipiente, sin la necesidad del aislamiento o
de la separación de los compuestos intermedios. Por consiguiente, la posibilidad de reducir el número de etapas de
reacción necesarias, de aumentar la selectividad de la reacción y de simplificar las reacciones, respectivamente,
contribuye enormemente a proporcionar un proceso mejorado aplicable industrialmente y económicamente
20 beneficioso para la obtención de compuestos de triazolopirimidina y, específicamente, de ticagrelor. Por lo tanto,
aunque, como es evidente, se puede llevar a cabo la separación o el aislamiento de cualquiera de los compuestos
intermedios de fórmulas IV'', VI' y VI'' para la obtención de dichos compuestos como compuestos intermedios útiles,
si se desea, esto puede dispensarse beneficiosamente.

Por ejemplo, la metoxilación de haluro de heteroarilo, la N-arilación de **AMAL (III)** y la reducción del grupo nitro
pueden llevarse a cabo en una reacción en un solo recipiente simplemente mediante la adición de reactivos y,
opcionalmente, una base o un disolvente adicional.

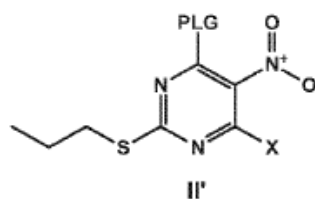
25 En una parte característica de la realización preferida, se puede llevar a cabo una conversión de **CLINA (I'')** en
CLTAM (Va) en un solo recipiente combinando la etapa de N-arilación de **AMAL (III)** con la etapa de nitrosación
mediante la adición de un exceso de ácido acético, neutralizando simultáneamente la presente base y preparando el
medio adecuado para la nitrosación.

En otra realización, se puede preparar un compuesto de fórmula VII proporcionando un compuesto de fórmula I'



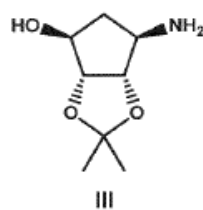
en la que X es Cl o Br;

sustituyendo X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula II'

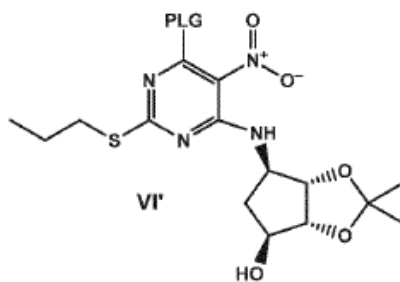


5

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II' con el compuesto de fórmula III

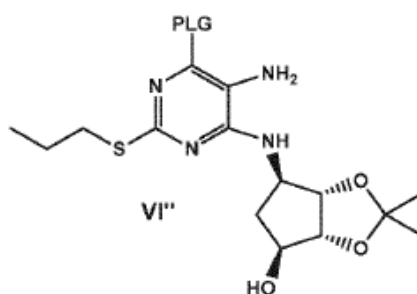


obteniéndose un compuesto de fórmula VI'



10

reduciendo el grupo nitro del compuesto de fórmula VI', obteniéndose un compuesto de fórmula VI''

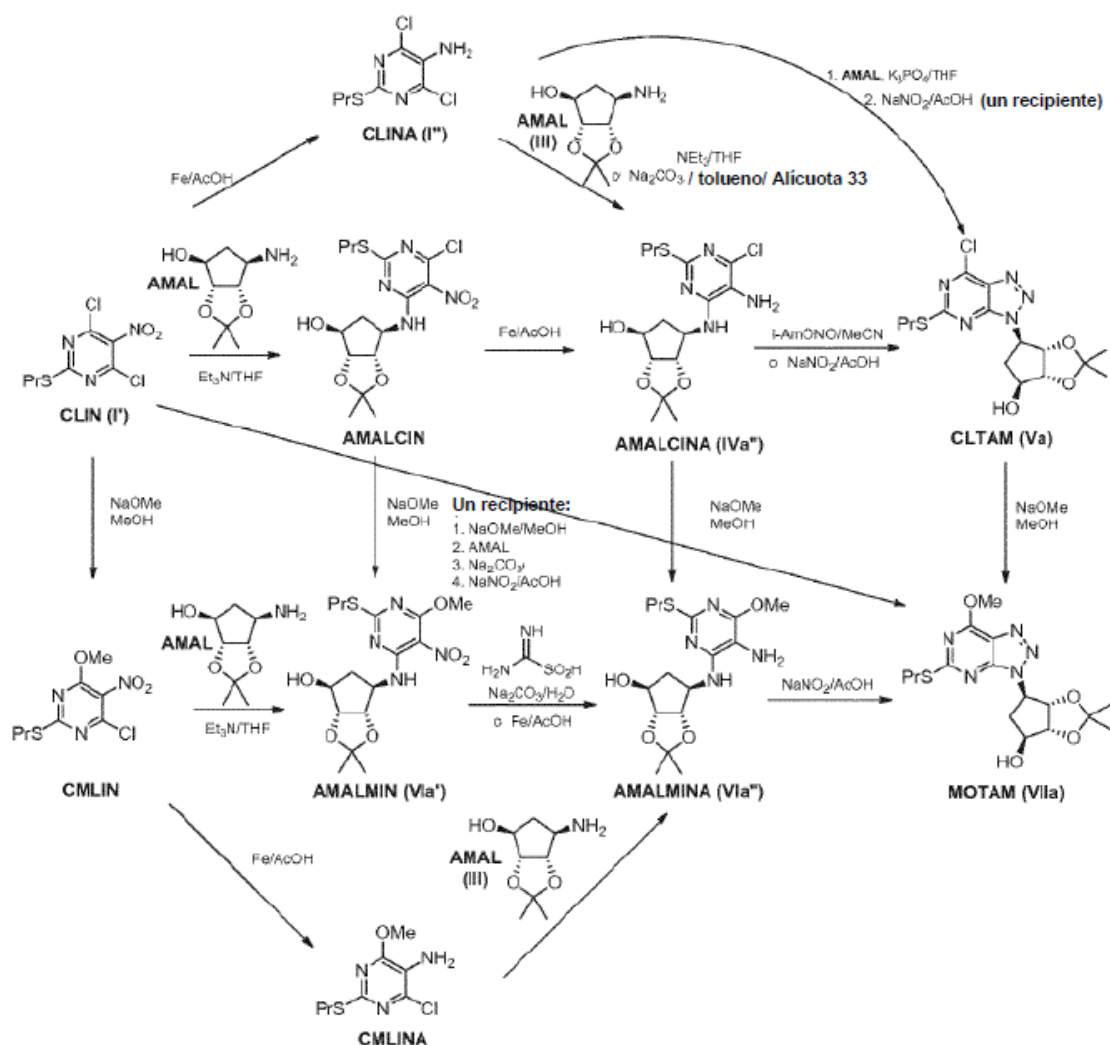


en la que PLG es como se ha definido anteriormente, y

convirtiendo el compuesto de fórmula VI' en el compuesto de fórmula VII mediante nitrosación, en el que la totalidad de dichas etapas se lleva a cabo en un recipiente.

En una parte característica de la realización preferida, se lleva a cabo un proceso en un solo recipiente para la preparación de **MOTAM (VIIa)** de **CLIN (I')**. El grupo PLG se selecciona de alcoxi, preferentemente metoxi o benciloxi. Los derivados sustituidos con metoxi pueden prepararse simplemente en una solución de metóxido de metal alcalino en metanol, preferentemente en una proporción molar de metóxido/compuesto intermedio de 1:1. Los reactivos para otras transformaciones se pueden tomar de enfoques de la técnica anterior sobre análogos de haluros de heteroarilo, tales como hierro en ácido acético para la reducción del grupo nitro, reacción con **AMAL** en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato, nitrosación con nitrito orgánico en disolvente aprótico o nitrito inorgánico en ácido acético. La inercia de PLG permite llevar a cabo la reducción del grupo nitro en condiciones básicas usando ácido formamidin-sulfínico (dióxido de tiourea) o ditionito de sodio, preferentemente ácido formamidin-sulfínico. Por lo tanto, si se usan condiciones básicas, la reducción del grupo nitro y la subsiguiente nitrosación pueden realizarse sin aislar los compuestos intermedios, lo que representa un acortamiento considerable de la síntesis de los benzotriazoles sustituidos.

En el siguiente Esquema 11, se muestra un resumen de los procesos de un solo recipiente anteriormente mencionados.

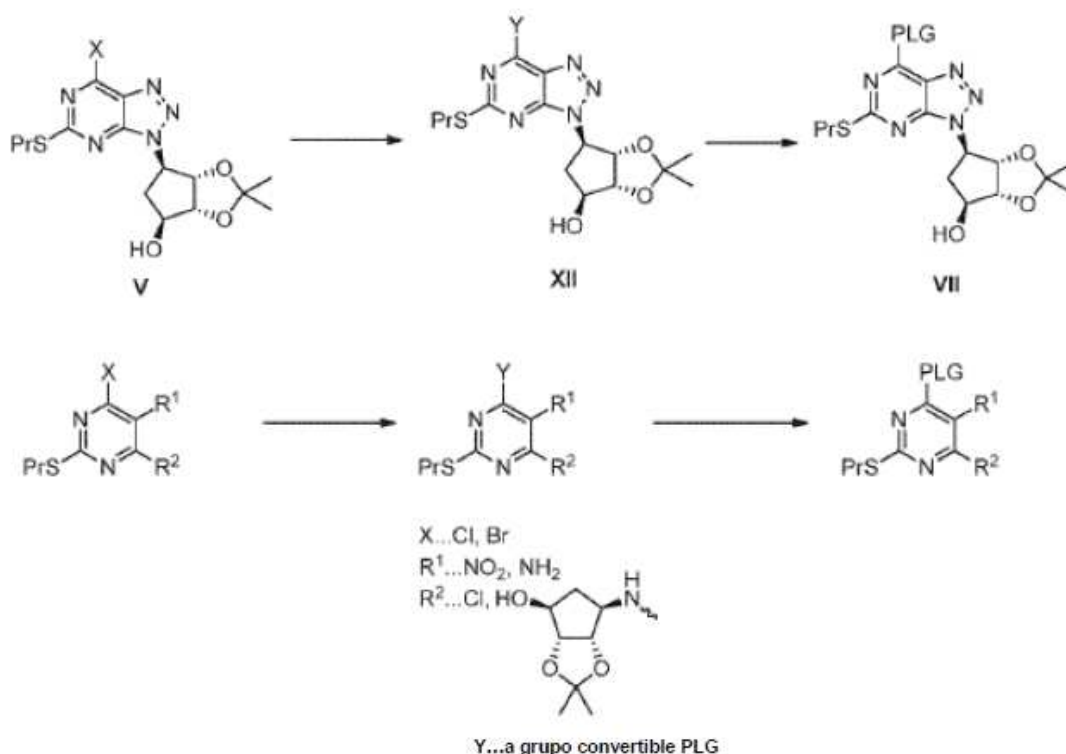


Esquema 11 que muestra una parte característica de la realización de la presente invención.

En otra realización, la introducción del grupo PLG y la etapa de alquilación se pueden unir usando la misma base y

el mismo disolvente (conversión de **CLTAM (Va)** en **VIII**). Además, la alquilación y la reducción se pueden llevar a cabo en la misma mezcla de reacción (conversión de **VII** a **VIII'**). Por ejemplo, en un caso especial, el compuesto intermedio **MOTAME (VIIIa')** no se aísla, sino que puede transferirse además a la etapa de reducción. Con el uso del procedimiento de un solo recipiente como se describe en el Esquema 11 y la introducción en un recipiente del grupo hidroxietilo reduce el procedimiento global de síntesis de ticagrelor a solo cuatro etapas de aislamiento a partir de 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio) pirimidina (**CLIN = I'**).

En una realización adicional, el grupo PLG puede crearse indirectamente a partir de haluros de heteroarilo a través de compuestos intermedios más accesibles como se muestra en el Esquema 12. Algunos grupos *N*-amidilo y *N*-imidilo se pueden preparar por alquilación y acilación del grupo amino.



Esquema 12 que muestra una realización de la presente invención.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula **VII** se *O*-alquila de manera eficaz, preferentemente se *O*-alquila con haluros o sulfonatos de fracciones que se pueden convertir en un grupo 2-hidroxietilo.

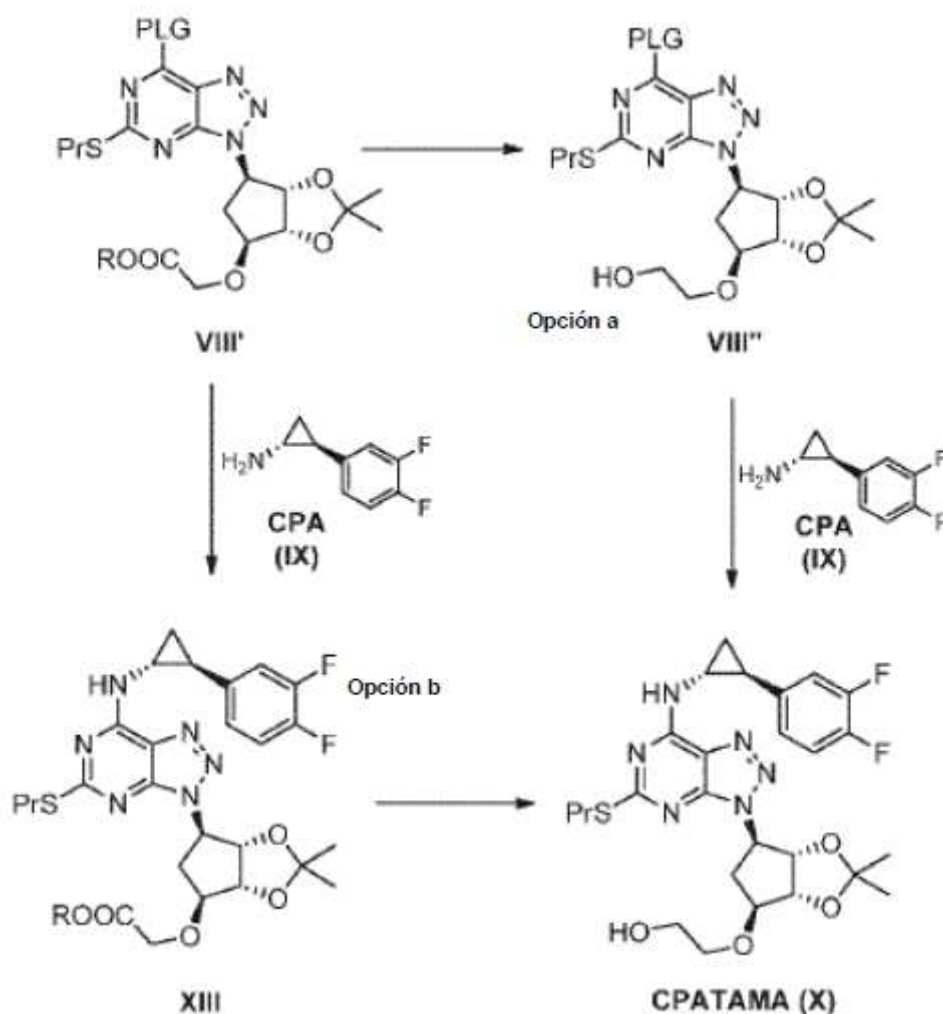
Los reactivos adecuados para dicha conversión se seleccionan entre ésteres haloacéticos o sulfoniloxiacéticos, preferentemente bromoacetatos de alquilo C₁-C₄, más preferentemente bromoacetato de metilo. La reacción de alquilación se realiza en presencia de una base fuerte, preferentemente hidruro de sodio, dando el compuesto intermedio **VIII'**. La funcionalidad éster del compuesto **VIII'** se reduce más mediante el uso de hidruros, seleccionados entre hidruros de aluminio o boro, preferentemente de hidruro de litio y aluminio o borohidruro de metal alcalino o cinc, lo más preferentemente de borohidruro de litio.

El compuesto de fórmula **VIII'** obtenido se transforma en el antagonista del receptor P2Y₁₂ protegido, preferentemente en el derivado de propilideno **CPATAMA (X)**. La sustitución del grupo PLG con la cadena lateral de amina, preferentemente **CPA (IX)** se lleva a cabo en condiciones puras (sin disolvente) o en un disolvente, seleccionado de disolventes no nucleófilos, preferentemente se selecciona de nitrilos, éteres, sulfóxidos, sulfonas, amidas o una mezcla de los mismos, más preferentemente de sulfóxidos y disolventes de amida tales como acetamidas, pirrolidonas y ureas sustituidas con *N*-alquilo, lo más preferentemente de dimetilsulfóxido y *N,N*-dimetilacetamida a temperaturas de -20 a 100 °C, lo más preferentemente a una temperatura ligeramente elevada de 25 a 70 °C. Por lo tanto, a pesar de la menor reactividad de PLG, en comparación con la sustitución de halógenos, la reacción sorprendentemente no necesita condiciones severas. En caso de que el PLG se seleccione entre los grupos alcoxi derivados de alcoholes líquidos a las temperaturas de reacción, estos alcoholes correspondientes también se pueden usar de manera eficaz como disolventes (por ejemplo, se puede usar metanol cuando el PLG es el grupo metoxi). En vista de la aplicación industrial, el PLG debe seleccionarse cuidadosamente

para obtenerse altos rendimientos en la reacción de aminación del compuesto de fórmula **VIII'** a **CPATAMA**. Cuando el PLG es un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más arilo, heteroarilo, halo, alcoxi C₁-C₄ o alquiltio C₁-C₄, se obtienen rendimientos de la reacción de aminación superiores al 50 %. Lo más preferentemente, el PLG es metoxi o benciloxi, que proporciona rendimientos de la reacción de aminación superiores al 70 %. Además, con rendimientos más altos, se reduce el nivel de impurezas.

En un ejemplo característico de la realización, el metoxi intermedio **OTAME (VIII')** es reducido por borohidruro de litio dando **MOTAMA (VIII'')**, que se lleva además a la sustitución aromática nucleófila con ciclopropilamina **CPA (IX)**, en la que el grupo metoxi tiene el papel de un grupo saliente. Aunque, en muchos sistemas heteroarilo, el grupo metoxilo no es un grupo saliente satisfactorio, se encontró sorprendentemente que la sustitución en el sistema de triazolopirimidina se realiza de manera uniforme con buenos rendimientos. Por el contrario, el grupo es inerte hacia los oxi-nucleófilos que pueden formarse durante la etapa de alquilación, y no se encontraron cantidades esenciales de productos secundarios diméricos y poliméricos cuando la reacción se realiza por debajo de -10 °C.

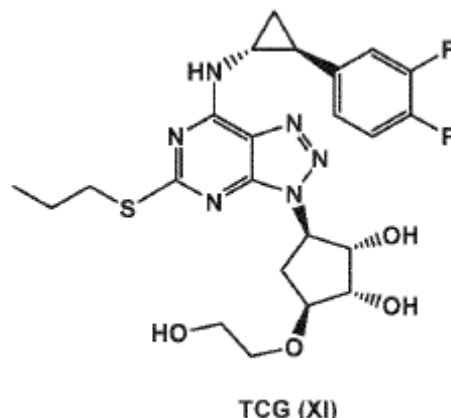
En una realización alternativa de la invención, el PLG se sustituye en la etapa intermedia de introducción del grupo hidroxietilo. Por lo tanto, el compuesto intermedio **VIII'** se trata primero con **CPA (IX)** en condiciones análogas a las descritas para la aminación del compuesto **VIII'**, para generar el compuesto intermedio **XIII**, que se reduce además, dando **CPATAMA (X)**. Ambas opciones están representadas en el Esquema 13.



Esquema 13 que muestra una realización de la presente invención.

La preparación de ticagrelor (**TCG, XI**) con la fórmula mostrada a continuación sigue el conocimiento de la técnica anterior, en el que el grupo de protección con 2,2-propilideno de la parte glicólica del ciclopentano se elimina usando ácidos en disolventes próticos tales como ácidos fuertes en alcoholes o agua, o mezclas de los mismos, preferentemente ácido clorhídrico o fosfórico en metanol o etanol. Si se desea, se puede preparar opcionalmente

una sal o un cocrystal del compuesto de ticagrelor.



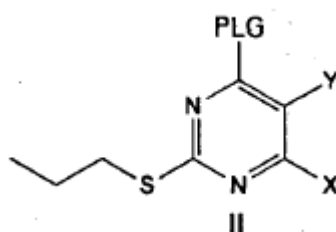
El compuesto de ticagrelor preparado de acuerdo con la invención se puede usar o administrar por sí mismo, preferentemente se administra como una composición farmacéutica que comprende ticagrelor y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto de ticagrelor preparado de acuerdo con la invención se puede combinar con otros fármacos, en especial, con fármacos que tienen actividad contra la agregación plaquetaria o los eventos trombolíticos.

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

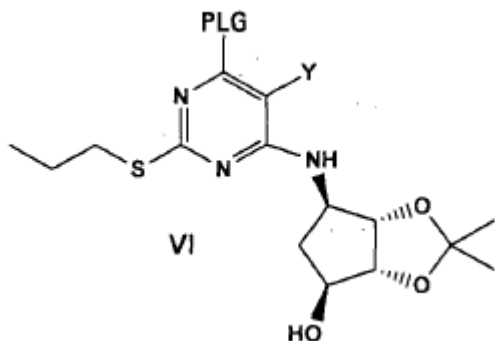
Los excipientes y/o vehículos adecuados incluyen, sin limitación, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, etc. Por ejemplo, el compuesto o una forma finamente dividida del mismo, o partículas que comprenden el compuesto, se mezclan con un vehículo o sustancia aglutinante, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido tal como azúcares y almidón, un alcohol de azúcar u otro poliol. Por ejemplo, se mezclan 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, y luego se comprimen en comprimidos. El compuesto o una forma finamente dividida del mismo o las partículas que lo contienen pueden estar recubiertos por otra sustancia. La mezcla en polvo o las partículas que contienen el compuesto también se pueden dispensar en cápsulas.

La composición farmacéutica que comprende ticagrelor preparado de acuerdo con la invención en una dosis deseada, en general, es adecuada para tratar una enfermedad o afección de un paciente que lo necesita, en concreto, para mostrar una actividad deseada contra la agregación plaquetaria, o en el tratamiento o la profilaxis de eventos trombolíticos.

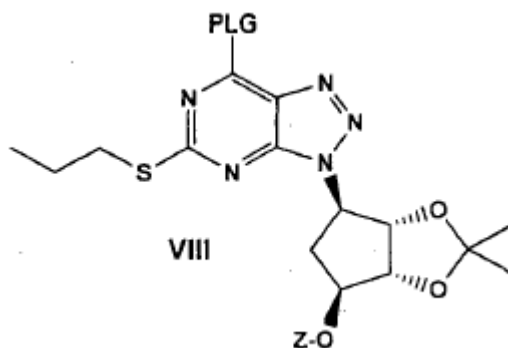
Aspectos adicionales de la presente invención residen en la provisión de compuestos intermedios valiosos **II**, **VI** y **VIII** útiles en la síntesis de un compuesto de ticagrelor (**TCG**, **XI**), compuestos intermedios que tienen, respectivamente, en común el grupo PLG protector-saliente:



en el que PLG es un grupo protector-saliente, X es Cl o Br, e Y es NO₂ o NH₂,



en el que PLG es un grupo protector-saliente, e Y es NO₂ o NH₂,



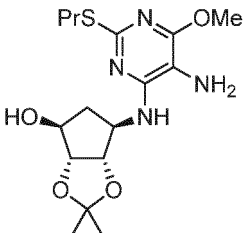
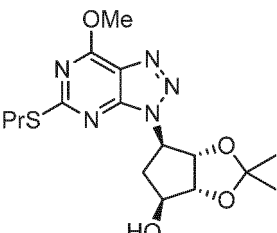
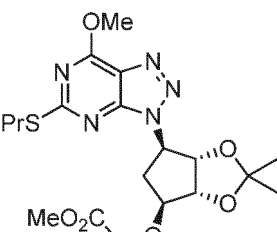
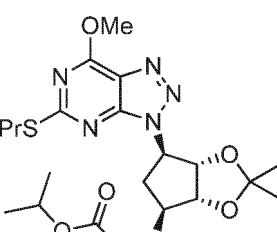
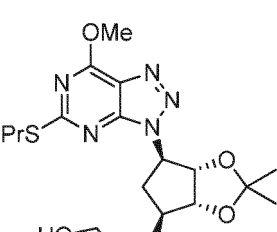
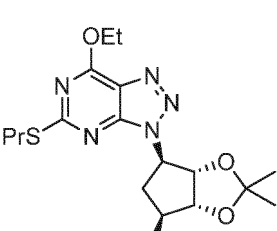
- 5 en el que PLG es un grupo protector-saliente, y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo.

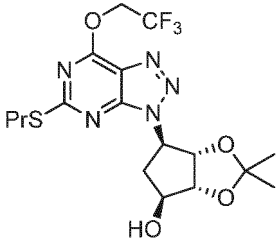
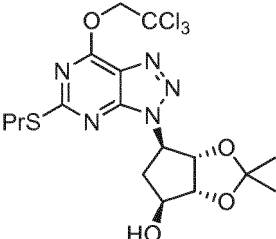
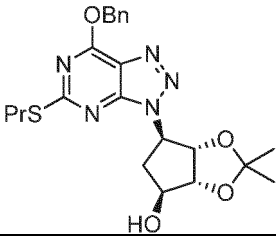
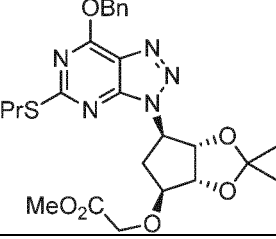
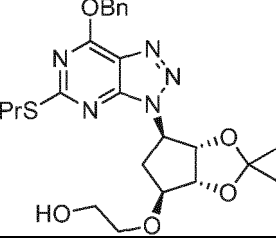
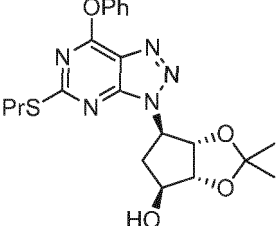
En cuanto a la definición de "PLG" y "Z", se hace referencia a las descripciones en otra parte de la presente memoria descriptiva.

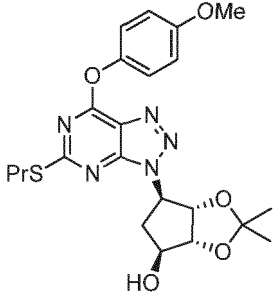
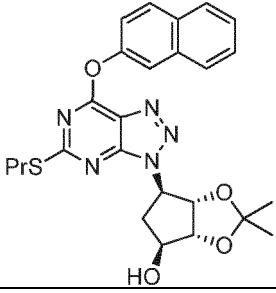
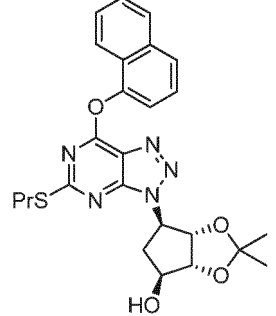
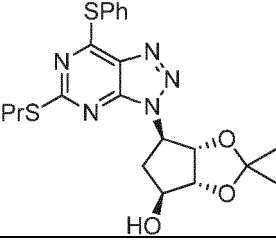
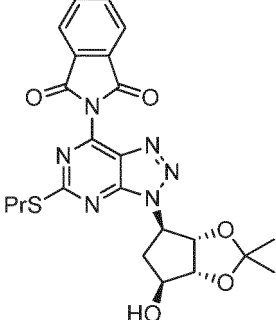
A continuación, se enumeran ejemplos de compuestos intermedios útiles mediante sus respectivas fórmulas (en estas fórmulas, "Pr" denota "n-propilo"):

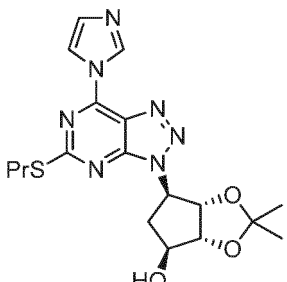
- 10 Cualquier ejemplo que no pertenece al alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención.

Fórmula	Nombre químico
	4-cloro-6-metoxi-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina
	4-cloro-6-metoxi-2-(propiltio)pirimidin-5-amina
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-((6-metoxi-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol

Fórmula	Nombre químico
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-amino-6-metoxi-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-Metoxi-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-metoxi-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 metílico
	2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-metoxi-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 isopropílico
	2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-Metoxi-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
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-etoxi-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol

Fórmula	Nombre químico
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(5-(propiltio)-7-(2,2,2-trifluoroetoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(5-(propiltio)-7-(2,2,2-tricloroetoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol
	2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)oxi)acetato metílico
	2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-(7-fenoxi-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol

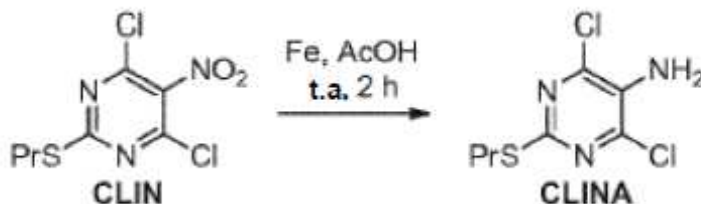
Fórmula	Nombre químico
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(4-metoxifenoxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(7-(naphthalen-2-iloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d] pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(7-(naftalen-1-iloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(7-(feniltio)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol
	2-(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)isoindolin-1,3-diona

Fórmula	Nombre químico
	(3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(1H-imidazol-1-yl)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-yl)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle mediante ejemplos ilustrativos y no limitantes. Cualquier ejemplo que no pertenece al alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención.

Procedimientos experimentales

Ejemplo 1: Preparación de 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (CLINA)

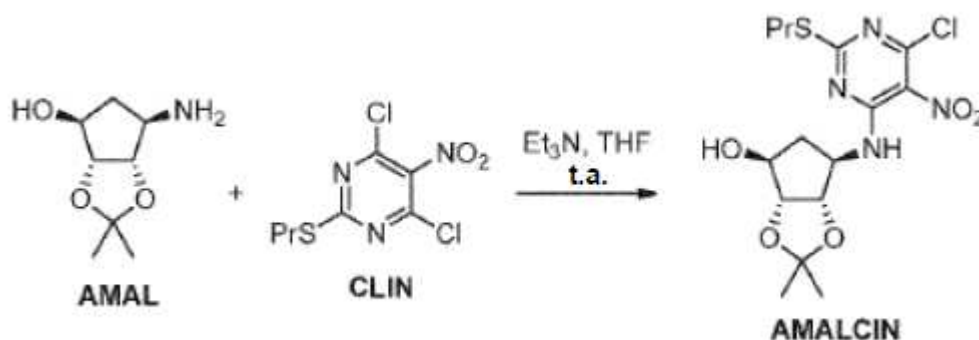


5

A una mezcla de Fe (167 g, 3 mol) en AcOH (1 l), se añadió lentamente durante 2 h 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (**CLIN**, 100 g, 0,37 mol), y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 h más. A continuación, se separaron las sales por filtración y se concentró la fracción filtrada. Se añadió EtOAc (400 ml), se lavó la capa orgánica con agua (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró, proporcionando producto oleoso (65,2 g, rendimiento del 73 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H); MS (ESI) m/z: 238 [MH]⁺.

10

Ejemplo 2: Preparación de (3aR,4S,6R,6aS)-6-((6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**AMALCIN**)



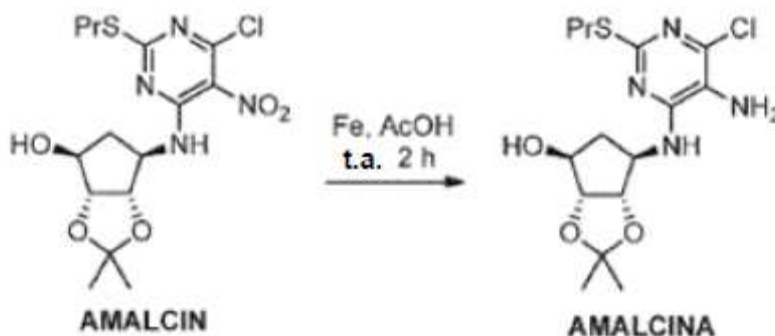
15 El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el documento WO 00/34283.

A una solución de **CLIN** (11,6 g, 43,3 mmol) y Et₃N (4,0 ml, 28,9 mmol) en THF seco (100 ml), se añadió lentamente solución de **AMAL** (5,0 g, 28,9 mmol) en THF seco (100 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1 h. Se separaron las sales por filtración, se lavaron con THF seco (50 ml), se concentró la fracción filtrada, y se purificó el producto en bruto por cristalización en mezcla de hexano/EtOAc, proporcionando polvo amarillento (m = 9,88 g, rendimiento del 84 %). p.f. 63 °C; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz,

20

3H), 1,19 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,64-1,78 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,53-4,58 (m, 2H), 8,76 (d a, $J = 7,9$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 405 [MH]⁺.

Ejemplo 3: Preparación de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-((5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**AMALCINA**)

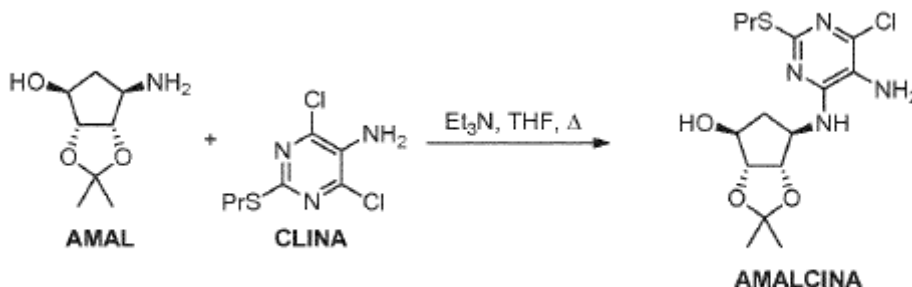


5

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el documento WO 00/34283.

Se añadió lentamente una solución de **AMALCIN** (0,50 g, 1,23 mmol) a una mezcla en agitación de AcOH (3 ml) y Fe (0,84 g, 15,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se separaron las sales por filtración, y se evaporó el AcOH. Se añadió agua (20 ml), y se extrajo el producto en EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada de Na₂CO₃ (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un jarabe marrón ($m = 0,44$ g, rendimiento del 96 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,30 (s a, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 4H), 6,12 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 375 [MH]⁺.

15 También se preparó **AMALCINA** a partir de **AMAL** y **CLINA**.



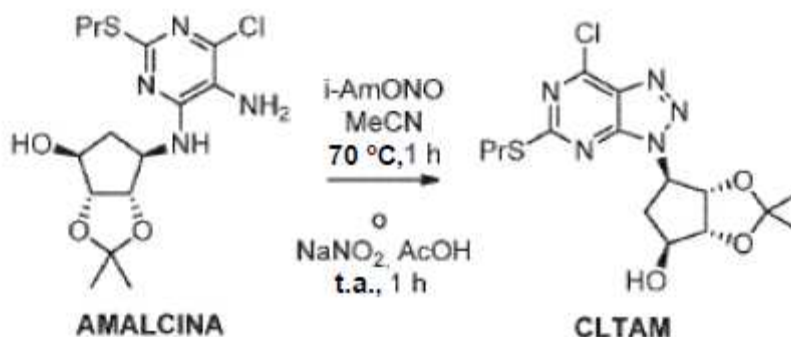
A una solución de **AMAL** (7,64 g, 44,1 mmol) y **CLINA** (10,5 g, 44,1 mmol) en THF seco (40 ml), se añadió Et₃N (6,76 ml, 48,5 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a reflujo durante 24 h, a continuación se separaron las sales por filtración, y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano: EtOAc). Jarabe marrón (14,4 g, rendimiento del 87 %).

O:

A una solución de **AMAL** (1,45 g, 8,40 mmol) y **CLINA** (2,0 g, 8,40 mmol) en tolueno (20 ml), se añadieron Na₂CO₃ (1,07 g, 10,1 mmol) y Aliquota 336 (0,34 g, 0,84 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100 °C durante 48 h, a continuación, se separaron las sales por filtración, y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc). Jarabe marrón (2,52 g, rendimiento del 80 %).

25

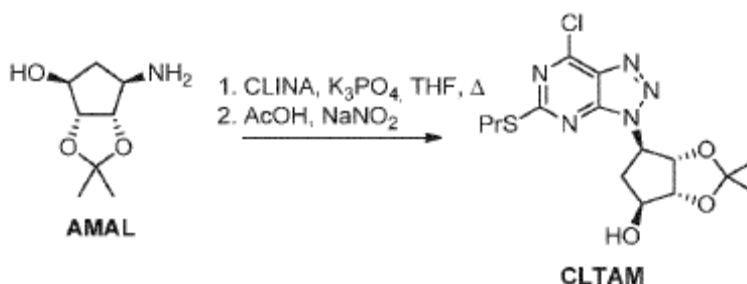
Ejemplo 4: Preparación de (3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**CLTAM**)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento WO 00/34283. Se agitó una solución de **AMALCINA** (6,0 g, 16,0 mmol) e i-AmONO (3,23 ml, 24,0 mmol) en MeCN seco (100 ml) a 70 °C durante 1 h; a continuación se evaporó el disolvente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc). Aceite ligeramente Amarillo que cristalizó tras reposar. (5,70 g, rendimiento del 92 %). p.f. 83 °C; RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,32 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 386 [MH]⁺.

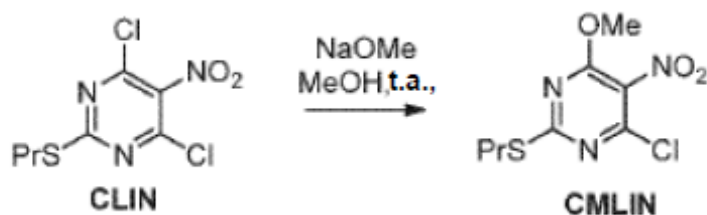
El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el documento WO 01/92263. A una solución de **AMALCINA** (1,0 g, 2,67 mmol) en AcOH (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente NaNO₂ (0,20 g, 2,64 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, se evaporó el AcOH, se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de Na₂CO₃ (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se cristalizó después en mezcla de hexano/EtOAc. Polvo blanco (0,95 g, rendimiento del 92 %).

CLTAM también se preparó a través de una reacción en un solo recipiente partiendo de **AMAL** y **CLINA**.



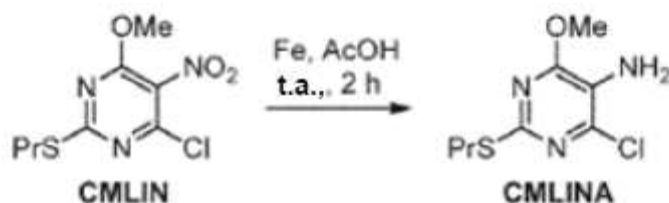
A una solución de **AMAL** (7,64 g, 44,1 mmol) y **CLINA** (10,5 g, 44,1 mmol) en THF seco (40 ml), se añadió K₃PO₄ (10,3 g, 48,5 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a reflujo durante 24 h, a continuación, se añadió lentamente AcOH (100 ml), seguido de NaNO₂ (3,65 g, 52,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación, se evaporaron los disolventes, se añadió agua (100 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando cristales incoloros (12,2 g, rendimiento del 72 %).

Ejemplo 5: Preparación de 4-cloro-6-metoxi-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (**CMLIN**)



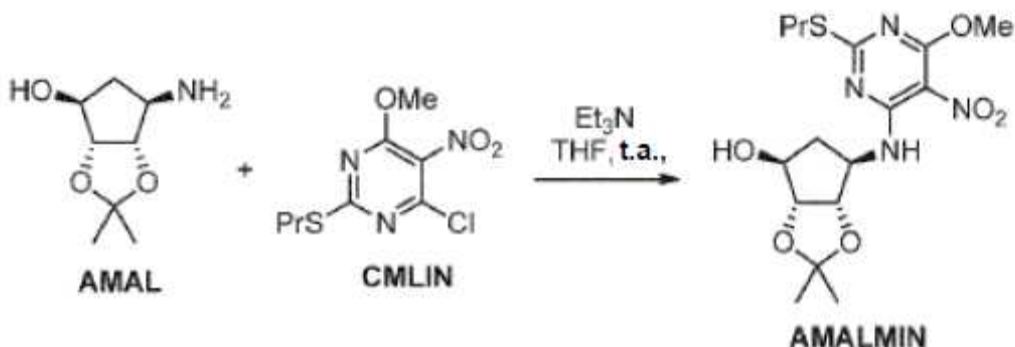
5 A una solución de **CLIN** (1,0 g, 3,73 mmol) en MeOH seco (10 ml), se añadió lentamente NaOMe (0,20 g, 3,73 mmol), y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron AcOH (1 ml) y agua (20 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando aceite amarillo (0,78 g, rendimiento del 79 %). MS (ESI) *m/z*: 264 [MH]⁺.

Ejemplo 6: Preparación de 4-cloro-6-metoxi-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (**CMLINA**)



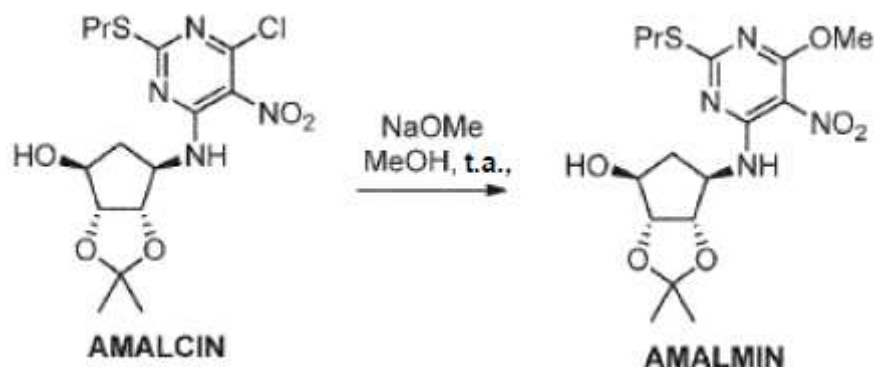
10 A una solución de **CMLIN** (0,10 g, 0,57 mmol) en AcOH (2 ml), se añadió Fe (98 mg, 1,75 mmol), y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se separaron las sales por filtración y se concentró la fracción filtrada. Se añadió EtOAc (400 ml), se lavó la capa orgánica con agua (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando producto oleoso (0,60 g, rendimiento del 68 %). MS (ESI) *m/z*: 234 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 7:** Preparación de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-((6-metoxi-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**AMALMIN**)



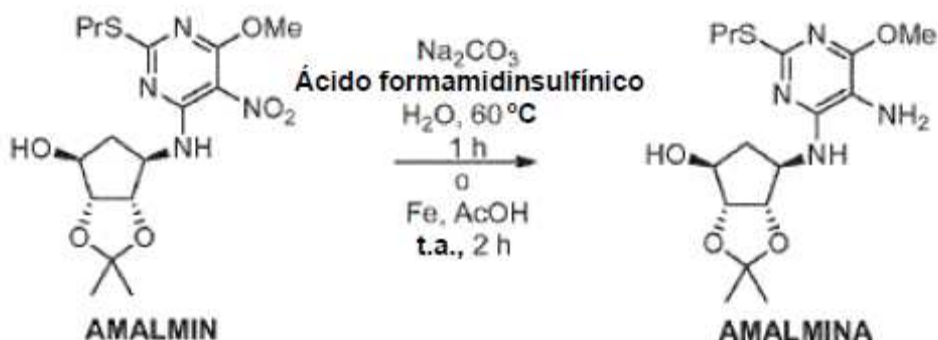
20 A una solución de **CMLIN** (0,15 g, 0,57 mmol) y Et₃N (87 l, 0,63 mmol) en THF seco (2 ml), se añadió lentamente **AMAL** (0,10 g, 0,57 mmol), y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se separaron las sales por filtración y se concentró la fracción filtrada, proporcionando aceite amarillo (0,22 g, rendimiento del 96 %). MS (ESI) *m/z*: 401 [MH]⁺.

También se preparó **AMALMIN** a partir de **AMALCIN**.



5 A una solución de **AMALCIN** (1,78 g, 4,40 mmol) en MeOH seco (10 ml), se añadió lentamente NaOMe (0,25 g, 4,62 mmol), y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron AcOH (1 ml) y agua (50 ml), y se extrajo el producto en CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando polvo amarillento (1,49 g, rendimiento del 85 %).

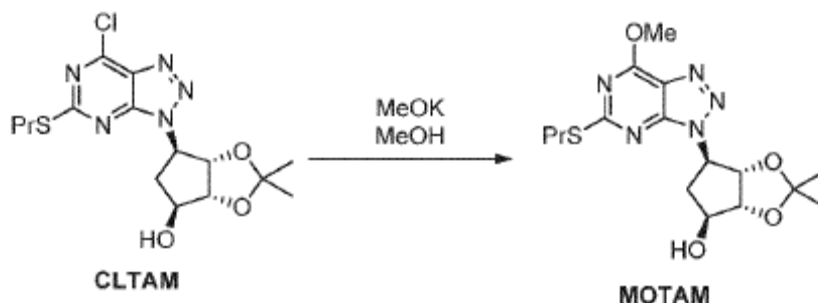
Ejemplo 8: Preparación de (3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-amino-6-metoxi-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (**AMALMINA**)



10 Se agitó una mezcla de **AMALMIN** (0,40 g, 1,0 mmol), Na₂CO₃ (0,35 g, 3,3 mmol) y ácido formamidinsulfínico (0,36 g, 3,3 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (0,5 ml) a 60 °C durante 1 h. A continuación, se añadió agua (20 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), dando **AMALMINA** en forma de un aceite marrón (m = 0,31 g, rendimiento del 85 %). MS (ESI) *m/z*: 371 [MH]⁺.

20 El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el documento WO 00/34283. Se añadió lentamente una solución de **AMALMIN** (1,0 g, 2,50 mmol) a una mezcla en agitación de AcOH (20 ml) y Fe (1,40 g, 25,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se separaron las sales por filtración, y se evaporó el AcOH. Se añadió agua (20 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada de Na₂CO₃ (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un jarabe marrón (m = 0,74 g, rendimiento del 80 %).

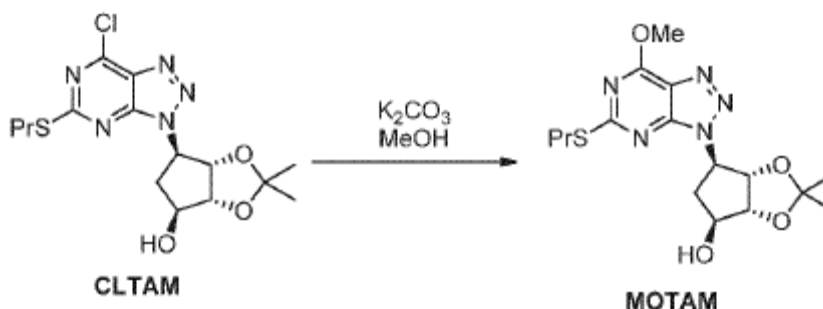
Ejemplo 9: Preparación de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(7-metoxi-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-yl)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**MOTAM**)



5 A una solución de **CLTAM** (0,50 g, 1,30 mmol) en MeOH seco (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución al 25 % de KOMe en MeOH (0,42 ml, 1,43 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 15 min. Se añadió agua (10 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un jarabe marrón (m = 0,45 g, rendimiento del 90 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,38 (d a, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,30 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 382 [MH]⁺.

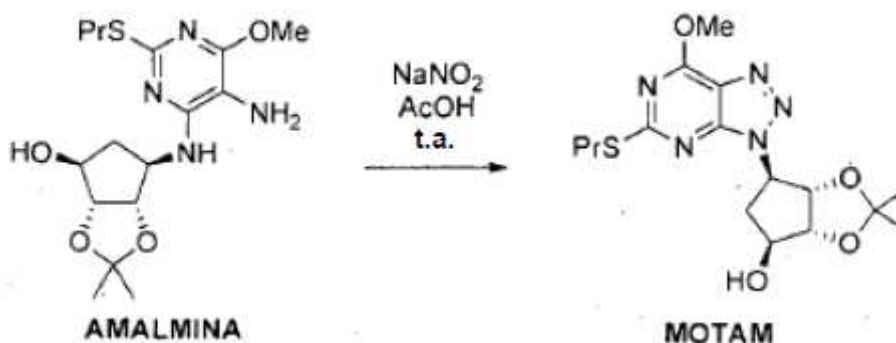
10

También se preparó **MOTAM** a partir de **CLTAM** usando K₂CO₃/MeOH.



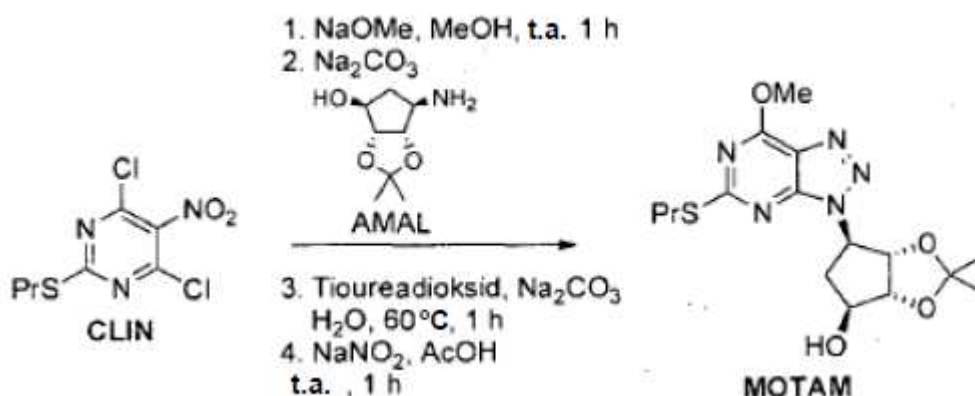
15 A una solución de **CLTAM** (10,0 g, 25,9 mmol) en MeOH seco (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió K₂CO₃ (3,94 g, 28,5 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se añadió MeTHF (100 ml), y se separaron las sales por filtración. Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un jarabe amarillento (m = 9,39 g, rendimiento del 95 %).

También se preparó **MOTAM** a partir de **AMALMINA**.



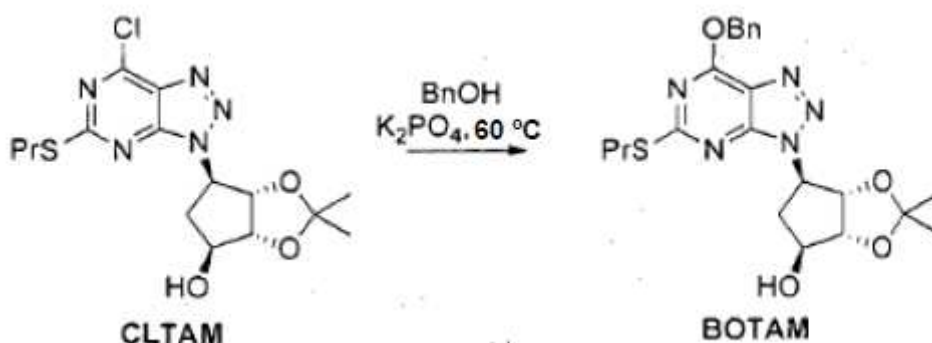
A una solución de **AMALMINA** (0,5 g, 1,35 mmol) en AcOH (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaNO₂ (0,10 g, 1,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se evaporó el AcOH, se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,46 g, rendimiento del 90 %).

También se preparó **MOTAM** a través de una reacción en un solo recipiente partiendo de **CLIN**.



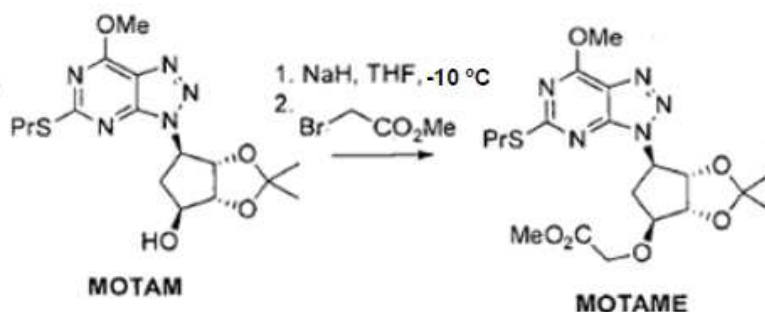
A una solución de **CLIN** (0,27 g, 1,0 mmol) en MeOH seco (5 ml), se añadió NaOMe (54 mg, 1,0 mmol), y después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron Et₃N (0,15 ml, 1,1 mmol) y **AMAL** (0,18 g, 1,05 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron Na₂CO₃ (0,35 g, 3,3 mmol), ácido formamidinsulfínico (0,36 g, 3,3 mmol) y agua (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 60 °C durante 1 h, a continuación, se añadió lentamente AcOH (10 ml), seguido de NaNO₂ (76 mg, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se evaporaron los componentes volátiles, se añadió agua (40 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), dando **MOTAM** en forma de un aceite incoloro (0,20 g, rendimiento del 52 %).

Ejemplo 10: Preparación de (3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d] [1,3]dioxol-4-ol (**BOTAM**)



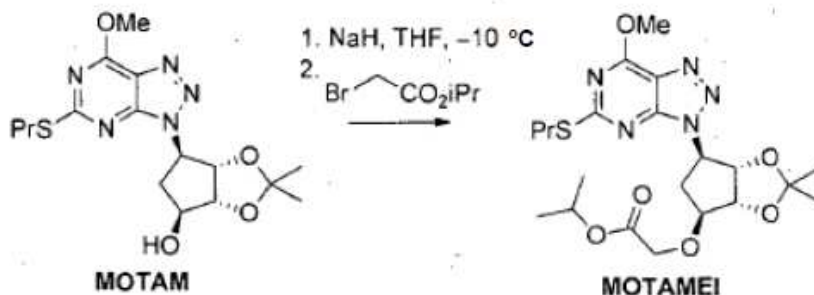
Se agitó una mezcla de **CLTAM** (2,0 g, 5,18 mmol), K₃PO₄ (1,21 g, 5,70 mmol) en alcohol bencílico (10 ml) a 70 °C durante 88 horas. Se añadieron AcOH (2 ml) y agua (50 ml), a continuación, se extrajo el producto en MeTHF (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y a continuación, se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,71 g, rendimiento del 72 %). p.f. 97 °C; MS (ESI) *m/z*: 458 [MH]⁺.

Ejemplo 11: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-metoxi-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 metílico (**MOTAME**)



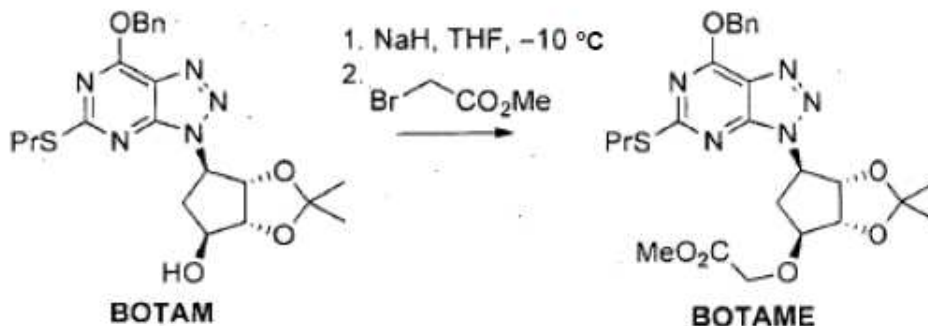
5 A una solución de **MOTAM** (1,0 g, 2,62 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió NaH (60 %, 0,12 g, 2,88 mmol) a -10 °C y se agitó durante 15 min, a continuación, se añadió bromoacetato metílico (0,27 ml, 2,88 mmol) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -10 °C durante 2 h. Se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando aceite incoloro (0,95 g, rendimiento del 80 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,83 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,31 (s, 3H), 5,50 (dd, J = 6,9, 3,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 454 [MH]⁺.

Ejemplo 12: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-metoxi-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 isopropílico (**MOTAMEI**)



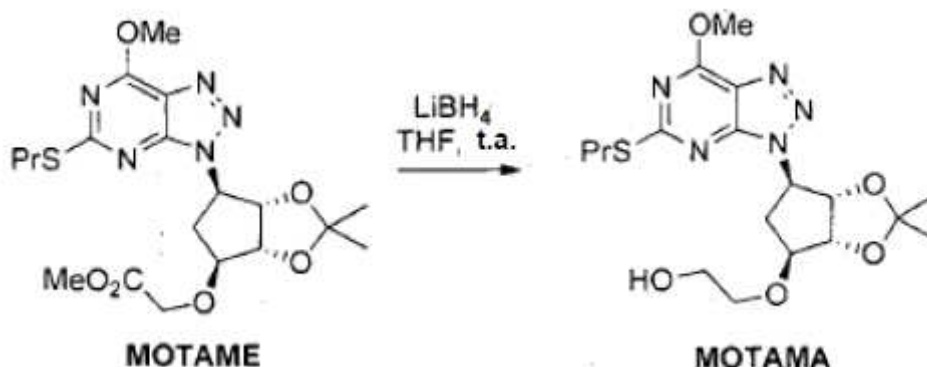
15 A una solución de **MOTAM** (3,81 g, 10,0 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió NaH (60 %, 0,44 g, 11,0 mmol) a -10 °C y se agitó durante 15 min, a continuación, se añadió bromoacetato isopropílico (1,42 ml, 11,0 mmol) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -10 °C durante 16 h. Se añadieron ácido acético (5 ml) y agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando aceite incoloro (3,88 g, rendimiento del 81 %). MS (ESI) m/z: 482 [MH]⁺.

Ejemplo 13: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-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 metílico (**BOTAME**)



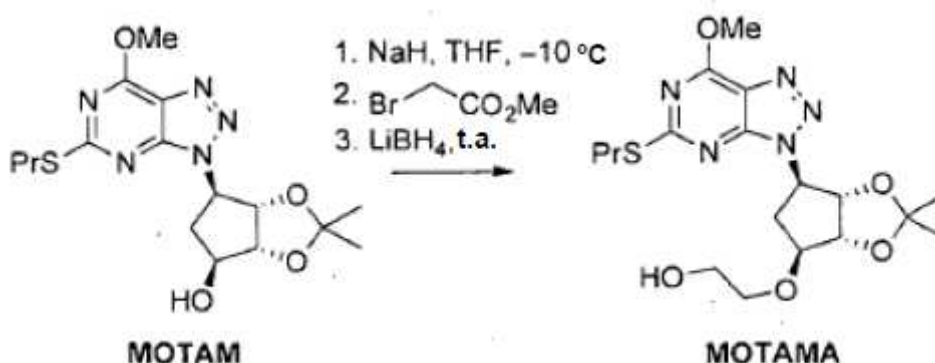
A una solución de **BOTAM** (1,0 g, 2,19 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió NaH (60 %, 105 mg, 2,63 mmol) a -10 °C y se agitó durante 15 min, a continuación, se añadió bromoacetato metílico (0,25 ml, 2,63 mmol) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -10 °C durante 2 h. Se añadieron ácido acético (1 ml) y agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando jarabe incoloro (0,87 g, rendimiento del 78 %). MS (ESI) *m/z*: 530 [MH]⁺.

Ejemplo 14: Preparación de 2-(((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-metoxi-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (**MOTAMA**)



A una solución de **MOTAME** (0,85 g, 1,87 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C, se añadió LiBH₄ (90 mg, 4,12 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se inactivó la reacción mediante la adición lenta de AcOH (5 ml), se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y a continuación, se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,73 g, rendimiento del 92 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,56 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 426 [MH]⁺.

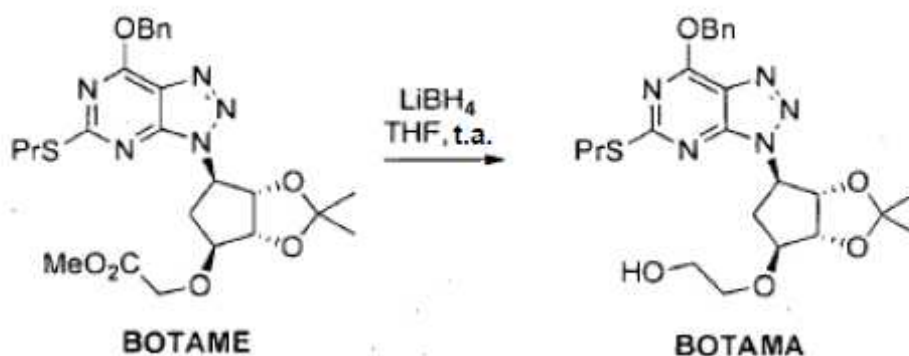
Ejemplo 15: Preparación de 2-(((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-metoxi-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)oxi)etanol (**MOTAMA**) a través de una reacción en un solo recipiente a partir de **MOTAM**



A una solución de **MOTAM** (1,8 g, 4,72 mmol) en THF seco (20 ml), se añade NaH (60 %, 0,23 g, 5,66 mmol) a -10 °C y se agita durante 15 min, a continuación, se añade bromoacetato metílico (0,54 ml, 5,66 mmol) a -10 °C. Se agita la mezcla de reacción resultante a -10 °C durante 2 h, a continuación, se añadió LiBH₄ (0,21 g, 9,44 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se inactivó la reacción mediante la adición lenta de AcOH (2 ml), se añadió agua (100 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y a continuación, se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,52 g, rendimiento del 76 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H),

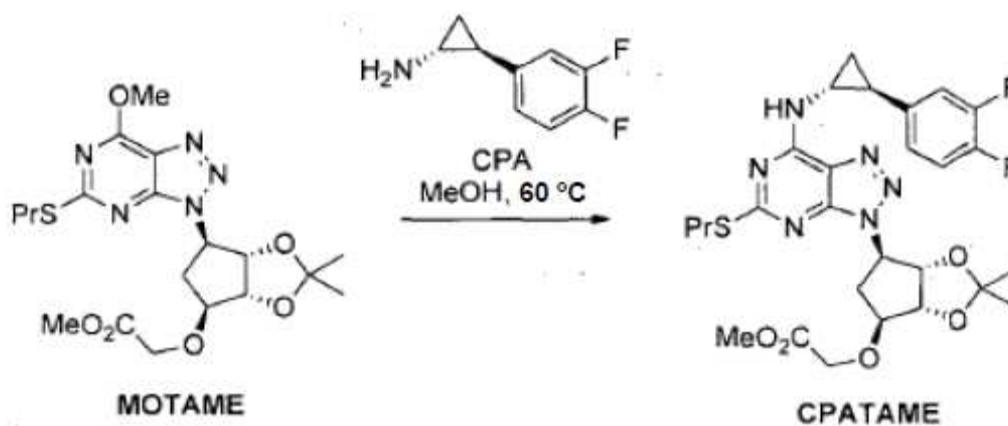
3,52-3,65 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 426 [MH]⁺.

Ejemplo 16: Preparación de 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-(benciloxi)-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 (**BOTAMA**)



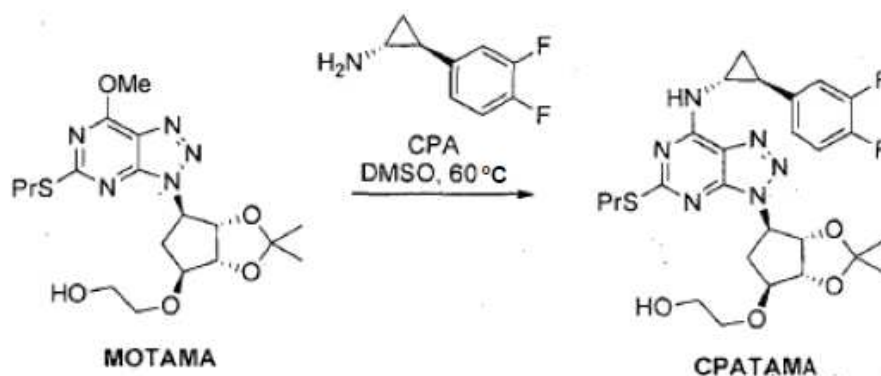
- 5 A una solución de **BOTAME** (0,80 g, 1,51 mmol) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió LiBH₄ (66 mg, 3,02 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se inactivó la reacción mediante la adición lenta de AcOH (2 ml), se añadió agua (20 ml), y se extrajo el producto en EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y a continuación, se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando
- 10 el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,61 g, rendimiento del 81 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 502 [MH]⁺.

- 15 **Ejemplo 17:** 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-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)oxi)acetato metílico (**CPATAME**)



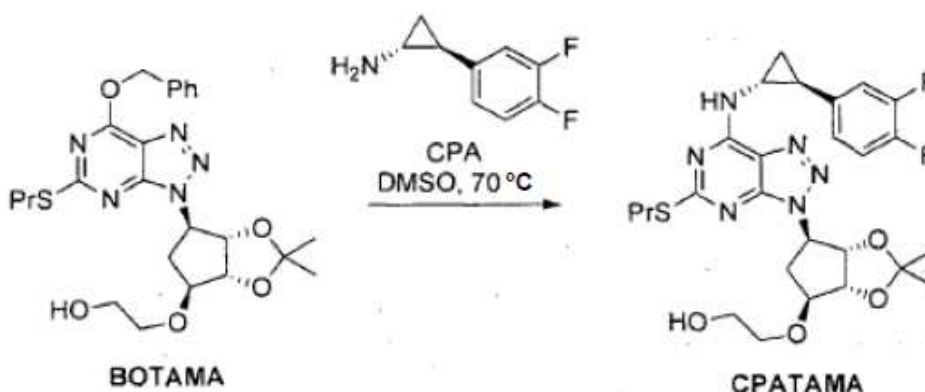
- 20 Se agitó una solución de **MOTAME** (1,0 g, 2,21 mmol) y **CPA** (0,41 g, 2,43 mmol) en MeOH (10 ml) a 60 °C hasta que la TLC mostró la conversión total (varios días). Se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc), proporcionando jarabe incoloro (0,26 g, rendimiento del 20 %). MS (ESI) m/z : 591 [MH]⁺.

- 25 **Ejemplo 18:** 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**) a partir de **MOTAMA**



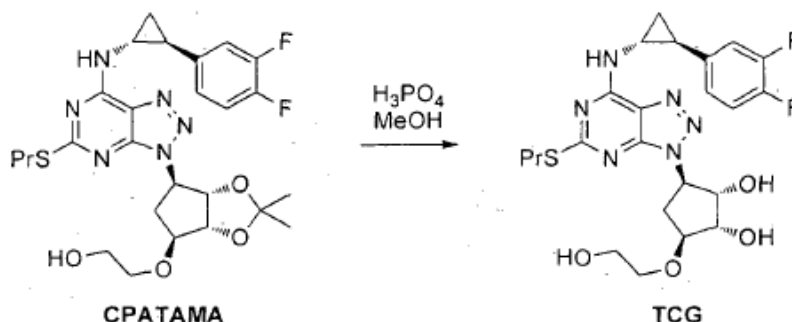
A una solución de **MOTAMA** (0,70 g, 1,65 mmol) en DMSO seco (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió **CPA** (0,29 g, 1,73 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 16 h. Se añadió agua (50 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO_2 , hexano:EtOAc), proporcionando jarabe incoloro (0,72 g, rendimiento del 78 %). MS (ESI) m/z : 563 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 19: 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**) a partir de **BOTAMA**



A una solución de **BOTAMA** (0,20 g, 0,40 mmol) en DMSO seco (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió **CPA** (74 mg, 0,44 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 días. Se añadió agua (20 ml), y se extrajo el producto en MeTHF (3 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , y se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía (SiO_2 , hexano:EtOAc), proporcionando jarabe incoloro (0,16 g, rendimiento del 72 %). MS (ESI) m/z : 563 $[\text{MH}]^+$.

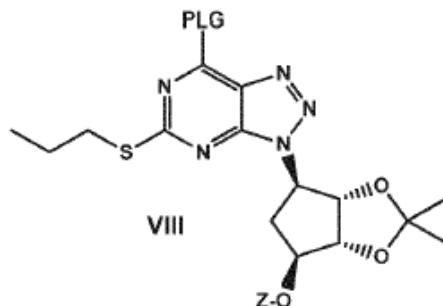
Ejemplo 20: Preparación de (1S,2S,3R,5S)-3-(7-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentane-1,2-diol (**TCG**)



A una solución de **CPATAMA** (0,21 g, 0,38 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente ácido *orto*-fosfórico (85 %, 1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación, se añadió agua (20 ml), y se neutralizó la mezcla de reacción con NaOH 1 M. Se extrajo el producto en EtOAc (5 x 10 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, a continuación, se concentraron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,18 g, rendimiento del 90 %). RMN de ¹⁹F (CD₃OD, 470,5 MHz) δ -141,9-142,1 (m, 1F), -145,6-145,9 (m, 1F); MS (ESI) *m/z*: 523 [MH]⁺.

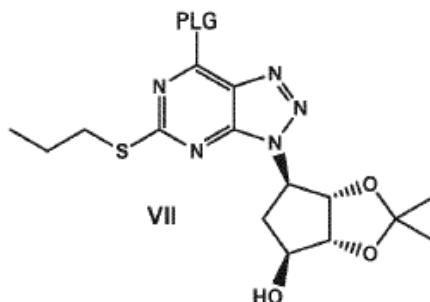
REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula **VIII**



5 en la que PLG es un grupo saliente-protector seleccionado del grupo que consiste en metoxi o benciloxi, y Z es hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo, en la que el grupo convertible en hidroxietilo se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{CH}_2\text{COOR}_1$, en el que R_1 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, o bencilo; cianometilo; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{E}_1\text{R}_2)(\text{E}_2\text{R}_3)$, en el que E_1 y E_2 se seleccionan independientemente de un elemento calcógeno, y R_2 y R_3 son iguales o diferentes, se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o juntos forman conexión de alquileo $\text{C}_2\text{-C}_4$ u O-fenileno; o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OR}_4$, en el que R_4 es un grupo protector de hidroxí, seleccionado de un grupo alquilo terciario, grupo arilmetilo, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con metoxi, grupo sililo trisustituido, acilo, comprendiendo el proceso las etapas de:

(i) proporcionar un compuesto de fórmula **VII**



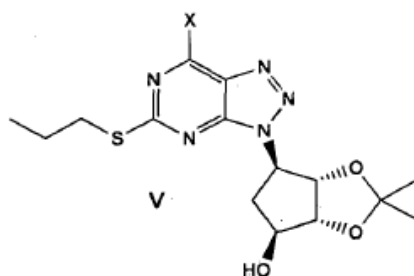
15 en la que PLG es como se ha definido anteriormente, e

(ii) O-alquilar el compuesto de fórmula **VII**, obteniéndose el compuesto de fórmula **VIII**,

en la que dicho grupo saliente-protector PLG es tanto capaz de actuar como un grupo protector en la reacción de O-alquilación (ii) como capaz de actuar como un grupo saliente cuando se somete a una reacción de sustitución nucleófila.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula **VII** se prepara:

20 (i) proporcionando un compuesto de fórmula **V**

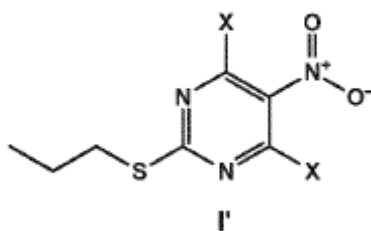


en la que X es Cl o Br, e

(ii) sustituyendo X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula VII.

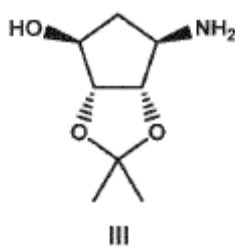
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula V se prepara:

5 (i) proporcionando un compuesto de fórmula I'

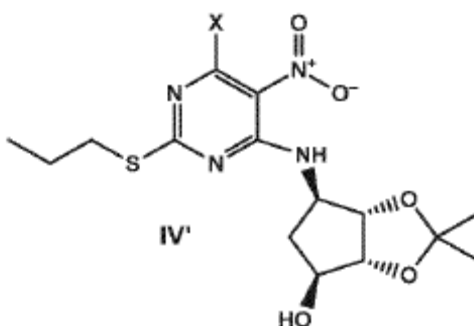


en la que X es Cl o Br;

(ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I' con un compuesto de fórmula III

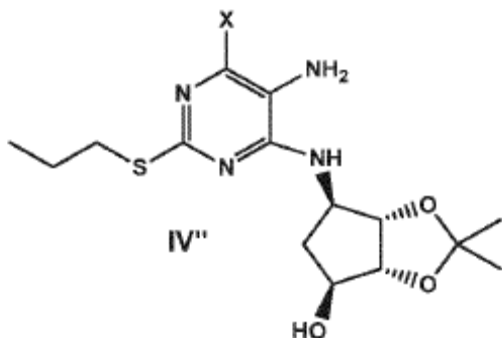


10 obteniéndose un compuesto de fórmula IV'



en la que X es como se ha definido anteriormente;

(ii) reduciendo el grupo nitro del compuesto de fórmula IV', obteniéndose un compuesto de fórmula IV''

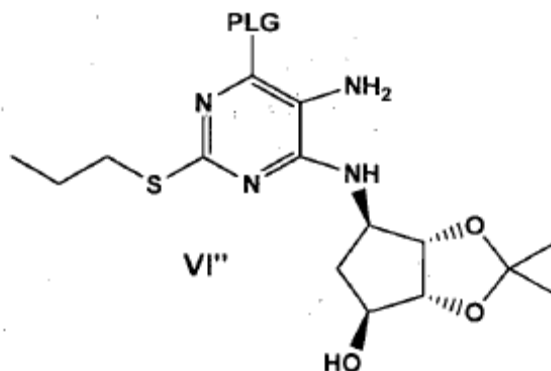


y

(iv) convirtiendo el compuesto de fórmula IV'' en el compuesto de fórmula V mediante nitrosación.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula VII se prepara:

(i) proporcionando un compuesto de fórmula VI''



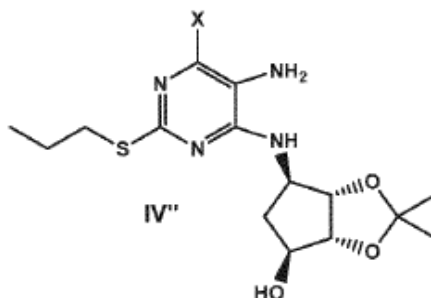
5

en la que PLG es como se ha definido anteriormente, e

(ii) convirtiendo el compuesto de fórmula VI'' en el compuesto de fórmula VII por nitrosación.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula VI'' se prepara mediante las etapas de bien

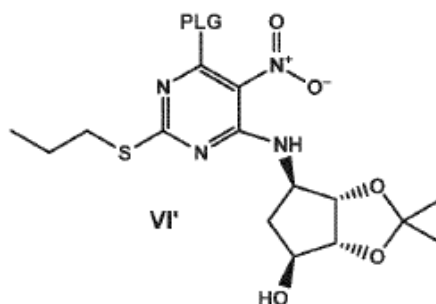
10 (0-1) proporcionar un compuesto de fórmula IV''



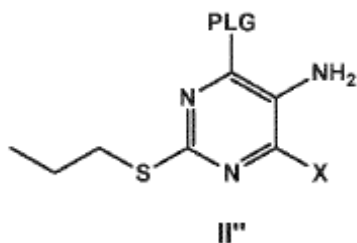
en la que X es Cl o Br;

(0-2) sustituir X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula VI''; o

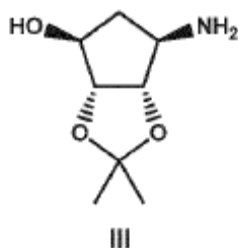
15 (0-1') proporcionar un compuesto de fórmula VI'



(0-2') reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula VI', obteniéndose un compuesto de fórmula VI''; o
(0-1'') proporcionar un compuesto de fórmula II''



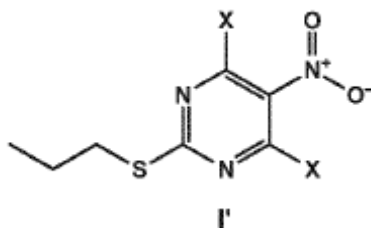
en la que X es Cl o Br;
(0-2'') hacer reaccionar el compuesto de fórmula II'' con un compuesto de fórmula III



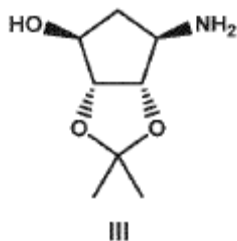
5 obteniéndose un compuesto de fórmula VI''.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula IV'' se prepara mediante las etapas de:

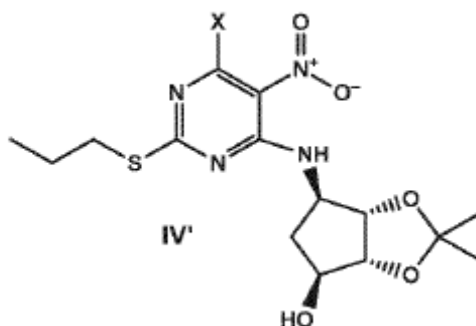
(i) proporcionar un compuesto de fórmula I'



10 en la que X es Cl o Br;
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I' con un compuesto de fórmula III



obteniéndose un compuesto de fórmula IV'

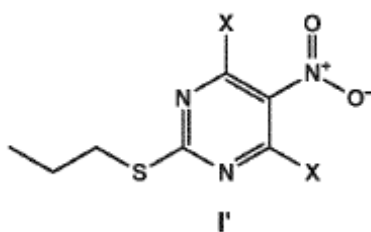


y

(ii) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula IV', obteniéndose un compuesto de fórmula IV''.

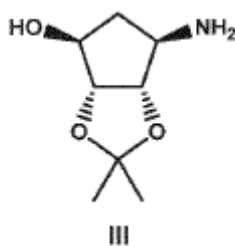
5 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula VI' se prepara mediante las etapas de bien

(0-1) proporcionar un compuesto de fórmula I'



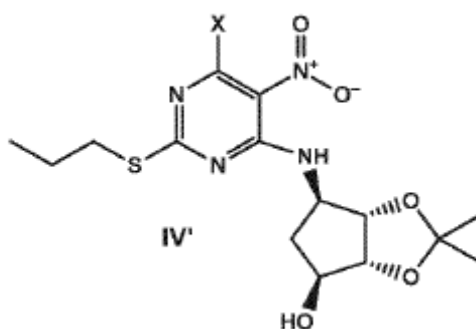
en la que X es Cl o Br;

(0-2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I' con un compuesto de fórmula III



10

obteniéndose un compuesto de fórmula IV'



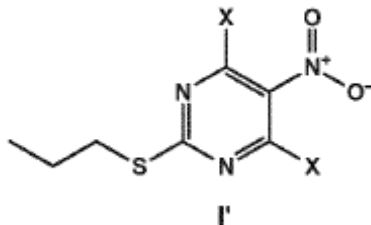
en la que X es como se ha definido anteriormente; y

(0-3) sustituir X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un

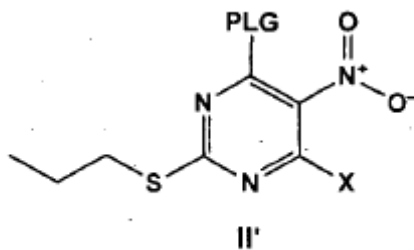
compuesto de fórmula VI';

o

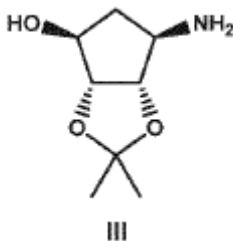
(0-1') proporcionar un compuesto de fórmula I'



- 5 en la que X es Cl o Br;
(0-2') sustituir X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula II'



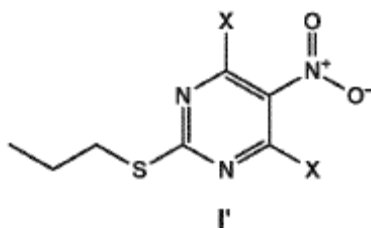
- 10 y
(0-3') hacer reaccionar el compuesto de fórmula II' con un compuesto de fórmula III



obteniéndose un compuesto de fórmula IV'.

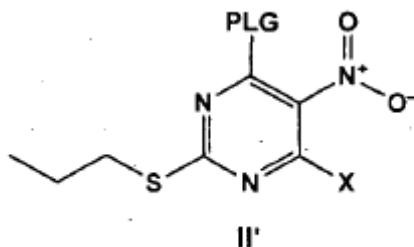
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula II'' se prepara mediante las etapas de bien

- 15 (0-1) proporcionar un compuesto de fórmula I'

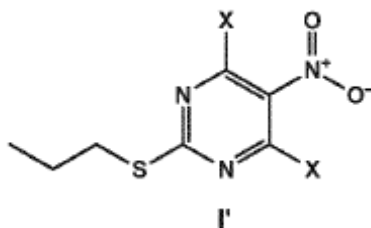


en la que X es Cl o Br;

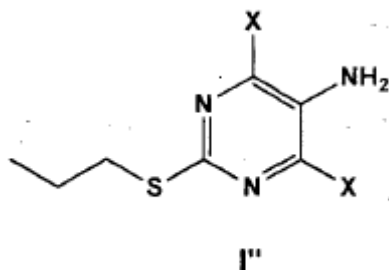
(0-2) sustituir X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula II'



- 5 y
(0-3) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula II', obteniéndose un compuesto de fórmula II'' o
(0-1') proporcionar un compuesto de fórmula I'

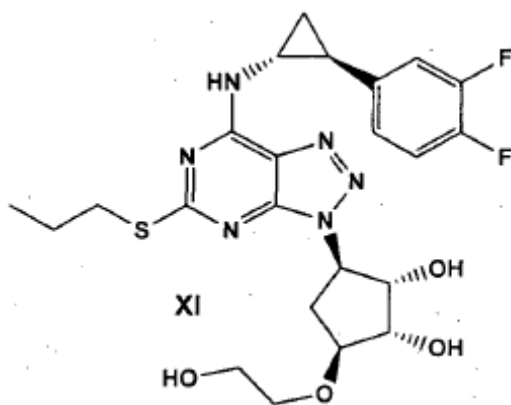


- 10 en la que X es Cl o Br;
(0-2') reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula I', obteniéndose un compuesto de fórmula I''



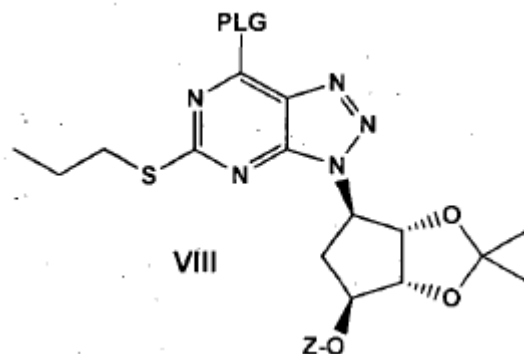
y
(0-3') sustituir X con PLG mediante la reacción de un reactivo PLG-H en presencia de una base, obteniéndose un compuesto de fórmula II'.

- 15 9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 4, 5 y 7, en el que las etapas (0-1') a (0-3') de la reivindicación 7, las etapas (0-1') a (0-2') de la reivindicación 5 y las etapas (i) a (ii) de la reivindicación 4, se llevan a cabo en un solo recipiente.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo convertible en hidroxietilo es $-\text{CH}_2\text{COOR}_1$, en el que R_1 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, o bencilo.
- 20 11. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula XI



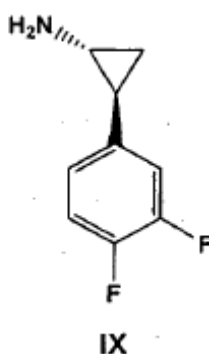
o una sal del mismo,
que comprende las etapas de:

- (i) preparar un compuesto de fórmula **VIII** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10



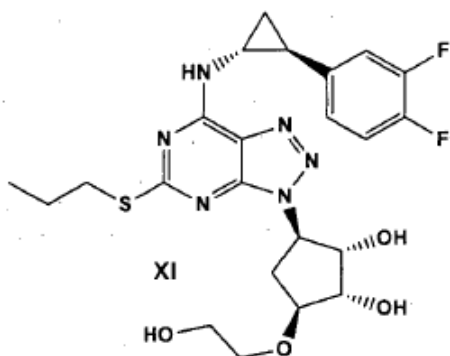
5

en la que PLG es un grupo saliente-protector como se ha expuesto en la reivindicación 1, y Z es hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo como se ha expuesto en la reivindicación 1;
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **VIII** con el compuesto de fórmula **IX**



- 10 (iii) llevar a cabo la reacción de desprotección para retirar el grupo protector de hidroxilo vecino en el anillo de pentano;
(iv) opcionalmente, convertir el grupo Z, si no es hidroxietilo, en hidroxietilo; y
(v) opcionalmente, formar una sal del compuesto de fórmula **XI**.

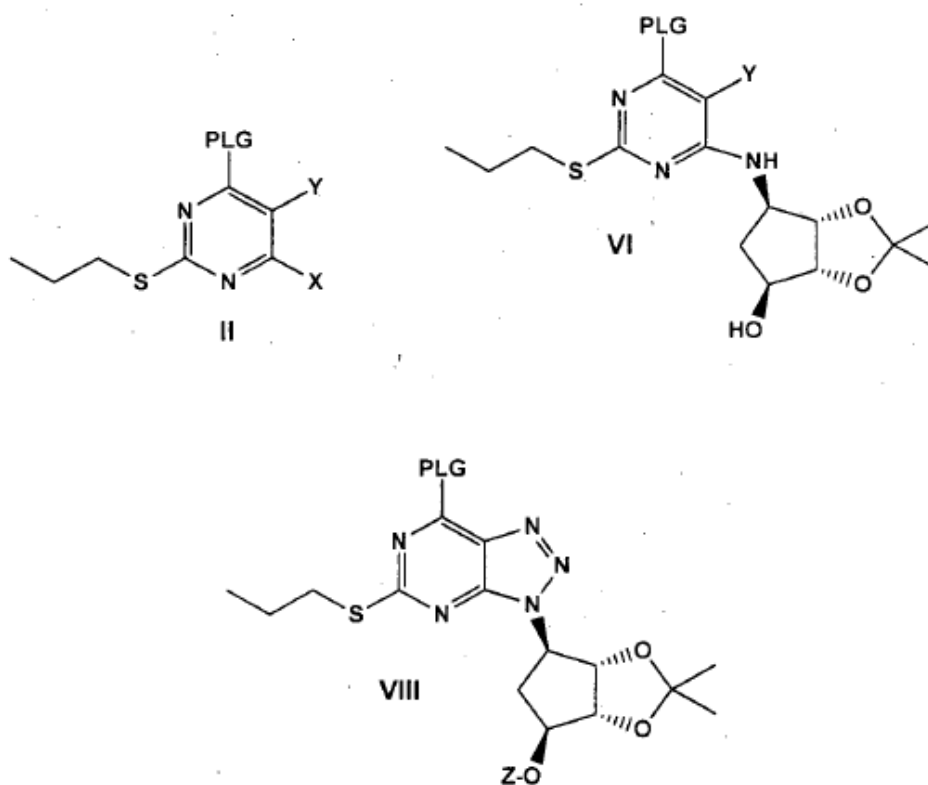
12. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **XI** o una
15 sal del mismo



que comprende las etapas de:

- (i) preparar un compuesto de fórmula XI o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 11; y
- (ii) mezclar el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto que tiene una cualquiera de las siguientes fórmulas II, VI o VIII:



en las que PLG es un grupo protector-saliente según lo expuesto en la reivindicación 1;
X es Cl o Br, Y es NO₂ o NH₂, y Z es hidrógeno, hidroxietilo o un grupo convertible en hidroxietilo como se ha expuesto en la reivindicación 1.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxietilo y (CH₃)O₂C-(CH₂)-

15. Uso de un compuesto según lo definido en la reivindicación 13 o 14 en la preparación de ticagrelor.