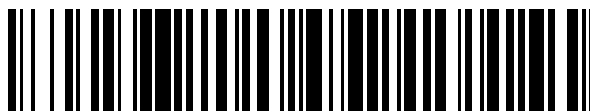


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 833**

51 Int. Cl.:

C07D 317/44 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12785416 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2707363**

54 Título: **Proceso para la preparación de [(3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo e intermedios del proceso**

30 Prioridad:

13.05.2011 US 201161485691 P

28.09.2011 US 201161540084 P

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

20.01.2016

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

MUSIL, TIBOR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 556 833 T3

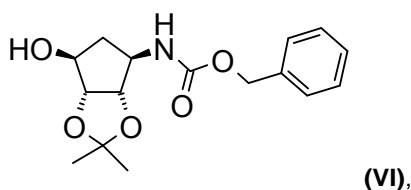
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso para la preparación de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo e intermedios del proceso.

Campo de la invención

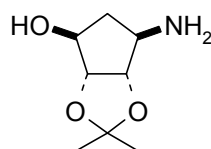
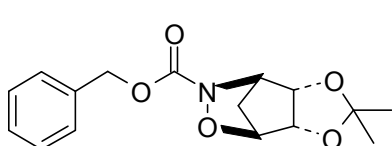
- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (**VI**),



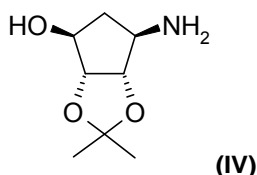
un intermedio útil en la síntesis de agentes farmacéuticos, por ejemplo, Ticagrelor, a productos de dicho proceso y a su uso.

10 Antecedentes

La síntesis de los compuestos (**II**) y (**III**) se describe en *Tetrahedron* **1997**, 53, 3347.



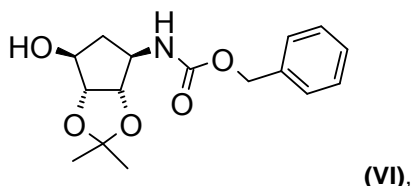
- 15 Tanto la síntesis de la amina libre como la síntesis de la sal de tipo clorhidrato del compuesto (**IV**) se describen en el documento WO99/05142, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9537 y *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2849. La síntesis de una sal de tipo dibenzoil-L-tartrato del compuesto (**IV**) diastereoméricamente pura se describe en el documento WO 2009/064249.



- 20 La síntesis de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (**VI**) se describe en el documento WO00/34283 y WO 01/92263.

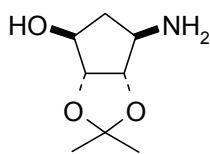
Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (**VI**),



- 25 que comprende los pasos de:

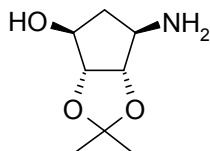
(a) mezclar un compuesto de fórmula (**III**),



(III),

con un aminoácido protegido enantioméricamente puro para formar una sal diastereoisomérica,

(b) cristalizar dicha sal para obtener una sal formada por el aminoácido protegido y un compuesto de fórmula (IV),



(IV),

5 (c) tratar la sal formada por el aminoácido protegido y el compuesto de fórmula (IV) con un ácido, y

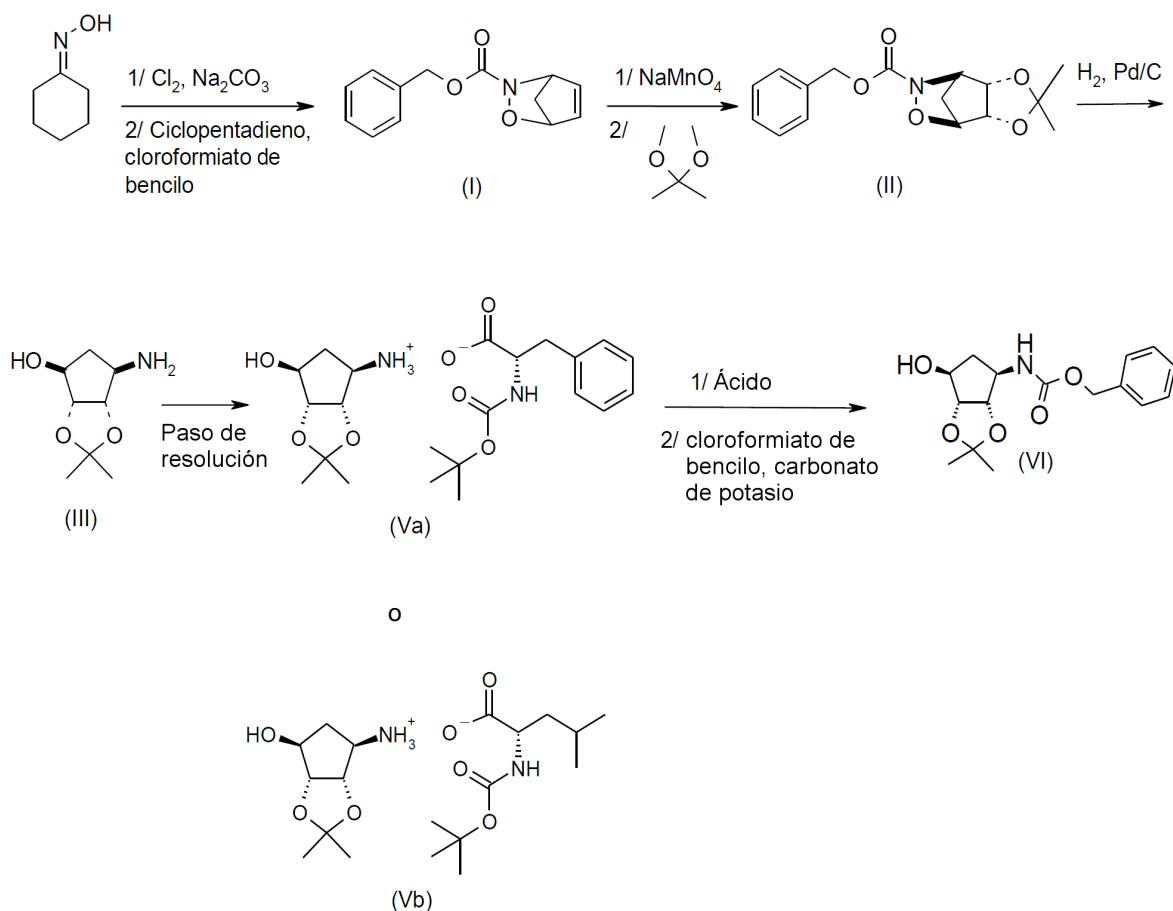
(d) hacer reaccionar el producto del paso c) con cloroformiato de bencilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio.

10 El proceso de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para la producción a gran escala de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (VI), debido a que proporciona, por ejemplo, rendimientos más elevados, una menor cantidad de productos químicos utilizados en el proceso (o excluidos), una mejor capacidad volumétrica, un menor tiempo de fabricación, un proceso más sólido con la posibilidad de recuperar el aminoácido protegido quiral, así como también los disolventes utilizados en la resolución.

15 El proceso para la preparación de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (VI) se puede iniciar a partir de un compuesto de fórmula (III), el cual se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. A continuación, el compuesto de fórmula (III) se resuelve mediante la cristalización de una sal diastereoméricamente pura utilizando un aminoácido protegido enantioméricamente puro para obtener la sal diastereoméricamente pura correspondiente formada por el aminoácido protegido y el compuesto de fórmula (IV). La sal formada por el aminoácido y el compuesto de fórmula (IV) se trata en primer lugar con un ácido y posteriormente se hace reaccionar con cloroformiato de bencilo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, para obtener (VI).

25 Como alternativa, el proceso para la preparación de [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (VI) se puede iniciar a partir de un compuesto de fórmula (I), el cual se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos. El compuesto (I) se convierte en el compuesto (III) mediante procedimientos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos. Posteriormente, el compuesto de fórmula (III) se resuelve mediante la cristalización de una sal diastereoméricamente pura de un aminoácido protegido utilizando un aminoácido protegido enantioméricamente puro para obtener la sal diastereoméricamente pura correspondiente del compuesto de fórmula (IV). La sal formada por el aminoácido y el compuesto de fórmula (IV) se trata a continuación con un ácido y posteriormente se hace reaccionar con cloroformiato de bencilo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, para obtener (VI).

35 El siguiente esquema ilustra el proceso para preparar [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (VI) mediante (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (Va) o mediante (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (Vb):



5 Una realización de la presente invención es un proceso para la preparación de un aminoácido protegido del compuesto de fórmula (IV). Otra realización de la presente invención es la sal 1:1 formada entre un aminoácido protegido y el compuesto de fórmula (IV). Otra realización más de la presente invención es la sal 1:1 formada entre L-Boc-fenilalanina y el compuesto de fórmula (IV). Dicha sal también se puede denominar *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina - (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (1:1) o (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (Va). Otra realización más de la presente invención es la sal 1:1 formada entre L-Boc-leucina y el compuesto de fórmula (IV). Dicha sal también se puede denominar *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina - (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (1:1) o (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (Vb).

15 En una realización de la invención, el grupo protector para los aminoácidos protegidos enantioméricamente puros se selecciona entre Boc, Cbz o Bz. En otra realización de la invención, los aminoácidos protegidos enantioméricamente puros adecuados para su uso en el paso de resolución se seleccionan entre L-Boc-fenilalanina L-Boc-leucina.

20 En otra realización de la invención, el aminoácido protegido enantioméricamente puro se selecciona a partir de los enantiómeros opuestos (D). En otra realización más de la invención, el aminoácido protegido enantioméricamente puro es L-Boc-fenilalanina. En otra realización más de la invención, el aminoácido protegido enantioméricamente puro es L-Boc-leucina.

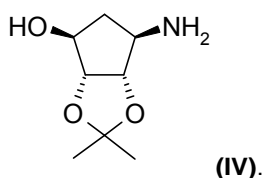
25 En una realización de la invención, los disolventes útiles para el paso de resolución que proporcionan una sal diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (IV) se pueden seleccionar entre alcoholes alifáticos (tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol o *tert*-butanol), ésteres alifáticos (tales como acetato de etilo, acetato de butilo o acetato de isopropilo), cetonas alifáticas (tales como acetona, cetona etil metílica (MEK) o cetona isobutil metílica (MIBK)), disolventes aromáticos (tales como tolueno o xileno) y mezclas de estos. En otra realización de la presente invención, el disolvente del paso (a) se selecciona entre alcoholes alifáticos, disolventes aromáticos y mezclas de estos. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es una mezcla de isopropanol y un disolvente aromático. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es una mezcla de isopropanol y tolueno. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es isopropanol. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es una mezcla de una cetona alifática y un disolvente aromático. En otra realización

más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es una mezcla de MIBK y un disolvente aromático. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es MIBK. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es una mezcla de cetona etil metílica y un disolvente aromático. En otra realización más de la presente invención, el disolvente del paso (a) es MEK.

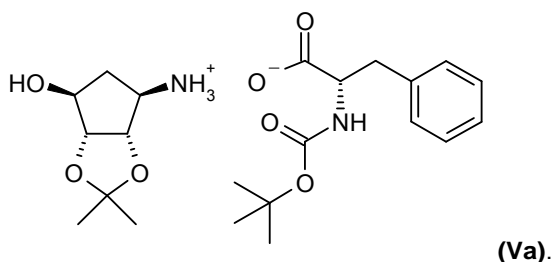
5 En una realización de la invención, la resolución con el aminoácido protegido enantioméricamente puro se lleva a cabo utilizando de 0,55 a 1,4 equivalentes de aminoácido protegido enantioméricamente puro respecto al compuesto (III). En otra realización de la presente invención, la resolución con el aminoácido protegido enantioméricamente puro se lleva a cabo utilizando de 0,5 a 0,8 equivalentes de aminoácido protegido enantioméricamente puro respecto al compuesto (III). En otra realización más de la presente invención, la resolución con el aminoácido protegido enantioméricamente puro se lleva a cabo utilizando 0,55 equivalentes de aminoácido protegido enantioméricamente puro respecto al compuesto (III).

10 En una realización de la invención, el ácido del paso c) se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio o un ácido orgánico tal como ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico o ácido cítrico. En otra realización de la presente invención, el ácido del paso c) es ácido clorhídrico o ácido oxálico.

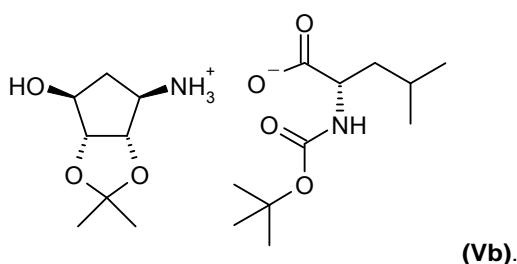
15 En una realización de la invención, se proporciona una sal formada por un aminoácido protegido y un compuesto de fórmula (IV),



20 En una realización de la invención, se proporciona el compuesto (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-aminio (Va),



En otra realización de la invención, se proporciona el compuesto (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-aminio (Vb),



25 En una realización de la invención, el paso de resolución que proporciona una sal diastereoméricamente pura de un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo inicialmente a una temperatura desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente para disolver completamente los componentes o las sales diastereoisoméricas formadas. Cuando los componentes se han disuelto, en una realización de la invención, la temperatura de la solución se ajusta hasta una temperatura comprendida entre -50 °C y +50 °C, para obtener una sal cristalina del compuesto (IV). En otra realización de la invención, cuando los componentes se han disuelto, la temperatura de la solución se ajusta hasta una temperatura comprendida entre -20 °C y 20 °C, para obtener una sal cristalina del compuesto (IV). Posteriormente, la sal se puede recrystalizar con un disolvente similar o distinto al utilizado anteriormente para mejorar la pureza óptica y química.

35 Otra realización de la presente invención consiste en el uso de la sal formada por el aminoácido protegido y el compuesto de fórmula (IV) en la preparación de Ticagrelor, {1S-[1α 2α 3β(1S*,2R*),5β]-3-(7-{[2-(3,4-

difluorofenil)ciclopropil]amino}-5-(propiltio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentan-1,2-diol.

La expresión "sal diastereoméricamente pura" se define como una sal formada entre un catión enantioméricamente puro (tal como el monocatión de la amina **(IV)** en la presente invención) y un anión enantioméricamente puro (el monoanión constituido por el aminoácido protegido en la presente invención).

ABREVIATURAS

Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bz	benzoílo
Cbz	carboxibencilo
10 MEK	cetona etil metílica
MIBK	cetona isobutil metílica

EJEMPLOS

Ejemplo 1. 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxilato de bencilo (i)

Se añadieron la oxima de la ciclohexanona (20,04 g, 171,8 mmol) y éter *t*-butil metílico (110 mL) a un reactor a 25 °C y se agitaron en atmósfera de N₂ (g). La solución se enfrió hasta -10 °C y se añadió Cl₂ (g) durante 15 min hasta que se obtuvo una solución transparente de color azul intenso. Se aplicó vacío para eliminar el Cl₂ remanente y posible HCl de la mezcla de reacción. Se fijó la temperatura a -2 °C y se añadió lentamente una solución de Na₂CO₃ (11,03 g, 103 mmol) en agua (90 mL) durante 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se transfirió a una solución de Na₂CO₃ (19,3 g, 180,3 mmol) en agua (126 mL) a 15 °C. Se añadió cloroformiato de bencilo (32,3 g, 179,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se añadió ciclopentadieno (25,2 g, 362,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se aplicó vacío y se eliminó el ciclopentadieno remanente. Las fases se separaron y la fase orgánica que contenía el producto del título se trató directamente de forma adicional en el Ejemplo 2 como se indica a continuación.

Ejemplo 2. 5,6-dihidroxi-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato de bencilo (ii)

La fase orgánica del Ejemplo 1 se añadió a isopropanol (24 mL) y agua (62 mL). Se añadió lentamente permanganato de sodio (al 10% (ac), 215,8 mL) con una jeringa durante 4 h a 25 °C. Se añadió SO₂ (36,13 g) durante 25 min. La suspensión de color beis se filtró, el filtro se lavó con éter *t*-butil metílico y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter *t*-butil metílico. Se añadió cloruro de sodio a la fase acuosa, la cual se extrajo adicionalmente con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron para obtener el compuesto del título.

El 5,6-dihidroxi-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato de bencilo se transformó en (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**III**) utilizando los procesos que se describen en *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3347.

Ejemplo 3. (2*s*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3*aS*,4*r*,6*s*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va)

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (4,1 g, 99%, 15,2 mmol), (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (2,6 g, 96%, 14,5 mmol), tolueno (1,5 mL) e isopropanol (19,5 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 63 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 53 °C. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 60 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol enfriado (17,5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 2,73 g. El análisis por titulación fue de un 99,7% y el ee por LC fue de un 98,8%. El rendimiento fue de un 42,7%.

Ejemplo 4. (2*s*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3*aS*,4*r*,6*s*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (80,0 g, 96%, 443,4 mmol), tolueno (46,9 mL) e isopropanol (500 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 31 °C y a continuación se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (124,8 g, 99%, 465,5 mmol) junto con isopropanol (99 mL). La mezcla se calentó adicionalmente hasta 66 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 55 °C. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 120 min. Los cristales se aislaron sobre un

filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol enfriado (500 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 85,8 g. El análisis por titulación fue de un 99,0% y el ee por LC fue de un 99,2%. El rendimiento fue de un 43,3%.

Ejemplo 5. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo

En un matraz pequeño, se mezclaron una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina en isopropanol (10,0 g, 23%, 8,7 mmol), reciclada a partir de una solución en isopropanol que contenía aproximadamente un 14% p/p de una mezcla de (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio y (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio con una proporción de 9:1 y aproximadamente un 1% p/p de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina, (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (1,5 g, 96%, 8,3 mmol), tolueno (0,9 mL, 8,3 mmol) e isopropanol (1,6 mL) y se calentaron con agitación. Se obtuvo una solución transparente a 67 °C. La solución se enfrió hasta 50 °C y en este punto tuvo lugar la cristalización. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 120 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol enfriado (12 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 1,59 g. El análisis por titulación fue de un 99,1% y el ee por LC fue de un 99,0%. El rendimiento fue de un 43,3%.

Ejemplo 6. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo con 0.85 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,21 g, 96%, 28,9 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (6,58 g, 24,54 mmol), tolueno (1 mL) e isopropanol (27,5 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 68 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 53 °C. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 90 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol (3 x 5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,8 g (45,5%, 98,8% ee).

Ejemplo 7. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo con 0.7 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,21 g, 96%, 28,9 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (5,42 g, 20,21 mmol), tolueno (1 mL) e isopropanol (25 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 70 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 56 °C. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 50 min. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 80 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol (4 x 5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,48 g (44,6%, 99,6% ee).

Ejemplo 8. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo con 0.6 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (4,46 g, 16,63 mmol), tolueno (2,93 mL) y MIBK (37,44 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 89 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 75 °C. La suspensión se agitó durante 1 h a 72 °C y a continuación se enfrió lentamente durante 3 h hasta temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 90 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,55 g (45,3%, 98,4% ee).

Ejemplo 9. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo con 0.85 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (6,31 g, 23,55 mmol), tolueno (2,93 mL) y MIBK (37,44 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 89 °C y se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 75 °C. La suspensión se agitó durante 1 h a 72 °C y a continuación se enfrió lentamente durante 3,5 h hasta temperatura ambiente. La

suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 90 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,79 g (47,3%, 98,6% ee).

5 **Ejemplo 10. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (va), procedimiento alternativo con 1.05 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-fenilalanina**

10 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (2,50 g, 13,86 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (3,91 g, 14,59 mmol), tolueno (1,47 mL) y MIBK (18,7 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 84 °C. La suspensión se enfrió hasta 75 °C. La suspensión se agitó durante 30 min a 75 °C y a continuación se enfrió lentamente durante toda la noche hasta temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 130 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 2,91 g (47,1%, 97,2% ee).

15 **Ejemplo 11. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento con 0.6 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina**

20 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (3,88 g, 16,63 mmol), tolueno (2,93 mL) e isopropanol (37,44 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 79 °C. Se enfrió la solución y la cristalización empezó a una temperatura de 73 °C. La suspensión se enfrió adicionalmente durante 3,5 h hasta temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 120 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,09 g (45,4%, 99,2% ee).

25 **Ejemplo 12. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento con 0.85 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina**

30 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (5,50 g, 23,55 mmol), tolueno (2,93 mL) e isopropanol (37,44 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 79 °C. La solución turbia se enfrió durante 4,5 h hasta temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 120 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con isopropanol (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,24 g (46,7%, 99,4% ee).

35 **Ejemplo 13. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento alternativo con 0.60 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina**

40 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (3,88 g, 16,61 mmol), tolueno (2,93 mL) y MIBK (37,4 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 93 °C. La solución turbia se enfrió durante 3,5 h hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 75 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,39 g (47,2%, 96,2% ee).

45 **Ejemplo 14. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento alternativo con 0.85 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina**

50 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (5,00 g, 27,71 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (5,50 g, 23,54 mmol), tolueno (2,93 mL) y MIBK (37,4 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 93 °C. La solución turbia se enfrió durante 3,5 h hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 85 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 10 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 5,61 g (48,8%, 94,8% ee).

55 **Ejemplo 15. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*h*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento alternativo con 1.05 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina**

En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (2,50 g, 13,86 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (3,40 g, 14,55 mmol), tolueno (1,47 mL) y MIBK (18,72 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 91 °C. La suspensión se enfrió durante 2

h hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 120 min. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MIBK (2 x 5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 2,77 g (48,5%, 96,4% ee).

5 **Ejemplo 16. (2s)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3ah-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (vb), procedimiento alternativo con 0.85 equivalentes de *n*-(*tert*-butoxicarbonil)-l-leucina en mek**

10 En un matraz provisto de un agitador, se introdujeron (3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (3,00 g, 16,63 mmol), tolueno (1,76 mL) y MEK (22,46 mL). La mezcla se calentó con agitación hasta 40 °C y se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-leucina (3,30 g, 14,13 mmol). La solución turbia se calentó hasta 78 °C y a continuación se enfrió durante 2,5 h hasta temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante toda la noche. Los cristales se aislaron sobre un filtro de vidrio, se lavaron con MEK (2 x 10 + 1 x 5 mL) y se secaron al vacío a 40 °C para obtener una cantidad de 3,32 g (48,1%, 96,2% ee).

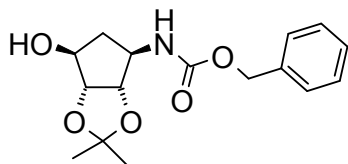
Ejemplo 17. [(3as,4r,6s,6ar)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3ah-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (vi)

15 Se añadieron 30 mL de acetato de etilo a (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3aS,4R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (10,06 g, 22,32 mmol). La suspensión espesa resultante se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 80 min. Se añadió lentamente HCl (1 M, 24,5 mL, 24,5 mmol) durante 25 min, a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C (pH de la fase acuosa: 1-2). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10 mL de agua, a continuación se combinaron las fases acuosas. Se disolvió carbonato de potasio (10,3 g, 73,78 mmol) en 25 mL de agua. Se añadieron MIBK (30 mL) y cloroformiato de bencilo (4,17 g, 23,22 mmol) a 20 °C. Las fases acuosas combinadas se añadieron lentamente durante 15 min y la mezcla se calentó a 30 °C durante 25 min sin agitación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10 mL de agua. La fase orgánica se evaporó hasta que quedaron aproximadamente 11 g. Se añadió agua (40 mL) y se continuó evaporando hasta que quedaron aproximadamente 25 g. Se filtró la mezcla y el producto aislado se lavó con isoocetano y a continuación se secó a 25 40 °C en un horno de vacío durante toda la noche. Después del secado, se aisló el producto del título (6,54 g), pureza por HPLC: 97,7% (área), análisis por ¹H-RMN: 100%.

A partir de la fase orgánica original, se recuperaron 4,54 g de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina.

REIVINDICACIONES

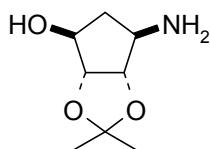
1. Un proceso para preparar [(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]carbamato de bencilo (**VI**),



5 (VI),

que comprende los pasos de

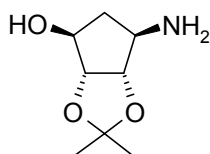
(a) mezclar un compuesto de fórmula (**III**),



(III),

10 con de 0,5 a 0,8 equivalentes de un aminoácido protegido enantioméricamente puro seleccionado entre L-Boc-fenilalanina o L-Boc-leucina para formar una sal diastereoisomérica,

(b) cristalizar dicha sal para obtener una sal formada por el aminoácido protegido y un compuesto de fórmula (**IV**),



(IV);

(c) tratar la sal formada por el aminoácido protegido y el compuesto de fórmula (**IV**) con un ácido; y

15 (d) hacer reaccionar el producto del paso c) con cloroformiato de bencilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el disolvente del paso (a) se selecciona entre alcoholes alifáticos, ésteres alifáticos, cetonas alifáticas, disolventes aromáticos y mezclas de estos.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente del paso (a) es una mezcla de isopropanol y tolueno.

20 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente del paso (a) es isopropanol.

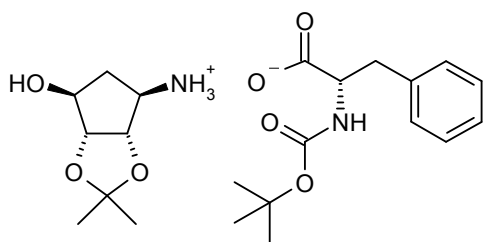
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente del paso (a) es una mezcla de cetona isobutil metílica y tolueno.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente del paso (a) es cetona isobutil metílica.

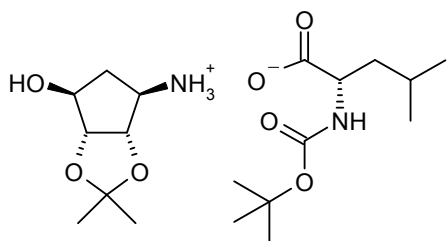
25 7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde los aminoácidos protegidos enantioméricamente puros es L-Boc-fenilalanina.

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el aminoácido protegido enantioméricamente puro es L-Boc-leucina.

30 9. El compuesto intermedio (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (**Va**),

**(Va).**

10. El compuesto intermedio (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-aminio (**Vb**),

**(Vb).**