



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 918**

(51) Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04764776 .3**

(86) Fecha de presentación : **02.09.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1660498**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol.**

(30) Prioridad: **04.09.2003 GB 0320738**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Lawrence, Ronnie, Maxwell**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

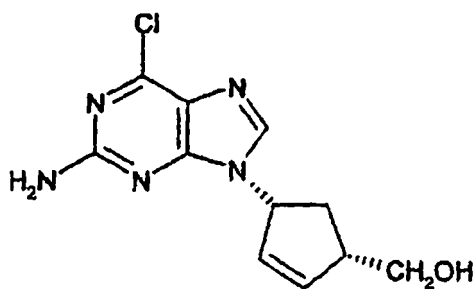
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol.

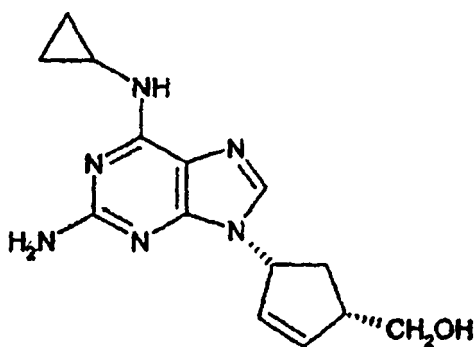
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de cloropurina con la fórmula (I) o un derivado del mismo.

El (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, el compuesto de cloropurina con la fórmula (I)



(I)

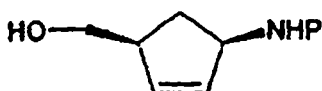
se describe en la patente europea N° 0325460 y se puede usar como compuesto intermedio en la fabricación de abacavir ((1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol), un compuesto nucleósido de 2-aminopurina con la fórmula (II)



(II)

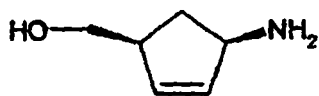
El uso antiviral del abacavir, particularmente en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se describe en la patente europea N° 0434450 y la sal hemisulfato del abacavir, descrita en la solicitud de patente internacional N° WO 98/52949, está disponible comercialmente en GlaxoSmithKline para el tratamiento del VIH con el nombre comercial ZIAGEN®.

Se han descrito procedimientos para la preparación de abacavir y los compuestos intermedios útiles en la síntesis de abacavir, por ejemplo, por parte de Daluge y col., en *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 19 (1&2), 2000, 297-327. La solicitud de patente internacional N° WO 99/19327 describe un procedimiento *in situ* para la preparación del compuesto de cloropurina con la fórmula (I) que comprende la hidrólisis de un compuesto con la fórmula (III)



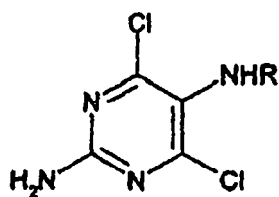
(III)

en la que P es un grupo protector, en presencia de un ácido, condensando el producto formado con la fórmula (IV)



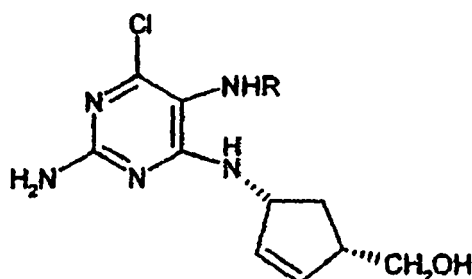
(IV)

in situ en presencia de una base con un compuesto con la fórmula (V)



(V)

en la que R representa CHO o H, seguido por el cierre del anillo *in situ* del compuesto intermedio resultante con la fórmula (VI)



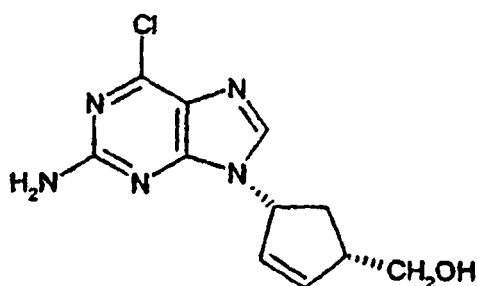
(VI)

Según el documento WO 99/19327, la reacción de cierre del anillo preferentemente se lleva a cabo en presencia de entre 1,5 y 3 equivalentes molares aproximadamente de ácido clorhídrico y un gran exceso de ortoformato de trietilo, que da como resultado la precipitación de la sal clorhidrato del compuesto de cloropurina con la fórmula (I).

Puesto que el abacavir se vende como medicamento de prescripción para el tratamiento de infecciones por VIH, existe la necesidad de desarrollar procedimientos más eficientes para preparar el compuesto en grandes cantidades.

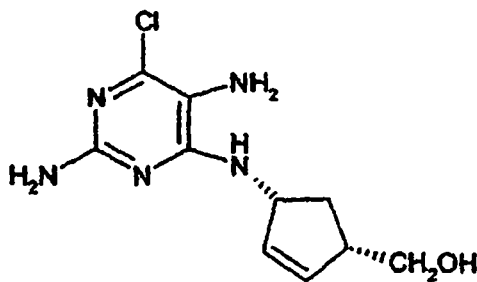
Ahora se ha encontrado un procedimiento para preparar el compuesto de cloropurina con la fórmula (I) o un derivado del mismo en el que tanto la cantidad del ácido como del derivado formato usado en la etapa de ciclación se reduce significativamente. El procedimiento según la presente invención así permite preparar abacavir y sus derivados sin el aislamiento de la sal clorhidrato muy tóxica del compuesto de cloropurina con la fórmula (I), que puede ser difícil de filtrar, y evita los problemas asociados a la manipulación de cloruro de hidrógeno gaseoso. Como resultado, el procedimiento según la presente invención es un procedimiento más seguro en el que se reduce la cantidad de disolvente usado, minimizando las pérdidas y el impacto medioambiental, se reduce el tiempo por ciclo, y se incrementan la producción y rendimientos totales de los procedimientos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de cloropurina con la fórmula (I)



(I)

o un derivado del mismo, que comprende el cierre del anillo del compuesto con la fórmula (VII) o un derivado del mismo



(VII)

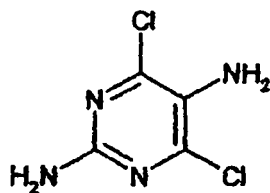
en presencia de ácido catalítico y al menos un equivalente de un derivado de formato.

Los ácidos adecuados para su uso en el procedimiento de la presente invención incluyen ácidos minerales concentrados acuosos y anhidros, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o un ácido alquil- o arilsulfónico. Preferentemente, el ácido es ácido sulfúrico. Para llevar a cabo el cierre del anillo, el ácido está presente en una cantidad catalítica. Normalmente, el ácido está presente en una cantidad de hasta 0,2 equivalentes por mol en relación a la cantidad del compuesto con la fórmula (VII), por ejemplo, hasta 0,1 equivalentes por mol. En una forma de realización, el ácido está presente en una cantidad de entre 0,05 y 0,1 equivalentes. En otra forma de realización, el ácido está presente en una cantidad de entre 0,01 y 0,05 equivalentes. En una forma de realización adicional, el ácido está presente en una cantidad de 0,05 equivalentes aproximadamente.

Los derivados de formato adecuados para su uso en el procedimiento de la presente invención incluyen ortoformatos de trialquilo tales como ortoformato de trimetilo u ortoformato de trietilo, y acetato de dietoximetilo. Preferentemente, el derivado de formato es ortoformato de trietilo. En el procedimiento de la presente invención, el derivado de formato está presente en una cantidad de al menos un equivalente por mol en relación a la cantidad del compuesto con la fórmula (VII), preferentemente entre 1 y 5 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 2 equivalentes y lo más preferentemente entre 1 y 1,5 equivalentes.

La reacción de cierre del anillo preferentemente se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico anhidro, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilacetamida anhidra, dimetilformamida, o un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, n-butanol, isopropanol (IPA) o un alcohol metilado industrial (IMS), en particular n-butanol. La mezcla de reacción generalmente se calienta a una temperatura de entre 20 y 100°C, preferentemente entre 40 y 80°C y más preferentemente entre 60 y 70°C, durante al menos 3 horas.

El compuesto con la fórmula (VII) se puede preparar condensando un aminoalcohol con la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente o un derivado del mismo con un compuesto con la fórmula (VIII) o un derivado del mismo



(VIII)

en presencia de una base.

La base generalmente es una trialkilamina tal como trietilamina o un carbonato o bicarbonato de metal alcalino tal como carbonato o bicarbonato de potasio o de sodio, en particular bicarbonato de sodio. La base está presente en una cantidad al menos suficiente para neutralizar el ácido producido en la reacción de condensación. Generalmente, habrá al menos 2 equivalentes por mol de base en relación a la cantidad del compuesto con la fórmula (IV), preferentemente entre 2,2 y 5 equivalentes, más preferentemente 2,5 equivalentes aproximadamente.

La reacción de condensación entre el compuesto con la fórmula (IV) y el compuesto con la fórmula (VIII) se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo en un disolvente polar tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, n-butanol, IPA o IMS, acetato de etilo o acetonitrilo. Preferentemente, la reacción de condensación se lleva a cabo en n-butanol. La mezcla de reacción generalmente se calienta a una temperatura de entre 60 y 110°C, preferentemente entre 80 y 110°C y más preferentemente entre 90 y 100°C, durante al menos 8 horas.

Después de que se complete la reacción de condensación, la mezcla de reacción se puede diluir y filtrar a una temperatura de al menos 70°C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se filtra a través de carbón. El filtrado se puede concentrar y usar en la reacción de cierre del anillo sin purificación adicional.

En una forma de realización preferida de la presente invención, la reacción de condensación se lleva a cabo en n-butanol en presencia de bicarbonato de sodio. Preferentemente, una vez se haya completado la reacción de condensación, la mezcla de reacción se diluye, se filtra y a continuación se concentra. En una forma de realización, el volumen de disolvente se reduce al menos un 50%, por ejemplo, entre el 50 y el 60%. En una forma de realización adicional, el volumen de disolvente se reduce al menos un 10%, por ejemplo entre el 10 y el 30%.

En una forma de realización adicional de la presente invención, la reacción de condensación se lleva a cabo en n-butanol en presencia de carbonato de potasio anhidro. El carbonato de potasio retira el agua liberada de la disolución evitando así la necesidad de una etapa de concentración.

El compuesto con la fórmula (IV) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en el documento WO 99/19327 y el compuesto con la fórmula (VIII) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en los documentos WO 95/21161 y WO 99/19327.

Según el procedimiento de la presente invención, la reacción de cierre del anillo da como resultado la formación del compuesto de cloropurina con la fórmula (I) o un derivado del mismo. Puesto que el ácido usado en la reacción de cierre del anillo sólo está presente en una cantidad catalítica, el compuesto de cloropurina no precipita en forma de sal sino que permanece en disolución. Así, el compuesto de cloropurina se puede convertir *in situ* en abacavir o un derivado del mismo.

En una forma de realización, el compuesto de cloropurina con la fórmula (I) o un derivado del mismo se convierte a abacavir o un derivado del mismo mediante el tratamiento de la mezcla de reacción con ciclopropilamina. El abacavir o un derivado del mismo se puede aislar de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante la adición de ácido glutárico para formar la sal glutarato. A continuación el abacavir aislado o un derivado del mismo se puede convertir en hemisulfato de abacavir mediante, por ejemplo, los procedimientos descritos en el documento WO 98/52949.

Cuando se use en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa un derivado que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. No obstante, las sales y solvatos con contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como compuestos intermedios de la preparación de otros derivados.

Cuando se use en el presente documento, el término “derivado farmacéuticamente aceptable”, significa cualquier sal, solvato, o profármaco, por ejemplo, un éster, farmacéuticamente aceptable, que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto, o uno de sus metabolitos o residuos activos. Tales derivados son reconocibles por aquellos expertos en la materia, sin experimentación indebida. No obstante, se

hace referencia a las enseñanzas del Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol. 1: Principles and Practice, que se incorpora en el presente documento por referencia hasta el grado de enseñar esos derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres, especialmente sales.

Cuando se use en el presente documento, el término "derivado", significa cualquier derivado farmacéuticamente aceptable o derivado no farmacéuticamente aceptable que es adecuado para su uso en el procedimiento de la presente invención. La persona experta apreciará que se pueden usar derivados no farmacéuticamente aceptables para preparar compuestos y derivados adecuados para uso farmacéutico. En una forma de realización, los derivados usados o preparados según la presente invención son derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preparados usando el procedimiento de la presente invención pueden estar en forma de y/o se pueden administrar como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de sales adecuadas véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido o una base deseada según sea apropiado. La sal puede precipitar en disolución y se puede recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Las sales preparadas usando el procedimiento de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, sales de adición ácida que resultan de la reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno básico. Las sales englobadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y los ejemplos son acetato, *p*-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilsalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanodisulfonato, etanosulfonato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glutarato, glicolato, glicolilarsanilato, hemisulfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidrógenofosfato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro, trifluoroacetato y valerato. Las sales preferidas según la presente invención incluyen las sales succinato, glutarato y hemisulfato.

Aquellos expertos en materia de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua es conocido como un "hidrato". Los solvatos están dentro del alcance de la invención. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

Cuando se use en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, por hidrólisis en sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed.; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y en D. Fieisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Los profármacos son cualquier vehículo covalentemente unido que liberan el compuesto *in vivo* cuando ese profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, ya sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, dando el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos en los que el grupo amina está unido a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar el grupo amina. Así, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no están limitados a) derivados de acetato, formato y benzoato del grupo funcional amina.

Cuando se use en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos lineales o ramificados que contienen hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de esos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo o hexilo.

Cuando se use en el presente documento, el término "arilo" se refiere a, a menos que se defina otra cosa, anillos aromáticos únicos o fusionados que contienen convenientemente entre 4 y 7, preferentemente 5 ó 6, átomos anulares en cada anillo. Un sistema anular fusionado puede incluir anillos alifáticos y sólo necesita incluir un anillo aromático. Los ejemplos de anillos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

Cuando se use en el presente documento, el término "alcanol" se refiere a alcoholes alquílicos C₁₋₉, por ejemplo, metanol, etanol, alcoholes metilados industrialmente (IMS), n-propanol, isopropanol (IPA), n-butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol o nonanol, en particular metanol, etanol, IMS, IPA o n-butanol.

ES 2 291 918 T3

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

- 5 La HPLC se llevó a cabo usando las siguientes condiciones:
- Columna de fase inversa Luna 3 μ m C18 50 mm $\times$ 2,0 mm
- Disolvente A = Agua/TFA al 0,05%
- 10 Disolvente B = Acetonitrilo/TFA al 0,05%
- Perfil del gradiente, 0,00 min = 0% de Disolvente B; 8,00 min = 95% de Disolvente B
- 15 Velocidad de flujo = 1,0 ml/min
- Temperatura = 40°C
- Volumen de inyección = 1,0 μ l
- 20

Ejemplo 1

- DADCP (2,5-diamino-4,6-dicloropirimidina) (400 g, 1,0 eq), clorhidrato de [(1S,4R)-amino-2-ciclopenten-1-il] metanol (aminoalcohol-HCl) (336 g, 1,0 eq), bicarbonato de sodio (644 g, 3,5 eq) y n-butanol (3,2 l) se calentaron juntos a 95-100°C durante 8 h. La mezcla se diluyó con 6,8 l de n-butanol, se enfrió a 75-80°C y los compuestos inorgánicos se retiraron por filtración. La pasta se lavó con n-butanol (2 $\times$ 600 ml).
- 25

- El filtrado combinado se concentró hasta 4 l aproximadamente y a continuación se diluyó con n-butanol (2,4 l). Se añadió ortoformato de trietilo (368 ml, 1,2 eq) y ácido sulfúrico catalítico (4 ml, 0,05 eq) y la mezcla se calentó a 65-70°C durante 6 h.
- 30

- Se añadió ciclopropilamina (648 ml, 4,2 eq) a 40-45°C aproximadamente y la mezcla se calentó a 65-70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y a continuación se añadió carbonato de sodio anhidro (480 g, 2 eq) y la suspensión se agitó durante 1 h. Los compuestos inorgánicos se retiraron por filtración y la pasta se lavó con butanol (2 $\times$ 800 ml). El filtrado se concentró hasta 7,5 l aproximadamente para retirar la ciclopropilamina en exceso y a continuación se calentó a 110-115°C. Se añadió una disolución de ácido glutárico (296 g) en butanol (2 l) durante 5 minutos manteniendo la temperatura > 105°C. Se enfrió a 100-105°C y a continuación se sembró con glutarato de abacavir auténtico. La suspensión resultante se dejó enfriar a 2-5°C durante al menos 2 h, y a continuación se mantuvo a 2-5°C durante 18 h. El producto se recogió por filtración sobre vacío, la pasta se lavó con IPA frío (3 $\times$ 800 ml) y se secó sobre vacío a 50°C para dar glutarato de abacavir (82%, pureza por HPLC 98,0% a/a). LCMS MH⁺ 287, tiempo de retención 2,46 min.
- 35
- 40

Ejemplo 2

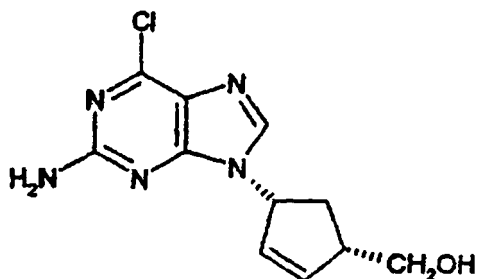
- DADCP (1 p, 1,0 eq), clorhidrato de [(1S,4R)-4-amino-2-ciclopenten-1-il]metanol (aminoalcohol-HCl) (0,88 p, 1,05 eq), bicarbonato de sodio (1,17 p, 2,5 eq) y n-butanol (6 vol) se calentaron juntos a 95-100°C durante 10 h aproximadamente. Se obtuvo una muestra de la mezcla de reacción para el análisis por LC genérica (completa cuando el DADCP residual <0,5% a/a a 220 nm). La mezcla se diluyó con butanol (10 vol), a continuación se enfrió a 85-90°C y los compuestos inorgánicos se retiraron por filtración. El filtrado caliente (> 70°C) se pasó a través de un filtro Cuno con camisa que contiene Charcoal (Norit A *Supra* Eur, 0,04 p). La pasta se lavó con n-butanol caliente (2 $\times$ 2 vol) asegurándose de que la temperatura >70°C.
- 45
- 50

- El filtrado combinado se concentró hasta 8 volúmenes aproximadamente por destilación sobre vacío para retirar el agua (12 volúmenes recogidos aproximadamente), la temperatura se ajustó a 65-70°C y a continuación se añadieron ortoformato de trietilo (1,01 vol, 1,1 eq) y ácido sulfúrico (0,01 vol, 0,05 eq). La mezcla se calentó a 65-70°C durante 3 h y a continuación se tomaron muestras para el análisis por LC genérica.
- 55

- La mezcla de reacción se enfrió a 45-50°C, se añadió ciclopropilamina (1,62 vol, 4,2 eq) y la mezcla se calentó a 85-90°C a los cuales se agitó durante 2 h. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción para el análisis por LC genérica (completa cuando la cloropurina residual <0,5% a/a a 220 nm). Se añadió butanol (4 vol) y la reacción se concentró hasta 7,5 volúmenes para retirar la ciclopropilamina en exceso (diluida y repetida según sea necesario), se diluyó con butanol (10 vol) y a continuación se calentó a 75-80°C. Una disolución de ácido glutárico (0,74 p) en butanol (5 vol) se calentó a 75°C y se añadió durante 5 minutos manteniendo la temperatura >75°C. Se sembró con glutarato de abacavir auténtico y la suspensión resultante se dejó enfriar a 2-5°C durante al menos 2 h, a continuación se mantuvo a 2-5°C durante al menos 1 h. El producto se recogió por filtración sobre vacío, la pasta se lavó con IPA (1 $\times$ 4 vol y a continuación 2 $\times$ 3 vol) y se secó sobre vacío a 50°C para dar glutarato de abacavir (85%, pureza por HPLC 98,7% a/a). LCMS MH⁺ 287, tiempo de retención 2,46 min.
- 60
- 65

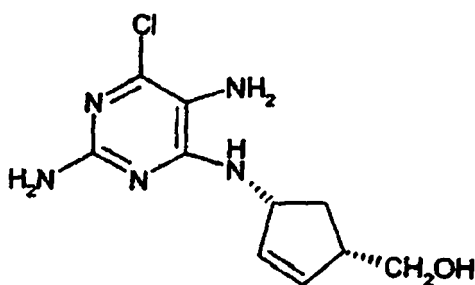
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de cloropurina con la fórmula (I)



(I)

o un derivado del mismo, que comprende el cierre del anillo del compuesto con la fórmula (VII) o un derivado del mismo



(VII)

en presencia de un ácido catalítico y al menos un equivalente de un derivado de formato.

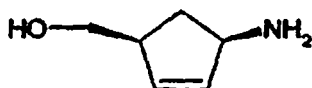
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el ácido es ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o un ácido alquil- o arilsulfónico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que el ácido está presente en una cantidad de entre 0,05 y 0,1 equivalentes por mol en relación a la cantidad del compuesto con la fórmula (VII).

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el derivado de formato es ortoformato de trietilo.

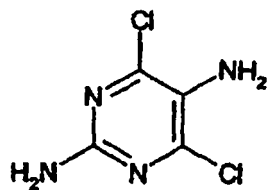
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el derivado de formato está presente en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes por mol en relación a la cantidad del compuesto con la fórmula (VII).

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto con la fórmula (VII) o un derivado del mismo se prepara condensando un amino alcohol con la fórmula (IV) o un derivado del mismo



(IV)

con un compuesto con la fórmula (VIII) o un derivado del mismo



(VIII)

en presencia de una base.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en n-butanol en presencia de bicarbonato de sodio.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en n-butanol en presencia de carbonato de potasio anhidro.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto de cloropurina con la fórmula (I) o un derivado del mismo preparado mediante la reacción de cierre del anillo se convierte *in situ* en abacavir o un derivado del mismo.