

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 671**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2008 E 08793030 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2173736**

54 Título: **Procedimiento para preparar voriconazol**

30 Prioridad:

06.08.2007 KR 20070078439

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

08.03.2013

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**MOON, YOUNG HO;
LEE, MOON SUB;
YOO, JAE HO;
KIM, JI SOOK;
KIM, HAN KYONG;
CHOI, CHANG JU;
CHANG, YOUNG KIL y
LEE, GWAN SUN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 397 671 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

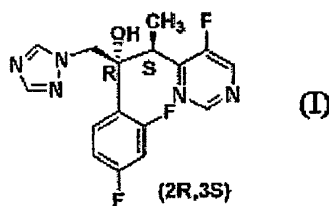
Procedimiento para preparar voriconazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar voriconazol.

5 Antecedentes de la invención

10 El voriconazol, (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol que tiene la estructura de la fórmula (I), es un fármaco antifúngico usado para prevenir o tratar infecciones fúngicas, por ejemplo infecciones fúngicas locales humanas provocadas por candida, tricofiton, microsporium o epidemofiton; infecciones de la mucosa, por candida albicans (por ejemplo, estomatomicosis y candidiasis) e infecciones que afectan a todo el cuerpo, por aspergillus.

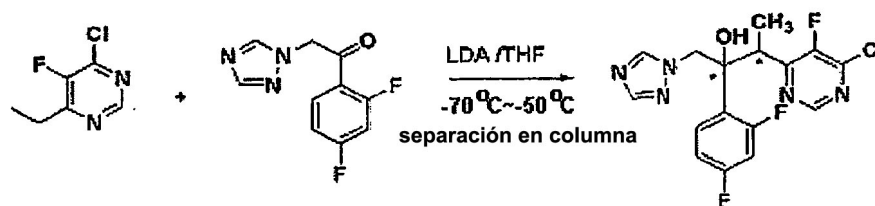


15 El voriconazol tiene dos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, están implicados en la preparación del mismo 4 estereoisómeros, enantiómeros de dos pares de diastereómeros, que, generalmente, se realiza a) separando un par de enantiómeros que tiene las configuraciones (2R,3S) y (2S,3R) y después b) separando el estereoisómero (2R,3S) usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido R-(-)-10-canfosulfónico. La especificidad estructural y la inestabilidad en condiciones básicas dificultan la síntesis estereoselectiva de voriconazol.

Hasta la fecha solo se ha informado de dos procedimientos para preparar voriconazol. Uno de ellos se basa en una reacción de acoplamiento usando una sal orgánica de litio y el otro en una reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky.

20 Por ejemplo, la patente coreana N° 1993-0011039 y la patente europea N° 0.440.372 divulgan un procedimiento, que se muestra en el esquema de reacción A, para preparar el par de enantiómeros deseado a) añadiendo un derivado orgánico de litio de 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina a 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona a -70 °C~-50 °C para obtener una mezcla de enantiómeros; y b) separando el enantiómero deseado por cromatografía.

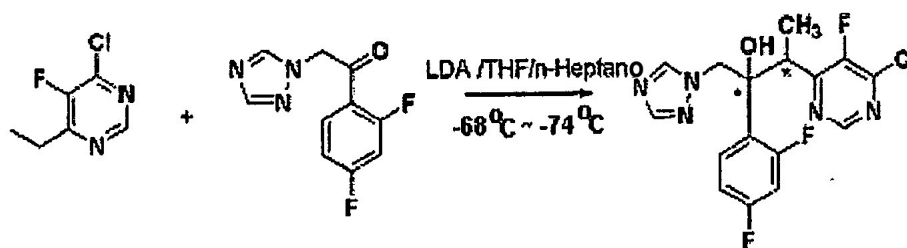
Esquema de reacción A



25 No obstante, esta reacción de acoplamiento usando una base fuerte tal como LDA o NaHMDS produce los diastereómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) con una proporción molar de 1,1:1 sin estereoselectividad, y el par de enantiómeros deseado (2R,3S)/(2S,3R) se aísla con un rendimiento de sólo el 12 ~ 25 %. Además, la sal de litio usada en la reacción es difícil de aplicar a una producción masiva debido a las condiciones anhidras requeridas a -78 °C.

30 La publicación PCT N° WO 2006/065726 divulga un procedimiento que se muestra en el esquema de reacción B para preparar el par de enantiómeros deseado repitiendo el procedimiento del esquema de reacción A exceptuando que se usa un disolvente diferente.

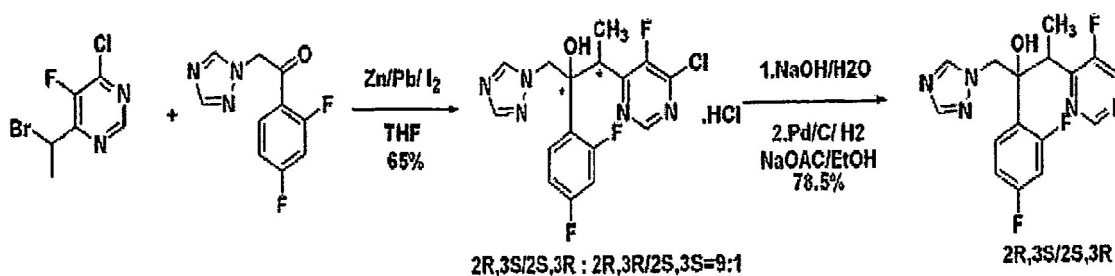
Esquema de reacción B



5 No obstante, a pesar de su valía, esta reacción, que permite la separación del par de enantiómeros deseado por cristalización, adolece de los mismos problemas asociados al esquema de reacción A y el rendimiento del par de enantiómeros deseado es sólo del 26 %.

10 Con el fin de solucionar estos problemas, tal como se muestra en el esquema de reacción C, la publicación de patente coreana N°1999-0036174 y la patente de Estados Unidos N° 6.586.594 B1 divulgan un procedimiento para preparar voriconazol llevando a cabo una reacción de tipo Reformatsky para potenciar la estereoselectividad y el rendimiento, y eliminando después de forma reductora el sustituyente cloro en presencia de un catalizador de paladio.

Esquema de reacción C



15 En esta reacción, los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) se formaron en una proporción molar de 9:1 y el rendimiento del clorhidrato de voriconazol aislado fue de hasta el 65 %. No obstante, el derivado de pirimidina usado como material de partida es difícil de eliminar cuando permanece sin reaccionar, lo que causa la disminución de la pureza del producto.

Además, la literatura ([Organic Process Research & Development 2001, 5, 28-36], Pfizer Inc.) enseña que el sustituyente cloro del derivado de pirimidina influye negativamente en el patrón de la reacción de acoplamiento tal como se muestra en el esquema de reacción D y en la tabla 1.

20 Esquema de reacción D

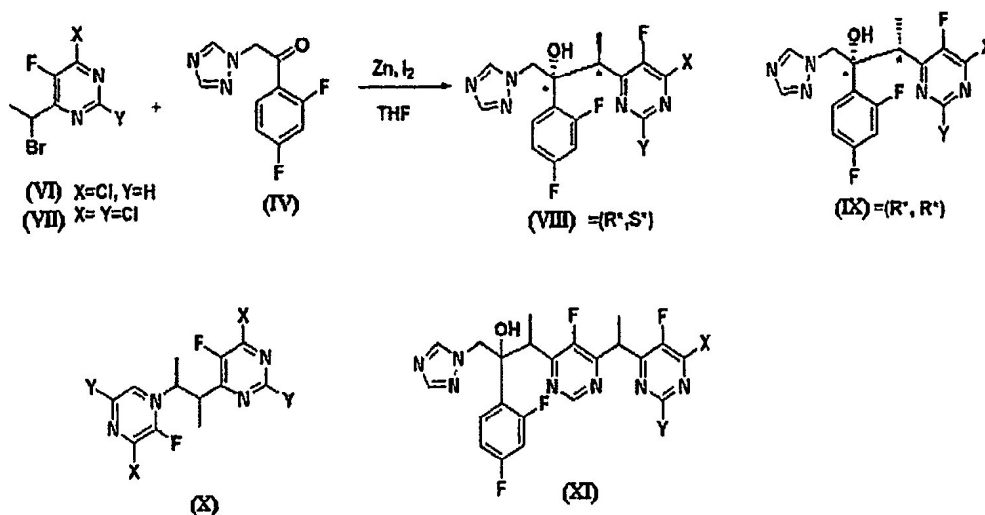


Tabla 1

Reacción de tipo Reformatsky de los compuestos (VI, VII) y (IV)						
Pirimidina	Compuesto (VIII) (%)	Compuesto (IX) (%)	Pirimidina sin reaccionar (%)	Pirimidina desbromada (%)	Compuesto (X) (%)	Compuesto (XI) (%)
Compuesto (VI)	47,5	24,0	0,0	15	4,3	9,2
Compuesto (VII)	5,3	4,6	8,5	28	0,0	51,6

5 El ejemplo 1 de la publicación de patente coreana N° 1999-0036174 (véase el esquema de reacción C) muestra que los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) se obtuvieron con una proporción molar de 10:1, pero la mezcla de productos contenía compuesto sin reaccionar de fórmula (IV) (7 %) y un subproducto desconocido que se sospechó que era el compuesto de fórmula (XI) (14 %). De este modo, el procedimiento del esquema de reacción C proporciona una mezcla de productos impura, proporcionando el aislamiento del producto deseado por recristalización sólo un rendimiento del 40-45 %.

Sumario de la invención

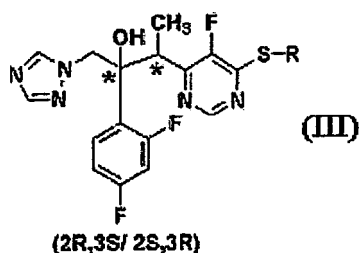
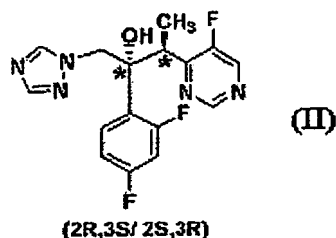
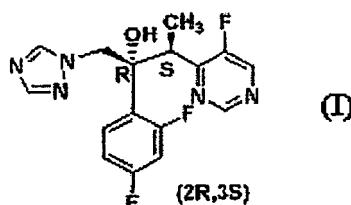
10 En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para preparar voriconazol ópticamente puro con un rendimiento elevado.

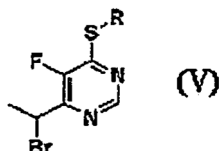
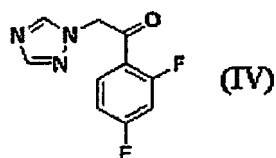
Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar voriconazol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

15 a) someter el compuesto de fórmula (IV) a una reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky con un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (III) que es un par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R);

b) eliminar el derivado de tiol del compuesto del fórmula (III) para obtener el voriconazol racémico de fórmula (II); y

c) aislar el compuesto de formula (II) mediante resolución óptica usando un ácido ópticamente activo.





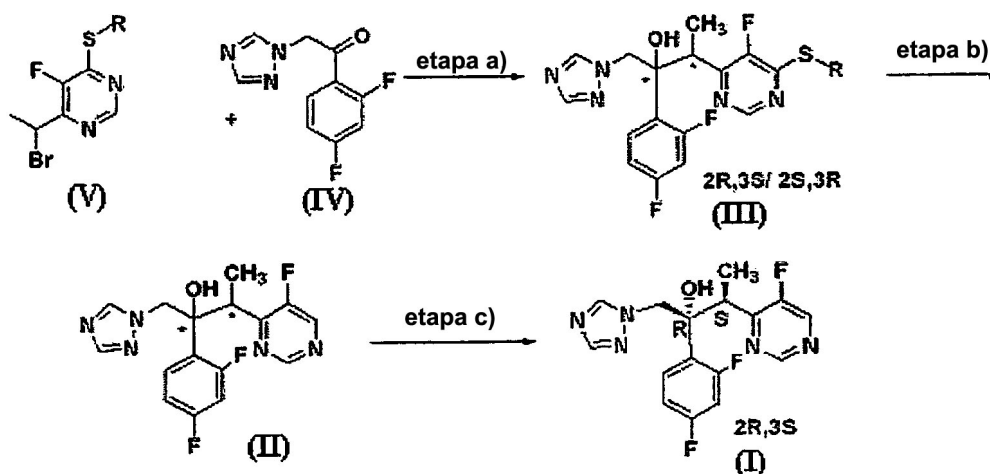
en las que,

- 5 R es un alquilo C₁-C₄, benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo o fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro y metoxi.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, puede prepararse voriconazol mediante el procedimiento que se muestra en el esquema de reacción E.

Esquema de reacción E



10

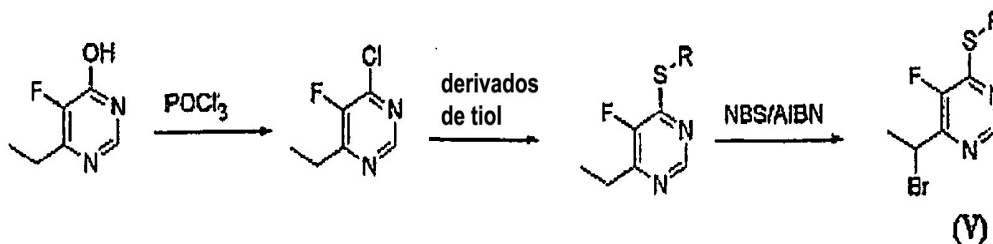
en el que,

R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente. Preferentemente, R es fenilo o 4-clorofenilo.

Los compuestos de fórmulas (V) y (III) usados en el esquema de reacción E son cada uno un compuesto novedoso, estable y cristizable. El procedimiento mostrado en el esquema de reacción E se explica en detalle más adelante.

- 15 El compuesto de fórmula (V) usado como material de partida de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento que se muestra en el esquema de reacción F.

Esquema de reacción F



en el que R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Se somete 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina a una reacción de sustitución sencilla con derivados de tiol para dar un derivado de tioéter cristalino con un rendimiento de más del 95 %. También puede obtenerse el compuesto bromado de fórmula (V) en forma de un compuesto cristalino con un rendimiento elevado > 99 %.

- 5 La etapa a) del procedimiento de la invención es el procedimiento de obtención del par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) de fórmula (III) sometiendo el compuesto de etanona comercialmente disponible de fórmula (IV) a una reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky con el derivado de pirimidina de fórmula (V).

- 10 En una realización de la presente invención, el par de enantiómeros de fórmula (III) tiene las configuraciones (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) con una proporción molar de aproximadamente 9:1~11:1. En este procedimiento no se produce ningún subproducto tal como el compuesto de fórmula (XI) del esquema de reacción D. Además, puede obtenerse fácilmente el par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) deseado en forma de una mezcla de bases libres con un rendimiento superior al 80 % debido a la cristalización selectiva del producto de fórmula (III).

- 15 En comparación con la reacción convencional usando un sustituyente de cloro, que proporciona una estereoselectividad de 9:1 y un rendimiento del 65 % del producto clorhidrato aislado, la etapa a) no está obstaculizada por ninguna reacción secundaria y el producto deseado puede aislarse mediante cristalización con un rendimiento elevado.

La etapa b) del procedimiento de la invención es la etapa de obtención del voriconazol racémico de fórmula (II) mediante la eliminación del derivado de tiol del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa a).

- 20 Generalmente, puede eliminarse un sustituyente tioéter calentando en presencia de un catalización de níquel Raney (Tetrahedron 55, 5239-5252(1973)). No obstante, cuando se aplica este procedimiento en la etapa b) del procedimiento de la invención, la reacción tiene lugar lentamente y el rendimiento del compuesto deseado de fórmula (II) es sólo del 30 % ~ 40 %, aparte del problema de que el níquel Raney no es adecuado para la producción masiva debido a su inflamabilidad.

- 25 Según la presente invención, se usan en esta etapa cinc, que es barato y puede aplicarse a una producción masiva, y formiato de amonio como donante de hidrógeno. En una realización, cuando se usan cinc/formiato de amonio junto con agua y disolvente orgánico, se obtiene el voriconazol racémico de fórmula (II) con un rendimiento superior al 90 % con el 98,5 % de pureza. Por lo tanto, este procedimiento es más económico y eficaz que la eliminación reductora del derivado de tiol usando un catalizador metálico de paladio caro que se usa de forma convencional para eliminar un sustituyente de cloro.

- 30 El cinc usado en esta reacción puede ser un cinc en polvo disponible comercialmente o un cinc activado preparado tratando el cinc en polvo comercial con HCl 1 N. La cantidad de cinc usada en esta etapa es aproximadamente de 3 a 10 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 5 equivalentes, basados en el compuesto de fórmula (III).

- 35 El disolvente orgánico usado en esta reacción puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol tal como metanol, etanol e isopropanol; un éter tal como tetrahidrofurano y dioxano; una cetona tal como acetona y metilisobutilcetona; un nitrilo tal como acetonitrilo; y una amida tal como dimetilacetamida y dimetilformamida, que puede usarse en forma de una mezcla con agua, preferentemente una mezcla de tetrahidrofurano y agua. La proporción volumétrica entre el disolvente y el agua puede ser de aproximadamente 1:1 a 5:1, preferentemente de aproximadamente 3:2.

- 40 La reacción puede llevarse a cabo a de aproximadamente 50 °C a 70 °C y el formiato de amonio como donante de hidrógeno puede añadirse a la solución de reacción en forma de solución acuosa.

La reacción anterior tiene las ventajas de que: el compuesto de fórmula (II) se obtiene con una pureza (> 98,5 %) y un rendimiento (90 %) elevados; y el coste de la producción masiva del compuesto deseado usando un cinc barato es mucho más barato en comparación con la eliminación reductora del derivado de tiol usando paladio caro o níquel Raney inflamable.

- 45 La etapa c) del procedimiento de la invención es el procedimiento de resolución óptica del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa b) usando un ácido ópticamente activo. El procedimiento de resolución óptica de un compuesto usando un ácido ópticamente activo es conocido en la técnica, y el voriconazol de fórmula (I) puede aislarse mediante cualquiera de los procedimientos de resolución óptica conocidos. Los ejemplos del ácido ópticamente activo usado en esta etapa incluyen, sin limitación, una sal de adición de ácido tal como ácido R-(-)-10-canfósulfónico y otros.

Se pretende que los ejemplos siguientes ilustren la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina

<1-1> Preparación de 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina

- 55 Se añadieron 78,24 ml de trietilamina a una solución preparada disolviendo 80 g de 6-etil-5-fluoro-4-hidroxipirimidina en 240 ml de diclorometano y se añadieron lentamente 57,4 ml de oxocloruro de fósforo en un periodo de 30 min. La solución resultante se sometió a reflujo durante 5 horas para completar la reacción y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron 352 ml de HCl 3 N, manteniendo mientras la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla acuosa resultante se extrajo con 100 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título en forma de
60 un aceite (85,9 g, rendimiento: 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,70 (1H), 2,90 (2H), 1,34 (3H)

<1-2> Preparación de 4-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-etil-5-fluoropirimidina

5 Se añadieron 61,0 g de 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina a 600 ml de acetonitrilo y se añadieron 60,4 g de 4-clorotiofenol seguido de una reducción de la temperatura a 10 °C. Se añadieron a la solución resultante 66,1 ml de diisopropiletilamina y se hizo reaccionar durante 2 horas manteniendo mientras la temperatura a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla resultante 100 ml de diclorometano y 300 ml de agua para separar las capas y la mezcla acuosa resultante se extrajo con 300 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se cristalizó a 5 °C en 305 ml de isopropanol y 122 ml de agua para obtener el compuesto blanco del título (85,6 g). Después, el filtrado se concentró adicionalmente a presión reducida y se cristalizó a 5 °C en 30 ml de isopropanol obteniéndose 12,3 g del compuesto del título (total: 97,9 g, rendimiento total: 96 %).

p.f.: 44,1 °C~45,5 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,61 (1H), 7,47 (4H), 5,34 (1H), 2,04 (3H)

<1-3> Preparación de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina

15 Se disolvieron 131 g of 4-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-etil-5-fluoropirimidina, 103,8 g de N-bromosuccinimida y 7,98 g de azobisisobutironitrilo en 850 ml de dicloroetano. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó sucesivamente con 800 ml de agua, 50 g de metabisulfito de sodio en 950 ml de agua y 500 ml de salmuera. La solución resultante se concentró a presión reducida y se cristalizó a 5 °C en 391 ml de isopropanol, obteniéndose el compuesto blanco y el compuesto se lavó con 50 ml de isopropanol a 5 °C, obteniéndose el compuesto blanco del título (150,7 g, rendimiento: 89 %).

p.f.: 86,2 °C~87,5 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,61 (1H), 7,47 (4H), 5,34 (1H), 2,04 (3H)

Ejemplo de preparación 2: Preparación de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina

<2-1> Preparación de 4-(fenilsulfanil)-6-etil-5-fluoropirimidina

25 Se añadieron 40 g de 4-cloro-6-etil-5-fluoropirimidina a 400 ml de acetonitrilo y se añadieron 28 ml de tiofenol seguido de una reducción de la temperatura a 10 °C. Se añadieron a la solución resultante 43,39 ml de diisopropiletilamina y se hizo reaccionar durante 2 horas manteniendo mientras la temperatura a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla resultante 65 ml de diclorometano y 200 ml de agua para separar las capas y la mezcla acuosa resultante se extrajo con 200 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite (63,6 g, rendimiento: 95 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,61 (1H), 7,59-7,42 (5H), 2,80 (2H), 1,30 (3H)

<2-2> Preparación de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina

35 Se disolvieron 63,6 g de 4-(4-fenilsulfanil)-6-etil-5-fluoropirimidina, 72,8 g de N-bromosuccinimida y 5,77 g de azobisisobutironitrilo en 500 ml de dicloroetano. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó sucesivamente con 700 ml de agua, 21 g de metabisulfito de sodio en 480 ml de agua y 380 ml de salmuera. La solución resultante se concentró a presión reducida, se cristalizó a 5 °C en 391 ml de isopropanol, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto blanco del título (65 g, rendimiento: 79 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,62 (1H), 7,59-7,42 (5H), 5,36 (1H), 2,03 (3H)

40 Ejemplo 1: Preparación de (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol

45 Se añadieron 60 g de cinc en polvo tratado con HCl 1 N y 2,97 g plomo en polvo a 360 ml de tetrahidrofurano y se agitó y se añadieron 45,04 g de yodo disuelto en 120 ml de tetrahidrofurano lentamente durante 10 min. La mezcla resultante se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente durante 1 hora una solución que tenía disueltos 40 g de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona en 320 ml de tetrahidrofurano y 82,24 g de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina obtenida en el ejemplo de preparación 1. La mezcla obtenida se calentó a 25 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora.

50 El residuo sólido se eliminó por filtración y se lavó con 380 ml de acetato de etilo. Se añadieron 380 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla acuosa resultante se eliminó. Se añadieron a la capa orgánica 1,2 l de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el pH se mantuvo a 7,6. La mezcla acuosa resultante se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se cristalizó con 200 ml de isopropanol a 25 °C, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto amarillo pálido del título en forma de base libre (72 g, rendimiento: 82 %).

p.f.: 158,1 °C~159,6 °C

55 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (1H), 7,94 (1H), 7,62-7,45 (6H), 6,87-6,79 (2H), 6,53 (1H), 4,73 (1H), 4,19 (1H), 4,08 (1H), 1,09 (3H)

La proporción del par de enantiómeros obtenida del análisis por HPLC de la solución reactiva usando un material patrón interno fue de 10:1 y la proporción de los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) obtenida del análisis por HPLC del sólido cristalizado fue del 99,8 % : 0,2 %.

5 **Ejemplo 2: Preparación de (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol**

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 exceptuando que se usaron 10 g de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona y 20,56 g de (1-bromo-etil)-6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina y no se usó el plomo en polvo, obteniéndose el compuesto amarillo pálido del título (17,5 g, rendimiento: 79 %).

p.f. = 158,1 °C~159,6 °C

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,52 (1H), 7,94 (1H), 7,62-7,45 (6H), 6,87-6,79 (2H), 6,53 (1H), 4,73 (1H), 4,19 (1H), 4,08 (1H), 1,09 (3H)

La proporción del par de enantiómeros obtenida en el análisis por HPLC de la solución reactiva usando un material patrón interno fue de 9,5:1 y la proporción de los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) obtenida en el análisis por HPLC del sólido cristalizado fue del 99,8 % : 0,2 %.

15 **Ejemplo 3: Preparación de (2R,3S)/(2S,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

20 Se disolvieron 13,3 g de cinc en polvo tratado con HCl 1 N en 300 ml de tetrahidrofurano y se sometió a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a 50 °C y se añadieron 20 g de (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol obtenido en el ejemplo 1 o 2. Se añadieron lentamente a la mezcla resultante 7,71 g de formiato de amonio disueltos en 200 ml de agua durante 30 min y se sometió a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 200 ml de acetato de etilo. La solución resultante se lavó con 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó con 200 ml de bicarbonato de sodio y 200 ml de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se añadieron al residuo resultante 200 ml de acetato de etilo y 25 100 ml de hexano y se añadieron 9 ml de HCl concentrado para la cristalización. Se añadieron a la mezcla sólida obtenida 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 min, y el sólido resultante se separó por filtración usando celite. La capa orgánica resultante se lavó con 200 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5 % y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto cristalizado del título (12,7 g, rendimiento: 90 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,93 (1H), 8,62 (1H), 7,97 (1H), 7,60 (1H), 7,54 (1H), 6,87-6,80 (2H), 6,48 (1H), 4,42 (1H), 4,32 (1H), 4,13 (1H), 1,11 (3H)

Ejemplo 4: Preparación de (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol

35 Se añadieron 19,42 g de cinc en polvo tratado con HCl 1 N y 0,96 g de plomo en polvo a 162 ml de tetrahidrofurano y se agitó, y se añadieron 14,6 g de yodo disueltos en 51 ml de tetrahidrofurano lentamente durante 10 min. La mezcla resultante se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente durante 1 hora una solución que tenía disueltos 12,96 g de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona en 135 ml de tetrahidrofurano, 24 g de 4-(1-bromo-etil)-6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina obtenida en el ejemplo de preparación 2 y 1,18 g de yodo. La mezcla obtenida se calentó a 25 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas.

40 El residuo sólido se retiró por filtración y se lavó con 380 ml de acetato de etilo. Se añadieron 120 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa resultante se eliminó. Se añadieron 380 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el pH se mantuvo a 7,6. La capa orgánica resultante se lavó con 120 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se cristalizó con 240 ml de isopropanol a 25 °C, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto amarillo pálido del título (19,33 g, rendimiento: 72.8%).

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,86 (1H), 8,67 (1H), 7,62-7,45 (6H), 7,31 (2H), 6,93 (1H), 4,73 (1H), 4,43 (1H), 3,91 (1H), 1,08 (3H)

50 La proporción del par de enantiómeros obtenida en el análisis por HPLC de la solución de reacción usando un material patrón interno fue de 9:1 y la proporción de los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) obtenida en el análisis por HPLC del sólido cristalizado fue del 99,9 % : 0,1 %.

Ejemplo 5: Preparación de (2R,3S)/(2S,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

55 Se disolvieron 3,58 g de cinc en polvo tratado con HCl 1 N en 75 ml de tetrahidrofurano y se sometió a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a 50 °C y se añadieron 5 g de (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol obtenido en el ejemplo 4. Se añadieron lentamente durante 30 min a la mezcla resultante 2,07 g de formiato de amonio disueltos en 50 ml de agua y se sometió a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 50 ml de acetato de etilo. La solución resultante se lavó con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se lavó de nuevo con 50 ml de bicarbonato de sodio y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante 50 ml de acetato de etilo y 25 ml de hexano y se añadieron 2,2 ml de HCl concentrado para la cristalización. Se añadieron a la mezcla sólida obtenida 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 min, y el sólido resultante

se retiró por filtración usando celite. El filtrado se lavó con 50 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5 % y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto cristalizado del título (3,9 g, rendimiento: 81 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,93 (1H), 8,62 (1H), 7,97 (1H), 7,60 (1H), 7,54 (1H), 6,87-6,80 (2H), 6,48 (1H), 4,42 (1H), 4,32 (1H), 4,13 (1H), 1,11 (3H)

5 **Ejemplo 6: Preparación de (R)-camsilato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

10 Se disolvieron 10 g de (2R,3S)/(2S,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol obtenido en el ejemplo 3 o 5 en 230 ml de acetona y se añadieron 6,64 g de ácido R-(-)-10-canfosulfónico disueltos en 75 ml de metanol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió lentamente a temperatura ambiente para la cristalización agitando al mismo tiempo durante la noche a 20 °C. La solución resultante se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto blanco del título (6 g, rendimiento: 36 %).

La pureza óptica del compuesto obtenida en el análisis por HPLC fue > 99,9 %.

Ejemplo 7: Preparación de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (voriconazol)

15 Se añadieron 10 g de (R)-camsilato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol obtenido en el ejemplo 6 a una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano y se añadió lentamente solución de hidróxido de sodio al 40 % para ajustar el pH a 11~12. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La solución resultante se cristalizó con 18 ml de isopropanol, se enfrió a 0 °C, se agitó durante 2 horas y se secó, obteniéndose el compuesto blanco del título (5,56 g, rendimiento: 93 %).

p.f. = 134 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,04 (1H), 8,84 (1H), 8,23 (1H), 7,61 (1H), 7,28 (1H), 7,17 (1H), 6,91 (1H), 5,97 (1H), 4,80 (1H), 4,34 (1H), 3,93 (1H), 1,1 (3H)

La pureza óptica del compuesto obtenida en el análisis por HPLC fue > 99,9 %.

25 **Ejemplo comparativo: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)/(2S,3R)-(2R,3R)/(2S,3S)-3-(4-cloro-5-fluoropirimidin-6-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

30 Se añadieron 5,29 g de cinc en polvo tratado con HCl 1 N y 0,26 g de plomo en polvo a 33,5 ml de tetrahidrofurano y se agitó, y se añadieron lentamente 3,98 g de yodo disuelto en 10,6 ml de tetrahidrofurano en un periodo de 10 min, calentando mientras a 45 °C. La mezcla resultante se enfrió a 2 °C y se añadió lentamente en un periodo de 10 min una solución que tenía disueltos 3,53 g de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona en 30 ml de tetrahidrofurano, 5 g de 6-(1-bromo-etil)-4-cloro-5-fluoropirimidina y 0,32 g de yodo. La mezcla obtenida se calentó a 25 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora.

Se añadieron 4,67 g de ácido acético glacial y 12 ml de agua a la solución de reacción, se eliminó por filtración el residuo metálico sólido y se eliminó el tetrahidrofurano a presión reducida.

35 El residuo resultante se extrajo dos veces con 66 ml de acetato de etilo y el extracto se lavó sucesivamente con 4,67 g de etilendiaminotetracetato de disodio deshidratado disuelto en 12 ml de agua y 30 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró a 40 ml de volumen y se añadieron a 25 °C 0,86 g de HCl disueltos en 4,3 ml de isopropanol.

El cristal obtenido se filtró, se lavó con 10 ml de acetato de etilo y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un cristal amarillo (2,81 g, rendimiento: 42 %).

40 p.f. = 126 °C~130 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,84 (1H), 8,73 (1H), 7,93 (1H), 7,28 (1H), 7,20 (1H), 6,91 (1H), 4,82 (2H), 4,54 (1H), 3,93 (1H), 1,14 (3H)

45 La proporción de enantiómeros obtenida en el análisis por HPLC de la solución de reacción usando un material patrón interno fue de 10:1 y se formó el 14,39 % de subproducto desconocido. Además, la proporción entre los pares de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R) y (2R,3R)/(2S,3S) obtenida en el análisis por HPLC del clorhidrato cristalizado fue de 94,4 % : 4,8 %.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debería reconocerse que pueden realizarse diversas modificaciones y cambios y que también entran en el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

50

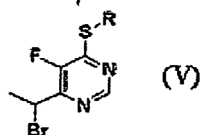
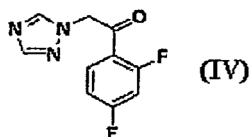
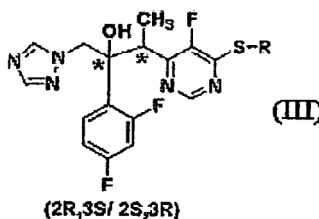
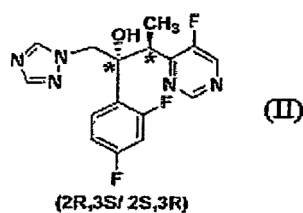
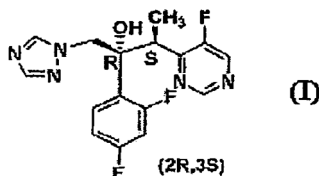
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar voriconazol de fórmula (I) que comprende las etapas de:

a) someter el compuesto de fórmula (IV) a una reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky con un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (III) que es un par de enantiómeros (2R,3S)/(2S,3R);

5 b) eliminar el derivado de tiol del compuesto del fórmula (III) para obtener el voriconazol racémico de fórmula (II); y

c) aislar el compuesto de fórmula (II) mediante resolución óptica usando un ácido ópticamente activo:



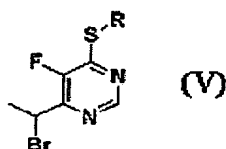
en las que,

10 R es un alquilo C₁-C₄, benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo o fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro y metoxi.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa b) se lleva a cabo usando cinc y formiato de amonio.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el cinc se usa en una cantidad que varía de 3 a 10 equivalentes basados en el compuesto de fórmula (III).

4. Un compuesto de fórmula (V):



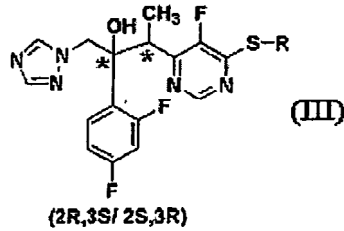
15

en la que,

R es un alquilo C₁-C₄, benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo o fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro y metoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que es (i) 4-(1-bromo-etil)-6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina o (ii) 4-(1-bromo-etil)-6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoropirimidina.

5 6. Un compuesto enantiomérico de fórmula (III):



en la que,

R es un alquilo C₁-C₄, benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo o fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro y metoxi.

10 7. El compuesto de la reivindicación 6, que es (i) (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol o (ii) (2R,3S)/(2S,3R)-3-[6-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol.