

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 360**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558 (2006.01)

C07C 229/26 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06842906 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 1964843**

54 Título: **Procedimiento para la producción de profármaco de azol soluble en agua**

30 Prioridad:

20.12.2005 JP 2005366862

09.02.2006 JP 2006032913

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

03.12.2013

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**SASHO, MANABU;
SATO, KEIZO;
NIIJIMA, JUN;
MIYAZAWA, MAMORU;
NEGI, SHIGETO y
KAMADA, ATSUSHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 432 360 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

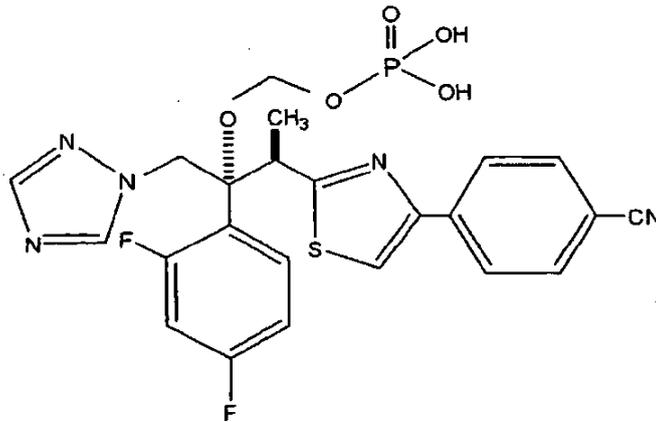
Procedimiento para la producción de profármaco de azol soluble en agua

Campo técnico

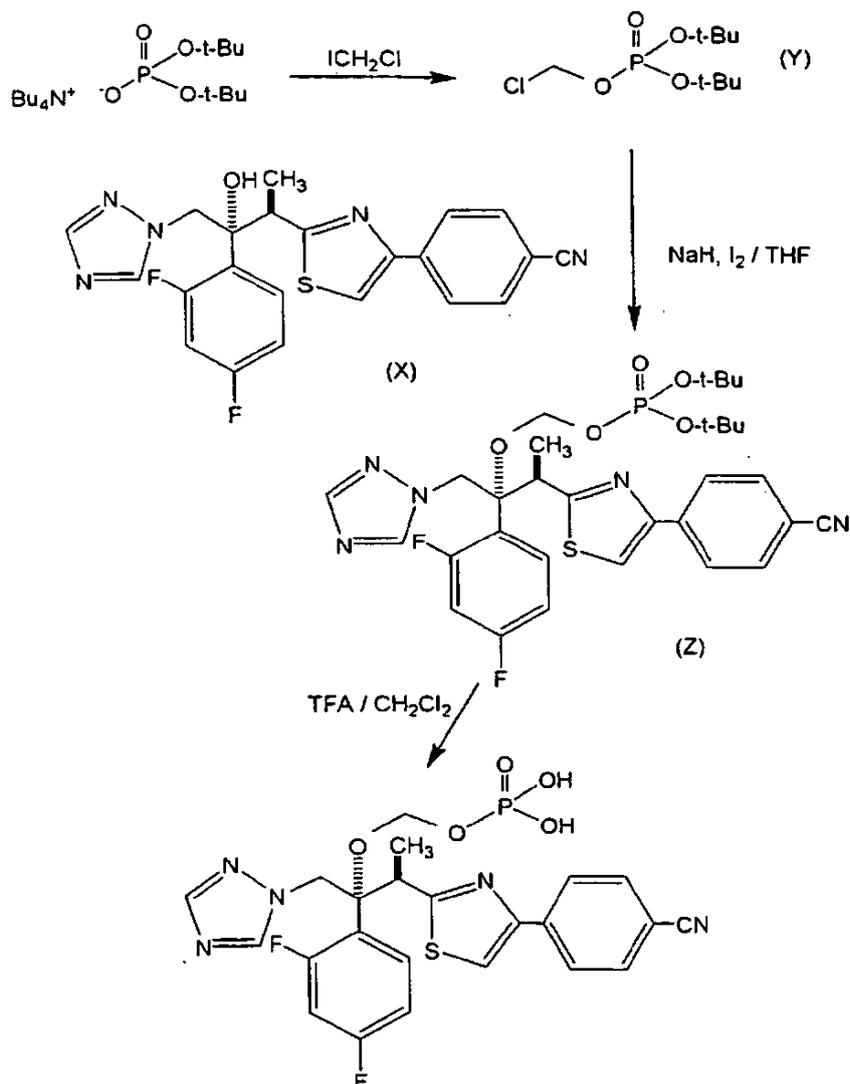
5 La presente invención se refiere a una mejora de un procedimiento para la preparación de un profármaco soluble en agua. Más específicamente, la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de un profármaco de azol soluble en agua que tiene un grupo fosfato.

Antecedentes de la técnica

10 El compuesto representado mediante la siguiente fórmula es conocido como un ejemplo de profármacos solubles en agua (por ejemplo, refiérase al Documento 1 de Patente y Documento 2 de Patente). Este compuesto es un profármaco de azol soluble en agua útil en el tratamiento de infección fúngica sistémica seria.

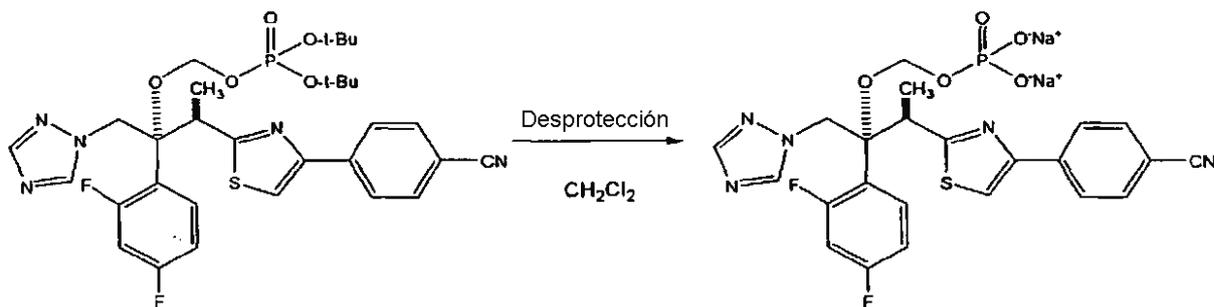


Además, también se sabe que este profármaco soluble en agua se puede preparar mediante el siguiente esquema (refiérase al Documento 2 de Patente más abajo).



En la fórmula anterior, t-Bu representa *terc*-butilo, THF representa tetrahidrofurano, y TFA representa ácido trifluoroacético. Como se ilustra en el esquema anterior, a fin de preparar los profármacos de azol solubles en agua, en primer lugar se hacen reaccionar clorometilfosfatos (que corresponden a Y en el esquema anterior) y compuestos farmacéuticos activos (que corresponden a X en el esquema anterior) que tienen un grupo hidroxilo para obtener un compuesto intermedio Z, después el compuesto intermedio Z se somete a reacción de desprotección para ser convertido en profármacos de azol solubles en agua. La introducción de esta manera de un resto fosfonooximetilo en un fármaco que contiene un grupo hidroxilo es conocida como un procedimiento para preparar los profármacos solubles en agua del fármaco que contiene grupos hidroxilo. Obsérvese que el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto farmacéutico, que revierte *in vivo* al compuesto farmacéutico original (en lo sucesivo denominado aquí algunas veces como “compuesto progenitor”); la formulación de profármaco soluble en agua de los ingredientes activos es a menudo el objeto de investigación y desarrollo.

Después, cuando la reacción de desprotección del compuesto intermedio Z anterior es seguida por la formación de sal, se ha dado a conocer que el rendimiento de la reacción de estas dos etapas es aproximadamente 12% (siguiente esquema: por ejemplo, refiérase al Documento 1 de Patente). Obsérvese que, en la siguiente fórmula, t-Bu representa *terc*-butilo.



Sin embargo, puesto que las reacciones de desprotección del compuesto intermedio Z descritas en el Documento 1 de patente y Documento 2 de Patente usan un disolvente a base de halógeno, tal como cloruro de metileno, su industrialización provocaría una gran carga en el entorno, acompañado de la complejidad del tratamiento del líquido de desecho.

Además, como se describe previamente, puesto que el rendimiento de la reacción cuando a la reacción de desprotección le sigue la formación de sal sódica que es 12%, con este rendimiento de la reacción ésta no se puede denominar eficaz desde el punto de vista de la preparación industrial, y es extremadamente inadecuada para la síntesis de grandes cantidades a escala industrial. Por lo tanto, se buscan mejoras adicionales con respecto a la reacción de desprotección del compuesto intermedio Z mencionado anteriormente desde el punto de vista de la preparación industrial.

Mientras, como modo preferido de profármaco de azol soluble en agua, se describe una sal farmacológicamente aceptable del profármaco en el Documento 1 de Patente anterior. Además, en el Documento 1 de Patente, se afirma que la solubilidad en agua es mejor que la del compuesto progenitor, convirtiendo el profármaco a una sal. Específicamente, en el Documento 1 de Patente se describen una sal de dilisina y una sal de terc-butilamina de los profármacos de azol solubles en agua; sin embargo, se busca una mejora de las propiedades físicas de la sal per se, además de la solubilidad en agua.

[Documento 1 de Patente] Traducción Japonesa Publicada de una Solicitud PCT nº 2003-520235 (Publicación Internacional nº WO 01/52852)

[Documento 2 de Patente] Traducción Japonesa Publicada de una Solicitud PCT nº 2004-518640 (Publicación Internacional nº WO 02/42283)

Descripción de la invención

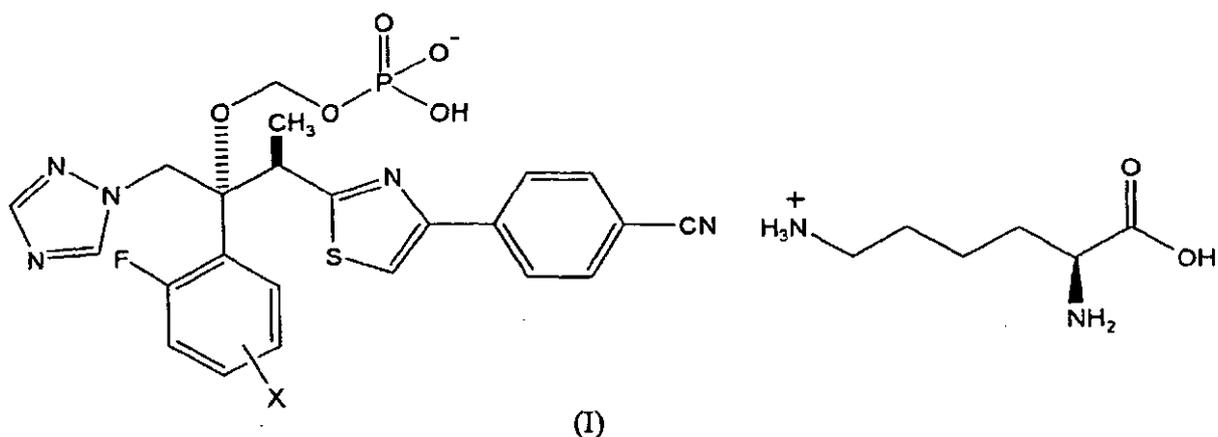
Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación, o similar, adecuado para la industrialización de la reacción de desprotección en el compuesto intermedio Z anterior sin usar un disolvente tóxico, así como proporcionar un procedimiento, o similar, para preparar eficazmente un profármaco de azol soluble en agua de calidad elevada.

De este modo, a la vista de la situación anterior, se han llevado a cabo estudios serios sobre la reacción de desprotección del derivado de fosfato de *terc*-butilo, que es el compuesto intermedio Z, y como resultado se ha encontrado que la biproducción de compuesto amídico en el proceso de desprotección se podría suprimir al llevar a cabo la reacción de desprotección en presencia de un depurador de carbocationes, permitiendo que el rendimiento de la reacción de desprotección se lleve hasta aproximadamente 85% o más, y que esta reacción de desprotección fue adecuada para el procedimiento industrial para la preparación, conduciendo de ese modo a la terminación de la presente invención.

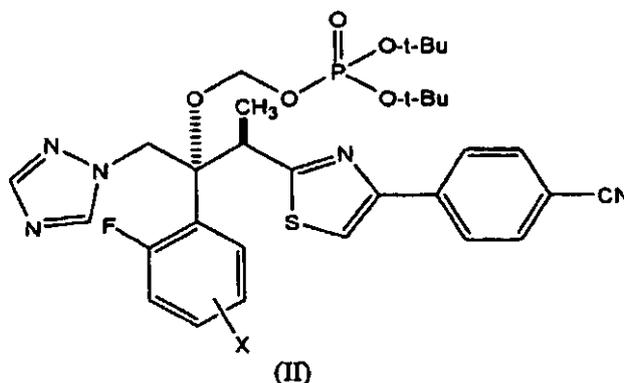
Es decir, la presente invención proporciona:

[1] un procedimiento para preparar una sal representada por la Fórmula (I);



(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo), que comprende las etapas de

(a) llevar a cabo una reacción de desprotección de un compuesto representado por la Fórmula (II);



5

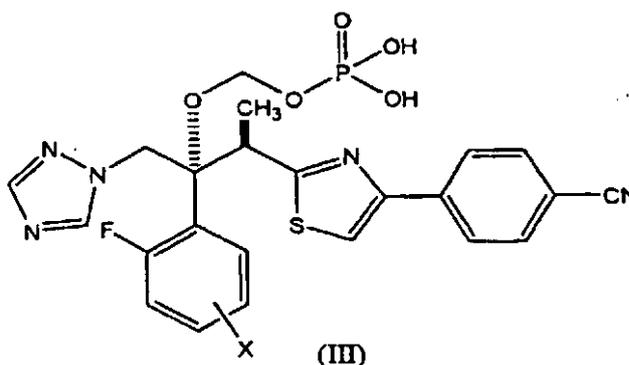
(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o a la posición 5 de un grupo fenilo) en presencia de

(i) un primer ácido orgánico y un depurador de carbocationes, en el que el depurador de carbocationes se selecciona del grupo que consiste en alcoxibenceno de C1-6, alquiltiobenceno de C1-C6, compuesto de nitrilo, y sus mezclas, en el que el alcoxibenceno de C1-6 y alquiltiobenceno de C1-C6 pueden tener cada uno un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo carboxilo y grupo amino; o

10

(ii) un depurador de carbocationes que es un ácido inorgánico, para producir un compuesto representado por la Fórmula (III);

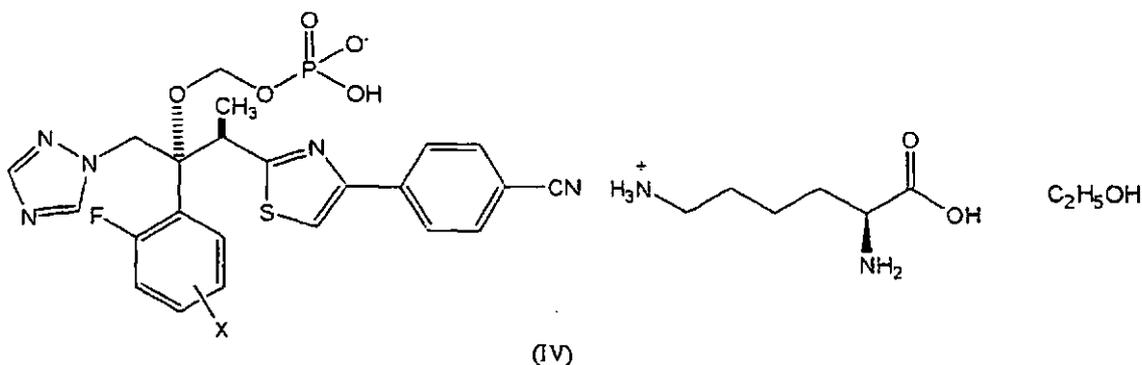
15



(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo); y

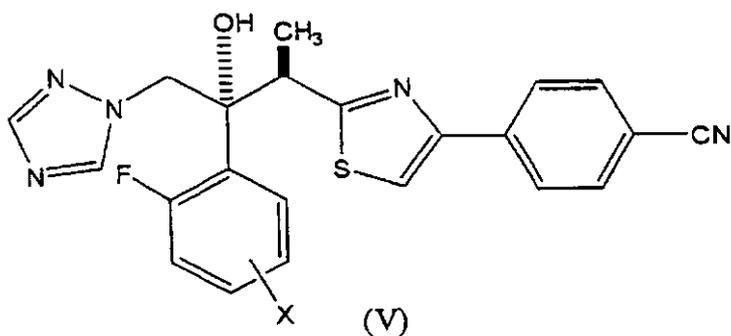
(b) hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (III) con lisina en presencia de agua, un disolvente orgánico y un ácido.

- 5 [2] El procedimiento según el apartado [1], en el que el primer ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico,
- 10 [3] el procedimiento según el apartado [1] o [2], en el que el ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico,
- [4] el procedimiento según el apartado [1] o [2], en el que el alcoxibenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente es anisol o m-metoxianisol,
- [5] el procedimiento según el apartado [1] o [2], en el que el alquiltiobenceno de C1-C6 es tioanisol,
- 15 [6] el procedimiento según el apartado [1] o [2], en el que el compuesto de nitrilo se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo,
- [7] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [6], en el que se usa un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolvente de éster, disolvente de éter, disolvente de alcohol y sus disolventes mixtos cuando se usa el primer ácido orgánico y el depurador de carbocationes en dicha etapa (a),
- 20 [8] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [6], en el que se usa un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolvente de éter, disolvente de alcohol o sus disolventes mixtos cuando sólo se usa el depurador de carbocationes en dicha etapa (a),
- [9] el procedimiento según el apartado [7], en el que el disolvente de éster se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo y sus disolventes mixtos,
- 25 [10] el procedimiento según el apartado [7] u [8], en el que el disolvente de éster se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, dimetoxietano, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano y sus disolventes mixtos,
- [11] el procedimiento según el apartado [7] u [8], en el que el disolvente de alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y sus disolventes mixtos,
- [12] el procedimiento según el apartado [8], en el que el depurador de carbocationes es un ácido inorgánico,
- 30 [13] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [12], en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura desde -20°C hasta 10°C,
- [14] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [13], en el que el disolvente orgánico es un disolvente orgánico miscible con agua, y el ácido es un segundo ácido orgánico,
- 35 [15] el procedimiento según el apartado [14], en el que el disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y sus disolventes mixtos,
- [16] el procedimiento según el apartado [14] o [15], en el que el disolvente orgánico miscible con agua es etanol,
- [17] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [14] a [16] [15], en el que el segundo ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico,
- 40 [18] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [17] que comprende además las etapas de:
- (c) llevar a cabo la cristalización en el disolvente orgánico miscible con agua para producir un solvato de la sal representada por la Fórmula (I),
- [19] procedimiento según el apartado [18], en el que el solvato es un solvato representado por la Fórmula (IV);

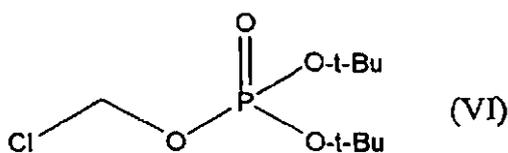


(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o a la posición 5 de un grupo fenilo)
y el disolvente orgánico miscible con agua es etanol,

5 [20] el procedimiento según uno cualquiera de los apartados [1] a [19], en el que el compuesto representado por la Fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (V);



(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o a la posición 5 de un grupo fenilo),
con un compuesto representado por la Fórmula (VI);



10 en un disolvente que contiene una base.

Obsérvese que, en la Fórmula (VI), t-Bu representa *terc*-butilo.

Efectos ventajosos de la invención

15 Según el procedimiento para la preparación según la presente invención, una reacción de desprotección eficaz de un compuesto intermedio de fosfato de *terc*-butilo se puede llevar a cabo sin usar disolventes a base de halógeno, que se puede aplicar a la preparación de profármacos deazol solubles en agua de gran calidad a una escala industrial.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

20 En lo sucesivo, los significados de los símbolos y términos descritos en la presente memoria descriptiva, realizaciones de la presente invención y similares se indicarán para describir la presente invención con detalle. Las siguientes realizaciones son ejemplares para explicar la presente invención, y la presente invención no pretende estar limitada por estas realizaciones solamente. La presente invención se puede llevar a cabo en diversos modos, en tanto que no se separen de las reivindicaciones.

La expresión “depurador de carbocationes”, usada en la presente invención, se refiere a un compuesto que atrapa un carbocatión *terc*-butílico o isobuteno, que es su producto de reacción de transposición, generado durante la reacción de desprotección del grupo *terc*-butoxi. Los depuradores de carbocationes usados en la presente invención son ácidos inorgánicos, alcoxicbenceno de C1-C6 que pueden tener un sustituyente, alquiltiobenceno de C1-C6 que pueden tener un sustituyente, o compuestos de nitrilo. Estos depuradores de carbocationes se pueden usar solos, o se pueden usar dos o más especies en combinación.

La expresión “grupo alquilo de C1-C6” en “alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usada en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 carbonos, que es un grupo monovalente derivado al eliminar cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 carbonos. Los ejemplos específicos de “grupo alquilo de C1-C6” pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo *sec*-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo *n*-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo y similar, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo y similar.

La expresión “que puede tener un sustituyente” en la expresión “alcoxicbenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente” y en la expresión “alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, que se usa en la presente invención, significa que puede haber uno hasta una pluralidad de sustituyentes en una combinación arbitraria en un sitio sustituible. El sustituyente incluye (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, y similar); (2) un grupo hidroxilo; (3) un grupo ciano; (4) un grupo nitro; (5) un grupo carboxilo; y (6) un grupo amino.

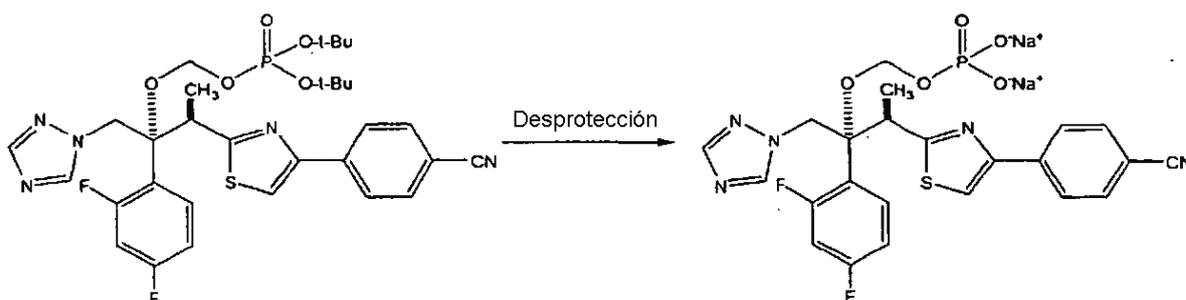
La expresión “alcoxi de C1-C6” en la expresión “alcoxicbenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usada en la presente invención, se refiere a un grupo que tiene un átomo de oxígeno enlazado a un extremo del “grupo alquilo de C1-C6” definido anteriormente. Sus ejemplos pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo *n*-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo *sec*-pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 1-metilbutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 1,1-dimetilpropoxi, un grupo 1,2-dimetilpropoxi, un grupo *n*-hexiloxi, un grupo isohexiloxi, un grupo 1-metilpentiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,3-dimetilbutoxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 1-etilbutoxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,2,2-trimetilpropoxi, un grupo 1-etil-1-metilpropoxi, un grupo 1-etil-2-metilpropoxi y similar, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi y similar. Los ejemplos específicos de “alcoxicbenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usado en la presente invención, pueden incluir a anisol, *o*-, *m*-, *p*-metoxianisol, *o*-, *m*-, *p*-etoxianisol, 1,3,5-dimetoxibenceno, 1,3,5-etoxibenceno y similar, preferiblemente anisol y *o*-, *m*-, *p*-metoxianisol, y más preferiblemente anisol y *m*-metoxianisol.

La expresión “alquiltio de C1-C6” en la expresión “alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usada en la presente invención, se refiere a un grupo que tiene un átomo de azufre enlazado a un extremo del “grupo alquilo de C1-C6” definido anteriormente. Sus ejemplos pueden incluir un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo *n*-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo *n*-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *sec*-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo *n*-pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo *sec*-pentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo 1-metilbutiltio, un grupo 2-metilbutiltio, un grupo 1,1-dimetilpropiltio, un grupo 1,2-dimetilpropiltio, un grupo *n*-hexiltio, un grupo isohexiltio, un grupo 1-metilpentiltio, un grupo 2-metilpentiltio, un grupo 3-metilpentiltio, un grupo 1,1-dimetilbutiltio, un grupo 1,2-dimetilbutiltio, un grupo 2,2-dimetilbutiltio, un grupo 1,3-dimetilbutiltio, un grupo 2,3-dimetilbutiltio, un grupo 3,3-dimetilbutiltio, un grupo 1-etilbutiltio, un grupo 2-etilbutiltio, un grupo 1,1,2-trimetilpropiltio, un grupo 1,2,2-trimetilpropiltio, un grupo 1-etil-1-metilpropiltio, un grupo 1-etil-2-metilpropiltio y similar, preferiblemente un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo *n*-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo *n*-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *sec*-butiltio, un grupo *terc*-butiltio y similar. Obsérvese que la expresión “puede tener un sustituyente” en la expresión “alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usada en la presente invención, tiene el mismo significado como se define anteriormente. Los ejemplos específicos de “alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente”, usada en la presente invención, pueden incluir tioanisol, *o*-, *m*-, *p*-metiltioanisol, *o*-, *m*-, *p*-etiltioanisol, 1,3,5-trimetiltiobenceno, 1,3,5-trietiltiobenceno y similar, preferiblemente tioanisol y *o*-, *m*-, *p*-metiltioanisol, y más preferiblemente tioanisol.

La expresión “compuesto de nitrilo”, usada en la presente invención, se refiere a un compuesto que tiene un grupo –CN. Los ejemplos específicos del “compuesto de nitrilo” usado en la presente invención pueden incluir acetonitrilo, propiononitrilo, benzonitrilo que puede tener un sustituyente, y similar, preferiblemente acetonitrilo, propiononitrilo o benzonitrilo, y más preferiblemente acetonitrilo y benzonitrilo.

La expresión “primer ácido orgánico”, usado en la presente invención, se refiere a un compuesto orgánico, que es un ácido usado durante una reacción de desprotección, que presenta acidez. Mientras tanto, la expresión “segundo ácido orgánico”, usada en la presente invención, se refiere a un compuesto orgánico, que es un ácido usado durante la formación de una sal después de la reacción de desprotección del grupo fosfato, que presenta acidez.

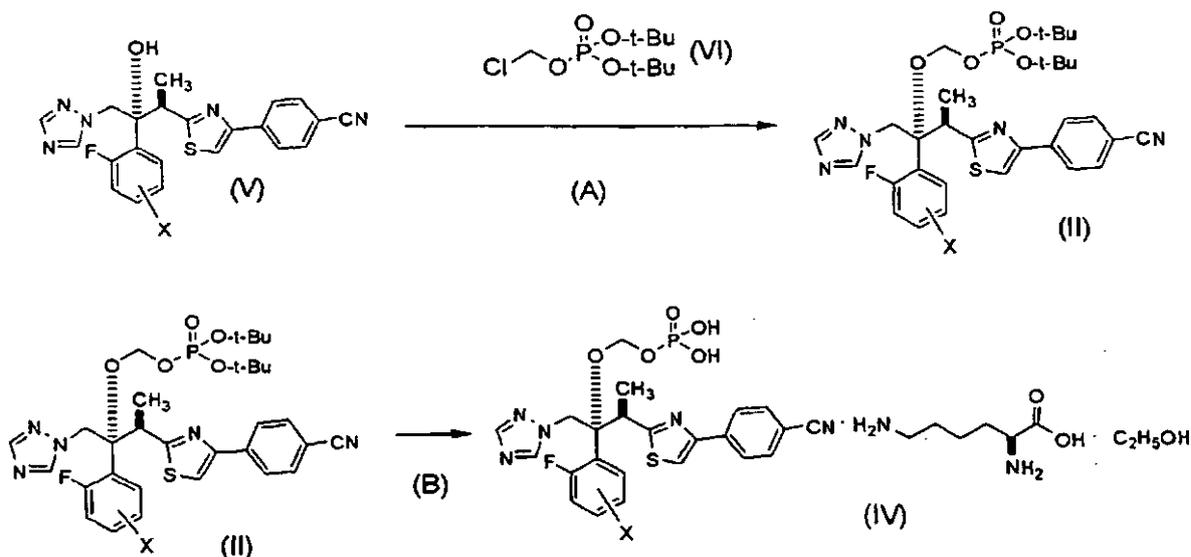
5 En lo sucesivo, se describirán con detalle los efectos del depurador de carbocationes en la reacción de desprotección en la presente invención. Como se describe en la traducción japonesa publicada de la Solicitud PCT n° 2003-520235 mencionada anteriormente, se ha dado a conocer que el rendimiento de la reacción de la siguiente reacción es aproximadamente 12%.



10 A la vista de lo anterior, cuando se examinó la mejora de tal reacción de desprotección de bajo rendimiento, se descubrió en la presente invención que si se lleva a cabo la reacción de desprotección anterior en presencia del depurador de carbocationes, el rendimiento de la reacción de esta reacción de desprotección se mejora drásticamente.

15 Además, puesto que la reacción de desprotección según la presente invención usa disolventes de éster, disolventes de éter o disolventes de alcohol, y depuradores de carbocationes como un disolvente que no contiene átomo de halógeno, sin usar disolventes a base de halógeno, es menos gravosa para el entorno, y es menos probable que esté acompañada por la complejidad del tratamiento de líquidos de desecho en comparación a cuando se usan disolventes a base de halógeno, permitiendo que la reacción de desprotección según la presente invención se aplique como una preparación industrial.

20 En la siguiente explicación, se describirá un procedimiento para preparar un profármaco de azol soluble en agua, incluyendo la reacción de desprotección según la presente invención. El siguiente esquema indica el procedimiento para preparar el profármaco de azol soluble en agua, incluyendo la reacción de desprotección según la presente invención.

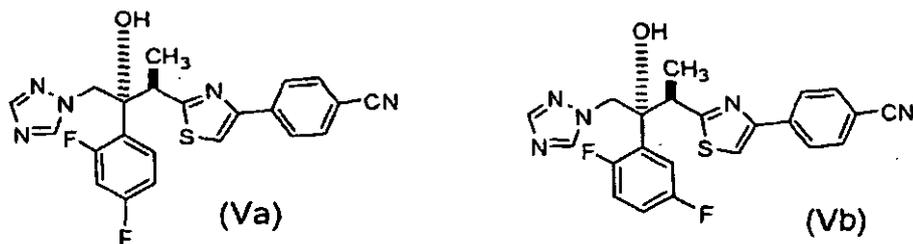


25 (en el esquema anterior, X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 del grupo fenilo).

30 Como se muestra en el esquema anterior, el procedimiento para la preparación del profármaco de azol soluble en agua según la presente invención comprende introducir un resto *terc*-butoxi fosfonooximetilo en un compuesto farmacéutico que contiene grupos hidroxilo mediante la Etapa (A) y la reacción de desprotección y formación de sal mediante la Etapa (B).

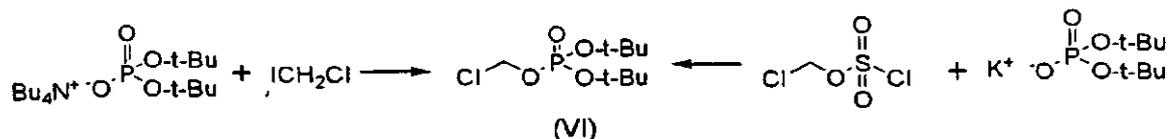
Con respecto a la Etapa (A)

La Etapa (A) es una etapa en la que el compuesto representado por la Fórmula (II) se prepara usando el compuesto representado por la Fórmula (V) como el compuesto progenitor, y el compuesto de clorometilfosfato representado por la Fórmula (VI). El compuesto representado por la Fórmula (V) se abreviará aquí en lo sucesivo simplemente como Compuesto (V), el compuesto representado por la Fórmula (VI) se abreviará aquí en lo sucesivo simplemente como Compuesto (VI), etc. (de forma similar para compuestos representados mediante otras fórmulas). Los ejemplos de Compuesto (V) aplicables a la reacción de desprotección según la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos antifúngicos a base de triazol que tienen un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula estructural, y similar.



Aquí, el Compuesto (Va) se describe en la patente U.S. nº 5.648.372, y se puede preparar según la descripción descrita en la patente. Por otro lado, el Compuesto (Vb) se describe en la patente U.S. nº 6.300.353, y se puede preparar según la descripción descrita en esta patente.

Para clorometilfosfato de di-*terc*-butilo, que es el Compuesto (VI), se puede usar el producto comercialmente disponible como tal, o también se puede preparar a partir de los productos comercialmente disponibles según el esquema de reacción mostrado a continuación.



Como se muestra anteriormente, el Compuesto (VI) se puede preparar mediante el procedimiento para la preparación del producto comercialmente disponible, di-*terc*-butilfosfato de tetrabutilamonio y cloroyodometano, el procedimiento para la preparación del producto comercialmente disponible, di-*terc*-butilfosfato de potasio y clorosulfonato de clorometilo, y similar.

Describiendo la Etapa (A) con detalle, esta etapa es una etapa en la que el Compuesto (V), que es un compuesto progenitor antifúngico que tiene un grupo hidroxilo, se convierte en el fosfato (II) al llevar a cabo una *o*-alquilación usando el Compuesto (VI) en presencia de una base. En particular, cuando se añade en esta etapa yodo o una fuente de iones yoduro, el rendimiento de la *o*-alquilación mejora drásticamente. Los ejemplos específicos de base usados en la presente etapa pueden incluir, pero no se limitan a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, amiduro de sodio, *terc*-butóxido de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, o sus combinaciones. Los ejemplos específicos de fuente de iones yoduro usados en la presente etapa pueden incluir, pero no se limitan a, yoduro, hidruro de sodio, yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio y similares. Se usa al menos 1 equivalente a 1,5 equivalentes de Compuesto (VI) basado en el Compuesto (V), se usan 0,1 equivalentes a 3 equivalentes de fuente de ion yoduro basado en el Compuesto (V), y se usan 1 a 4 equivalentes de la base basado en el Compuesto (V) de base. Los ejemplos específicos de disolventes usados en la presente etapa pueden incluir, aunque no hay ninguna limitación particular en tanto que disuelvan los materiales de partida en cierto grado sin inhibir la reacción, dimetoxietano, tetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, éter dietílico, dimetilacetamida y similar.

La temperatura de reacción en la presente Etapa (A) no está limitada en particular, y es generalmente de -5 a 50°C, preferiblemente de 0 a 40°C, y más preferiblemente de 10 a 35°C; el tiempo de reacción no está limitado en particular, y es generalmente de 1 a 36 horas, preferiblemente de 2 a 24 horas, y más preferiblemente de 3 a 20 horas.

El Compuesto (II) obtenido de esta manera se puede usar como tal en la siguiente Etapa (B); también se puede extraer con disolventes de éter después de que la reacción esté terminada, y se puede añadir una amina terciaria a fin de estabilizar el Compuesto (II), según sea necesario. Los ejemplos específicos de los disolventes de éter usados en la extracción pueden incluir tetrahydrofurano, metil *terc*-butil éter, éter dietílico y similares. Además, los ejemplos específicos de la amina terciaria usada en la estabilización pueden incluir, pero no se limitan a, trialkilamina o N-

alquilmorfolina y similares, preferiblemente trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina, y más preferiblemente N-metilmorfolina.

Con respecto a la Etapa (B)

5 La Etapa (B) es una etapa en la que el Compuesto (II) se somete a una reacción de desprotección mientras que al mismo tiempo se prepara una sal del profármaco de azol soluble en agua, por ejemplo Compuesto (IV). Con más detalle, esta Etapa (B) comprende la etapa de llevar a cabo la reacción de desprotección en presencia del depurador de carbocationes como se describe anteriormente, la etapa de llevar a cabo un post-procesamiento predeterminado después de esta reacción de desprotección sin extraer el Compuesto (III) per se, que es un producto de reacción, la etapa de formar la sal deseada, y la etapa de cristalizar un solvato que contiene la sal.

10 La etapa de llevar a cabo la reacción de desprotección según la presente invención se divide ampliamente en dos casos, en el que uno se lleva a cabo en presencia del primer ácido orgánico y del depurador de carbocationes usado en la reacción de desprotección (en lo sucesivo denominado simplemente como "primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención"), y el otro se lleva a cabo en presencia de solamente el depurador de carbocationes (en lo sucesivo denominado simplemente como "segundo aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención"). Aquí, el caso de llevar a cabo la reacción de desprotección en presencia de solamente el depurador de carbocationes, esto es, el caso del segundo modo de la reacción de desprotección según la presente invención, es un caso en el que se usa un ácido inorgánico, y puesto que el ácido inorgánico no se usa solamente en la reacción de desprotección sino que también desempeña el papel del depurador de carbocationes, se debe realizar una disminución de los costes para la preparación industrial en el punto que otros ácidos tales como el primer ácido orgánico mencionado anteriormente son innecesarios.

20 En el primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención, esta reacción se lleva a cabo en presencia del primer ácido orgánico y del depurador de carbocationes. El primer ácido orgánico usado en el primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención es un ácido usado en la reacción de desprotección. Los ejemplos específicos del primer ácido orgánico usado en la presente invención pueden incluir ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y similares, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, y ácido toluenosulfónico, y más preferiblemente ácido trifluoroacético.

30 El depurador de carbocationes usado en el primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención incluye alcoxibenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente, alquiltiobenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyentes, compuestos de nitrilo y sus combinaciones, preferiblemente anisol, *m*-metoxianisol, tianisol, acetonitrilo, propiononitrilo, benzonitrilo y sus combinaciones, y similares. Preferiblemente, se usa al menos aproximadamente 30 equivalentes del primer ácido orgánico basado en el Compuesto (II), y se usa al menos 5 equivalentes del depurador de carbocationes basado en el Compuesto (II).

35 Los ejemplos específicos de los disolventes usados en el primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención pueden incluir, aunque no hay limitación particular en tanto que disuelvan los materiales de partida en cierto grado sin inhibir la reacción, disolventes de éster, disolventes de éter, disolventes de alcohol, y similares, preferiblemente acetato de etilo, acetato de butilo, éter dietílico, dimetoximetano, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares, y más preferiblemente acetato de butilo, dimetoxietano, metil *terc*-butil éter y metanol. Obsérvese que, en el caso del primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención, cuando el depurador de carbocationes usado es una disolución, el depurador de carbocationes *per se* también se puede usar como el disolvente.

40 En el segundo aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención, la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de solamente el depurador de carbocationes. En este caso, el depurador de carbocationes es un ácido inorgánico. La expresión "ácido inorgánico" como depurador de carbocationes usada en la presente invención se refiere a un ácido que contiene un no metal, tal como flúor, cloro, bromo, yodo, azufre, nitrógeno y fósforo. Los ejemplos específicos de ácido inorgánico usado en la presente invención pueden incluir ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido hipocloroso, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y más preferiblemente ácido clorhídrico. Preferiblemente, se usan 20 a 40 equivalentes del depurador de carbocationes en el segundo aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención basado en el Compuesto (II), y, particularmente de forma preferible, se usan aproximadamente 30 equivalentes del depurador de carbocationes. Los ejemplos específicos de disolvente usados en el segundo aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención pueden incluir, aunque no hay limitación particular en tanto que disuelvan los materiales de partida en cierto grado sin inhibir la reacción, disolventes de éster, disolventes de alcohol y similares, preferiblemente éter dietílico, dimetoximetano, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares, y más preferiblemente dimetoximetano y etanol.

55 La temperatura de reacción de la reacción de desprotección en los aspectos primero y segundo de la presente invención no está limitada en particular, y es generalmente de -20 a 10°C, preferiblemente de -10 a 8°C, y más

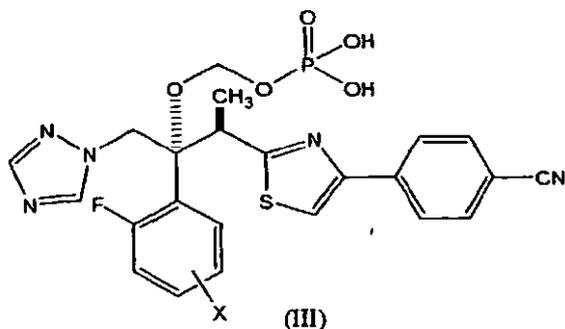
preferiblemente de -5 a 5°C; el tiempo de reacción es de 0,1 a 10 horas, preferiblemente de 0,2 a 8 horas, y más preferiblemente de 0,5 a 6 horas.

Con respecto a la etapa de post-procesamiento

- 5 Como se describe anteriormente, puesto que la reacción de desprotección en los aspectos primero y segundo emplea ácidos, preferiblemente se lleva a cabo el post-procesamiento mediante neutralización usando bases, mientras se transfieren los ácidos usados a una capa acuosa. Los ejemplos específicos de la base pueden incluir hidrogenofosfato dipotásico, hidrogenofosfato disódico, y similares.

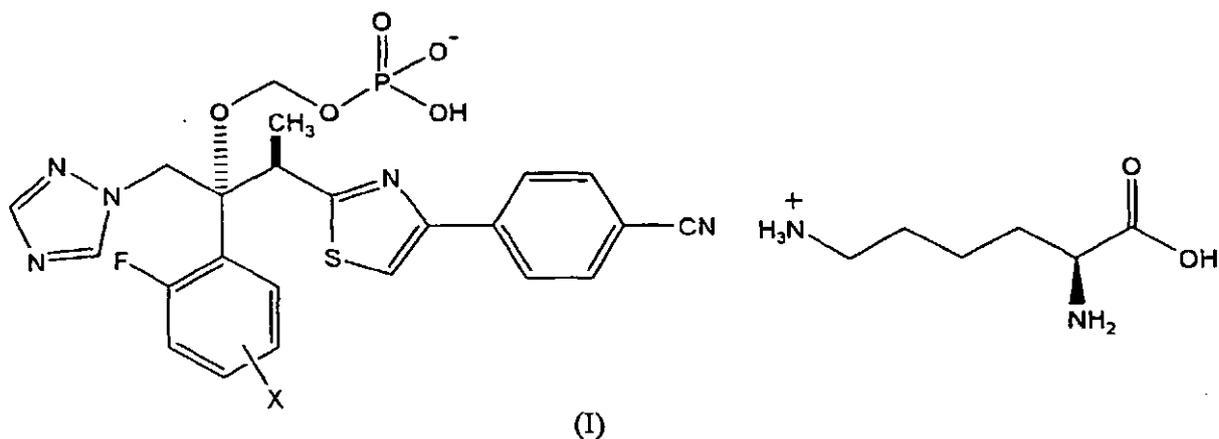
Con respecto a las etapas de generación de sal a cristalización

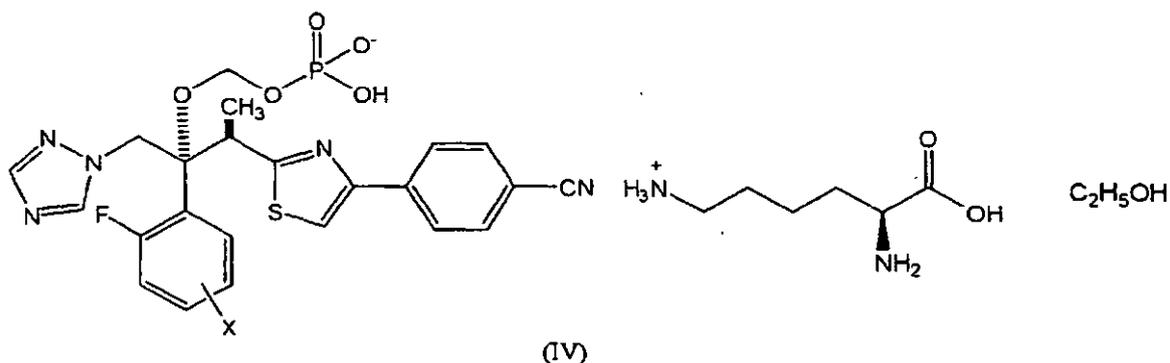
- 10 Seguidamente, la sal representada por la Fórmula (I) se produce sin extraer el Compuesto (III). Obsérvese que la sal también se puede producir una vez que se ha extraído el Compuesto (III). Además, también se puede producir un solvato de sal, tal como se representa mediante la Fórmula (IV), según sea necesario.



(en la fórmula química anterior, X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o a la posición 5 del grupo fenilo).

- 15 La formación de la sal se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto (III) con lisina en presencia de agua, un disolvente orgánico y un ácido, produciendo una sal de monolisina del Compuesto (III) (sal representada por la Fórmula (I)).





(en la fórmula química anterior, X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o la posición 5 del grupo fenilo).

5 Aquí, el disolvente orgánico es preferiblemente un disolvente orgánico miscible con agua. Los ejemplos específicos de disolvente orgánico pueden incluir, aunque no hay ninguna limitación particular en tanto que disuelvan a los materiales de partida en cierto grado sin inhibir la reacción, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares, preferiblemente metanol y etano, y más preferiblemente etanol. El ácido es un segundo ácido orgánico diferente del primer ácido orgánico usado en la reacción de desprotección. Los ejemplos del segundo ácido orgánico pueden incluir ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y similares, y preferiblemente ácido acético. Cuando se convierte en una sal de lisina, para la lisina usada, preferiblemente se usan al menos 1 a 3 equivalentes del segundo ácido orgánico basado en el Compuesto (III), y se usa una disolución acuosa de sal de lisina. La temperatura cuando se convierte en una sal no está limitada en particular, que es desde la temperatura ambiente hasta 40°C, y preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 35°C.

15 Con más detalle, a fin de producir eficazmente una sal solvatada del Compuesto (III) usando una disolución acuosa de lisina disuelta, preferiblemente se lleva a cabo el siguiente procedimiento. En primer lugar, el Compuesto (III) se extrae usando una disolución acuosa que contiene una sal de metal alcalino. Los ejemplos de las sales de metales alcalinos en este caso pueden incluir, pero no se limitan a, fosfato de potasio, fosfato de sodio y similares. Después, la disolución acuosa que contiene el Compuesto (III) clorado de metal alcalino se neutraliza momentáneamente con un ácido, según sea necesario, mientras se ajusta adicionalmente a un pH de esta disolución acuosa hasta 3 o menos, preferiblemente 2,5 o menos, y más preferiblemente hasta 2,2 o menos. El Compuesto (III) se extrae con un disolvente orgánico tal como acetato de butilo, y seguidamente se trata con una disolución acuosa que contiene lisina, permitiendo que se obtenga una disolución acuosa que contiene el Compuesto (III) clorado con lisina.

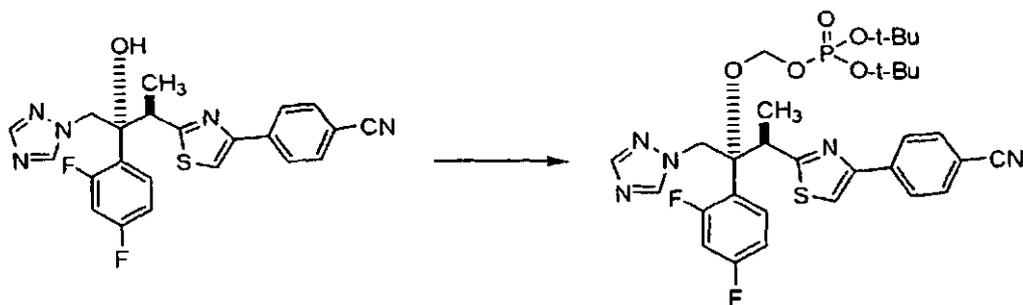
25 Después, el segundo ácido orgánico anterior se añade a la disolución acuosa que contiene el Compuesto (III) clorado de lisina, el pH de la disolución acuosa se ajusta hasta 6 o menos, preferiblemente 5,5 o menos, y más preferiblemente hasta 5,0 o menos, después, cuando se añade el disolvente orgánico anterior miscible con agua, se produce eficientemente una sal de monolisina solvatada por el disolvente orgánico. El ácido acético es particularmente preferido como el segundo ácido orgánico mencionado anteriormente. Además, como el disolvente orgánico mencionado anteriormente, se prefiere etanol, y el compuesto representado por la Fórmula (IV) se prepara como el solvato. Para la cristalización, como solvato, se puede añadir un cristal de siembra. Específicamente, después de que se ha añadido etanol, la temperatura de la disolución de la reacción se eleva hasta 35 a 60°C, y se lleva a cabo la agitación durante 1 hora a 8 horas, y preferiblemente durante 2 horas a 7 horas. Después, la temperatura de la disolución de la reacción se enfría hasta 5 a 30°C, y preferiblemente hasta 22 a 28°C, la agitación se lleva a cabo durante al menos 17 horas o más, y preferiblemente durante 17 horas a 65 horas, y después el cristal producido se recupera mediante filtración. De esta manera, a partir del Compuesto (II), que es el material de partida, vía la reacción de desprotección muy eficiente según la presente invención, se puede preparar y aislar el Compuesto (IV).

Ejemplos

40 En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente mediante los ejemplos que se muestran y similares. Sin embargo, estas descripciones son ilustrativas, y la presente invención no está limitada en ningún caso por éstas.

Ejemplo 1

Fosfato de {[(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil}-oxi metilo y di-*terc*-butilo



En un matraz de 4 bocas de 2 l, se pesaron 17,77 g de hidruro de sodio al 62% (0,46 moles) y se añadió tetrahidrofurano (113 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño se ajustó a -5°C, y la agitación se llevó a cabo durante 12 minutos, después se le añadió gota a gota una disolución de 20,44 g de yoduro (0,080 moles) disuelto en tetrahidrofurano (113 ml). La temperatura del baño se ajustó a 20°C, y la agitación se llevó a cabo durante 78 minutos; después, la temperatura del baño se ajustó nuevamente a -5°C, y la agitación se llevó a cabo durante 65 minutos. Una disolución de 70,5 g de 4-{2-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-1,3-tiazol-4-il}benzonitrilo (0,16 moles) disuelto en tetrahidrofurano (289 ml) se añadió gota a gota durante 16 minutos, seguido de agitación durante 48 minutos a una temperatura del baño de -5°C. Se le añadió una disolución que contiene 64,36 g de fosfato de clorometilo y di-*terc*-butilo en tetrahidrofurano (7 ml), seguido de agitación toda la noche con la temperatura del baño ajustada a 20°C. La temperatura del baño se ajustó a -5°C, y tras enfriar, se le añadió gota a gota durante 24 minutos 3,2 g de ácido fosfórico contenido en *terc*-butil metil éter (529 ml). Tras agitar durante 90 minutos, se le añadieron 352 ml de agua, y se añadieron 352 ml de agua adicionales para llevar a cabo la separación del líquido. A continuación, tras lavar secuencialmente con 704 ml de una disolución acuosa de NaOH al 2%, cloruro de sodio acuoso y agua, se añadió 3,20 g de N-metil morfolina a la capa orgánica separada, y se concentró a una temperatura del baño de 30°C a una presión reducida, para obtener 196 g del compuesto del título (que contiene 100 g netos).

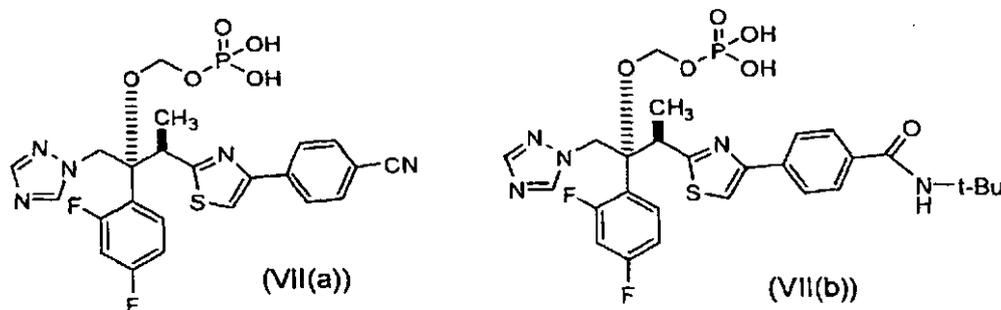
Usando el compuesto del Ejemplo 1 obtenido de esta manera, se examinó la reacción de desprotección en presencia de depurador de carbocationes. Específicamente, con respecto al compuesto del Ejemplo 1, se añadieron 30 equivalentes de ácido trifluoroacético, y se llevó a cabo una reacción de desprotección en condiciones en las que estaban presentes diversos depuradores de carbocationes. La reacción de desprotección fue seguida de cromatografía de líquidos de altas prestaciones en las condiciones indicadas a continuación:

Fenomenex Luna 3 µm C8(2) 4,6 X 150 mm. I.D.

Fase móvil: CH₃CN:H₂O:acetato de amonio = 300:700:2,3 (v/v/p)

Longitud de onda de detección de UV: 282 nm; caudal: 1,0 ml/min.

Fig. 1 muestra los resultados obtenidos por el primer aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención. Obsérvese que el compuesto desprotegido indicado en la Fig. 1 se refiere al compuesto representado por la siguiente Fórmula (VII (a)), y el compuesto amídico se refiere al compuesto representado por la siguiente Fórmula (VII (b)).



Compuesto amídico (Compuesto (VII (b)) RMN:

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,31 (d, J = 7Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,96 (q, J = 7Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 15,15Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 10,9Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,9Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8Hz, 2H), 8,60 (s, 1H).

Columna HPLC Fenomenex Luna 3 µm, C8 4,6 x 150 mm.

Fase móvil CH₃CN:H₂O:AcONH₄ = 300:700:2,3; Longitud de onda de detección de UV: 282 nm;

Caudal: 1,0 ml/min.

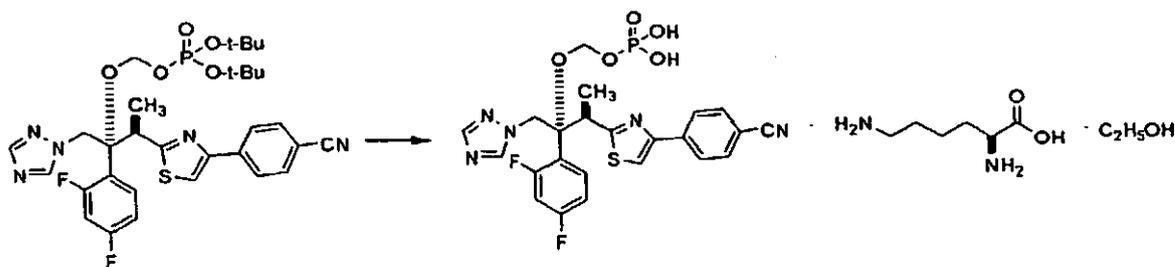
Tiempo de retención (Compuesto (VII (a))) = 8,6 min.; tiempo de retención (Compuesto (VII (b))) = 11,1 min.

5 A partir de los resultados mostrados en la Fig. 1, se encontró que las reacciones de desprotección, que usaron ácido trifluoroacético como el primer ácido orgánico y anisol, tioanisol, acetonitrilo y benzonitrilo como depuradores de carbocationes, son reacciones muy eficientes (los rendimientos de la reacción fueron 95% o mayores).

10 Además, la Fig. 1 también muestra los resultados obtenidos por el segundo aspecto de la reacción de desprotección según la presente invención. En el segundo aspecto, la reacción de desprotección se examinó en un sistema en el que el ácido, específicamente ácido clorhídrico, que es un tipo de ácido orgánico, estuvo disponible por el depurador de carbocationes *per se* (30 equivalentes basado en el compuesto del Ejemplo 1) y se usó metanol como disolvente. A partir de los resultados mostrados en la Fig. 1, cuando se usa ácido clorhídrico como el depurador de carbocationes, y metanol, que es un disolvente no basado en halógenos, como disolvente de la reacción, la reacción de desprotección se podría llevar a cabo sin generar el compuesto de amida.

Ejemplo 2

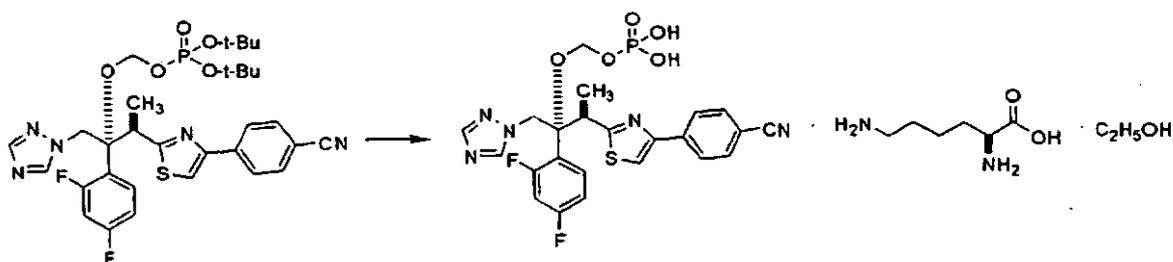
15 Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oximetilo etanol (1/1/1)



20 En 161 ml de metanol, se disolvieron 196 g del producto bruto fosfato de {(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il}-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oximetilo y di-*terc*-butilo (0,15 moles) obtenido en el Ejemplo 1, y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Durante 21 minutos, se le añadió gota a gota 250 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la reacción se llevó a cabo a 0°C durante 4 horas. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 264 g de K₂HPO₄ y 542 g de Na₂HPO₄ 12 hidratado, disuelto en 1795 ml de disolución acuosa y 700 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1030 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se le añadieron 570 ml de acetato de butilo, y se añadieron gota a gota, con agitación, 210 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 2,8. A continuación, la capa orgánica se lavó con 570 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se añadieron 89 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 30,82 g de lisina, y la capa inferior se fraccionó. A la capa de lisina acuosa extraída se añadieron 111 ml de etanol, y posteriormente se añadieron 41 ml de ácido acético. Además, se le añadieron 337 ml de etanol, 38 ml de agua y 14 ml de ácido acético, y la disolución se transfirió a un matraz de 3 l. Se le añadió etanol en una cantidad de 1345 ml, también se añadieron 400 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 6 horas a una temperatura del baño de 40°C, seguido de agitación durante 60 horas manteniendo la temperatura del baño a 25°C, y el cristal producido se recuperó mediante filtración. El cristal se lavó con 160 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C, para obtener 64,5 g del compuesto del título como un cristal blanco amarillento (rendimiento: 58%). RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1,21 (t, J = 7Hz, 3H), 1,26 (d, J = 7Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7Hz, 2H), 3,68 (q, J = 7Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6Hz, 1 H), 3,85 (q, J = 7Hz, 1H), 5,10 (d, J = 16Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 8,6Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 8,7Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

Ejemplo 3

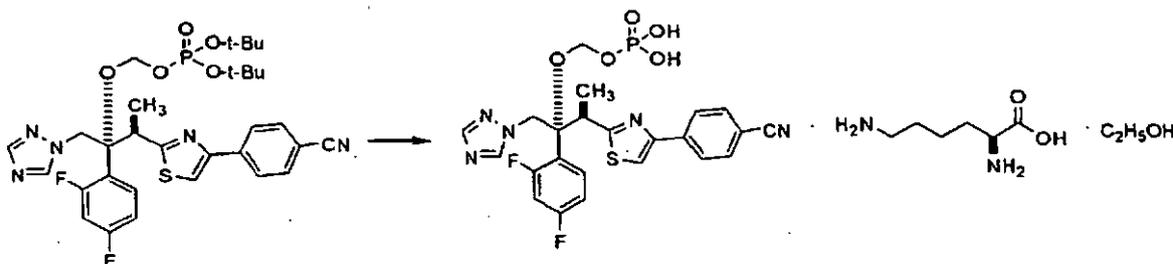
40 Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oximetilo etanol (1/1/1)



Un producto bruto que contiene 131 g (0,20 moles) netos de fosfato de {[[(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo y di-*terc*-butilo, sintetizado de forma similar al Ejemplo 1, se disolvió añadiendo 90 ml de metanol y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Se le añadieron gota a gota, durante 90 minutos, 328 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se llevó a cabo durante dos horas a 0°C. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 347 g de K₂HPO₄ y 283 g de Na₂HPO₄ disuelta en 2620 ml de disolución acuosa y 917 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1,2 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1356 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se añadieron 757 ml de acetato de butilo, y se le añadieron gota a gota con agitación 314 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 2,2. A continuación, la capa orgánica se lavó con 708 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se añadieron 138 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 45,4 g de lisina, y la capa inferior se fraccionó. A la capa de lisina acuosa extraída se añadió 166 ml de etanol, y posteriormente se añadieron 62 ml de ácido acético. Además, se le añadieron 482 ml de etanol, 50 ml de agua y 18 ml de ácido acético, y la disolución se transfirió a un matraz de 5 l. Se añadió etanol en una cantidad de 1946 ml, se le añadieron 600 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 6 horas a una temperatura del baño de 40°C seguido de agitación durante 60 horas manteniendo la temperatura del baño a 25°C, y el cristal producido se recuperó mediante filtración. El cristal se lavó con 240 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C, para obtener 100 g del compuesto del título (rendimiento: 68%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

Ejemplo 4

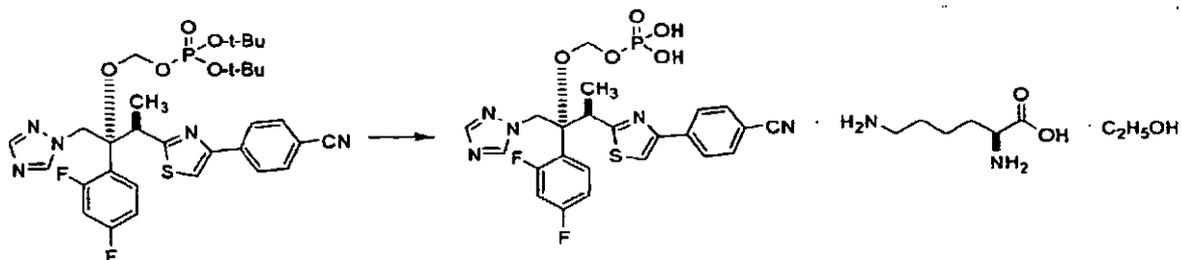
Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo etanol (1/1/1)



Un producto bruto que contiene 126 g (0,19 moles) netos de fosfato de {[[(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo y di-*terc*-butilo, sintetizado de forma similar al Ejemplo 1, se disolvió añadiendo 267 ml de metanol, y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Durante 15 minutos, se le añadieron gota a gota 314 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se llevó a cabo durante dos horas a 0°C. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 332 g de K₂HPO₄ y 270 g de Na₂HPO₄ en 2514 ml de disolución acuosa y 877 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1,5 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1316 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se le añadieron 724 ml de acetato de butilo, y se añadieron gota a gota, con agitación, 316 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 1,9. A continuación, la capa orgánica se lavó con 724 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se añadieron 115 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 39,4 g de lisina, y la capa inferior se fraccionó. A la capa de lisina acuosa extraída se añadieron 62 ml de agua y 192 ml de etanol, y posteriormente se añadieron 72 ml de ácido acético. Se le añadió etanol en una cantidad de 2112 ml, también se añadieron 560 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 6 horas a una temperatura del baño de 40°C seguido de agitación durante 60 horas manteniendo la temperatura del baño a 25°C, y el cristal producido se recuperó mediante filtración. El cristal se lavó con 200 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 90,4 g del compuesto del título (rendimiento: 64%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

Ejemplo 5

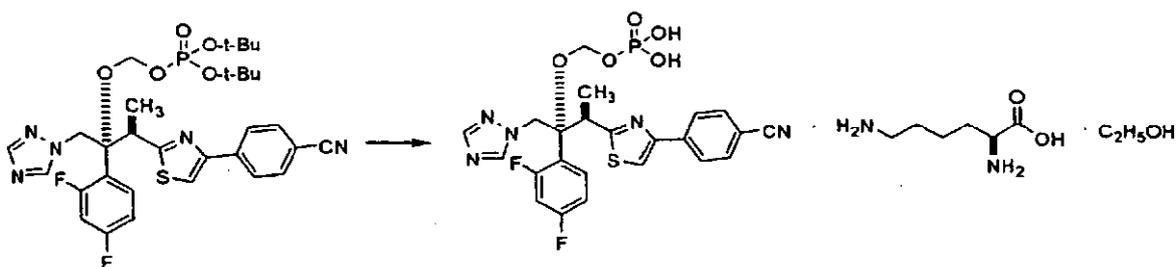
Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil-oxi]metilo etanol (1/1/1)



5 Un producto bruto que contiene 126 g (0,19 moles) netos de fosfato de {(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)propil}-oxi]metilo y di-*terc*-butilo, sintetizado de forma similar al Ejemplo 1, se disolvió añadiendo 267 ml de metanol y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Durante 15 minutos, se le añadieron gota a gota 314 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se llevó a cabo durante dos horas a 0°C. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 332 g de K₂HPO₄ y 270 g de Na₂HPO₄ en 2514 ml de disolución acuosa y 877 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1,5 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1316 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se le añadieron 724 ml de acetato de butilo, y se añadieron gota a gota con agitación 276 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 2,5. A continuación, la capa orgánica se lavó con 724 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se añadieron 115 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 39,4 g de lisina, y la capa inferior se fraccionó. A la capa de lisina acuosa extraída se añadieron 62 ml de agua y 192 ml de etanol, y también se añadieron 72 ml ácido acético. Se le añadió etanol en una cantidad de 2112 ml, también se añadieron 560 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 6 horas a una temperatura del baño de 40°C seguido de agitación durante 60 horas manteniendo la temperatura del baño a 25°C, y el cristal producido se recuperó mediante filtración. El cristal se lavó con 200 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 87,2 g del compuesto del título (rendimiento: 62%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

Ejemplo 6

25 Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil-oxi]metilo etanol (1/1/1)



30 Un producto bruto que contiene 96 g (0,14 moles) netos de fosfato de {(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)propil}-oxi]metilo y di-*terc*-butilo, sintetizado de forma similar al Ejemplo 1, se disolvió añadiendo 195 ml de metanol y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Durante 14 minutos, se le añadieron gota a gota 334 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se llevó a cabo durante 5 horas a 0°C. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 253 g de K₂HPO₄ y 206 g de Na₂HPO₄ en 1909 ml de disolución acuosa y 660 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1,2 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1145 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se le añadieron 555 ml de acetato de butilo, y se añadieron gota a gota con agitación 227 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 2,2. A continuación, la capa orgánica se lavó con 555 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se le añadieron 100 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 35,4 g de lisina, 55 ml de etanol y 278 ml de heptano. A la capa acuosa obtenida fraccionando la capa inferior se añadieron 95 ml de etanol para obtener 313 g (disolución A).

40 Se pesó una cantidad de 78 g de disolución A, se añadieron 11 ml de ácido acético, 9,1 ml de agua y 343 ml de etanol, se le añadieron 130 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 40 minutos a 40°C,

seguido de agitación durante 48 horas a 25°C. El cristal producido se recuperó después mediante filtración. El cristal se lavó con 50 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 17,4 g del compuesto del título (rendimiento: 67%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

5 Ejemplo 7

Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo etanol (1/1/1)

Se pesó una cantidad de 78 g de la disolución A obtenida en el Ejemplo 6, se le añadieron 11 ml de ácido acético, 8,6 ml de agua y 301 ml de etanol, posteriormente se añadieron 130 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 40 minutos a 40°C, seguido de agitación durante 48 horas a 25°C. El cristal producido se recuperó después mediante filtración. El cristal se lavó con 50 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 18,7 g del compuesto del título (rendimiento: 72%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

Ejemplo 8

15 Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo etanol (1/1/1)

Se pesó una cantidad de 78 g de la disolución A obtenida en el Ejemplo 6, se le añadieron 11 ml de ácido acético, 4,6 ml de agua y 265 ml de etanol, posteriormente se añadieron 130 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 40 minutos a 40°C, seguido de agitación durante 48 horas a 25°C. El cristal producido se recuperó después mediante filtración. El cristal se lavó con 50 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 17,3 g del compuesto del título (rendimiento: 67%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

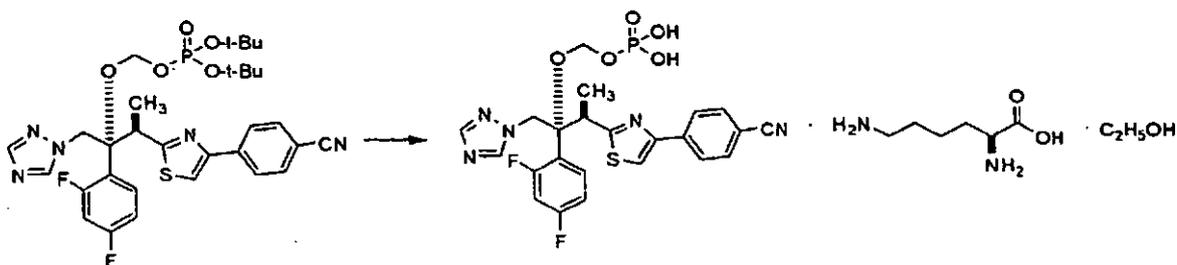
Ejemplo 9

25 Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo etanol (1/1/1)

Se pesó una cantidad de 78 g de la disolución A obtenida en el Ejemplo 6, se le añadieron 14,5 ml de ácido acético, 11,29 ml de agua y 470 ml de etanol, posteriormente se añadieron 130 mg de cristal de siembra, se llevó a cabo la agitación durante 40 minutos a 40°C, seguido de agitación durante 48 horas a 25°C. El cristal producido se recuperó después mediante filtración. El cristal se lavó con 50 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 19,4 g del compuesto del título (rendimiento: 75%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

Ejemplo 10

Lisina dihidrogenofosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil),propil]-oxi]metilo etanol (1/1/1)



35 Se disolvió un producto bruto que contiene 124 g (0,19 moles) netos de fosfato de [(1R,2R)-2-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(2,4-difluorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)propil]-oxi]metilo y di-terc-butilo, sintetizado de forma similar al Ejemplo 1, añadiendo 175 ml de metanol, y se enfrió a una temperatura del baño de -20°C. Durante 15 minutos, se le añadieron gota a gota 310 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se llevó a cabo durante 2 horas a 0°C. A la disolución de la reacción se añadió una disolución mixta de 329 g de K₂HPO₄ y 268 g de Na₂HPO₄ en 2356 ml de disolución acuosa y 868 ml de acetato de etilo. La capa superior se separó, se lavó con 1,2 l de cloruro de sodio acuoso al 5%, y después se extrajo dos veces separadamente con K₃PO₄ acuoso al 10% (1300 ml). La capa extraída con K₃PO₄ se transfirió a un matraz de 3 l, se le añadieron 707 ml de acetato de butilo, y se añadieron gota a gota con agitación 315 ml de una disolución acuosa de HCl 5N. En este momento, el pH de la capa acuosa fue 1,86. A continuación, la capa orgánica se lavó con 672 ml de cloruro de sodio acuoso al 5%. Se le

añadieron 153 ml de una disolución acuosa en la que se habían disuelto 45 g de lisina y 76,5 ml de etanol, y la capa inferior se fraccionó. A la capa orgánica se añadieron 25,5 ml de agua, y se llevó a cabo nuevamente el procedimiento de fraccionamiento de líquidos. A la capa acuosa extraída se añadieron 1620 ml de etanol y 51 ml de acético, se le añadieron 600 mg de cristal de siembra seguido de la agitación durante 60 horas manteniendo la temperatura del baño a 25°C, y el cristal producido se recuperó mediante filtración. El cristal se lavó con 250 ml de etanol y se secó durante 2 horas a una temperatura del baño de 50°C para obtener 94,5 g del compuesto del título (rendimiento: 68%) como un cristal blanco amarillento apagado. Se verificó que el cristal obtenido es el mismo como en el Ejemplo 2 mediante los datos de RMN.

A continuación, se ilustrará que aunque el Compuesto (IV) preparado según la presente invención es una sal de monolisina, tiene excelente higroscopia en comparación con la sal de dilisina. Obsérvese que se puede obtener una sal de dilisina mediante los métodos descritos en la traducción japonesa publicada de una Solicitud PCT n° 2003-520235. Mientras que Fig. 2 (A) muestra los resultados de la higroscopia de la sal de monolisina mediante el método de la microbalanza, la Fig. 2 (B) muestra los resultados de la higroscopia de la sal de dilisina mediante el método de microbalanza. A partir de los resultados mostrados en la Fig. 2, aunque se observó fenómeno de absorción de humedad a 50% de RH con la sal de dilisina, con la sal de monolisina el fenómeno de absorción de humedad se observó a 70% de RH. A partir de estos resultados, se encontró que el Compuesto (IV), que es una sal de monolisina, tiene higroscopia mejorada en comparación con una sal de dilisina. Obsérvese que el instrumento de medida usado en el método de microbalanza fue el siguiente aparato:

Sistema de sorción de vapor gravimétrico (Modelo DVS-1, Surface Measurement System).

Aplicabilidad industrial

Según el procedimiento de preparación de la presente invención, sin el uso de disolvente a base de halógenos, se puede llevar a cabo la reacción de desprotección eficaz del compuesto intermedio de fosfato de *terc*-butilo, y se puede aplicar a la preparación de profármaco de azol soluble en agua a escala industrial.

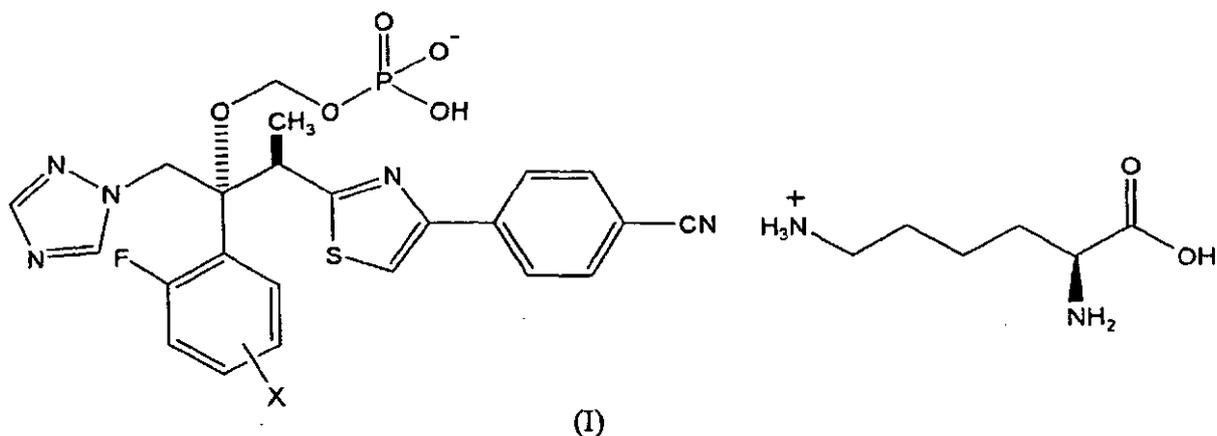
Descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra los resultados según los aspectos primero y segundo de la reacción de desprotección según la presente invención; y

[Fig. 2] La Fig. 2 (A) muestra los resultados de la higroscopia de la sal de monolisina mediante el método de microbalanza, y la Fig. 2 (B) muestra los resultados de la higroscopia de la sal de dilisina mediante el método de microbalanza. La medida de la higroscopia de la sal de monolisina se llevó a cabo a una temperatura de 25,1°C, y la medida de la higroscopia de la sal de dilisina se llevó a cabo a 24,9°C.

REIVINDICACIONES

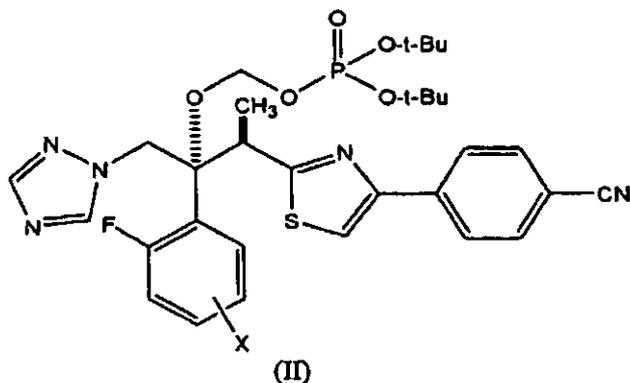
1. Un procedimiento para preparar una sal representada por la Fórmula (I);



5

(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo), que comprende las etapas de

(a) llevar a cabo una reacción de desprotección de un compuesto representado por la Fórmula (II);



(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o a la posición 5 de un grupo fenilo)

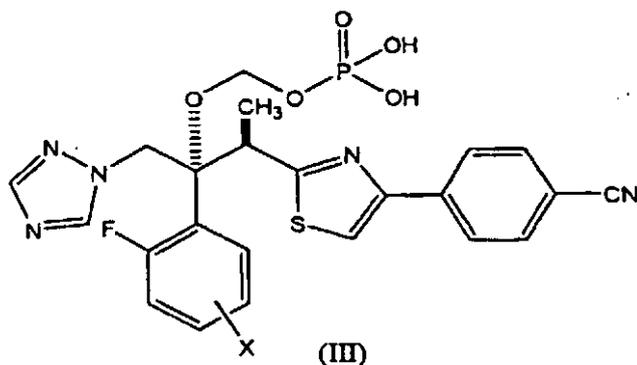
en presencia de

10

(i) un primer ácido orgánico y un depurador de carbocationes, en el que el depurador de carbocationes se selecciona del grupo que consiste en alcoxibenceno de C1-6, alquiltiobenceno de C1-C6, compuesto de nitrilo, y sus mezclas, en el que el alcoxibenceno de C1-6 y alquiltiobenceno de C1-C6 pueden tener cada uno un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo carboxilo y grupo amino; o

15

(ii) un depurador de carbocationes que es un ácido inorgánico, para producir un compuesto representado por la Fórmula (III);



(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo); y

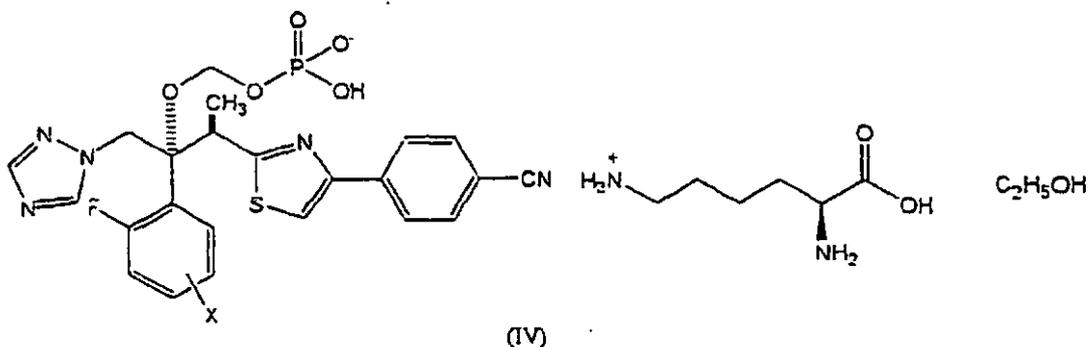
(b) hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (III) con lisina en presencia de agua, un disolvente orgánico y un ácido.

- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico.
- 10 3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.
4. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el alcoxibenceno de C1-C6 que puede tener un sustituyente es anisol o m-metoxianisol.
5. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el alquiltiobenceno de C1-C6 es tioanisol.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de nitrilo se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, propiononitrilo y benzonitrilo.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolvente de éster, disolvente de éter, disolvente de alcohol y sus disolventes mixtos cuando el primer ácido orgánico y el depurador de carbocationes se usan en dicha etapa (a).
- 20 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolvente de éter, disolvente de alcohol y sus disolventes mixtos cuando sólo se usa el depurador de carbocationes en dicha etapa (a).
9. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente de éster se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de butilo y sus disolventes mixtos.
- 25 10. El procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que el disolvente de éter se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, dimetoxietano, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano y sus disolventes mixtos.
11. El procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que el disolvente de alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y sus disolventes mixtos.
12. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el depurador de carbocationes es un ácido inorgánico.
- 30 13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de -20°C a 10°C.
14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el disolvente orgánico es un disolvente orgánico miscible con agua, y el ácido es un segundo ácido orgánico.
15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y sus disolventes mixtos.
- 35 16. El procedimiento según la reivindicación 14 ó 15, en el que el disolvente orgánico miscible con agua es etanol.
17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el segundo ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico.

18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además las etapas de:

(c) llevar a cabo la cristalización en el disolvente orgánico miscible con agua a fin de producir un solvato de la sal representada por la Fórmula (I).

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el solvato es un solvato representado por la Fórmula (IV);

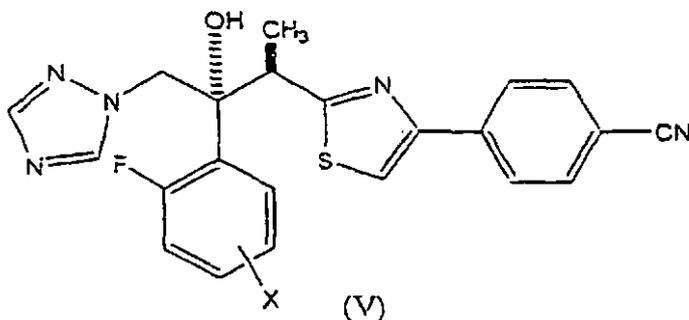


5

(en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo),

y el disolvente orgánico miscible con agua es etanol.

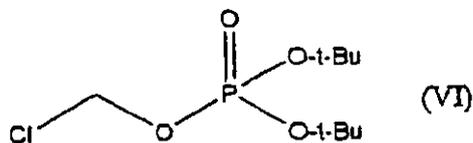
20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el compuesto representado por la Fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (V);



10

en la que X representa un átomo de flúor enlazado a la posición 4 o posición 5 de un grupo fenilo),

con un compuesto representado por la Fórmula (VI);



en un disolvente que contiene una base.

FIG.1

ÁCIDO	DEPURADOR DE CARBOCATIONES	DISOLVENTE	TIEMPO DE REACCIÓN/HORA	DESPROTECCIÓN/%	COMPUESTO AMÍDICO/%
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO (30 EQUIVALENTES)	NINGUNO	DICLOROMETANO	4	92,5	7,5
	NINGUNO	ACETATO DE BUTILO	3	87,9	12,1
	ANISOL (14,1 EQUIVALENTES)	NINGUNO	3	95,3	4,7
	TIOANISOL (13,0 EQUIVALENTES)	NINGUNO	3	97,3	2,7
	CH ₃ CN (29,4 EQUIVALENTES)	NINGUNO	3	98,6	1,4
	PHCN (15,0 EQUIVALENTES)	NINGUNO	1	97,1	2,9
ÁCIDO HIDROCLÓRICO 8N (30 EQUIVALENTES)		METANOL	4	99,7	0,3

LA TEMPERATURA DE REACCIÓN FUE 0°C

FIG.2A

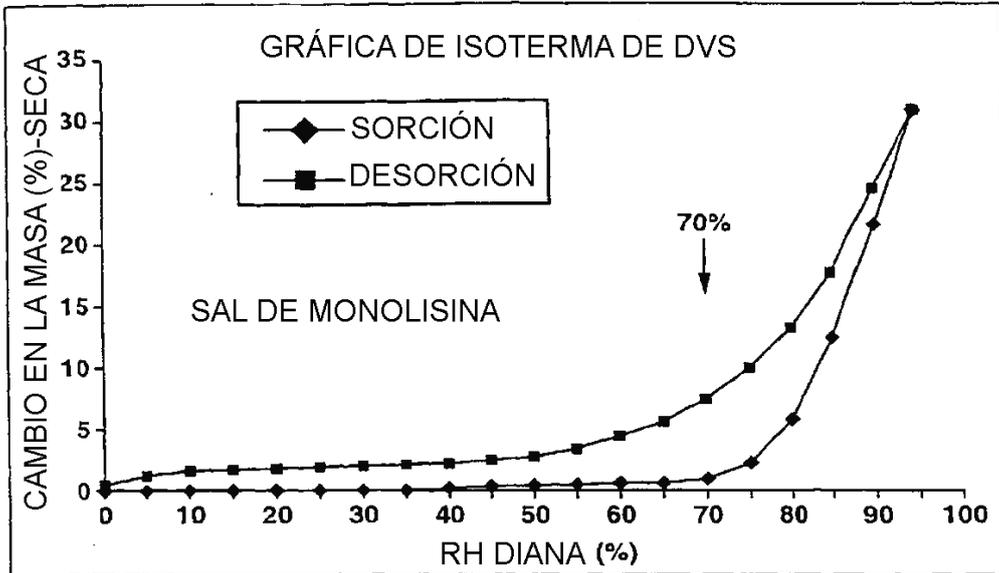


FIG.2B

