

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 990**

51 Int. Cl.:

C07D 213/53 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007** **E 07865137 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014** **EP 2121610**

54 Título: **Nuevo compuesto intermedio y proceso útil en la preparación de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona**

30 Prioridad:

20.12.2006 US 870851 P

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

27.06.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**KOBIERSKI, MICHAEL EDWARD;
KOPACH, MICHAEL E. y
CHEN, PINGYUN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 471 990 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).

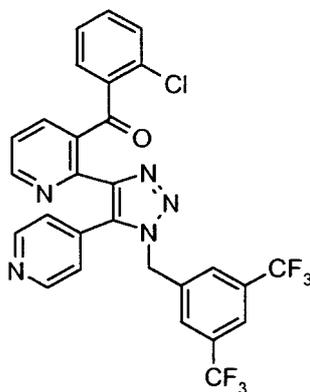
DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto intermedio y proceso útil en la preparación de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios y un nuevo proceso para la preparación de antagonistas del subtipo NK1 del receptor de taquiquininas. Específicamente, la presente invención proporciona nuevos compuestos intermedios y un nuevo proceso para la preparación de {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El compuesto {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, representado a continuación como el compuesto de fórmula I, fue descrito por primera vez en la Solicitud de Patente PCT publicada WO 2003/091226:



(I)

15 Dado que el compuesto de fórmula I es un antagonista del subtipo NK-1 de receptor de taquiquinina, el mismo es útil para el tratamiento de trastornos asociados con un exceso de taquiquininas. Tales trastornos incluyen depresión, con inclusión de trastorno depresivo mayor; ansiedad, con inclusión de trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, y fobia social o trastorno de ansiedad social; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, con inclusión de trastorno bipolar; trastornos neurodegenerativos tales como demencia, con inclusión de demencia senil del tipo Alzheimer o enfermedad de Alzheimer; trastornos funcionales de la vejiga tales como hiper-reflexia del detrusor de la vejiga e incontinencia, con inclusión de incontinencia imperiosa; emesis, con inclusión de náusea inducida por quimioterapia y emesis aguda o retardada; dolor o nocicepción; trastornos asociados con la presión sanguínea, tales como hipertensión; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas, tales como angina, migraña, y enfermedad de Reynaud; bochornos; enfermedades obstructivas agudas y crónicas de las vías aéreas, tales como síndrome de dificultad respiratoria de los adultos, bronconeumonía, broncoespasmo, bronquitis crónica, tos del conductor y asma; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria intestinal; trastornos o enfermedades gastrointestinales asociados con el control neuronal de las vísceras tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, y síndrome de intestino irritable (con inclusión de predominio de estreñimiento, predominio de diarrea, y síndrome de intestino irritable mixto); y enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria, y otras dermatitis eccematoides.

20 En la solicitud PCT publicada, WO 2005/042515, se identifican nuevas formas cristalinas del compuesto de fórmula I, identificadas como Forma IV y Forma V. En WO 2005/042515 se describe también un proceso para preparación del compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona o una sal fosfato de la misma con 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno en presencia de una base adecuada y un disolvente. El uso de este procedimiento presenta varios inconvenientes para la síntesis en escala comercial. Por ejemplo, el uso del disolvente DMSO, con fosfato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, requiere un tratamiento complejo que tiene propensión a emulsionarse. Este proceso requiere también extracción con CH₂Cl₂, cuyo uso no se recomienda debido a su potencial como cancerígeno ocupacional, así como el uso de MgSO₄ y carbono lavado a los ácidos, que pueden generar grandes volúmenes de desechos a escala comercial. La conducción de la reacción con (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona en alcohol isopropílico, como se describe también en WO 2005/042515, es también indeseable debido a la necesidad de incorporar un paso de base libre. Adicionalmente, se obtienen niveles variables de 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno residual, un conocido mutágeno, debido al uso de los procedimientos descritos en WO 2005/042515.

Un proceso mejorado para preparación del compuesto de fórmula I debería controlar el nivel de la impureza 1-azidometil-3,5-bis(trifluorometil)benzoceno, y mejorar el rendimiento. Los autores de esta invención han descubierto que el uso de la nueva sal benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, así como el uso de terc-butanol como disolvente de la reacción, mejora los tiempos de reacción y el rendimiento final, y disminuye las impurezas en el producto final. Adicionalmente, un nuevo proceso para la preparación de benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, en el cual se añade un enolato preformado de 4-acetil-piridina a (2-fenilsulfonil-piridina-3-il)-(2-clorofenil)metanona da como resultado un rendimiento global mejorado y mayor pureza, y es útil en escala comercial.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, y toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, que son compuestos intermedios útiles para la preparación del compuesto de fórmula I.

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para preparación de un compuesto cristalino, que es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, forma IV, que comprende: cristalizar el producto a partir de una mezcla disolvente de acetato de isopropilo y heptanos.

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar una sal de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona con 1-azidometil-3,5-bis(trifluorometil)benzoceno en presencia de terc-butanol.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos y abreviaturas utilizados en las preparaciones y ejemplos tienen sus significados normales a no ser que se designe otra cosa. Otras abreviaturas incluyen las siguientes: "h" se refiere a hora u horas; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "HRMS" se refiere a espectrometría de masas de alta resolución; "i-PrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "KOtBu" se refiere a *tert*-butóxido de potasio; "min" se refiere a minutos; "MS" se refiere a espectrometría de masas; "NMR" se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear; "ppm" se refiere a partes por millón; "RT" se refiere a la temperatura ambiente; "TLC" se refiere a cromatografía en capa delgada; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "MeOH" se refiere a metanol; "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

Como se utiliza en esta memoria, el término "heptanos" se refiere a una solución de cadenas alifáticas saturadas monovalentes de 7 átomos de carbono. La solución puede contener cadenas lineales (n-heptano), o una combinación de heptanos lineales y ramificados.

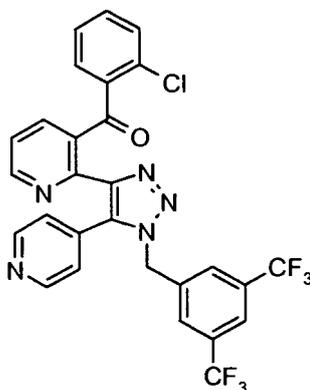
Una persona con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que un nombre alternativo para el compuesto de fórmula I es: [2-[1-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-5-(4-piridinil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-piridinil]-(2-clorofenil)-metanona.

Los ejemplos que siguen ilustran adicionalmente el proceso mejorado para preparación del compuesto, {2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

{2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona (Forma IV)



Se suspende benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona (204,7 g; 1,04 equiv; 445 milimoles) en t-butanol (614 ml) y se trata la suspensión espesa con carbonato de potasio (124,2 g; 898,6 milimoles).

Se calienta a 70°C con agitación mecánica durante 1 hora. Se añade 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno (115,6 g; 1,00 equiv; 429,4 milimoles) en una sola porción, después de lo cual se calienta la mezcla a reflujo. Se utiliza un baño de circulación para mantener una temperatura del condensador de 30°C. Después de 18 horas a reflujo, la HPLC revela que la reacción es completa (< 2% de 1-azidometil-3,5-bistrifluorometilbenceno remanente).

5 La mezcla se enfría a 70°C, se añade isopropanol (818 ml), y la mezcla se agita luego a 70°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla, y la torta residual del filtro se enjuaga con isopropanol (409 ml). El filtrado y los lavados combinados se transfieren a un reactor, y los contenidos agitados mecánicamente se calientan a 70°C. A la solución de color púrpura oscuro, se añade lentamente agua (1,84 l) durante 35 minutos. La solución se enfría a 60°C, y se agita luego por espacio de 1 hora, durante cuyo tiempo se forma un precipitado fino. La mezcla se enfría lentamente a RT, se

10 filtra luego el sólido, se lava con isopropanol/agua 1:1 (614 ml), se lava posteriormente con isopropanol (410 ml), y se seca luego a vacío a 45°C para producir 200,3 g de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona bruta como un sólido blanco. Se cargan {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona bruta (200,3 g) y acetato de isopropilo (600 ml) a un matraz de 5 l provisto de camisa y con 3 bocas, después de lo cual se calienta el contenido a 75°C. Después de completarse la disolución, el contenido de la vasija se enfría a 55°C, después de lo cual se somete la solución a filtración de clarificación a través de un filtro de 5 micrómetros, y el filtro se enjuaga con un volumen de acetato de isopropilo (200 ml). Después de completarse la operación de filtración de clarificación, se combinan los filtrados, y el contenido de la vasija se ajusta a 50°C. Después de agitar durante al menos 15 minutos a 50°C, se añaden 0,21

15 gramos de siembra de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV (d90 = 40 micrómetros), y la mezcla se agita a 50°C durante al menos 2 horas. Se añaden luego heptanos (1,90 l) durante al menos 2 horas. Después de completarse la adición de los heptanos, se agita la suspensión espesa durante 1 hora a 50°C, se enfría a 23°C a una velocidad menor que 20°C por hora, y se envejece luego a 23°C durante 1 hora antes del aislamiento. La mezcla se filtra luego en porciones a través de la válvula de salida por el fondo del reactor a un filtro de 600 ml. La torta húmeda resultante se lava poco a poco con una solución que contiene heptanos (420 ml) y acetato de isopropilo (180 ml), que se pasa directamente a través de la vasija de cristalización de 5 l. La torta húmeda se seca por soplado durante 5 minutos con nitrógeno, después de lo cual se transfiere a una botella de plástico de 500 ml. El producto se seca a 50°C durante 4 horas para producir 190,3 g de {2-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV con rendimiento de 75,0% y con 100% de pureza, como se determina por análisis HPLC. El tamaño de partícula se reduce por medio de un molino de husillos o de chorro. ¹NMR(400 MHz, CDCl₃): 5,46 (s, 2H); 7,19 (m, 5H); 7,36 (dd, 1H, J = 4,9, 7,8); 7,45 (s, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,93 (dd, 1H, J = 1,5, 7,8); 8,56 (dd, 1H, J = 1,5, 4,9); 8,70 (d, 2H, J = 5,9).

20

25

30

Preparación 1-A

Benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona

35 Se carga KOtBu en polvo (221,1 g, 1,93 moles, 1,40 eq) en un Reactor A, y se carga luego DMSO (2 l) a 25°C durante 10 min. La solución KOtBu/DMSO se agita durante 30 minutos a 23°C, preparándose a continuación una solución de 4-acetil-piridina (92 ml, 2,07 moles, 1,50 eq) en DMSO (250 ml) en un Reactor B. El contenido del Reactor B se añade al Reactor A durante 10 minutos, después de lo cual la solución del enolato del Reactor A se agita a 23°C durante 1 hora. En un matraz separado de 12 l (Reactor C), se vierte LiOH sólido (84,26 g, 3,45 moles, 2,0 eq) en una mezcla de (2-fenilsulfonil-piridin-3-il)(2-clorofenil)metanona (500,0 g, 1,34 moles, 1,0 eq) y DMSO (12 l) con agitación, a 23°C. La solución del enolato en el Reactor A se añade luego al Reactor C durante un periodo de al menos 15 minutos, y la suspensión de color rojo se calienta a 40°C. La reacción se agita durante 3 horas, después de cuyo tiempo el análisis HPLC revela menos de 2% de 2-fenilsulfonil-piridin-3-il(2-clorofenil)metanona. Se carga tolueno (2,5 l), y la temperatura del reactor se enfría a 30°C. La mezcla se enfría rápidamente por adición de ácido acético glacial (316 ml, 5,52 moles, 4,0 eq), seguido por NaCl al 10% (2,5 l). La mezcla bifásica se transfiere a un matraz Morton de 22 l con salida por el fondo, y se retira la capa acuosa. La capa acuosa se extrae luego con tolueno (750 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan con NaCl al 10% (750 ml), se concentra luego a 4 volúmenes, se transfiere a un matraz Morton de 12 l y se enjuaga con acetato de isopropilo (4 vol, 2 l). La solución amarillada opaca se calienta hasta 75°C durante 40 min. Se disuelve ácido benzoico (171,1 g, 1,34 moles, 1,0 eq) en acetato de isopropilo caliente (1,5 l), y se añade a la solución de base libre bruta durante al menos 30 min. La solución bruta que contiene sal benzoato se agita durante 0,5 h a 75°C, enfriándose luego a 23°C. Cuando se observan sólidos por primera vez, se interrumpe el enfriamiento y la mezcla se envejece durante 1 hora a la temperatura a la que se observaron cristales por primera vez. Alternativamente, si están disponibles cristales de siembra, la mezcla puede sembrarse con benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona (2,25 g), a 75°C,

40

45

50

55

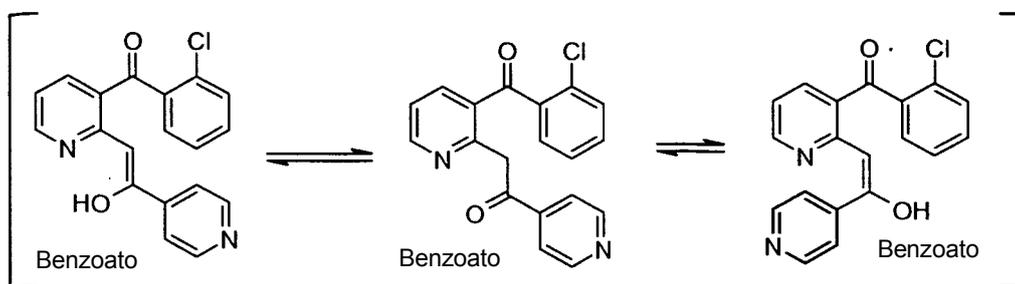
60

seguido por agitación durante 0,5 h a 75°C, después de lo cual se enfría a 23°C durante al menos 1,5 horas. La mezcla se enfría luego a < 5°C, se filtra a continuación a través de papel en un filtro de placa simple de 24 cm. La torta del filtro se enjuaga luego con i-PrOAc frío (750 ml) para producir cristales granulares de color anaranjado-rojo brillante. El sólido húmedo se seca a 55°C para producir 527,3 g (rendimiento 83%) con 99,9% de pureza. Benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona. Análisis, calculado para C₂₆H₁₉N₂Cl₄: C, 68,05; H, 4,17; N, 7,13. Encontrado: C, 67,89; H, 4,15; N 6,05, HRMS: Calculado para C₁₉H₁₃ClN₂O₂, 336,0666; encontrado 336,0673.

La síntesis de benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona transcurre óptimamente cuando el enolato de potasio de 4-acetil-piridina se preforma utilizando KOtBu en DMSO. La pre-formación del

enolato permite que la reacción SNAR (sustitución aromática nucleófila) se realice entre la temperatura ambiente y 40°C, lo cual minimiza la cantidad de degradación. En estas condiciones, la SNAR es muy regioselectiva, dando como resultado una ratio de aproximadamente 95:5 de acilación C preferencial. En todos los casos, disolventes menos polares tales como THF o tolueno, o co-disolventes de estos disolventes mezclados con DMSO dan como resultado un aumento sustancial de acilación en el oxígeno en la SNAR, y conducen a un rendimiento menor de producto. Esto es una mejora sustancial con respecto a los procedimientos descritos en WO 2005/042515 para la síntesis de la base libre o la sal fosfato, en los cuales la SNAR se realiza a 60-70°C, dando como resultado un aumento sustancial de pureza química. La utilización de las condiciones descritas en WO 2005/042515, cuando se escala a 2 kg, da como resultado rendimientos máximos de 55%, con potencia sub-óptima. En comparación, las condiciones mejoradas descritas en esta memoria pueden llevarse a la práctica reproduciblemente en una escala de 0,4 a 2 kg para dar rendimientos de 77-83%, con pureza > 99%. Adicionalmente, la reacción puede mantenerse durante una noche a 40°C con degradación mínima, mientras que el mantenimiento de la reacción durante 1 hora después de la terminación a 60-70°C da como resultado una impureza aromatizada sustancial. La reacción puede llevarse a cabo también utilizando terc-amilato de sodio como la base, en combinación con un disolvente aprótico tal como DMSO o DMF.

El compuesto del título existe como una mezcla de tautómeros e isómeros geométricos. Debe entenderse que cada una de estas formas está abarcada dentro del alcance de la invención.



Preparación 1-B

20 Toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona

Se sigue el procedimiento descrito en la Preparación 1-A, con la excepción siguiente. Se añade ácido toluico sólido (1,0 eq) a la solución de base libre bruta a 55°C, después de lo cual la solución se enfría a 45°C. Se agita la solución durante 1 hora a 45°C, y se enfría luego lentamente a 23°C. Cuando se observan sólidos por primera vez, se interrumpe el enfriamiento y la mezcla se envejece durante 1 hora a la temperatura a la cual se observaron por primera vez los cristales. Alternativamente, si se dispone de cristales de siembra, la mezcla puede sembrarse, envejecerse durante 3 horas a 45°C, y enfriarse luego a 0°C durante 4 horas. La suspensión espesa de aislamiento se filtra, y la torta húmeda se lava con MeOH (3 volúmenes). La torta húmeda se seca a 50°C para proporcionar 14,0 g (76,4%) de toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona como un polvo rojo claro.

Como en el caso de la sal benzoato, la sal toluato puede existir también como una mezcla de tautómeros e isómeros geométricos, cada uno de los cuales está abarcado dentro del alcance de la invención. Toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 194,5, 167,8, 167,4, 155,5, 150,7 (2C), 147,4, 144,0, 143,4, 142,7, 138,6, 133,0, 130,8, 130,7, 130,5, 129,8(2C), 129,5(2C), 128,5, 128,0, 127,9, 119,9 (2C), 118,6, 92,6, 21,5.

Preparación 1-C

35 (2-fenilsulfonil-piridin-3-il)-(2-clorofenil)metanona

Una solución de 1,3 eq de diisopropilamina (basada en 2-bencenosulfonil-piridina) en 5 volúmenes de THF en un matraz de 3 bocas agitado mecánicamente se enfría a -70 hasta -75°C. Se añaden a esta solución 1,05 eq de n-butil-litio (1,6 M en hexanos) a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de -60°C. La solución de color amarillo claro se agita a -60 hasta -70°C durante 30 minutos. Una vez que la temperatura se ha enfriado de nuevo hasta -60 a -65°C, se añade 1,0 eq de 2-benceno-sulfonil-piridina, como una solución en 3 volúmenes de THF, a la velocidad más rápida que mantenga la temperatura de reacción por debajo de -60°C. Durante la adición se forma una suspensión amarilla que se vuelve de color amarillo anaranjado después de agitación más prolongada. Esta mezcla se agita durante 3 horas a -60 hasta -75°C, añadiéndose luego gota a gota 1,06 eq de 2-clorobenzaldehído, como una solución en 1 volumen de THF, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de -55°C. La suspensión se vuelve gradualmente de color rojo anaranjado, se fluidifica, y se convierte luego en una solución de color rojo claro. La mezcla de reacción se deja en agitación a -60 hasta -70°C durante 1 hora, se añade HCl acuoso 3N (7 volúmenes) durante 20-30 minutos, y se deja aumentar la temperatura por exotermia hasta 0-10°C. El color desaparece en gran parte, dejando una solución amarilla bifásica. La solución se calienta a al menos 10°C, se separan las capas, y la capa acuosa se extrae de nuevo con 10 volúmenes de acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 10 volúmenes de solución saturada de bicarbonato de sodio y se concentran a volúmenes aproximados. Se añade acetato de etilo (10 volúmenes), y la solución se concentra una vez más hasta dos volúmenes. La suspensión espesa se deja reposar durante una noche y se lleva al paso siguiente sin purificación alguna del alcohol bruto intermedio. El compuesto intermedio de alcohol bruto se transfiere a un matraz de 3 bocas con suficiente acetato de etilo para llevar la solución total a aproximadamente 10 volúmenes. La solución amarilla se trata con 3,2 volúmenes de bromuro de potasio acuoso al 10% (p/p), seguido por 0,07 eq de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido (TEMPO). La mezcla anaranjada se enfría a 0-5°C y se trata con una solución de 1,25 eq de bicarbonato de sodio en hipoclorito de sodio al 12% p/p (9 volúmenes) y 5 volúmenes de agua durante 30-60 minutos dejando que la temperatura se eleve por exotermia hasta un máximo de 20°C. La mezcla adquiere color pardo oscuro durante la adición, pero se vuelve amarilla, y se forma un precipitado denso. La mezcla bifásica de color amarillo claro se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 1-3 horas, transcurrido cuyo tiempo la reacción se ha completado por regla general. La mezcla bifásica se enfría a 0-5°C y se agita durante 3 horas a dicha temperatura. El sólido se separa por filtración, se lava con 4 volúmenes de acetato de etilo frío, seguidos por 4 volúmenes de agua, y se seca a vacío a 45°C hasta peso constante. El rendimiento típico es 80-83% con una pureza mayor que 98%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7,38 (td, J=7,52, 1,28 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=7,80, 1,30 Hz, 1 H) 7,51 (td, J=7,79, 1,60 Hz, 1 H) 7,51 (t, J=7,89 Hz, 2H) 7,50 - 7,54 (m, J=7,75, 4,63 Hz, 1 H) 7,60 (t, J=7,43 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=7,75, 1,60 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=7,79, 1,56 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,44, 1,10 Hz, 2H) 8,76 (dd, J=4,63, 1,61 Hz, 1H).

Preparación 1-D

20 1-Azidometil-3,5-bistrifluorometil-benceno

Se suspende azida de sodio (74,3 g, 1,14 moles) en agua (125 ml), y se añade luego DMSO (625 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añade en el transcurso de 30 minutos una solución constituida por cloruro de 3,5-bis(trifluorometilbencilo) (255,3 g, 0,97 moles) y DMSO (500 ml). (El cloruro de 3,5-bis(trifluorometilbencilo) se calienta a 35°C para licuarlo antes de su dispensación (PF = 30-32°C)). La vasija de alimentación de cloruro de bencilo se enjuaga con DMSO (50 ml) pasando el contenido a la solución de azida de sodio, después de lo cual se calienta la mezcla a 40°C, y se mantiene luego durante 1 hora a 40°C, enfriándose finalmente a 23°C.

Análisis en Proceso: Una gota de la mezcla de reacción se disuelve en d₆-DMSO y las intensidades relativas de las señales de metileno se integran (NMR verificada como un test límite de 0,35% para cloruro de 3,5-bis(trifluorometilbencilo)).

30 Tratamiento:

Después que la mezcla alcanza 23°C, se diluye con heptanos (1500 ml), añadiéndose a continuación agua (1000 ml), y la mezcla se calienta por isoterma hasta 35°C contra un punto de ajuste de la camisa de 23°C. La capa acuosa se retira (~ 2200 ml), y a continuación la capa orgánica (aproximadamente 1700 ml) se lava con agua (2 x 750 ml). Las capas acuosas combinadas (~ 3700 ml) se analizan y se desechan.

35 El disolvente se elimina luego parcialmente por destilación a vacío con un punto de ajuste de la camisa de 85°C, temperatura del calderín de 60-65°C y temperatura de la cabeza de destilado de 50-55°C para producir 485 g (rendimiento 94,5%) de compuesto del título de la solución al 51% en peso como un líquido claro. Los heptanos pueden eliminarse ulteriormente por destilación a vacío o por tecnología de evaporación en película continua. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,58 (s, 2H); 7,81 (s, 2H); 7,90 (s, 1H).

40 Preparación 1-E

3-Benceno-sulfonil-piridina

Se cargan 2-cloropiridina (75 ml, 790 milimoles), tiofenol (90 ml, 852 milimoles), y DMF (450 ml) en un matraz de 2 l. Se añade K₂CO₃ (134,6 g, 962 milimoles), se calienta luego a 110°C y se agita durante 18 horas. Se filtra la mezcla, se enjuaga luego la torta residual con DMF (195 ml). La solución de sulfuro bruto combinada y los enjuagados se transfieren a un matraz de 5 l, y la torta del filtro residual se desecha. Se añade al filtrado ácido acético glacial (57 ml, 995 milimoles), se calienta luego la solución a 40°C, y se añade solución de NaOCl al 13% en peso (850 ml, 1,7 moles) durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añade agua (150 ml), y se ajusta a continuación el pH de la mezcla a 9 con solución de NaOH al 20% (p/v) (250 ml). La suspensión espesa resultante se enfría a temperatura < 5°C, se agita durante 1,5 horas, se filtra a continuación, y la torta se lava con agua (3 x 200 ml). La torta de producto húmeda se seca en un horno de vacío a 55°C para proporcionar 2-benceno-sulfonil-piridina (149 g, 676 milimoles) con rendimiento de 86%: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,92 (ddd, J= 9,3, 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H); IR (KBr) 788, 984, 1124, 1166, 1306, 1424, 1446, 1575, 3085 cm⁻¹; MS (TOF) m/z 220,0439 (220,0427 Calculado para C₁₁H₁₀NO₂S, MH); Anál., calculado para C₁₁H₉NO₂S: C, 60,26; H, 4,14; N, 6,39; S, 14,62, Encontrado: C, 60,40; H, 4,02; N, 6,40; S, 14,76.

Como se ha indicado arriba, el uso del proceso mejorado de la presente invención da como resultado un hábito mejorado del compuesto cristalino de Forma IV de la Fórmula I. El hábito mejorado reduce la superficie específica

del cristal, mejora la filtración y el lavado, y aumenta la eficiencia del rechazo de mutágeno de azida. Estas mejoras se describen con mayor detalle más adelante.

- 5 En la Solicitud de Patente WO 2005/042515, la filtración de clarificación se lleva a cabo en 7 volúmenes (l/kg) de isopropanol a temperatura próxima a su punto de ebullición (65-83°C), un proceso que es difícil y peligroso de ejecutar en la fabricación comercial debido al alto riesgo de cristalización en el filtro y/o las tuberías de transferencia de la vasija debido a sobresaturación. En el disolvente de cristalización preferido, acetato de isopropilo, la filtración de clarificación se conduce en 4 volúmenes de acetato de isopropilo a temperaturas de 45 a 55°C. Este intervalo de temperatura es 35 a 45°C más bajo que el punto de ebullición del acetato de isopropilo, lo que proporciona una ventaja fundamental de seguridad. En estas condiciones, la {2-[1-(3,5-bis(trifluorometilbencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il)-(2-clorofenil)-metanona se mantendrá en solución durante varios días, y no existe riesgo alguno de cristalización y atascamiento del filtro y las tuberías de transferencia. La cristalización controlada se conduce por siembra con cristales de la Forma IV a 40-45°C, seguido por un periodo de maduración de al menos 2 horas, seguido a su vez por adición de 12-15 volúmenes de un anti-disolvente, preferiblemente heptanos, que maximiza los rendimientos del proceso.
- 15 Los cristales API de mayor tamaño con el hábito preferido (v.g., prismas y varillas, en oposición a agujas) proporcionan características de procesamiento favorables, con inclusión de filtración rápida, lavado eficiente y propiedades satisfactorias de flujo del polvo. A continuación se proporcionan datos de 4 filtraciones de muestras, conducidas en el secador de filtro FLT-37 Hastelloy® en una escala de 2-3 kg,. Los datos muestran un aumento medio en la velocidad de filtración de 3 a 4 veces (datos de Flujo) para el sistema preferido acetato de isopropilo/heptanos con relación al sistema anterior de disolvente alcohol isopropílico.
- 20

Filtración con acetato de isopropilo/heptanos

Número de lote	A	B	C	D
Flujo (L/m ² .h.)	8.858	11.106	12.930	10.807
Tiempo de Filtración (min)	11	7	8	9
Espesor de torta húmeda (mm)	130	97	125	100

Filtración con alcohol isopropílico

Número de lote	A	B	C	D
Flujo (L/m ² .h.)	3.424	2.133	2.712	2.002
Tiempo de Filtración (min)	24	43	31	32
Espesor de torta húmeda (mm)	145	140	140	138

- 25 Se consigue óptimamente una distribución unimodal de tamaños de partícula con siembra en la que el tamaño de las partículas de siembra está constituido por un $d_{90} < 20$ micrómetros, carga de siembra = 0,1% en peso, temperatura de siembra = 50°C, tiempo de envejecimiento de la siembra = 2 horas, y tasa de alimentación de heptanos = 2 horas. En otra realización preferida, el tamaño de las partículas de siembra está constituido por un $d_{90} = 40$ micrómetros, temperatura de siembra = 55°C, y carga de siembra = 0,1-2%.
- 30 En la realización preferida, el producto final se muele hasta un tamaño de partícula diana para uso óptimo en el producto farmacéutico. Los métodos preferidos de molienda incluyen, pero sin carácter limitante, molino de husillos, turbo-rotor, molino de chorro y molino de pasta. La tecnología de molino de chorro produce un producto final con d_{90} de aproximadamente 10 micrómetros.

- 35 El sistema de cristalización preferido que utiliza acetato de isopropilo/heptanos resulta óptimo para eliminar impurezas de isómeros de posición de metanona y azida. Estudios de impurificación han revelado que estas impurezas se eliminan completamente del producto en las condiciones de procesamiento preferidas descritas en esta memoria.

- 40 La base libre de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona no cristaliza directamente de la mezcla de reacción bruta, siendo esencial la conversión en una forma de sal para purificación. Las sales benzoato y toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona, descritas en esta memoria, se preparan fácilmente a partir de la base libre bruta, como se ha descrito arriba. Ambas sales benzoato y toluato tienen una morfología mejorada con relación a la sal fosfato. Ambas sales benzoato y toluato existen en morfología de placas grandes comparada con la morfología de tipo acicular de la sal fosfato. Esta diferencia en morfología da como resultado una velocidad de aislamiento sustancialmente mejorada para las sales benzoato y toluato. La morfología

mejorada se traduce en una mayor densidad aparente del sólido aislado (0,4-0,5 g/l) para las sales benzoato o toluato, comparadas con la sal fosfato (0,1-0,2 g/l). Esto da como resultado una mayor capacidad del secador. Adicionalmente, ambas sales benzoato y toluato son sólidos que fluyen libremente, en tanto que la sal fosfato parece contener una cantidad considerable de carga estática. Generalmente, la sal benzoato es la realización más preferida.

5

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto que es {2-[1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridin-3-il}-(2-clorofenil)-metanona, Forma IV, que comprende: cristalizar el producto a partir de una mezcla disolvente de acetato de isopropilo y heptanos.
- 5 2. El proceso de la **reivindicación 1**, que comprende adicionalmente hacer reaccionar una sal de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona con 1-azidometil-3,5-bis(trifluorometil)benceno en presencia de *terc*-butanol.
3. El proceso de la **reivindicación 2**, en donde la sal de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona es una sal benzoato o una sal toluato.
- 10 4. El proceso de la **reivindicación 3**, en donde la sal de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona es una sal benzoato.
5. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona y toluato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona.
- 15 6. El compuesto de la **reivindicación 5**, que es benzoato de (2-clorofenil)-[2-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-vinil)piridin-3-il]metanona.