

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 892**

51 Int. Cl.:

C07D 403/02 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2011 E 11739993 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2531499**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de Voriconazol mediante el uso de nuevos intermedios**

30 Prioridad:

04.02.2010 KR 20100010467

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

05.11.2014

73 Titular/es:

**DONG KOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
997-8 Daechi-dong
Kangnam-gu, Seoul 135-280, KR**

72 Inventor/es:

**KWON, HYUK CHUL;
RHO, MAN DONG y
CHA, KYUNG HOI**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 518 892 T3

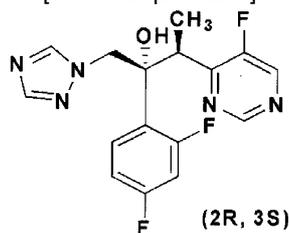
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

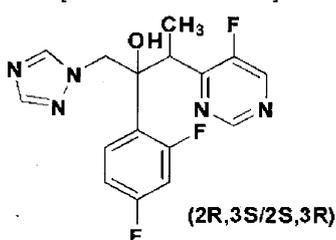
Procedimiento para la preparación de Voriconazol mediante el uso de nuevos intermedios

5 [0001] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de voriconazol. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar Voriconazol representado por la siguiente Fórmula Química 1, que incluye: hacer reaccionar un derivado de cetona representado por la siguiente Fórmula Química 4 con un nuevo derivado de pirimidina representado por la siguiente Fórmula Química 5 para obtener un nuevo intermedio de Voriconazol representado por la siguiente Fórmula Química 3; eliminar los sustituyentes de manera efectiva del intermedio de Fórmula Química 3 para proporcionar el Voriconazol racémico representado por la siguiente Fórmula Química 2; y añadir un ácido ópticamente activo al mismo y llevar a cabo una cristalización para separar los isómeros ópticos.

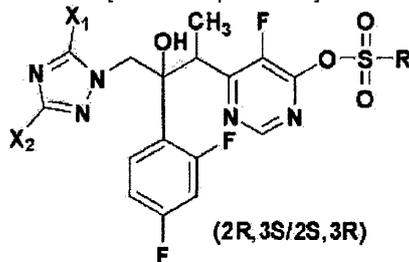
[Fórmula química 1]



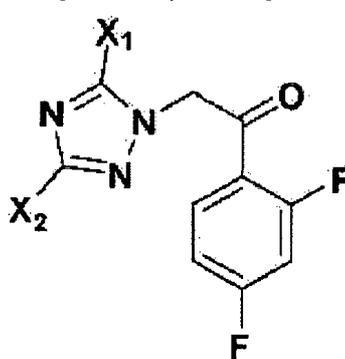
[Fórmula Química 2]



[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]

15

20

25

30

35

40

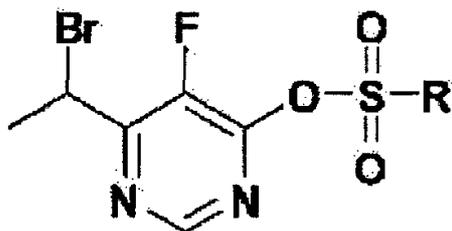
45

50

55

60

65



[0002] En las Fórmulas Químicas 3-5 anteriores, X_1 y X_2 representan independientemente H o halógeno; y

15 [0003] R es alquilo C1-4 o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-4, alcoxi, halógeno, nitro y oxo.

Técnica anterior

20 [0004] El voriconazol es un medicamento triazol de segunda generación que tiene un grupo metilo añadido al derivado de fluconazol, y proporciona una actividad fungicida frente a infecciones por *Aspergillus* u otras infecciones por hongos filamentosos y un amplio espectro de actividad antifúngica. Se sabe que el voriconazol tiene un mayor efecto en el tratamiento de infecciones por *Aspergillus* invasivo, en comparación con la anfotericina existente, proporciona un excelente efecto de tratamiento de las infecciones causadas por hongos de levadura, y muestra una mayor actividad

25 contra las enzimas fúngicas en comparación con las enzimas de mamíferos en un factor de 250. Además, el voriconazol tiene una capacidad de unión superior a la etapa de desmetilación del 14-ranosterol en hongos filamentosos que la capacidad de unión correspondiente en los hongos de levadura. Por lo tanto, muestra la actividad fungicida contra algunos hongos filamentosos, pero muestra actividad citostática contra hongos de levadura.

30 [0005] El voriconazol tiene un efecto 60-100 veces superior a fluconazol contra todas las especies de *Candida*, incluyendo hongos resistentes a fluconazol. En el caso de *Aspergillus*, el voriconazol es eficaz para todas las especies, incluyendo *Aspergillus terreus* que es resistente contra la anfotericina.

35 [0006] En referencia a la estructura del voriconazol, tiene específicamente dos átomos de carbono asimétricos adyacentes. Los procedimientos de síntesis orgánica para la producción de esqueletos con dichos carbono asimétricos son significativamente limitados y tienen varios problemas en su aplicación industrial. Además, los procedimientos conocidos producen cuatro tipos de estereoisómeros durante la síntesis debido a la presencia de los dos átomos de carbono asimétricos, dando lugar a una caída en el rendimiento durante la separación de tales isómeros. Por lo tanto, es necesario aumentar la estereoselectividad de la reacción en la que se forman los dos átomos de carbono asimétricos y

40 realizar una separación efectiva de un estereoisómero deseado a fin de preparar el Voriconazol de manera más eficaz.

[0007] En la síntesis del voriconazol, se cree que dos etapas importantes son la etapa i) de preparación del derivado de pirimidina como intermedio para su uso en la reacción de acoplamiento posterior con alto rendimiento y alta pureza, y la etapa ii) de aumento de la estereoselectividad en la realización de la reacción de acoplamiento entre el derivado de pirimidina y el derivado de cetona para obtener el alcohol terciario resultante con alta pureza y alto rendimiento.

45

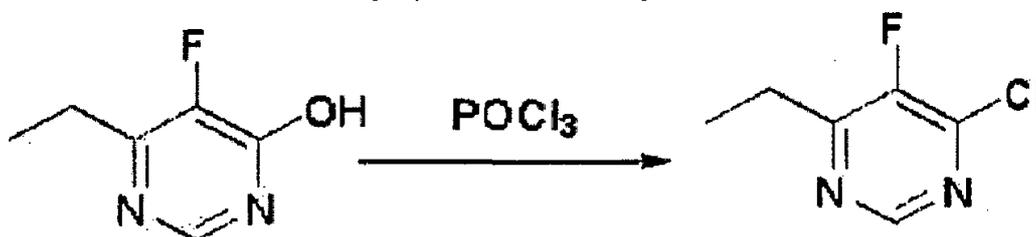
[0008] En primer lugar, el derivado de pirimidina se ha preparado tal como se representa en el siguiente Esquema de Reacción 1 a reflujo sin ningún disolvente según la patente coreana N° 1993-0011039 y EP 0440372. Se indica que el rendimiento del derivado de pirimidina es tan bajo como el 66%. Sin embargo, el método del Esquema de Reacción 1 no es adecuado para la producción en masa debido a sus condiciones de reacción severas y bajo rendimiento.

50

[0009] Además, la patente coreana No. 10-0269048 y EP 0871625 describen que el derivado de pirimidina se prepara mediante el método del Esquema de Reacción 1 en presencia de un disolvente, y el rendimiento del producto deseado es del 90%. Sin embargo, en este caso, existen problemas en que el cloruro de fosforilo utilizado en una cantidad excesiva es apenas eliminado y el producto resultante tiene baja pureza.

55

[Esquema de Reacción 1]



[0010] Mientras tanto, la publicación de patente coreana no examinada No. 10-2009-0014468 describe un procedimiento para la preparación de derivados de tiopirimidina sustituidos mediante la introducción de un grupo tiol a un derivado de pirimidina, tal como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 2, para aumentar la pureza del derivado de pirimidina.

5

[Esquema de Reacción 2]



15

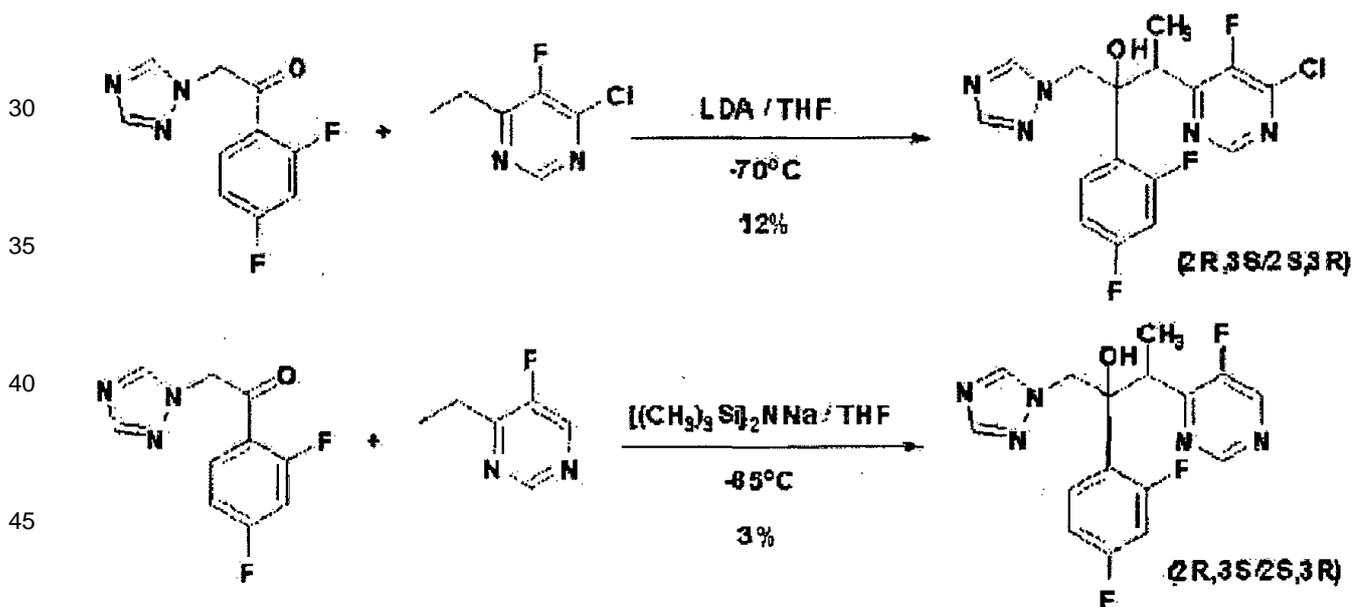
[0011] Sin embargo, el procedimiento anterior no es susceptible de la producción industrial en masa, debido al aumento del número de etapas en comparación con el Esquema de Reacción 1, el uso de derivados de tiol caros, y el mal olor generado durante la etapa de uso del tiol.

20

[0012] A continuación, la patente coreana N^o 1993-0011039 y EP 0440372 describen procedimientos para llevar a cabo una reacción de acoplamiento entre los derivados de pirimidina y derivados de cetona. Aquí, como se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 3, se utiliza LDA (diisopropilamida de litio), una base fuerte, o bis (trimetilsilil) amida para realizar la reacción de acoplamiento.

25

[Esquema de Reacción 3]



50

[0013] Sin embargo, los métodos anteriores son problemáticos en que utilizan bases fuertes altamente explosivas y requieren equipos con capacidad de reacción criogénica. Sobretudo, los métodos proporcionan un rendimiento muy bajo debido a la baja estereoselectividad y dificultad en la separación de isómeros, y por lo tanto no son susceptibles para la producción en masa.

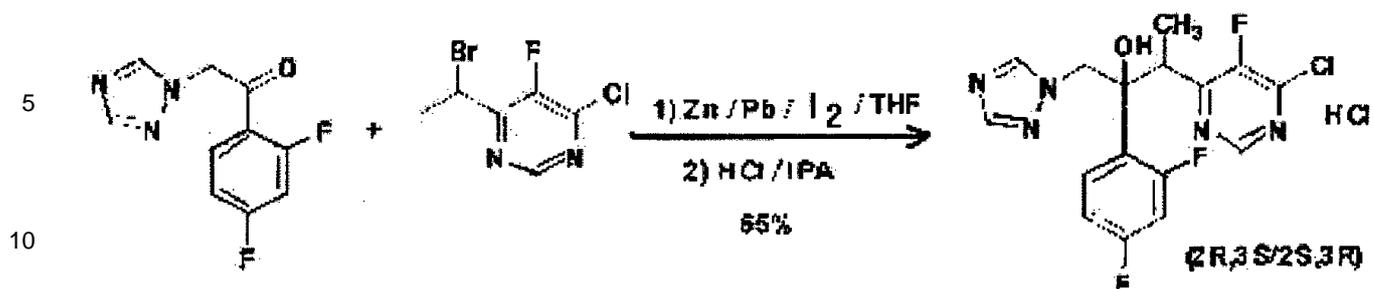
55

[0014] Para superar los problemas mencionados anteriormente, la patente coreana No. 10-0269048 y EP 0871625 describen un método por el cual se incrementa la estereoselectividad a través de la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky tal como se representa en el siguiente Esquema de Reacción 4, y las parejas enantioméricas (2R, 3S/2S, 3R) se separan en forma de sus sales de clorhidrato mediante cristalización, aumentando así el rendimiento.

60

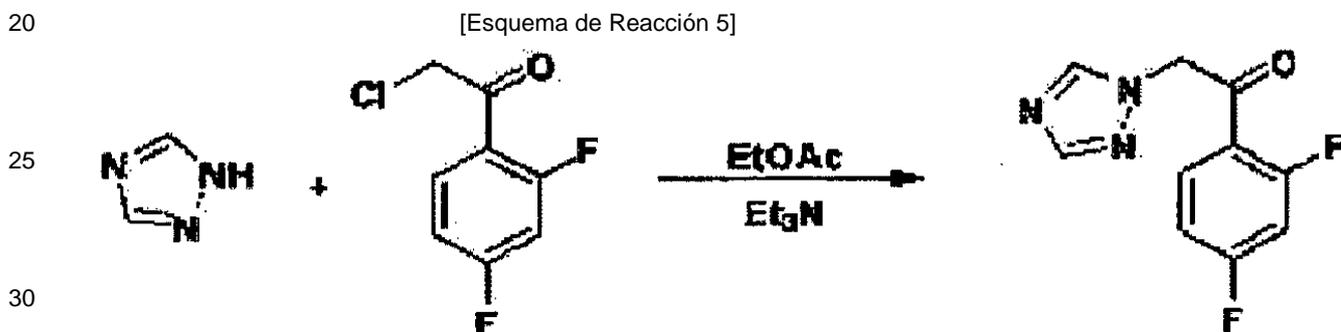
[Esquema de Reacción 4]

65



[0015] Sin embargo, el método es problemático, ya que da lugar a un rendimiento relativamente bajo del 65% a pesar de una alta proporción de las parejas enantioméricas de 9:1 (2R, 3S/2S, 3R:2R, 3R/2S, 3S). El método tiene otro problema relacionado con la eliminación de halógeno después de que las sales de clorhidrato se tratan con base.

[0016] El documento EP 0069442 describe un método para la preparación de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etanona, uno de los principales intermedios del voriconazol, de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 5.



[0017] Sin embargo, el método anterior proporciona un bajo rendimiento del 40%.

[0018] Bajo estas circunstancias, los presentes inventores han realizado estudios intensivos para desarrollar un procedimiento para la preparación de voriconazol, que incluye formar un nuevo derivado de pirimidina como intermedio con una alta pureza y alto rendimiento, llevar a cabo la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky entre el intermedio y el derivado de cetona para aumentar la estereoselectividad, y llevar a cabo la cristalización para obtener el voriconazol con alta pureza y alto rendimiento a gran escala. El procedimiento para preparar Voriconazol usando el nuevo intermedio es muy económico y eficaz, y proporciona un alto rendimiento y alta pureza.

Descripción de la invención

Problema técnico

[0019] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar Voriconazol de Fórmula Química 1, que incluye preparar un nuevo derivado de pirimidina de Fórmula Química 5, que tiene un grupo sulfonato introducido en el mismo con un alto rendimiento a través de un mecanismo de reacción eficaz, y llevar a cabo la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky entre el derivado de pirimidina y un nuevo derivado de cetona de Fórmula Química 4 para obtener un alcohol terciario con alta actividad óptica y alto rendimiento adecuado para la producción en masa.

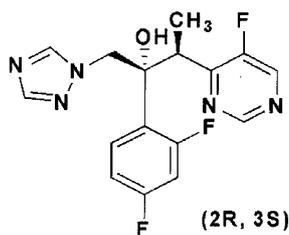
Solución al problema

[0020] En un aspecto general, se proporciona un procedimiento para preparar Voriconazol de la siguiente Fórmula Química 1, incluyendo el procedimiento:

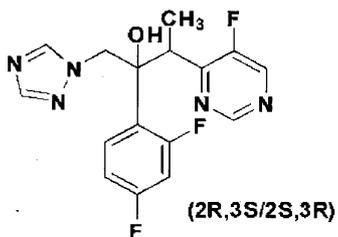
- 1) llevar a cabo la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky entre un compuesto de la siguiente Fórmula Química 4 y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 5 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula Química 3;
- 2) eliminar los sustituyentes X_1 , X_2 y OSO_2R del compuesto de Fórmula Química 3 para obtener Voriconazol racémico de la siguiente fórmula química 2, con la condición de que X_1 y X_2 no se eliminan cuando ambos representan H; y
- 3) separar los isómeros del compuesto de Fórmula Química 2 con un ácido ópticamente activo:

65

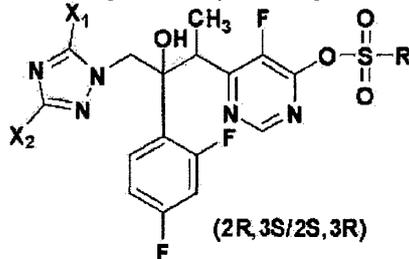
[Fórmula química 1]



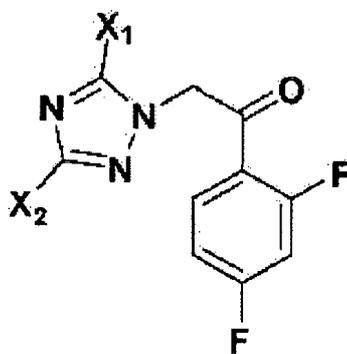
[Fórmula Química 2]



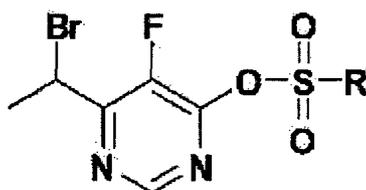
[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



50 en las que X₁ y X₂ independientemente representan H o halógeno; y

55 R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo.

[0021] Según una realización del procedimiento para la preparación de voriconazol de Fórmula Química 1, la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky en la etapa 1) se lleva a cabo a una temperatura que varía de -15°C a 0°C.

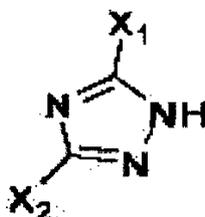
5 [0022] Según otra realización del procedimiento para la preparación de voriconazol de Fórmula Química 1, la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de Pd/C, níquel Raney o zinc como catalizador. Aquí, se utiliza Pd/C en una cantidad del 2-30% en peso basado en la cantidad del compuesto de Fórmula Química 3.

10 [0023] Según todavía otra realización del procedimiento para la preparación de voriconazol de Fórmula Química 1, la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de hidrógeno o formiato de amonio como donante de hidrógeno.

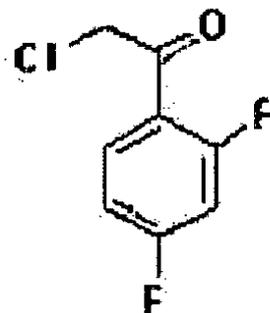
15 [0024] Según todavía otra realización del procedimiento para la preparación de voriconazol de Fórmula Química 1, la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de tolueno, benceno, xileno o una mezcla que contiene dos o más de ellos como disolvente de reacción.

[0025] Según todavía otra realización del procedimiento para la preparación de voriconazol de Fórmula Química 1, el compuesto de Fórmula Química 4 se obtiene por reacción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 6 con un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 7 en condiciones básicas:

[Fórmula Química 6]



[Fórmula Química 7]

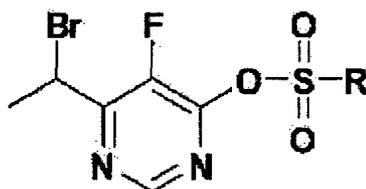


45 en la que X₁ y X₂ representan independientemente H o halógeno.

[0026] En el procedimiento para la preparación de voriconazol, según la presente invención, se prefiere que X₁ y X₂ representen independientemente halógeno, siendo más preferido bromo.

50 [0027] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula química 5:

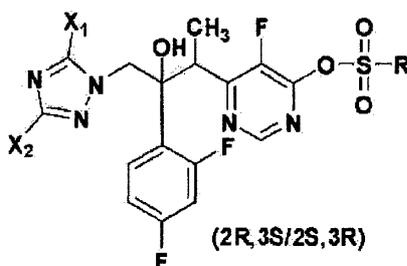
[Fórmula química 5]



[0028] en la que R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo. Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₄. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula Química 5 es metanosulfonato de 6-(1-bromoetil)-5-fluoropirimidin-4-ilo.

[0029] En todavía otro aspecto general, se proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 3:

[Fórmula química 3]



en la que X₁ y X₂ independientemente representan H o halógeno; y R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo. Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₄. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula Química 3 es metanosulfonato de 6-[(2R,3S/2S,3R)-4-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxibutan-2-il]-5-fluoropirimidin-4-ilo.

Efectos ventajosos de la invención

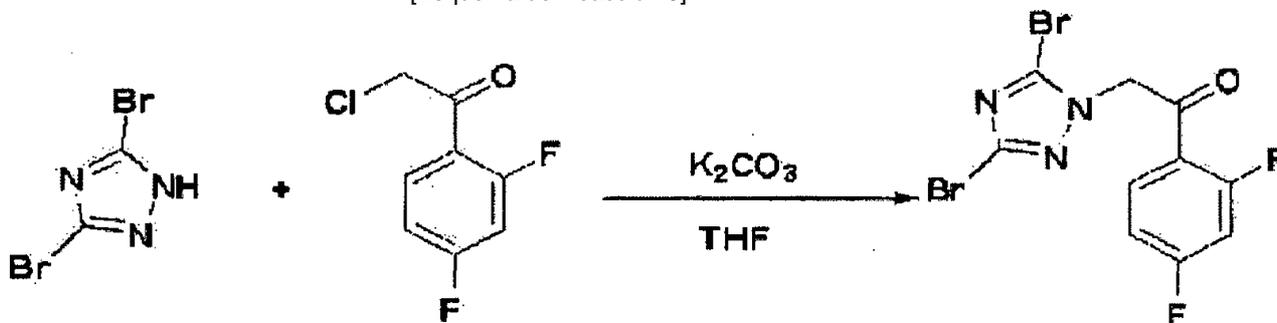
[0030] Según la presente invención, es posible preparar el compuesto de Fórmula Química 3 con alta pureza y alto rendimiento a través de la preparación eficaz de los nuevos compuestos intermedios de Fórmula Química 4 y Fórmula química 5 utilizados para la síntesis de voriconazol, seguido por la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky entre el compuesto de Fórmula Química 4 y el compuesto de Fórmula Química 5. A continuación, es posible obtener el Voriconazol con alta pureza y alto rendimiento a gran escala mediante la eliminación de los sustituyentes presentes en las estructuras de triazol y pirimidina en el compuesto de alcohol terciario resultante, y llevando a cabo el aislamiento óptico con un ácido ópticamente activo.

Modo óptimo para llevar a cabo la invención

[0031] En lo sucesivo, las realizaciones de la presente invención se describirán en detalle.

[0032] Según algunas realizaciones de la presente invención, los nuevos intermedios se pueden obtener a través de los siguientes esquemas de reacción 6 y 7. Finalmente, el voriconazol puede obtenerse según el siguiente Esquema de Reacción 8.

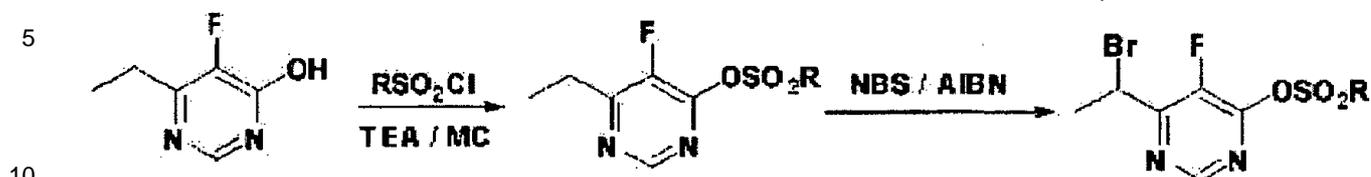
[Esquema de Reacción 6]



[0033] Según el Esquema de Reacción 6, se utiliza el 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol como material de partida para obtener un nuevo intermedio con una pureza de al menos el 99% con un rendimiento de al menos el 85%, a la vez que se minimiza la generación de impurezas. Además, es posible facilitar la cristalización después de la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky de modo que las parejas enantioméricas (2R, 3S/2S, 3R) pueden separarse entre sí con facilidad. De esta manera, es posible aumentar la pureza y el rendimiento al mismo tiempo.

[0034] Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a las estructuras representadas en el Esquema de Reacción 6. Por ejemplo, también se puede usar triazol sustituido con un átomo de halógeno distinto de bromo.

[Esquema de Reacción 7]

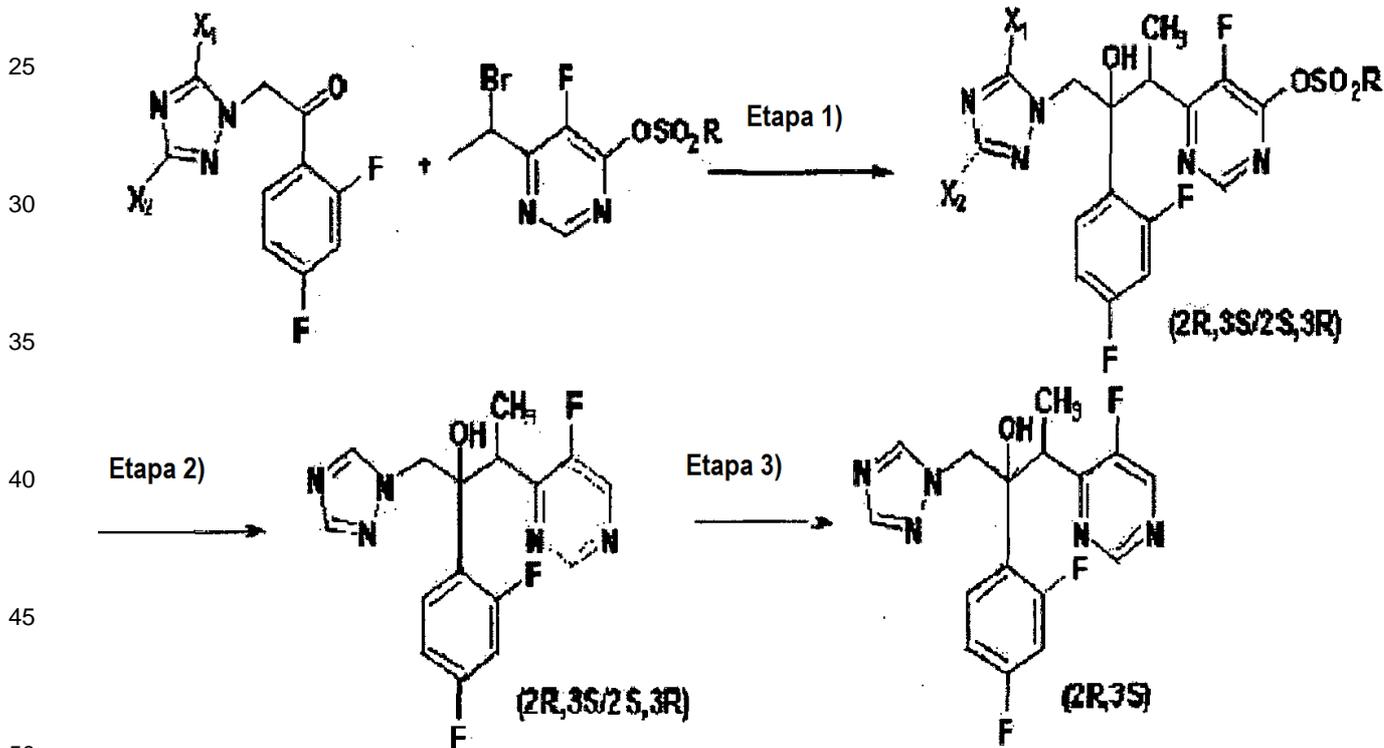


15

20

[0035] Un factor importante en la síntesis de voriconazol es preparar el derivado de pirimidina, que es otro intermedio principal que se utiliza para la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky, con alta pureza y alto rendimiento. En este contexto, los métodos de acuerdo con la técnica relacionada tienen problemas en que el POCl_3 utilizado en una cantidad en exceso apenas se elimina, y el producto resultante tiene una baja pureza del 80% o menos. Para resolver tales problemas, tal como se muestra en el Esquema de Reacción 7, el cloruro de sulfonilo sustituido se utiliza en una cantidad de 1,1 equivalentes en condiciones de reacción suaves y económicas. De esta manera, es posible obtener un compuesto de Fórmula Química 5 con una pureza de al menos el 90% y un rendimiento global de al menos el 97%, a la vez que se minimiza la generación de impurezas.

[Esquema de Reacción 8]



55

[0036] Tal como se muestra en el Esquema de Reacción 8, en la etapa 1), los nuevos compuestos representados por las Fórmulas Químicas 4 y 5 ($\text{R} = \text{Me}$) se someten a la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky para proporcionar un compuesto de Fórmula Química 3 que tiene un grupo alcohol terciario.

60

[0037] En este caso, las parejas enantioméricas producidas a partir de la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky existen en una proporción de 10:1 ($2\text{R}, 3\text{S}/2\text{S}, 3\text{R}:2\text{R}, 3\text{R}/2\text{S}, 3\text{S}$), y, de este modo, se separan con facilidad a través de la cristalización en un disolvente orgánico. De esta manera, es posible obtener un compuesto de Fórmula Química 3 con una pureza de al menos el 99% con un alto rendimiento de al menos el 75%.

65

[0038] Además, la etapa 2) incluye la preparación de Voriconazol racémico de Fórmula Química 2 en presencia de un catalizador de paladio mediante el uso de gas hidrógeno o formiato de amonio como donantes de hidrógeno. La reacción anterior produce pocas impurezas. Por lo tanto, es posible obtener Voriconazol racémico de Fórmula Química 2 con una pureza de al menos el 99% con un rendimiento de al menos el 90%.

[0039] La etapa 3) incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Química 2 con un ácido adecuado ópticamente activo para obtener Voriconazol representado por la Fórmula Química 1. Preferiblemente, se utiliza el ácido R-(-)-10-canforsulfónico previamente conocido como el ácido ópticamente activo.

5 [0040] Según el procedimiento descrito anteriormente, es posible obtener voriconazol con una pureza de al menos el 99,95% y un alto rendimiento.

Modo para la invención

10 [0041] A continuación se describirán ejemplos. Los siguientes ejemplos y experimentos son para fines ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1. Preparación de 2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-x-(2,4-difluorofenil)etan-1-ona

15 [0042] En primer lugar, se introducen 43,7 g de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol en 200 ml de tetrahidrofurano (THF), la mezcla resultante se agita, y se introducen adicionalmente a la misma 40,4 g de 2-cloro-2,4-difluoroacetofenona. A continuación, se introducen 36,3 g de carbonato de potasio en la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agita durante 7 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtra, se lava con 100 ml de tetrahidrofurano (THF), y se concentra a temperatura ambiente. A continuación, se introducen 437 ml de agua purificada de manera que los cristales se suspenden, seguido de filtración. Los cristales filtrados se resuspenden en 175 ml de isopropanol y se filtran de nuevo. Los cristales se lavan con 44 ml de isopropanol y se secan con aire caliente a 50°C para obtener 63,8 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 87%, pureza 99,2%, HPLC, detectada a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN al 60%, velocidad de flujo 1 ml/min).

25 [0043] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,11 ~ 8,03 (1H), 7,11-6,96 (2H), 5,51 (2H).

Ejemplo 2. Preparación de metanosulfonato de 6-etil-4-fluoropirimidin-4-ilo

30 [0044] En primer lugar, se introducen 100 g de 6-etil-5-fluoropirimidin-4-ol a 1000 ml de cloruro de metileno (MC), seguido por agitación. A continuación, se introducen 196 ml de trietilamina a la mezcla a temperatura ambiente y se añaden gota a gota 59,9 ml de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría hasta 5°C y se introducen a la misma 126,75 g de ácido acético. La mezcla de reacción se lava dos veces con 1000 ml de agua purificada, y después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener 153,4 g del compuesto del título (rendimiento 99%, pureza 93,5%, HPLC, detectada a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN al 60%, velocidad de flujo 1 ml/min).

40 [0045] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,67 (1H), 3,60 (3H), 2,97-2,89 (2H), 1,35 (3H).

Ejemplo 3. Preparación de metanosulfonato de 6-(1-bromoetil)-5-fluoropirimidin-4-ilo

45 [0046] En primer lugar, se disuelven 153,4 g de metanosulfonato de 6-etil-4-fluoropirimidin-4-ilo en 100 ml de cloruro de metileno (MC), seguido por agitación. A continuación, se introducen a la mezcla 186 g de N-bromosuccinimida (NBS) y 5,7 g de azobisisobutironitrilo (AIBN) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta hasta 45-50°C y se agita durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, se introducen 1.000 ml de agua purificada a la mezcla de reacción, seguido de lavado. A continuación, se introducen 66,2 g de metabisulfito de sodio y se disuelven completamente en 1000 ml de agua purificada para proporcionar una solución, que, a su vez, se introduce en la mezcla de reacción para el lavado. Después de esto, se introducen 1.000 ml de bicarbonato de sodio al 5% y la mezcla de reacción se lava. A continuación, la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener 218,3 g del compuesto del título (rendimiento 104,7%, pureza 93,1%, HPLC, detectado a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN al 60%, velocidad de flujo de 1 ml/min).

55 [0047] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,75 (1H), 5,42 ~ 5,35 (1H), 3,60 (3H), 2,07 (3H).

Ejemplo 4. Preparación de metanosulfonato de 6-[(2R,3S/2S,3R)-4-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxiбутан-2-il]-5-fluoropirimidin-4-ilo

60 [0048] Bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 68,7 g de polvo de zinc en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF), seguido por agitación. A continuación, se introducen 5,4 g de polvo de plomo. A temperatura ambiente, se introducen 33,3 g de yodo y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta -15°C. En un recipiente separado, se disuelven 100 g de 2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)etan-1-ona y 102,1 g de metanosulfonato de 6-(1-bromoetil)-5-fluoropirimidin-4-ilo en 700 ml de tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, y se añade la solución resultante gota a gota a la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla resultante se agita adicionalmente durante 1 hora a -10°C. Después de finalizar la reacción, se introducen 500 ml de agua purificada y la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. El residuo sólido se filtra a través

de una almohadilla de Celite, seguido de lavado con 2000 ml de cloruro de metileno (MC). La capa orgánica filtrada se lava con 1000 ml de HCl 1 N y se lava adicionalmente con 1000 ml de solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. A continuación, se introducen 600 ml de acetato de etilo (EA) y se disuelven completamente mediante calentamiento. Después de esto, se introducen adicionalmente a la misma 1.800 ml de n-hexano y 50 mg de semillas se introducen, mientras se agita la mezcla a 60°C. Una vez se forman los cristales, se introduce adicionalmente 1.200 ml de n-hexano, y a continuación la mezcla se enfría gradualmente y se filtra a temperatura ambiente. El producto resultante se seca con aire caliente a 50°C para obtener 118,5 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 75,1%, pureza 99,2%, HPLC, detectada a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN al 60%, velocidad de flujo 1 ml/min).

[0049] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,68 (1H), 7,72 ~ 7,64 (1H), 6,96-6,83 (2H), 6,42 (1H) 4,57 (1H), 4,35 (1H), 4,25 (1H), 3,65 (3H), 1,11 (3H).

Ejemplo 5. Preparación de (2R, 3S/2S, 3R)-2-(2,4-difluoro fenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (Voriconazol racémico)

[0050] En primer lugar, se introducen 100 g de metanosulfonato de 6-[(2R,3S/2S,3R)-4-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-butan-2-il]-5-fluoropirimidin-4-ilo en 1000 ml de tolueno, seguido de agitación. A continuación, se introducen 30 g de Pd/C (húmedo al 50%) y 105 g de formiato de amonio, y la mezcla de reacción se calienta hasta 80°C y se agita durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se introducen 1000 ml de agua purificada a la misma, seguido de filtración. El producto resultante se lava con 500 ml de tolueno para llevar a cabo la separación de capas y se lava adicionalmente con 1000 ml de tolueno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. A continuación, se introducen 500 ml de éter isopropílico, y la mezcla se calienta hasta 70°C, se agita durante 1 hora, y se agita adicionalmente a 5°C durante 1 hora, seguido de filtración. El producto resultante se seca con aire caliente a 50°C para obtener 53,7 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 92,5%, pureza 99,5%, HPLC, detectada a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN:MeOH:H₂O = 1:1:2, flujo rte 1,5 ml/min).

[0051] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,93 (1H), 8,62 (1H), 7,96 (1H), 7,61-7,57 (1H), 7,55 (1H), 6,87-6,80 (2H) , 6,47 (1H), 4,73 (1H), 4,32 (1H), 4,14 (1H), 1,11 (3H).

Ejemplo 6. Aislamiento de isómeros ópticos. Preparación de (R)-camsilato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol

[0052] En primer lugar, se disuelven 10 g de (2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol obtenido en el ejemplo 5 en 225 ml de acetona. A continuación, se añaden a la mezcla 13,3 g de ácido R-(-)-10-canforsulfónico disuelto en 75 ml de metanol. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 hora y se enfría gradualmente hasta temperatura ambiente para llevar a cabo la cristalización. Una vez que precipitan los cristales, la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 12 horas, se filtra, se lava con 10 ml de acetona, y se seca con aire caliente durante 12 horas a 50°C para obtener 6,7 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 40%, pureza óptica del 99,9% o superior).

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

[0053] En 500 ml de diclorometano, se disuelven 50 g de (R)-camsilato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol obtenido del ejemplo 6, y se introducen a la mezcla 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se separa, y se lava con 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con 500 ml de agua purificada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El producto resultante se somete a cristalización utilizando 50 ml de isopropanol y 250 ml de éter isopropílico, se agita durante 2 horas a 5°C, y después se filtra.

[0054] El producto resultante se seca a presión reducida durante 12 horas a 50°C para obtener 11,1 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 92%, pureza 99,95% o superior).

[0055] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) [δ] (ppm): 8,93 (1H), 8,62 (1H), 7,96 (1H), 7,61-7,57 (1H), 7,55 (1H), 6,87-6,80 (2H), 6,47 (1H), 4,73 (1H), 4,32 (1H), 4,14 (1H), 1,11 (3H).

[0056] Los resultados de los ejemplos anteriores 1-7 se resumen en la siguiente tabla 1.

[0057] Tabla 1

[Tabla 1]

	Rendimiento (%)	Pureza (%)
Ejemplo 1	87	99,2

Ejemplo 2	99	93,5
Ejemplo 3	104,7	93,1
Ejemplo 4	75,1	99,2
Ejemplo 5	92,5	99,5
Ejemplo 6	40	99,9
Ejemplo 7	92	99,95

Ejemplo Comparativo 1

5 [0058] Bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 9,35 g de polvo de zinc y 0,47 g de plomo en 53 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y la mezcla se agita durante 3 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría hasta 25°C y se agita continuamente durante 16 horas. En un recipiente separado, se disuelven 7,42 g de yodo en 21 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y la solución resultante se añade gota a gota a la mezcla de reacción durante 80 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta 45°C y a continuación se enfría hasta 0°C.

10 [0059] A temperatura ambiente, se disuelven 6,53 g de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona y 7,01 g de 6-(1-bromo-etil)-4-cloro-5-fluoropirimidina en 53 ml de tetrahidrofurano (THF) y la solución resultante se añade gota a gota gradualmente a la mezcla de reacción, mientras se mantiene la temperatura de reacción a 5°C o inferior. La mezcla de reacción se calienta hasta 25°C y se añaden gota a gota a la mezcla de reacción 8,84 g de ácido acético glacial disuelto en 84 ml de agua purificada. El residuo metálico sólido se separa por filtración, el disolvente se separa por destilación a presión reducida, y el producto de reacción se extrae dos veces con 84 ml de acetato de etilo (EA). El extracto se lava con 3,22 g de etilendiamina tetraacetato de disodio dihidratado disuelto en 161 ml de agua purificada, y se lava adicionalmente con 30 ml de solución salina. La capa orgánica se concentra hasta un volumen final de 56 ml, y se añade gota a gota a la misma una solución que contiene 1,2 g de ácido clorhídrico en 6 ml de isopropanol a 25°C. Los cristales resultantes se filtran, se lavan con 5 ml de EA, y se secan a presión reducida durante 12 horas a 50°C para obtener 5,99 g del compuesto objetivo (rendimiento 48,7%, pureza 96,2%, HPLC, detectada a una longitud de onda de 256 nm, 18C 4,6 X 250 mm, fase móvil ACN al 60%, velocidad de flujo de 1 ml/min).

20 [0060] ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,85 (1H), 8,73(1H), 7,93 (1H), 7,28 ~ 7,16 (2H), 6,95~6,89 (1H), 5,83 (1H), 4,81 (1H), 4,54 (1H), 3,92 (1H), 1,13 (3H).

25 [0061] Los resultados del ejemplo comparativo 1 se resumen en la siguiente tabla 2.

[0062] Tabla 2

[Tabla 2]

	Rendimiento (%)	Pureza (%)
Ejemplo 4	75,1	99,2
Ejemplo comparativo 1	48,7	96,2

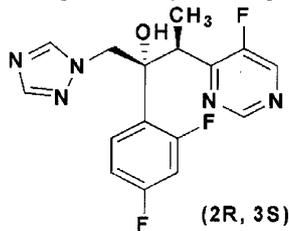
30

REIVINDICACIONES

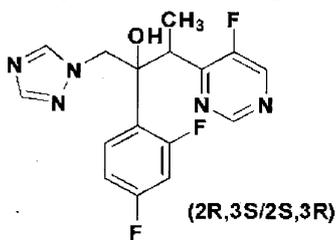
1. Procedimiento para preparar Voriconazol de la siguiente Fórmula Química 1, que comprende las etapas de:

- 1) llevar a cabo la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky entre un compuesto de la siguiente Fórmula Química 4 y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 5 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula Química 3;
- 2) eliminar los sustituyentes X₁, X₂ y OSO₂R del compuesto de Fórmula Química 3 para obtener Voriconazol racémico de la siguiente Fórmula Química 2, con la condición de que X₁ y X₂ no se eliminan cuando ambos representan H; y
- 3) separar los isómeros del compuesto de Fórmula Química 2 con un ácido ópticamente activo:

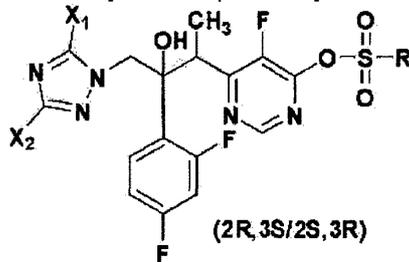
[Fórmula química 1]



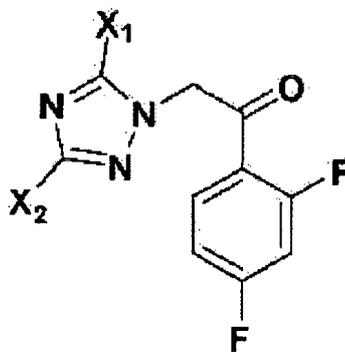
[Fórmula Química 2]



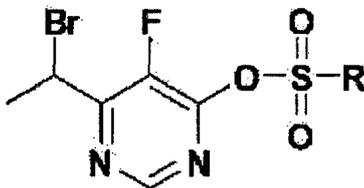
[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



5

10

15

en las que X₁ y X₂ independientemente representan H o halógeno; y R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo.

20

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de acoplamiento de tipo Reformatsky en la etapa 1) se lleva a cabo a una temperatura que varía entre -15°C y 0°C.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de Pd/C, níquel Raney o zinc como catalizador.

25

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que se utiliza Pd/C en una cantidad del 2-30% en peso en base a la cantidad del compuesto de Fórmula Química 3.

30

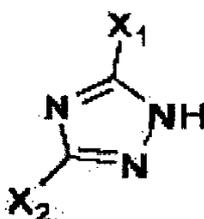
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de hidrógeno o formiato de amonio como donante de hidrógeno.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se lleva a cabo mediante el uso de tolueno, benceno, xileno o una mezcla que contiene dos o más de ellos como disolvente de reacción.

35

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula Química 4 se obtiene por reacción de un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 6 con un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 7 en condiciones básicas:

[Fórmula Química 6]

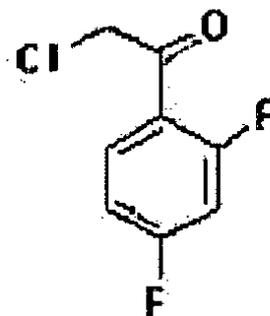


40

45

50

[Fórmula Química 7]



55

60

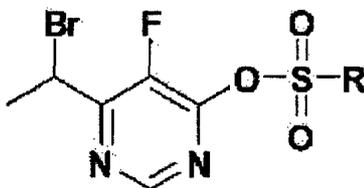
65

en la que X₁ y X₂ representan independientemente H o halógeno.

8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X₁ y X₂ representen independientemente bromo.

9. Compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 5:

[Fórmula química 5]



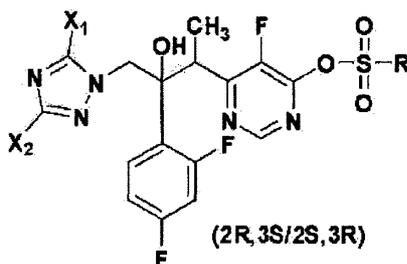
en la que R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo.

10. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que R es alquilo C₁-C₄.

11. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que el compuesto de Fórmula Química 5 es metanosulfonato de 6-(1-bromoetil)-5-fluoropirimidin-4-ilo.

12. Compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 3:

[Fórmula química 3]



en la que X₁ y X₂ independientemente representan H o halógeno; y R es alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido o no sustituido, en el que el fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi, halógeno, nitro y oxo.

13. Compuesto, según la reivindicación 12, en el que R es alquilo C₁-C₄.

14. Compuesto, según la reivindicación 12, en el que el compuesto de Fórmula Química 3 es metanosulfonato de 6-[(2R,3S/2S,3R)-4-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxiбутан-2-il]-5-fluoropirimidin-4-ilo.