

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 382**

51 Int. Cl.:

C07D 213/12 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011 E 11700054 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2456758**

54 Título: **Un proceso para preparar derivados de fenilo trisustituido que comprenden un grupo (1H-1,2,4-triazol-1-il) alquilo**

30 Prioridad:

07.01.2010 EP 10150257

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

25.11.2014

73 Titular/es:

**HEXAL AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHICKANEDER, CHRISTIAN y
SCHÄFER, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 523 382 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

Un proceso para preparar derivados de fenilo trisustituido que comprenden un grupo (1H-1,2,4-triazol-1-il)alquilo.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de la química orgánica y, en particular, a la preparación de derivados de fenilo que comprenden un grupo (1H-1,2,4-triazol-1-il)alquilo, tal como anastrozol (2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo).

10

Antecedentes de la invención

Los compuestos que pertenecen al grupo de derivados de fenilo que comprenden un grupo (1H-1,2,4-triazol-1-il)alquilo pueden representar inhibidores de aromatasas no esteroideas valiosos. Por ejemplo, anastrozol (2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo) se usa para el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente.

15

El documento EP 0 296 749 A1 desvela compuestos (aralquil sustituido)heterocíclicos, entre otros un derivado de anastrozol deuterado preparado mediante dos rutas diferentes. En ambas rutas, la última etapa de reacción es hacer reaccionar la sal sódica de 1,2,4-triazol con 1-clorodideuteriometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno. No se proporciona ni el rendimiento ni la pureza del producto.

20

El documento WO 2005/105762 A1 desvela la preparación de anastrozol, en la que se hace reaccionar 1-bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno con la sal sódica de 1,2,4-triazol. Así, se descubrió que el isómero (2,2'-(5-((1H-1,3,5-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo), también denominado isoanastrozol, se forma como un subproducto no deseado. Dicho isoanastrozol estaba presente en el anastrozol incluso después de una purificación repetida por cristalización en una cantidad de más del 0,5% determinada por HPLC. Además, se descubrió que el contenido de impureza de isoanastrozol puede reducirse significativamente hasta por debajo del 0,1% del nivel por purificación en forma de sales de adición de ácidos de anastrozol, sin embargo, el rendimiento total era bastante bajo.

30

En Ge, Zemei; Cui, Jialing; Cheng, Tieming; Li, Runtao; Chinese Journal of Medicinal Chemistry, (2003) Vol. 13, Nº 3, 146-147, se informa de la preparación de anastrozol a través de la N-alquilación de 1,2,4-triazol con 1-bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno mediante catálisis de transferencia de fase, donde se usa xileno como disolvente, se usa K_2CO_3/KOH como base, y se usa bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) como el catalizador de transferencia de fase, y la reacción se realizó en condiciones de reflujo. Sin embargo, esta catálisis de transferencia de fase requiere duras condiciones de reacción en vista de la temperatura de la reacción y los tiempos de reacción. El producto se purificó por recristalizaciones repetidas, sin embargo, no hay información alguna con respecto a la pureza detectada por HPLC.

40

El documento WO 2006/108155 A1 describe un proceso para preparar anastrozol a través de la N-alquilación de 1,2,4-triazol con 1-bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en NaOH, KOH, K_2CO_3 y Na_2CO_3 a temperaturas por debajo de -20 °C. El producto en bruto resultante se purifica mediante operaciones de extracción acuosa, filtración y recristalización, donde el perfil de impurezas de anastrozol no es de más de aproximadamente el 0,16% en área por HPLC de isoanastrozol, no más de aproximadamente el 0,14% en área por HPLC de 3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno, y no más de aproximadamente el 0,18% de área por HPLC de otras impurezas.

45

WO 2007/002722 A1 también desvela un proceso para preparar anastrozol a través de la N-alquilación de 1,2,4-triazol con 1-bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno en presencia de NaOH a temperaturas por debajo de -20 °C, donde el producto tiene una pureza del 99,94% en área por HPLC y del 0,06% en área por HPLC de una impureza distinta de isoanastrozol. Las bajas temperaturas de reacción de los procesos de los documentos WO 2006/108155 A1 y WO 2007/002722 A1 son desventajosos para su aplicación industrial.

50

El documento WO 2007/039913 desvela un proceso para preparar anastrozol, en el que se hace reaccionar 1-halogenometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno con la sal potásica o sódica de 1,2,4-triazol. La pureza del producto es del 99,9% en área por HPLC después de la purificación que comprende operaciones de tratamiento acuoso, cromatografía en columna y recristalización.

55

El documento US 2007/0100148 desvela un proceso para preparar anastrozol, en el que se hace reaccionar 1-

bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno con la sal sódica de 1,2,4-triazol. El producto se purifica por tratamiento acuoso, filtración sobre gel de sílice y recristalización. Aunque el anastrozol obtenido de este modo tiene una pureza del 99,97% por HPLC, los rendimientos son bastante bajos.

5 El documento DE 10 2005 037 484 A1 desvela un proceso para preparar anastrozol a través de la N-alkilación de 1,2,4-triazol con 1-bromometil-3,5-bis(2-cianoisopropil)tolueno. La purificación del producto en bruto se realiza mediante múltiples etapas de purificación, en la que la formación de una sal de adición de ácidos de anastrozol es la etapa clave. La pureza del anastrozol obtenido mediante dicho proceso es del 99,5% por HPLC, mientras que los rendimientos son bastante bajos.

10

El documento WO 2008/047104 A1 desvela un proceso para preparar anastrozol mediante una reacción de alquilación de bromuro de 3,5-bis(2-cianoisoprop-2-il)benzilo con 1,2,4-triazol sódico en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, DMP, acetonitrilo y ciclohexano. Sin embargo, la impureza de iso-anastrozol formada en la reacción de alquilación que se ha mencionado anteriormente no se separa de la mezcla de reacción.

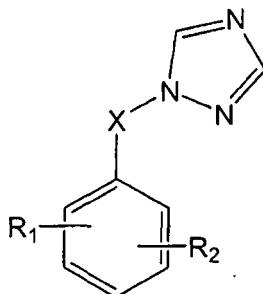
15 En su lugar, a la mezcla de reacción de alquilación se le añade adicionalmente un catalizador de transferencia de fase en forma de una sal de amonio cuaternario o una corona de éter, cuya aplicación requiere un procedimiento de purificación posterior laborioso por medio de tanto cromatografía como precipitación/cristalización.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para preparar derivados de fenilo que comprenden un grupo (1H-1,2,4-triazol-1-il)alquilo, tal como anastrozol (2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo)).

Resumen de la invención

25 Los diversos aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención como se resumen en los siguientes puntos, respectivamente en solitario o en combinación, contribuyen a resolver el objeto de la invención:

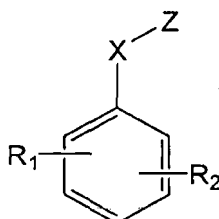
(1) Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II



30

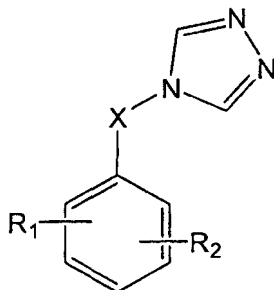
en la que R₁ y R₂ se sitúan en la posición 3 y la posición 5 del anillo de benceno del compuesto de fórmula I respectivamente y representan isopropilo sustituido en la posición 2 con ciano, y X es metileno,

en la que un compuesto de fórmula I



35

en la que R₁ y R₂ y X son como se han definido anteriormente y Z es un grupo saliente, se hace reaccionar con 1,2,4-triazol en un disolvente que permite la precipitación de un compuesto de fórmula III



, en la que R₁ y R₂ y X son como se han definido anteriormente y en la que el compuesto de fórmula III puede separarse de la mezcla de reacción.

- 5 La expresión "grupos salientes" es una expresión usada comúnmente en la técnica para referirse a cualquier átomo o grupo de átomos que pueden desligarse; típicamente el grupo saliente se desliga con un par de electrones en una escisión de enlace heterolítica que está en forma de aniones o moléculas neutras durante una reacción de sustitución o desplazamiento. El grupo saliente puede seleccionarse entre, sin limitación, haluros, tales como yoduro, bromuro y cloruro; sulfonatos, tales como triflatos, fluorosulfonatos, tosilatos, besilatos, mesilatos; y
10 similares. Un grupo saliente preferido Z es Cl, Br o I.

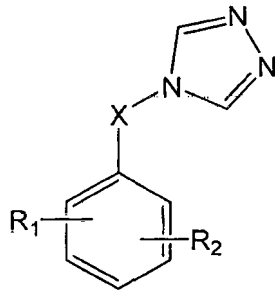
La reacción puede terminarse cuando la conversión en el compuesto deseado está sustancialmente completa. Preferiblemente, la conversión se controla por medios adecuados, por ejemplo por cromatografía de capa fina.

- 15 De acuerdo con esta solución técnica del objeto de la invención, mediante la selección de un disolvente que permite la precipitación del compuesto de fórmula III, al mismo tiempo que mantiene preferiblemente el compuesto de fórmula II en solución con el disolvente, el aislamiento y la purificación del compuesto de fórmula II se simplifican significativamente eliminando el subproducto no deseado del compuesto de fórmula III de la mezcla de reacción (que ha precipitado del disolvente seleccionado), preferiblemente al final de la reacción. Esto favorece la aplicación
20 industrial proporcionando un proceso sólido y competitivo, así como una purificación simplificada del compuesto de fórmula II, al mismo tiempo contribuyendo significativamente a una pureza de alto rendimiento. Si se desea, se hace posible un concepto en "un único paso" ya que todas las etapas de tratamiento pueden realizarse fácilmente, por ejemplo, mediante extracción y/o filtración con el fin de eliminar los subproductos no deseados, mientras que no es necesaria ninguna cromatografía laboriosa u otra etapa de purificación que tenga que realizarse fuera de un sistema
25 de reacción. Los compuestos de fórmula II, en particular anastrozol, representan compuestos peligrosos. Anastrozol es un inhibidor de aromatasas clasificado generalmente como una sustancia de categoría 4, y para el manejo de dichas sustancias, debe tenerse especial cuidado durante la fabricación industrial, particularmente con respecto a cuestiones de salud, seguridad y medioambientales. Por lo tanto, el presente concepto en "un único paso" contribuye a un proceso industrialmente aplicable y competitivo, mejorando significativamente al mismo tiempo las condiciones
30 de trabajo de tal manera que se tengan en cuenta cuestiones legales, de salud, medioambientales y de seguridad (HSE).

- (2) El proceso de acuerdo con el punto (1), en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en haluros y sulfonatos, preferiblemente Z se selecciona entre Cl, Br o I, triflatos, fluorosulfonatos, tosilatos, besilatos y mesilatos, más preferiblemente Z es Br.
35

- (3) El proceso de acuerdo con el punto (1), en el que el disolvente que permite la precipitación del compuesto de fórmula III se selecciona entre hidrocarburos aromáticos, éteres y mezclas de disolvente de los mismos, con la condición de que dicho disolvente seleccionado precipite el compuesto de fórmula III.
40

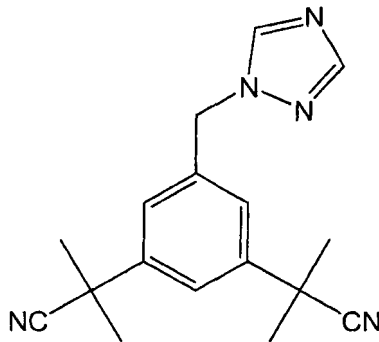
- (4) El proceso de acuerdo con una cualquiera de los puntos anteriores, en el que la reacción se realiza en tolueno, metil terc-butil éter (MTBE), o una mezcla de los disolventes entre sí o con otros disolventes. De acuerdo con las realizaciones preferidas de los puntos anteriores, la formación del compuesto de fórmula III



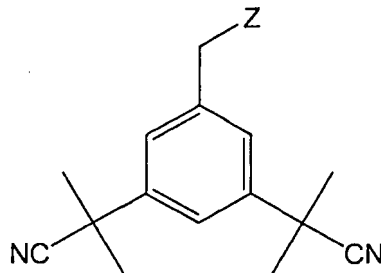
que representa un subproducto no deseado, puede reducirse sustancialmente, de tal forma que se obtienen rendimientos excepcionalmente altos del compuesto de fórmula II y la purificación del compuesto de fórmula II se simplifica considerablemente.

5

(5) El proceso de acuerdo con una cualquiera de los puntos anteriores para preparar el compuesto de fórmula II'



, en la que un compuesto de fórmula I'

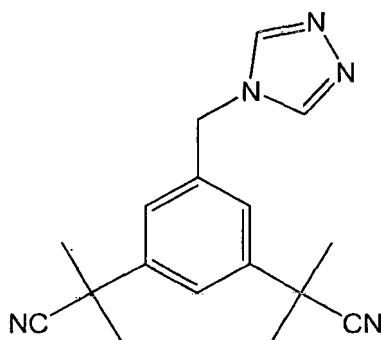


10

en la que Z es un grupo saliente, se hace reaccionar con 1,2,4-triazol en tolueno como disolvente.

La reacción puede terminarse cuando la conversión en el compuesto deseado está sustancialmente completa. Preferiblemente, la conversión se controla mediante medios adecuados, por ejemplo por cromatografía de capa fina.

15 De acuerdo con esta realización preferida, un compuesto de fórmula III' formado al mismo tiempo



se separa de la mezcla de reacción, preferiblemente después de la terminación de la reacción. Con respecto a la descripción del grupo saliente Z, se hace referencia a la descripción en el punto (1) anterior.

5 De acuerdo con esta realización de la invención, seleccionando tolueno como un disolvente particularmente adecuado, la formación del compuesto de fórmula III' se reduce o se minimiza de forma eficaz durante la reacción o se elimina fácilmente después de su precipitación, que proporciona tanto rendimientos
10 sustancialmente mejorados como una pureza excepcional del compuesto de fórmula II'. Además, la purificación del compuesto de fórmula II' puede simplificarse notablemente eliminando el subproducto no deseado del compuesto de fórmula III' al final de la reacción. Por lo tanto, se hace posible un concepto en "un único paso" dado que todas las etapas de tratamiento pueden realizarse fácilmente por extracción y/o
15 filtración con el fin de eliminar los productos no deseados, aunque no es necesaria ninguna etapa de cromatografía u otra etapa de purificación laboriosa, que tendrá que realizarse fuera del recipiente de reacción. Se hace referencia a las explicaciones anteriores con respecto a las restricciones de del compuesto de fórmula II', que representa anastrozol.

(6) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que el compuesto de fórmula III o III' se retira de la mezcla de reacción al final de la reacción por filtración.

20 (7) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (6), en el que la reacción se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase, preferiblemente dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo de polietilenglicoles, sales de tetraalquil amonio y sales de tetraalquil fosfonio, más preferiblemente dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo de polietilenglicoles y sales de tetraalquil amonio y, en particular, dicho catalizador de transferencia de fase es un polietilenglicol.

25 La expresión "catalizador de transferencia de fase", como se usa en el presente documento, se refiere a un catalizador que proporciona la migración o desplazamiento de un reactante en un sistema heterólogo de una fase en otra fase donde tiene lugar la reacción. Por ejemplo, el catalizador de transferencia de fase puede proporcionar la migración o desplazamiento de una base que está en un estado sólido o
30 sustancialmente sólido en la mezcla de reacción, a la fase líquida de la mezcla de reacción.

(8) El proceso de acuerdo con el punto (7), en el que el catalizador de transferencia de fase de polietilenglicol es un catalizador de transferencia de fase de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200 a 800 g/mol, preferiblemente de aproximadamente 300 a 700 g/mol; más preferiblemente de aproximadamente 400 a 600 g/mol; incluso más preferiblemente, el catalizador de transferencia de PEG es PEG 400 o PEG 600, en particular PEG 600.

(9) El proceso de acuerdo con el punto (7) u (8), en el que el catalizador de transferencia de fase se usa en cantidades molares de aproximadamente 0,01 a 0,5 veces, preferiblemente cantidades molares de 0,03 a 0,1 veces, más preferiblemente cantidades molares de 0,04 a 0,09 veces, y en particular en cantidades molares de 0,06 a 0,08 veces con respecto al compuesto de fórmula I.

(10) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que dicha reacción se realiza en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en alcóxidos lineales o ramificados; hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos; preferiblemente KOH, NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, KO-terc-butilo; más preferiblemente KOH, K₂CO₃, KO-terc-butilo; en particular K₂CO₃.

- 5 (11) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula I o I', disuelto en un disolvente de acuerdo con el punto (3) o (4), se añade continuamente a una mezcla agitada que comprende 1,2,4-triazol o una sal del mismo, una base de acuerdo con el punto (10) y un disolvente de acuerdo con el punto (3).
- 10 (12) El proceso de acuerdo con el punto (11), en el que la adición se realiza continuamente durante un periodo de aproximadamente 5 a 240 min, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 5 a 120 min.
- 15 (13) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 120 °C, preferiblemente de 40 °C a 50 °C, más preferiblemente de 40 °C a 45 °C.
- 20 (14) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que la reacción se realiza durante un tiempo de 0,5 a 12 h, preferiblemente de 2,5 a 10 h, más preferiblemente de 2,7 a 6,5 h, y en particular de 2,8 a 5 h.
- 25 (15) El proceso de acuerdo con el punto (1), en el que el compuesto de fórmula I se añade a una solución que comprende 1,2,4-triazol o una sal del mismo durante un periodo de aproximadamente 5 a 240 min, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 5 a 120 min, realizándose la reacción durante un tiempo de 0,5 a 12 h, preferiblemente de 2,5 a 10 h, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 120 °C, preferiblemente de 40 °C a 50 °C.
- 30 (16) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que la relación del volumen del disolvente empleado en dicho proceso con respecto a la masa del compuesto de fórmula I o I' empleado en dicho proceso está en un intervalo de 2:1 a 15:1, preferiblemente de 3:1 a 12:1, más preferiblemente de 5:1 a 11:1, incluso más preferiblemente de 7:1 a 10:1, y en particular de 9:1 a 10:1.
- 35 (17) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que se usa un catalizador de transferencia de fase de PEG en cantidades molares de aproximadamente 0,01 a 0,5 veces, preferiblemente cantidades molares de 0,03 a 0,1 veces, más preferiblemente cantidades molares de 0,04 a 0,09 veces, y en particular cantidades molares de 0,06 a 0,08 veces con respecto al compuesto de fórmula I.
- 40 (18) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, que comprende adicionalmente una etapa de formación de una sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula II o de fórmula II', preferiblemente una sal de adición de HCl.
- 45 (19) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, que comprende adicionalmente una etapa de cristalización o recristalización del compuesto de fórmula II o fórmula II' o su sal de adición de ácidos en un disolvente adecuado.
- 50 (20) El proceso de acuerdo con el punto (19), en el que el compuesto de fórmula II o fórmula II' o su sal de adición de ácidos se recristaliza en un disolvente que comprende o que consiste en tolueno o isopropanol.
- (21) El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula II o II' o su sal de adición de ácidos tiene una pureza de más del 99,7, tal como hasta el 99,95%, medida por HPLC.
- 55 (22) Un proceso para producir una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:
- i) preparar un compuesto de fórmula II o II' o su sal de adición de ácidos de acuerdo con un proceso de uno cualquiera de los puntos (1) a (21), y
 - ii) mezclar dicho compuesto de fórmula II o II' o su sal de adición de ácidos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación que comprende una cantidad segura y eficaz de un agente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material fisiológicamente inerte y farmacológicamente inactivo conocido en la técnica que sea compatible con las características físicas y químicas del agente activo.

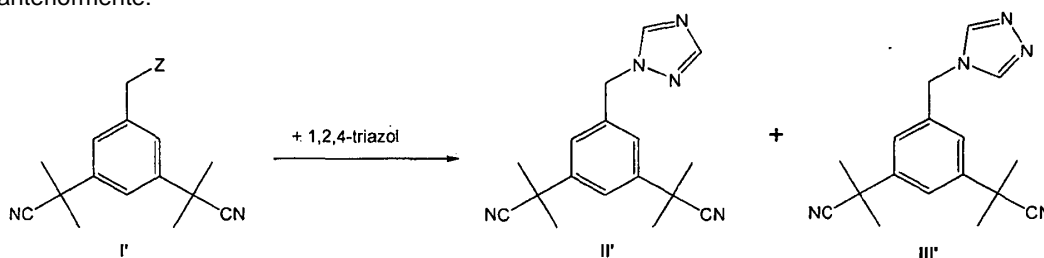
5

Descripción detallada de la Invención

La presente invención se describe ahora en más detalle haciendo referencia a realizaciones y ejemplos adicionalmente preferidos y más ventajosos, que, sin embargo, se presentan únicamente con fines ilustrativos y no
10 deberán interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Con el fin de mejorar un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II (derivados de fenilo que comprenden un grupo de (1H-1,2,4-triazol-1-il)alquilo) y un compuesto de fórmula II' (anastrozol, que es 2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo), se realizaron extensas series de pruebas por los
15 inventores para encontrar factores críticos que son particularmente adecuados para aumentar los rendimientos de producto y para reducir la cantidad de subproductos, mientras se simplifica significativamente la preparación debido a las beneficiosas condiciones de reacción y/o menos etapas de purificación necesarias.

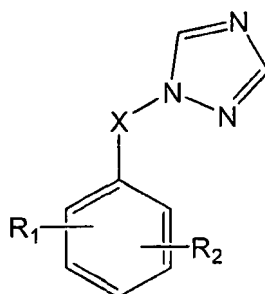
El compuesto de fórmula II' (anastrozol, que es 2,2'-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,3-fenileno)bis(2-metil-propanonitrilo) puede prepararse a través de N-alkilación de 1,2,4 triazol con el un grupo saliente como se ha descrito anteriormente:



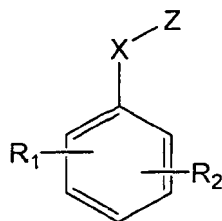
Sin embargo, en dichos procesos convencionales para preparar anastrozol, se forma un isómero del compuesto de
25 fórmula III', el denominado isoanastrozol, en cantidades relativamente grandes. En los procesos convencionales, la eliminación del compuesto de fórmula III' del producto en bruto del compuesto de fórmula II' es difícil y proporciona una o múltiples etapas de purificación posteriores laboriosas, donde el rendimiento de anastrozol se reduce significativamente por dichas etapas de purificación. Además, un inconveniente de algunos procesos de la técnica anterior es que requieren unas condiciones de reacción duras y/o no aplicables industrialmente.

30

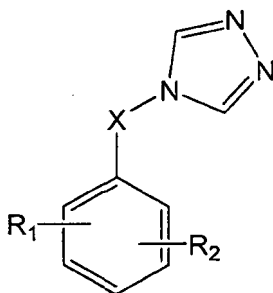
De acuerdo con la invención, un compuesto de fórmula II



en la que R₁ y R₂ se sitúan en la posición 3 y la posición 5 del anillo de benceno del compuesto de fórmula I respectivamente y representan isopropilo sustituido en la posición 2 con ciano, y X es metileno, se prepara mediante
35 un proceso en el que un compuesto de fórmula I



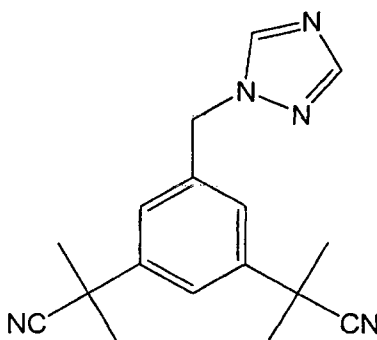
en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, y en la que Z es un grupo saliente, se hace reaccionar con 1,2,4-triazol en un disolvente que permite la precipitación de un compuesto de fórmula III



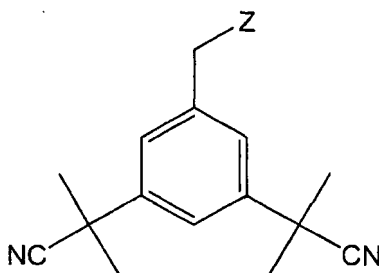
5 en la que el compuesto de fórmula III se precipita en el disolvente seleccionado y se separa como un subproducto precipitado de la mezcla de reacción, preferiblemente después de la terminación de la reacción.

Sorprendentemente se descubrió que la invención proporciona un aislamiento significativamente simplificado y una purificación del compuesto de fórmula II. Al igual que un disolvente que se selecciona para permitir la precipitación del isómero del compuesto de fórmula III, manteniendo preferiblemente el compuesto de fórmula II en una solución con el disolvente, el subproducto no deseado del compuesto de fórmula III puede eliminarse simplemente al final de la reacción. Así, se hace posible un concepto en "un único paso", ya que todas las etapas de tratamiento pueden realizarse fácilmente, por ejemplo, por extracción y/o filtración con el fin de retirar los subproductos no deseados - no es necesaria ninguna cromatografía u otra etapa de purificación laboriosa, que tendrá que realizarse fuera de un sistema de reacción. Los compuestos de fórmula II también pueden representar compuestos peligrosos. Por lo tanto, el presente concepto en "un único paso" contribuye a un proceso industrialmente aplicable y competitivo, mejorando significativamente al mismo tiempo las condiciones de trabajo de tal manera que se tengan en cuenta cuestiones legales, de salud, medioambientales y de seguridad (HSE).

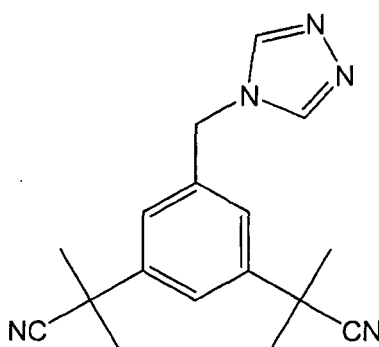
20 De acuerdo con una realización específica de la invención, el compuesto que se ha especificado anteriormente, es decir que tiene la fórmula II'



se prepara mediante un proceso en el que un compuesto de fórmula I'



en la que Z es un grupo saliente, se hace reaccionar con 1,2,4-triazol en tolueno como un disolvente. En esta realización, el proceso se realiza de tal forma que el compuesto de fórmula III'



5 se precipita y se elimina de la mezcla de reacción, preferiblemente después de la terminación de la reacción, y preferiblemente por filtración.

Se encontró factible producir un compuesto altamente puro de fórmula II' seleccionando tolueno como disolvente para la reacción con el fin de reducir o impedir de forma eficaz la formación del compuesto de fórmula III' durante la reacción. Así, el compuesto de fórmula II' se obtiene tanto con rendimientos mejorados como con una pureza excepcional. Además, este aspecto de la invención también hace posible el concepto en "un único paso" que se ha mencionado anteriormente.

15 El compuesto de fórmula I' está fácilmente disponible. Por ejemplo, puede prepararse como se describe en el documento WO 2005/105762 A1.

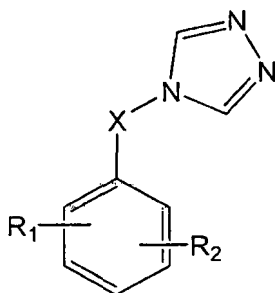
De acuerdo con una realización preferida, el isómero del compuesto no deseado de fórmula III o III' se retira de la mezcla de reacción al final de la reacción por filtración.

20 Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase, preferiblemente dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo de polietilenglicoles, sales de tetraalquil amonio y sales de tetraalquil fosfonio, más preferiblemente dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo de polietilenglicoles y sales de tetraalquil amonio y, en particular, dicho catalizador de transferencia de fase es un polietilenglicol.

Sorprendentemente, se descubrió que realizar la conversión del compuesto de fórmula I' en el compuesto de fórmula II' en presencia de un catalizador de transferencia de fase de polietilenglicol (PEG) proporciona tanto condiciones de reacción leves como rendimientos altos. Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase de PEG tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200 a 800 g/mol, más preferiblemente de aproximadamente 300 a 700 g/mol; incluso más preferiblemente de aproximadamente 400 a 600 g/mol; incluso aún más preferiblemente, el catalizador de transferencia de PEG es PEG 400 o PEG 600, en particular PEG 600. Además, el catalizador de transferencia de fase de PEG se usa adecuadamente en cantidades molares de aproximadamente 0,01 a 0,5 veces, preferiblemente cantidades molares de 0,03 a 0,1 veces, más preferiblemente cantidades molares de 0,04 a 0,09 veces, y en particular cantidades molares de 0,06 a 0,08 veces con respecto al compuesto de fórmula I. Por lo tanto, se proporciona un proceso estable y fiable. La cantidad de catalizador con respecto al compuesto de fórmula I se selecciona adecuadamente de tal forma que la reacción puede realizarse de forma uniforme en condiciones suaves, mientras que el contenido de isómero III o III' se reduce sorprendentemente de una manera eficaz.

El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos de la invención que se han mencionado anteriormente se realiza en el disolvente que se ha especificado anteriormente.

5 El contenido del isómero del compuesto de fórmula III



que representa un subproducto no deseado puede reducirse sustancialmente, en la que se obtienen de forma excepcional rendimientos altos del compuesto de fórmula II y la purificación del compuesto de fórmula II se simplifica de forma considerable. Esto se mejora según la reacción se realiza en un disolvente escogido para permitir la precipitación del compuesto de fórmula III. Tal disolvente preferido se selecciona particularmente entre hidrocarburos aromáticos, éteres y mezclas de disolventes de estos disolventes entre sí o con otros disolventes, con la condición de que dicho disolvente seleccionado precipite en el compuesto de fórmula III. Para este fin, en el proceso de acuerdo con esta realización preferida, la reacción se realiza preferiblemente en tolueno, metil terc-butil éter (MTBE) o una mezcla de los mismos.

15

Además, sorprendentemente se descubrió que la cantidad residual del isómero del compuesto de fórmula III puede reducirse significativamente ajustando adecuadamente la relación del volumen del disolvente empleado en dicho proceso con respecto a la masa del compuesto de fórmula I o I' empleado en dicho proceso. Por lo tanto, la relación del volumen del disolvente empleado en dicho proceso con respecto a la masa del compuesto de fórmula I o I' empleado en dicho proceso se ajusta preferiblemente dentro de un intervalo de 2:1 a 15:1, preferiblemente de 3:1 a 12:1, más preferiblemente de 5:1 a 11:1, incluso más preferiblemente 7:1 a 10:1, y en particular de 9:1 a 10:1.

20

Preferiblemente, los procesos que se han mencionado anteriormente se realizan en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en alcóxidos lineales o ramificados; hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos; preferiblemente KOH, NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, KO-terc-butilo; más preferiblemente KOH, K₂CO₃, KO-terc-butilo; en particular K₂CO₃.

25

De acuerdo con una realización preferida adicional, en los procesos que se han mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula I o I' disuelto en uno de los disolventes que se han mencionado anteriormente se añade continuamente a una mezcla agitada que comprende 1,2,4-triazol o una sal del mismo, una de las bases que se han mencionado anteriormente y uno de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Preferiblemente, dicha adición se realiza continuamente durante un periodo de aproximadamente 5 a 240 min, preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 5 a 120 min.

30

De acuerdo con una realización aun más preferida, los procesos que se han mencionado anteriormente se realizan en al menos una condición seleccionada entre:

35

a) la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 120 °C, preferiblemente de 40 °C a 50 °C, más preferiblemente de 40 °C a 45 °C;

40

b) la reacción se realiza durante un tiempo de 0,5 a 12 h, preferiblemente de 2,5 a 10 h, más preferiblemente de 2,7 a 6,5 h, y en particular de 2,8 a 5 h.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, un proceso para producir una composición farmacéutica comprende las etapas de:

45

- i) preparar un compuesto de fórmula II o II' de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- ii) mezclar dicho compuesto de fórmula II o II' con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, disolventes, polímeros, plastificantes, cargas, aglutinantes, sistemas de tampón, tensioactivos, tintes o pigmentos, conservantes y agentes saboríferos.

5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula II o II' producido por los procesos que se han mencionado anteriormente se purifica aplicando al menos una de las siguientes etapas:

- a) lavado de los filtrados combinados obtenidos a partir del proceso con agua,
- b) conversión del compuesto de fórmula II o II' en su sal de adición de ácidos respectiva,
- 10 c) lavado de una fase acuosa que comprende la sal de adición de ácidos que se ha mencionado anteriormente con un disolvente orgánico,
- d) conversión de la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula II o II' en el compuesto de fórmula II o II' en forma libre,
- e) lavado de la fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula II o II' con agua, preferiblemente dicha fase orgánica se filtra en una etapa posterior,
- 15 f) tratamiento de la fase orgánica con un agente decolorante,
- g) cristalización del compuesto de fórmula II o II'.

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, las etapas a) a g) se realizan posteriormente.

20 En la etapa a), un residuo del filtro se lava con un disolvente que se ha especificado anteriormente, en el que el filtrado de la mezcla de reacción y el disolvente de lavado se combinan, representando los filtrados combinados que se lavan con agua.

25 Después, en la etapa b), un compuesto de fórmula II o II', presente en dichos filtrados combinados, se convierte en su sal de adición de ácidos respectiva mediante adición de un ácido. Preferiblemente, dicho ácido es un ácido orgánico o inorgánico, más preferiblemente ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, incluso más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, en particular ácido clorhídrico. Además, preferiblemente dicho ácido se añade de forma concentrada o en forma de una solución acuosa diluida, preferiblemente en forma de una

30 solución acuosa diluida, más preferiblemente en forma de una solución acuosa diluida que tiene una normalidad en un intervalo de aproximadamente 0,05 N a 10 N, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,4 N a 5 N, incluso aún más preferiblemente de aproximadamente 0,8 N a 3 N, y en particular 1 N.

En la etapa c), una fase acuosa que comprende la sal de adición de ácidos resultante del compuesto de fórmula II o

35 II' se separa de la fase orgánica, y la fase acuosa se lava con un disolvente aprótico no polar. Preferiblemente, dicho disolvente aprótico no polar se selecciona entre el grupo de alcanos, alquenos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos perhalogenados, más preferiblemente alcanos lineales o cíclicos, incluso más preferiblemente alcanos cíclicos, aún incluso más preferiblemente ciclopentano o ciclohexano, en particular ciclohexano.

40 Después, en la etapa d), la sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula II o II' se convierte en el compuesto de fórmula II añadiendo a base a la solución acuosa, preferiblemente añadiendo una base inorgánica, más preferiblemente un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, incluso más preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, aún incluso más preferiblemente NaOH o KOH. Dicha base se añade de forma concentrada o en forma de una solución acuosa diluida, preferiblemente en forma de una solución acuosa diluida,

45 más preferiblemente en forma de una solución acuosa diluida que tiene una normalidad en un intervalo de aproximadamente 0,05 N a 10 N, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,4 N a 5 N, aún incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,8 N a 3 N, y en particular, 1 N.

En la etapa e), se añade un disolvente orgánico antes de o posteriormente a la adición de la base a la solución acuosa, preferiblemente dicho disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes apróticos no polares, más preferiblemente entre el grupo que consiste en alcanos, alquenos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos perhalogenados, preferiblemente hidrocarburos aromáticos o alcanos lineales o cíclicos, más preferiblemente hidrocarburos aromáticos, en particular tolueno. Preferiblemente, el disolvente orgánico en el que el compuesto de fórmula II se disuelve, se separa de la fase acuosa y se lava con agua. Más preferiblemente, la fase

50 orgánica resultante se evapora y el residuo resultante se recoge en un disolvente aprótico polar, preferiblemente seleccionado entre el grupo de ésteres del ácido de carbono, más preferiblemente acetato de etilo, en el que la solución resultante o la suspensión se agita en presencia de un auxiliar de filtro, en el que la solución o la suspensión se filtra sobre un lecho de dicho auxiliar de filtro. Preferiblemente, dicho auxiliar de filtro se selecciona entre el grupo que consiste en un dicho auxiliar de filtro de celulosa, tierra de diatomeas y gel de sílice,

55

preferiblemente gel de sílice. Además, preferiblemente la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente, preferiblemente de 10 °C a 35 °C, más preferiblemente 15 °C-25 °C.

En la etapa f), una fase orgánica que comprende el compuesto de fórmula II o II', preferiblemente una fase orgánica obtenida a partir de la etapa e) que se ha descrito anteriormente, se evapora y el residuo se recoge en un disolvente prótico polar, preferiblemente alcoholes C₁-C₄ lineales o ramificados, más preferiblemente 2-propanol, y se añade un agente de decoloración a la solución o la suspensión, donde la mezcla resultante se agita durante un tiempo predeterminado a una temperatura predeterminada, y después se filtra a la temperatura predeterminada. Preferiblemente, dicho agente de decoloración es carbón, preferiblemente carbón activado. Además, dicha temperatura predeterminada está dentro de un intervalo de 15 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 90 °C, más preferiblemente de 25 °C a 85 °C, en particular a la temperatura de reflujo del disolvente prótico polar. Después de la filtración en la etapa f), el residuo del filtro puede lavarse con un disolvente prótico polar que es preferiblemente un alcohol C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferiblemente 2-propanol, y el filtrado y el disolvente de lavado se combinan y representan los filtrados combinados.

En la etapa g), los filtrados combinados de la etapa e) se enfrían y se agitan opcionalmente durante la cristalización del compuesto de fórmula II o II' a una temperatura de aproximadamente -20 °C a 30 °C, preferiblemente de -20 °C a -10 °C, más preferiblemente de -10 °C a -8°C, donde la refrigeración y la agitación opcional se realiza preferiblemente durante 2 a 3 h. Preferiblemente, los cristales del compuesto de fórmula II que se forman en dichos filtrados combinados se separan y se lavan con un disolvente prótico polar, preferiblemente alcoholes C₁-C₄ lineales o ramificados, más preferiblemente 2-propanol, donde dicho disolvente prótico tiene preferiblemente una temperatura de aproximadamente -20 °C a 30 °C, preferiblemente de -20 °C a -10 °C, más preferiblemente de -10 °C a -8°C. Los cristales del compuesto de fórmula II o II' pueden secarse a presión normal o reducida, preferiblemente a presión reducida, a 20 °C durante 2 h, preferiblemente de 40 °C a 45 °C durante 7 h.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula II o II' producido por los procesos que se han mencionado anteriormente y purificado por al menos una de las etapas que se han descrito anteriormente a) a g) tiene una pureza del 99,7 al 99,95% medida por HPLC.

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de la presente invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención de ningún modo. Los ejemplos y modificaciones u otros equivalentes de los mismos serán evidentes a los versados en la técnica a la luz de toda la presente divulgación.

Ejemplos

Procedimientos:

Determinaciones de la pureza por HPLC

1. Reactivos y sustancias de referencia

Acetonitrilo Far UV	por ejemplo, Fisher art. N° A/0627/17
Fosfato diácido potásico	por ejemplo, Merck art. N° 1,04871
Ácido orto-fosfórico al 85%	por ejemplo Merck, art. N° 1,00563
Agua	Calidad de HPLC

2. Soluciones que se van a preparar

3. Solución de tampón a pH 3,0

Se disuelven 5,45 g de fosfato diácido potásico en 1900 ml de agua. El pH de esta solución se ajusta a $3,0 \pm 0,05$ con ácido orto-fosfórico al 85%. Después de esto, la solución se llena hasta 2000,0 ml con agua y se filtra a través de un filtro de membrana (0,45 µm).

Disolvente

Solución de tampón a pH 3,0:Acetonitrilo en la relación 1:1 (V/V)

4. Solución de ensayo

Se disuelven 50,0 mg de sustancia con disolvente a 25,0 ml (c = 2 mg/ml). La solución de ensayo se prepara una vez.

5 3. Sistema cromatográfico

Columna:	columna de acero inoxidable (250 x 4,6 mm) cargada con gel de sílice de octadecilsililo para cromatografía, por ejemplo Symmetry C18, 5 µm
Fase móvil A:	Solución de tampón a pH 3,0
Fase móvil B:	Acetonitrilo
Gradiente:	0 min al 30% de B 30 min al 70% de B 35 min al 70% de B 36 min al 30% de B 42 min al 30% de B
Caudal:	1,2 ml/min
Detección:	Detección UV: 209 nm, BW: 4 nm (Ref.: Off)
Temperatura de la columna:	25 °C
Volumen de inyección:	20 µl

Preparación del compuesto de fórmula II' (anastrozol)

10 Ejemplo 1 y variaciones del mismo: Preparación del compuesto de fórmula II' (anastrozol) usando tolueno como disolvente y un catalizador de transferencia de fase

A) Empleando tolueno en una relación de aprox. 9:1 (v/m) con respecto al compuesto de fórmula I'

- 15 Se añadió una solución de I' (Z = Br, 328,9 g, 1,0 mol) en tolueno (1,32 l) a una mezcla agitada de K₂CO₃ (179,7 g, **1,3 equiv.**), 1,2,4-triazol (72,5 g, **1,05 equiv.**), PEG 600 (30,0 g, **0,05 equiv.**) y tolueno (1,65 l) a 40 °C-45 °C. Después de agitar durante 3 h a **44 °C-45 °C**, la mezcla (II':III' = 8:1, calc.) se filtró y el residuo (III', aprox. 41 g, 14%, pureza: 81,2%), se lavó con tolueno caliente (0,5 l). El residuo del filtro se lavó con agua y se disolvió en metanol caliente (500 ml). La solución resultante se evaporó a sequedad para dar 40,9 g (13,9%) del isómero III' (81,2%,
20 HPLC.). El filtrado se lavó con agua, obteniendo 3,56 l de una solución del compuesto II'. **HPLC:** 89,4% del compuesto II', 3,5% del isómero III' (3,5%), correspondiente a una relación isomérica de aprox. 26:1 (II':III'). **Rendimiento:** (91,3%, calc.).

En los siguientes Ejemplos 1 B) a D), la relación (v/m) del volumen de tolueno con respecto a la masa del compuesto de fórmula I' varió:

B) Empleando tolueno en una relación de aprox. 3:1 (v/m) con respecto al compuesto de fórmula I'

De forma similar al ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 42,14 g (71,8%) **HPLC:** 78,1% del compuesto II', 7,16% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 11:1 (II': III').

C) Empleando tolueno en una relación de aprox. 7:1 (v/m) con respecto al compuesto I'

De forma similar al ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 56,91 g (97,0%), **HPLC:** 86,2% del compuesto II', 4,78% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 18:1 (II':III').

D) Empleando tolueno en una relación de aprox. 10:1 (v/m) con respecto al compuesto I'

De forma similar al ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 28,88 g (98,4%), **HPLC:** 88,8% del compuesto II', 3,25% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 27:1 (II':III').

En los siguientes Ejemplos 1 E) a 1 H), el tipo de base y/o la cantidad de base y/o la temperatura de reacción varió:

E) Empleando 2,2 equiv. de KtOBu

De forma similar al ejemplo 1, punto A) pero con agitación a 9 °C-21 °C durante 4,5 h. **Rendimiento:** cuantitativo. **HPLC:** 75,16% del compuesto II', 3,05% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 25:1 (II':III').

F) Empleando 1,2 equiv. de KtOBu

De forma similar al ejemplo 1, punto E. **Rendimiento:** cuantitativo, **HPLC:** 75,38% del compuesto II', 3,39% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 22:1 (II':III').

G) Empleando 1,1 equiv. de K₂CO₃

De forma similar al ejemplo 1, punto A) pero empleando tolueno en una relación de 6:1 (v/m) con respecto al compuesto I' y calentamiento a **41 °C-60 °C** durante **9,5 h**. **Rendimiento:** 76,94 g (105%). **HPLC:** 81,9% del compuesto II', 8,45% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 10:1 (II':III').

H) Empleando 2,2 equiv. de K₂CO₃

De forma similar al ejemplo 1, punto D). **Rendimiento:** 54,6 g (93,1%). **HPLC:** 89,2% del compuesto II', 4,13% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 22:1 (II':III').

En los siguientes Ejemplos 1 I) a M), el tipo de catalizador de transferencia de fase y/o la cantidad del mismo y/o la temperatura de reacción varió:

I) Empleando PEG 600, 0,03 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto D) pero con agitación a **52 °C-53 °C** durante 3,5 h. **Rendimiento:** 27,05 g (92,2%) **HPLC:** 88,6% del compuesto II', 4,43% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 20:1 (II':III').

J) Empleando PEG 600, 0,1 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto D) pero con agitación a 10 °C-20 °C durante 4,0 h. **Rendimiento:** 28,94 g (98,6%) **HPLC:** 89,3% del compuesto II', 3,54% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 25:1 (II':III').

K) Empleando PEG 400, 0,05 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto D) pero empleando K₂CO₃ en una relación de **1,5 equiv.** y agitación a 40 °C-45 °C durante 2,75 h. **Rendimiento:** 53,0 g (90,3%) **HPLC:** 89,0% del compuesto II', 3,78% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 24:1 (II':III').

L) Empleando PEG 400, 0,075 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto D) y agitación a 40 °C-45 °C durante 4 h **Rendimiento:** 50,91 g (86,8%). **HPLC:** 89,3% del compuesto II', 2,42% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 37:1 (II':III').

M) Empleando TBAB, 0,062 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto G) pero empleando TBAB (0,062 equiv.) como el catalizador de transferencia de fase, una mezcla de K₂CO₃ y KOH (1:1, n/n) en una relación de 1,2 equiv. con respecto al compuesto de fórmula I' y 1,2 equiv. de 1,2,4-triazol con respecto al compuesto de fórmula I'. La mezcla se calentó a 28 °C-34 °C durante 4 h. **Rendimiento:** 5,22 g (88,9%), **HPLC:** 85,4% del compuesto II', 5,5% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 15:1 (II':III').

En los siguientes Ejemplos 1 N) y O), la cantidad de 1,2,4-triazol varió:

N) Empleando 1,2,4-triazol, 1,0 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto A) pero empleando K_2CO_3 en una relación de 1,1 equiv., y tolueno en una relación de aprox. 6:1 (v/m) con respecto al compuesto I'. **Rendimiento:** 12,3 g (94,6%). **HPLC:** 83,4% del compuesto II', 4,18% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 20:1 (II':III').

5

O) Empleando 1,2,4-triazol, 1,1 equiv.

De forma similar al ejemplo 1, punto A) pero empleando K_2CO_3 en una relación de 1,3 equiv., y tolueno en una relación de aprox. 10:1 (v/m) con respecto al compuesto I'. **Rendimiento:** 28,10 g (95,8%) **HPLC:** 85,3% del compuesto II', 3,27% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 26:1 (II':III').

10

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula II' (anastrozol) empleando MtBE como disolvente y un catalizador de transferencia de fase de PEG

15 Una mezcla de I' (Z = Br, 19,73 g, 60 mmol), 1,2,4-triazol (4,15 g, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (9,12 g, 1,1 equiv.), PEG 600 (1,86 g, 0,05 equiv.) y MtBE (300 ml) se agitó durante 6,25 h a reflujo (aprox. 55 °C). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó dos veces con MtBE (10 ml). Los filtrados se enfriaron hasta cristalización y se filtraron. Los cristales se lavaron cuatro veces con MtBE (10 ml) y se secaron. **HPLC:** relación isomérica de aprox. 27:1 (II':III').

20 **Ejemplo Comparativo 1: Preparación del compuesto de fórmula II' (anastrozol) usando TBAB como el catalizador de transferencia de fase y disolventes menos adecuados**

A) Empleando Diclorometano como disolvente

25 Se cargó una mezcla de 1,2,4-triazol (1,38 g, 1,0 equiv.), TBAB (0,4 g, 0,062 equiv.) y diclorometano (30 ml). Se añadieron hidróxido sódico ac. (18,87 N, 6,4 ml, 6,0 equiv.), I' (Z = Br, 6,58 g, 20 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y durante 2,5 h a reflujo. Se añadió (30 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y se evaporó para dar 6,28 g (107,0%) de una mezcla isomérica de los compuestos II' y III' (7,3:1).

30

B) Empleando acetato de etilo como disolvente

Una mezcla de I' (Z = Br, 6,58 g, 20 mmol), 1,2,4-triazol (1,38 g, 1,0 equiv.), PEG 600 (0,6 g, 0,05 equiv.), K_2CO_3 (6,08 g, 2,2 equiv.) y acetato de etilo (40 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y durante 1,5 h a 31 °C-41 °C. La solución se lavó con agua (3 x) y se evaporó a sequedad para producir 6,3 g (106,8%) de una mezcla de los compuestos II' y III' (4:1).

35

Los disolventes usados en A) y B) son menos adecuados en comparación con, por ejemplo, tolueno, ya que son menos adecuados para la formación de precipitados del producto secundario no deseado (isómero compuesto de fórmula III').

40

Ejemplo 3: Preparación del compuesto de fórmula II' (anastrozol) empleando un disolvente adecuado, sin usar un catalizador de transferencia de fase

45 De forma similar al ejemplo 1, punto G) usando tolueno como disolvente, pero empleando 1,4 equiv. de K_2CO_3 y 1,1 equiv. de 1,2,4-triazol, con respecto al compuesto de fórmula I' y sin catalizador de transferencia de fase. La mezcla se calentó a 75 °C durante 6 h. **Rendimiento:** 69,20 g (94,4%). **HPLC:** 77,22% del compuesto II', 5,57% del isómero III', que corresponde a una relación isomérica de aprox. 14:1 (II':III').

50 **Ejemplo Comparativo 2: Empleando diferentes tipos de disolventes menos adecuados y sin usar un catalizador de transferencia de fase**

A) Empleando acetonitrilo como disolvente

55 Una mezcla de I' (Z = Br, 3,05 g, 10 mmol), 1,2,4-triazol (3,96 g, 5,7 equiv.), y acetonitrilo (26 ml) se agitó durante 5 h a reflujo. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida a 70 °C y se añadió acetato de etilo (80 ml). La solución se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para producir 2,8 g (88,2%) de una mezcla isomérica de los compuestos II' y III' (1:1).

B) Empleando acetona como disolvente

Una mezcla de I' (Z = Br, 3,05 g, 10 mmol), 1,2,4-triazol (0,76 g, 1,1 equiv.), K₂CO₃ (2,1 g, 1,5 equiv.) y acetona (200 ml) se agitó durante 2 h a **reflujo**. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se filtró. El residuo del filtro se lavó con acetona y los filtrados se evaporaron a presión reducida para dar 3,14 g (99,3%) de una mezcla isomérica de los compuestos II' y III' (5,1:1).

C) Empleando n-butanol como disolvente

10 Una mezcla de 1,2,4-triazol (4,35 g, 1,05 equiv.), KOH (5,05 g, 1,5 equiv.) y 1-butanol (280 ml) se calentó en destilación y se retiraron por destilación 100 ml del disolvente a 44 °C-57 °C a presión reducida. Después, se añadieron n-butanol (100 ml) y I' (Z = Br, 19,73 g, 60 mmol), la mezcla se agitó durante 3,5 h a 42 °C-48 °C y se filtró. Los filtrados se lavaron seis veces con agua (40 ml) y la fase orgánica se evaporó a presión reducida para dar 18,94 g (107,6%) de una mezcla isomérica de los compuestos II' y III' 5,5:1.

15

D) Empleando DMF como disolvente

Se añadió una solución de I' (Z = Br, 7,23 g, 23,7 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a una mezcla agitada de K₂CO₃ (4,9 g, 1,5 equiv.), 1,2,4-triazol (1,8 g, 1,1 equiv.) y dimetilformamida (20 ml) a 2 °C-3 °C. Después del calentamiento a temperatura ambiente durante un período de 2 h y agitación durante 2 h a 22 °C-25 °C, se añadió agua potable (130 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con agua potable (40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para producir 6,7 g (89,5%) de una mezcla isomérica de los compuestos II' y III' (9,7:1).

25 Los disolventes usados en A) a D) son menos adecuados en comparación con, por ejemplo, tolueno, que son menos adecuados en la formación de precipitados de un producto secundario no deseado (isómero del compuesto de fórmula III').

Purificación de un compuesto de fórmula II' (anastrozol)

30

Ejemplo 4: La purificación de un compuesto de fórmula II' (anastrozol) a través de su sal de adición de ácidos

Una fracción (784 g) de la solución obtenida de acuerdo con el ejemplo 1, punto A), se extrajo con HCl (ac., 1 N, 240 ml). La capa orgánica se trató con ciclohexano (870 ml), se extrajo con HCl (ac., 1 N, 66 ml, 4 x) y se descartó. Las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (70 ml). La fase acuosa se trató posteriormente con tolueno (525 ml) y NaOH (ac., conc., 26 ml) con agitación. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo para obtener 640 ml de una solución turbia, que contenía 57,5 g (97%) del compuesto II'. La mezcla se trató con SiO₂ con agitación y se filtró sobre un lecho de SiO₂. El residuo se lavó sucesivamente con acetato de etilo y los filtrados transparente combinados se recogieron a sequedad a presión reducida.

Ejemplo 5: La purificación adicional de un compuesto de fórmula II' (anastrozol) por recristalización

45 A) Recristalización en tolueno (1:4, m/v)

Una fracción (174,2 g) de un producto en bruto obtenido similar al ejemplo 4 se trató con tolueno (700 ml) y carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo y se filtró. El residuo del filtro se lavó con tolueno caliente y el filtrado se enfrió a aproximadamente -7 °C. La suspensión resultante se agitó durante 3,5 h a -7 °C y se filtró. Los cristales se lavaron una vez con tolueno frío (35 ml), cuatro veces con 2-propanol enfriado (35 ml) y se secaron. **Rendimiento:** 159 g (91,3%) de un polvo cristalino incoloro. **P.f.:** 83,6 °C-84,3 °C. **CDB:** pico a aprox. 84 °C. **Pureza:** 99,94% (HPLC). **Ensayo** (HClO₄): 100,1%. **Metales pesados:** nmt 20 ppm. **Pérdida en el secado:** 0,10%. **Ceniza sulfatada:** 0,03%. **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz, ppm): δ 1,7 (s, 12 H, CH₃), 5,4 (s, 2 H, CH₂), 7,3 (s, 2 H, CH), 7,5 (s, 1 H, CH), 8,0 (s, 1 H CH), 8,2 (s, 2 H, CH). **¹³C RMN** (CDCl₃, 75 MHz, ppm): δ 29,0, 37,2, 53,0, 122,1, 123,8, 124,3, 136,7, 143,3, 143,4, 152,3, **IR** (KBr, cm⁻¹): 3103, 2985, 2236_(v-CN), 1607, 1502, 1476, 1369, 1359, 876, **GC/MS** (EI, m/z): 293,1 [M]⁺.

B) La recristalización en 2-propanol (1:8, m/v)

Una fracción (43,5 g) del residuo obtenido de acuerdo con el ejemplo 4 se trató con 2-propanol (370 ml) y carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo y se filtró. El residuo del filtro se lavó con 2-propanol caliente y el filtrado se enfrió a aproximadamente - 8 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2,5 h a -8 a -10 °C y se filtró. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron tres veces con 12,5 ml de 2-propanol frío y se secaron.

5 **Rendimiento:** 40,1 g (92%) de un polvo cristalino incoloro (p.f. 84 °C). **Pureza:** 99,85% (HPLC). **CDB:** pico a aprox. 84 °C.

C) Recristalización en 2-propanol (1:4, m/v)

10 De forma similar al ejemplo 5, punto B) pero empleando 2-propanol en una relación de 1:4 (m/v) con respecto al residuo de destilación obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 236,9 g (94,8%).

D) Recristalización en 2-propanol (1:2, m/v)

15 De forma similar al ejemplo 4, punto B) pero empleando 2-propanol en una relación de 2:1 (m/v) con respecto al residuo de destilación obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 74,0 g (95,2%). **P.f.:** 83,9 °C-84,3 °C. **CDB:** pico a aprox. 85 °C. **Pureza:** 99,93% (HPLC). **Metales pesados:** nmt 20 ppm. **Pérdida en secado:** 0,04%. **Ceniza sulfatada:** 0,02%. **Ensayo:** (HClO₄): 100,3%.

20 E) Recristalización en 1-propanol (1:4, m/v)

De forma similar al ejemplo 4, punto B) pero empleando 1-propanol en una relación de 1:4 (m/v) con respecto al residuo de destilación obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, punto A). **Rendimiento:** 8,56 g (85,6%). **Pureza:** 99,96% (HPLC).

25

F) Recristalización en ciclohexano

El compuesto II' (0,1 g) se disolvió en ciclohexano (20,3 ml) a la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió lentamente hasta que se observó cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a 40 °C a presión reducida. **Rendimiento:** 0,08 g (80%)

30

G) Recristalización en ciclohexano y acetato de etilo (1:1)

El compuesto II' (5 g) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (10 ml / 10 ml) a la temperatura de reflujo y se enfrió lentamente hasta que se observó cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a presión reducida. **Rendimiento:** 3,15 g (63,0%)

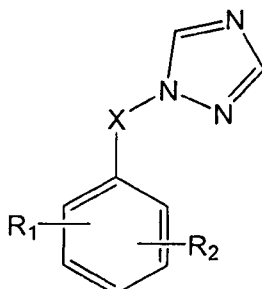
35

H) Recristalización en cloroformo

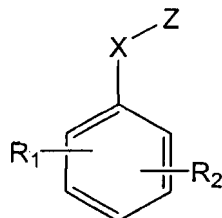
40 El compuesto II' (2 g) se disolvió en cloroformo (10 ml) a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó lentamente. **Rendimiento:** 1,65 g (82,5%).

REIVINDICACIONES

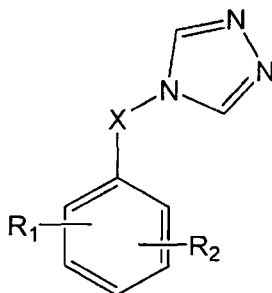
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II



- 5 en la que R_1 y R_2 se sitúan en la posición 3 y la posición 5 del anillo de benceno del compuesto de fórmula I respectivamente y representan isopropilo sustituido en la posición 2 con ciano, y X es metileno, en la que un compuesto de fórmula I



- 10 en la que R_1 y R_2 y X son como se han definido anteriormente y Z es un grupo saliente, se hace reaccionar con 1,2,4-triazol en un disolvente que permite la precipitación de un compuesto de fórmula III



, en la que R_1 y R_2 y X son como se han definido anteriormente, en la que el compuesto de fórmula III se precipita en el disolvente seleccionado y se separa en forma de un producto no deseado precipitado de la mezcla de reacción.

15

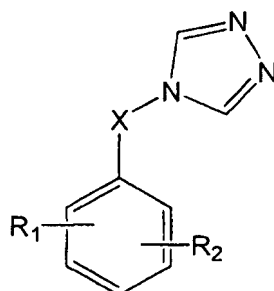
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z se selecciona entre Cl, Br, I, triflatos, fluorosulfonatos, tosilatos, besilatos y mesilatos; preferiblemente Z es Br.

- 20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente que permite la precipitación del compuesto de fórmula III se selecciona entre hidrocarburos aromáticos, éteres y mezclas de disolvente de los mismos.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se realiza en un disolvente seleccionado entre tolueno, metil terc-butil éter (MTBE) y mezclas de disolvente de los mismos, preferiblemente tolueno.

25

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto precipitado de fórmula III



se retira de la mezcla de reacción al final de la reacción por filtración.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre el grupo de polietilenglicoles, sales de tetraalquil amonio y sales de tetraalquil fosfonio, más preferiblemente dicho catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo de polietilenglicoles y sales de tetraalquil amonio y, en particular, dicho catalizador de transferencia de fase es un polietilenglicol.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador de transferencia de fase de polietilenglicol es un catalizador de transferencia de fase de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200 a 800 g/mol, preferiblemente de aproximadamente 300 a 700 g/mol; más preferiblemente de aproximadamente 400 a 600 g/mol; incluso más preferiblemente, el catalizador de transferencia de PEG es PEG 400 o PEG 600, en particular PEG 600.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que se usa un catalizador de transferencia de fase de PEG en cantidades molares de aproximadamente 0,01 a 0,5 veces, preferiblemente cantidades molares de 0,03 a 0,1 veces, más preferiblemente cantidades molares de 0,04 a 0,09 veces, y en particular cantidades molares de 0,06 a 0,08 veces con respecto al compuesto de fórmula I.
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho proceso se realiza en presencia de al menos una base seleccionada entre el grupo que consiste en alcóxidos lineales o ramificados; e hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos; preferiblemente la al menos una base es KOH, NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, KO-terc-butilo; más preferiblemente KOH, K₂CO₃, KO-terc-butilo; en particular K₂CO₃.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se aplica al menos una de las siguientes condiciones (a) a (d):
- (a) la relación del volumen del disolvente empleado en dicho proceso con respecto a la masa del compuesto de fórmula I empleado en dicho proceso está en un intervalo de 2:1 a 15:1, preferiblemente de 3:1 a 12:1, más preferiblemente de 5:1 a 11:1, incluso más preferiblemente 7:1 a 10:1, y en particular de 9:1 a 10:1;
- (b) el compuesto de fórmula I, disuelto en dicho disolvente, se añade continuamente a una mezcla agitada que comprende 1,2,4-triazol o una sal del mismo, una base de acuerdo con la reivindicación 9 y dicho disolvente; en el que preferiblemente la adición se realiza continuamente durante un periodo de aproximadamente 5 a 240 min, más preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 5 a 120 min;
- (c) la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 120 °C, preferiblemente 40 °C a 50 °C;
- (d) la reacción se realiza durante un tiempo de 0,5 a 12 h.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una etapa de formación de una sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula II, preferiblemente una sal de adición de HCl.
12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una etapa de cristalización o recristalización del compuesto de fórmula II o su sal de adición de ácidos en un disolvente adecuado.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula II tiene una pureza de más de 99,7 medida por HPLC.

5 14. Un proceso para producir una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

i) realizar un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para preparar un compuesto de fórmula II o su sal de adición de ácidos, y

10 ii) mezclar dicho compuesto de fórmula II, o su sal de adición de ácidos, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.