

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 743**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 239/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2013 PCT/IB2013/059202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014060900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2013 E 13795583 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2906555**

54 Título: **Procedimiento de preparación de voriconazol y análogos de los mismos**

30 Prioridad:
15.10.2012 US 201261713761 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2017

73 Titular/es:
**PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS (100.0%)
Operations Support Group
Ringaskiddy Cork, IE**

72 Inventor/es:
**BURRELL, ADAM, JAMES, MUSGRAVE;
O'NEILL, PADRAIG, MARY y
PETTMAN, ALAN, JOHN**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 615 743 T3

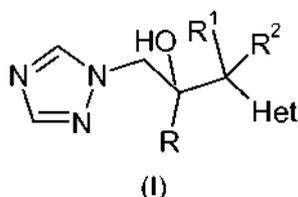
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

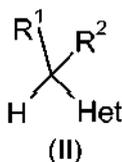
Procedimiento de preparación de voriconazol y análogos de los mismos

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación del fármaco antifúngico voriconazol y análogos del mismo.

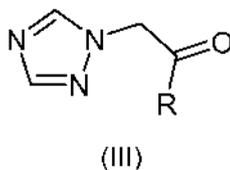
5 La Solicitud de Patente Europea Publicada EP 0 357 241 A1 desvela triazoles antifúngicos de fórmula:



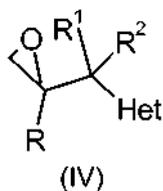
10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que R es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo y CF₃; R¹ es alquilo C₁-C₄ alquilo; R² es H o alquilo C₁-C₄; y Het, que se une al átomo de carbono adyacente mediante un átomo de carbono del anillo, se selecciona entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, que está dicho Het opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(alcanoilo C₁-C₄) o -NHCO₂(alquilo C₁-C₄). Se desvela que los compuestos pueden prepararse mediante (a) desprotonación de un compuesto de fórmula:



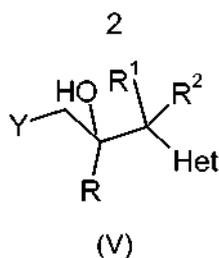
con una base fuerte y hacerle reaccionar con una cetona de fórmula:



15 o (b) haciendo reaccionar un epóxido de fórmula:

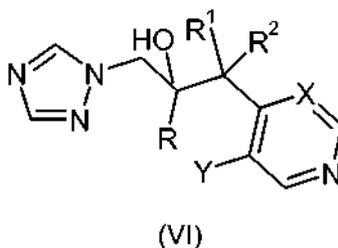


o un compuesto que porta un grupo saliente Y de fórmula:

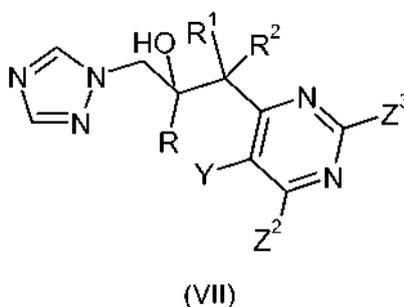


20 con triazol.

La Solicitud de Patente Europea Publicada EP 0 440 372 A1 desvela un grupo de triazoles fungicidas que tienen la fórmula

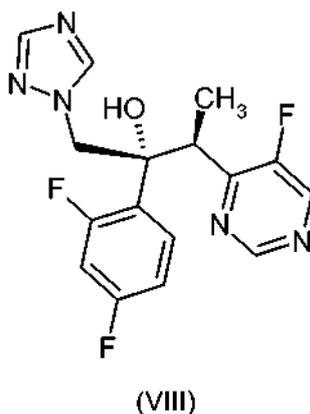


- 5 en la que R es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, -CF₃ y -OCF₃; R¹ es alquilo C₁-C₄; R² es H o alquilo C₁-C₄; X es CH o N; e Y es F o Cl. Se desvela que los compuestos pueden prepararse por las mismas rutas descritas anteriormente en relación a los compuestos de fórmula (I). Se propone una ruta adicional en la que un compuesto de fórmula



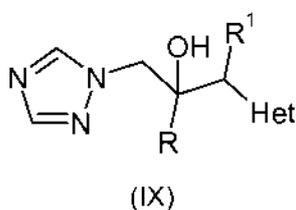
que porta uno o dos grupos reducibles Z² y Z³ (por ejemplo, grupos de cloro) se reduce, por ejemplo por hidrogenólisis.

- 10 Uno de los compuestos específicos desvelados en EP 0 440 372 A1 es (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol de fórmula:

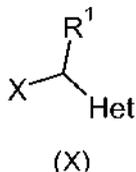


(véase los Ejemplos 7-9). Este compuesto se conoce generalmente como voriconazol y se ha comercializado bajo el nombre comercial VFEND® para el tratamiento de infecciones fúngicas.

- 15 La Publicación de Patente Internacional WO-1997/06160 A1 desvela un proceso para preparar un compuesto de fórmula



en la que R es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo y trifluorometilo; R¹ es alquilo C₁-C₆; y Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, oxo, bencilo y benciloxi; en los que un compuesto de fórmula (III) (véase anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



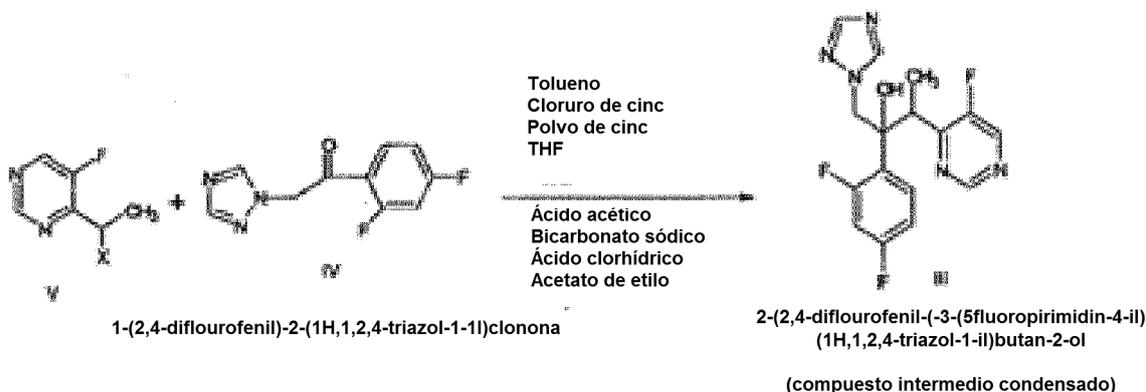
5

en la que X es cloro, bromo o yodo, en presencia de cinc, yodo y/o un ácido de Lewis. La reacción también puede realizarse con uno o dos átomos de cloro o bromo adicionales en el Het que se retira posteriormente por reducción (por ejemplo, hidrogenólisis).

El voriconazol es un estereoisómero (2R,3S) individual y el control tanto de la estereoquímica relativa como de la absoluta es por lo tanto, un objetivo importante en cualquier método sintético diseñado para su preparación. Los procedimientos descritos anteriormente son capaces de impartir diferentes grados de control estereoquímico relativo en la construcción de los dos estereocentros adyacentes, pero ninguno es capaz de impartir control absoluto de estereoquímica de ningún tipo. Por lo tanto, por ejemplo, en el Ejemplo 7 de la Solicitud de Patente Europea Publicada EP 0 440 372 A1, el voriconazol se prepara como un racemato que se resuelve usando ácido 1R(-)-10-alcanforsulfónico para proporcionar el enantiómero (2R,3S) puro. Sería ventajoso proporcionar un procedimiento para la preparación de voriconazol que controlaba tanto la estereoquímica relativa como la absoluta de los dos centros quirales y proporcionaba el estereoisómero (2R,3S) directamente. Sin embargo, los intentos de controlar la estereoquímica absoluta del procedimiento de Reformatsky descrito en el documento EP 0 440 372 A1 mediante la adición de ligandos quirales no han tenido éxito.

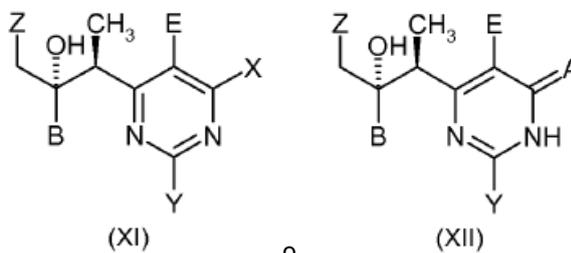
Se ha informado en la bibliografía que la adición de ciertos nucleófilos basados en cobre a cetonas puede hacerse que proceda de una manera enantioselectiva utilizando ligandos quirales. Por lo tanto, por ejemplo, los nucleófilos de cobre se han generado a partir de cetonas, ésteres y tioésteres α,β -insaturados y se han añadido a aldehídos y cetonas enantioselectivamente (Tetrahedron Letters, 2012, 53, 4199-4201; Chem. Asian J., 2010, 5, 478; Chem. Commun., 2008, 4309-4311; J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(9), 2747; J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 14378-14379; Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 6143-6147; Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 5971-5978; Org. Letters, 2006, 8(26), 6059-6062; Org. Letters, 2006, 8(26), 5943-5946; Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 1292-1297; Synlett., 2009, 8, 1299-1302; Tetrahedron Lett., 2006, 47, 1403-1407). También se ha demostrado la adición enantioselectiva a cetonas de nucleófilos de cobre generados a partir de alenos (J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 14440-14441; Tetrahedron Lett., 2006, 47, 1403-1407). Más recientemente, se ha descrito la generación de nucleófilos de cobre a partir de ciertos compuestos vinil-heteroaromáticos y su adición a un intervalo de cetonas (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 8428). Sin embargo, ninguna de estas referencias desvela la generación de un nucleófilo de cobre a partir de una 4-vinilpirimidina y su adición enantioselectiva a una cetona. Tampoco desvelan la adición de cualquier nucleófilo de cobre a una fenil metil cetona que lleva un sustituyente en el grupo metilo.

La Publicación de Patente Internacional WO-2011/045807 A2 desvela el siguiente procedimiento:



35

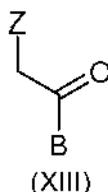
Se desvela en el presente documento un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



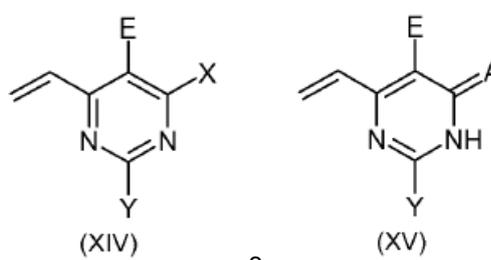
en la que:

- 5 X es H, halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -Si(R³)₃ [en el que R³ es, independientemente en cada caso, alquilo C₁-C₆, arilo o aril(alquilo C₁-C₆)], -O(alquilo C₁-C₆), -O-arilo, -S(alquilo C₁-C₆), -OSO₂(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆) o -S-arilo;
- 10 Y es H, halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -Si(R³)₃ [en el que R³ es como se ha definido anteriormente], -O(alquilo C₁-C₆), -O-arilo, -S(alquilo C₁-C₆), -OSO₂(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆) o -S-arilo;
- Z está opcionalmente sustituido heteroarilo, -Si(R³)₃ (en el que R³ es como se ha definido anteriormente), -OH, un grupo hidroxilo protegido, halo, nitro, ciano, -SH, un grupo tio protegido, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₆ alcoxi;
- 15 A es O, S o NH;
- B es fenilo sustituido con uno o más átomos halo; y
- E es un átomo halo;

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Z y B son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:



- 20 respectivamente, en la que X, Y, A y E son como se han definido anteriormente, en presencia de catalizador de metal de transición, un ligando adecuado para su uso con el catalizador y un agente reductor. Este tipo de reacción se describe comúnmente como una condensación de aldol reductora. La generación de un nucleófilo de metal de transición de una 4-vinilpirimidina y su adición a una acetofenona sustituida no tiene precedentes.
- 25 La estereoquímica relativa que se obtiene se muestra en las fórmulas (XI) y (XII). Si se usa un ligando aquiral entonces el producto será racémico. Si se usa un ligando quiral, por otra parte, la reacción procede enantioselectivamente.
- 30 Cuando Z es un grupo heteroarilo es preferentemente, ya sea (i) un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene de 1-3 átomos de N o (ii) un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, ya sea (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y de 0-3 átomos de N. Los grupos heteroarilo pueden unirse a través de un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno en el anillo con una valencia apropiada. Cuando se sustituye, el sustituyente puede situarse en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente se une a través de un átomo de carbono). Los ejemplos específicos de heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los posibles sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -NO₂, -O(alquilo C₁-C₆alquilo), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -SO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO(alquilo C₁-C₆), -OCO(alquilo C₁-C₆), -COO(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CON(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)COO(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)SO₂N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆).

En el caso en el que Z es un grupo hidroxilo o tio protegido, los grupos protectores adecuados son bien conocidos por el experto en la materia a partir de su conocimiento general común. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry" de Wuts and Greene (Wiley-Blackwell). Los grupos protectores preferidos son grupos trialkilsililo, tales como trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo, y grupos arilmetilo tales como bencilo.

Arilo significa fenilo o naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, C₃-C₈ cicloalquilo, halo, -CN, -NO₂, -O(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -SO(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO(alquilo C₁-C₆), -OCO(alquilo C₁-C₆), -COO(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CO(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)CON(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)COO(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)SO₂N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆).

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo saturado, acíclico de la fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" significa un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo metoxi (CH₃-O-), etoxi (CH₃CH₂-O-).

El contenido de átomo de carbono del alquilo y diversos otros restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al número entero "j" átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

El término "halo" significa, flúor, cloro, bromo o yodo.

Preferentemente, Z está opcionalmente sustituido heteroarilo o cloro.

Más preferentemente, Z es 1,2,4-triazol-1-ilo.

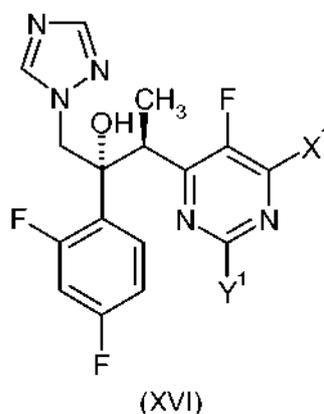
Preferentemente, X es cloro e Y es H.

Preferentemente, B es 2,4-difluorofenilo.

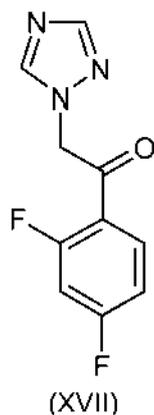
Preferentemente, E es flúor.

En una realización particularmente preferida, Z es 1,2,4-triazol-1-ilo; X es cloro; Y es H; B es 2,4-difluorofenilo y E es flúor.

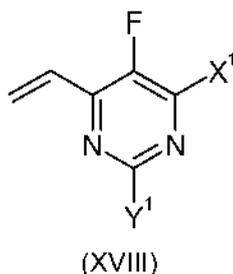
La invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula:



en la que X¹ e Y¹ ambos H o uno de X¹ e Y¹ es H y el otro es cloro; haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



5 en la que X¹ e Y¹ son como se han definido anteriormente, en presencia un catalizador de cobre, un ligando de fosfina quiral y un agente reductor, en el que la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico que es un alcohol.

Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura desde -30 °C hasta +80 °C, lo más preferentemente a una temperatura desde -12 °C hasta 0 °C. Una temperatura de aproximadamente -9 °C es óptima.

10 Lo más preferido es un alcohol terciario como disolvente, siendo el disolvente óptico 2-metil-2-butanol. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, *terc*-butanol, bencilo alcohol, 1-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 4-heptanol, 1-nonanol, 1-metilciclohexanol, 2-metil-1-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2,4-dimetil-3-pentanol, 1,2-propanodiol, 2,3-dimetil-3-pentanol y n-butoxietanol.

Opcionalmente, la reacción puede realizarse en presencia de hasta 10 equivalentes de agua (en base al reactivo limitante).

15 Los catalizadores de metal de transición son bien conocidos por la persona experta a partir del conocimiento general común (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121(51), 12202-12203). El catalizador de metal de transición es preferentemente un catalizador de paladio (véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5237-5238), un catalizador de cobalto (véase, por ejemplo, Chem., Lett., 1989, 2005-2008), un catalizador de níquel (véase, por ejemplo, Org. Lett., 2007, 9(3), 537-540), un catalizador de iridio (véase, por ejemplo, Org. Lett., 2001, 12(3), 1829-1831), un catalizador de indio (véase, por ejemplo, Adv. Synth.Catal., 2002, 344, 283-287; Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 711-714), un catalizador de rodio (véase, por ejemplo, Eur. J. Org. Chem., 2006, 5594-5600) o un catalizador de cobre, lo más preferentemente un catalizador de cobre.

20

25 Un catalizador de cobre es una sal de cobre (I) o cobre (II) estable. Si se usa una sal de cobre (II), debe añadirse *terc*-butóxido a la mezcla de reacción. En general, se prefieren las sales de cobre (I), particularmente CuF(PPh₃)₃.MeOH (CuF(PPh₃)₃.solvato de metanol), CuF(PPh₃)₃.EtOH (CuF(PPh₃)₃.solvato de etanol) y CuO^tBu. Ejemplos de sales de cobre (II) adecuadas incluyen CuCl₂ y Cu(OCOCH₃)₂. Solvatos de metanol y etanol de CuF(PPh₃)₃ contienen típicamente entre 1 y 2 equivalentes molares de disolvente y están disponibles en el mercado. Para la preparación y uso de CuO^tBu, véase J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 658 y Angew. Chemie, 2008, 47, 9961.

30 El catalizador de cobre óptimo es un solvato de CuF(PPh₃)₃ tal como CuF(PPh₃)₃.solvato de metanol o CuF(PPh₃)₃.solvato de etanol, particularmente CuF(PPh₃)₃.solvato de metanol.

Se prefiere un catalizador que carga desde el 0,1 % mol hasta el 2,5 % mol (con respecto al reactivo limitante). Una carga particularmente preferida es desde el 0,1 % mol hasta el 0,5 % mol. La carga óptima es desde el 0,1 % mol hasta el 0,2 % mol.

Un ligando adecuado para usar con el catalizador de metal de transición elegido puede seleccionarse fácilmente por el experto en la materia de acuerdo con su conocimiento general común (véase, por ejemplo, ligandos Heterobidentate and Monodentate Phosphine Ligands for Asymmetric Catalysis de Suzanna Christine Milheiro, Universidad de Yale, 2011 o Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis editado por Kamer and van Leeuwen, Wiley, 2012). El uso de un ligando aquiral tal como BINAP conducirá a la síntesis de un producto racémico. El uso de un ligando quiral, por otra parte, conducirá a una síntesis enantioselectiva. Un ligando preferido es un ligando de fosfina. El más preferido es un ligando de fosfina quiral.

La mayoría de los ligandos de fosfina quiral que son adecuados para su uso con un catalizador de cobre dan excelentes resultados en la reacción. Ejemplos específicos de ligandos quirales adecuados incluyen:

(R)-1-[(SP)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-(diclohexilfosfina)ferrocenil]etilidiclohexilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-(diclohexilfosfina)ferrocenil]etilidifenilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-(difenilfosfina)ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina]ferrocenil]etilidiclohexilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis[4-metoxi-3,5-dimetilfenil]fosfina]ferrocenil]etilidiclohexilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-(diclohexilfosfina)ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis[4-(trifluorometil)fenil]fosfina]ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina]ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-[di(2-furil)fosfina]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-[di(2-furil)fosfina]ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-[di(1-naftil)fosfina]ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-[di(1-naftil)fosfina]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina]ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina; (R)-1-[(SP)-2-(di-*terc*-butilfosfina)ferrocenil]etilidifenilfosfina; (R)-1-[(SP)-2-(di-*terc*-butilfosfina)ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina; (R)-(+)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina); (R)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis[bis(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)fosfina]; (SP,S'P)-1,1'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]-2,2'-bis(difenilfosfina)ferroceno; (SP,S'P)-1,1'-bis(diclohexilfosfina)-2,2'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]ferroceno; (SP,S'P)-1,1'-bis[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina]-2,2'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]ferroceno; (SP,S'P)-1,1'-bis[bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina]-2,2'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]ferroceno; (SP,S'P)-1,1'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfina]ferroceno; (SP,S'P)-1,1'-bis[bis(2-metilfenil)fosfina]-2,2'-bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]ferroceno; (RP)-1-[(R)- α -(dimetilamino)-2-(difenilfosfina)bencil]-2-difenilfosfinaferroceno; (RP)-1-diclohexilfosfina-2-[(R)- α -(dimetilamino)-2-(diclohexilfosfina)bencil]ferroceno; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilidifenilfosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilidiclohexilfosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina]fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(diclohexilfosfina)fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilid(3,5-xilil)fosfina; (R)-1-[(RP)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilid(2-norbornil)fosfina; (1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-di-*terc*-butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1H,1'H-(1,1')biiso-fosfindolilo; (1S,1'S',2R,2'R')-1,1'-di-*terc*-butil-(2,2')difosfolano; (+)-1,2-bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano]benceno; [N-[(1R,2R)-2-(amino- κ N)-1,2-(2R,3R)-(-)-2,3-bis(difenilfosfina)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno]; (R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis[di(3,5-xilil)fosfina]-3,3'-bipiridina; (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina; (R)-2,2-binaftoil-(S,S)-di(1-feniletil)aminoilfosfina; (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolano]benceno; (-)-1,2-bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano]etano; (R)-(+)-5,5'-dicloro-2,2'-bis(difenilfosfina)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo; (R)-(+)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina).

Un ligando de fosfina quiral preferido es (S)-1-[(S_P)-2-[2-(difenilfosfina)fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina.

Además de ligandos de fosfina, otros ligandos a tener en cuenta incluyen ligandos de carbeno N-heterocíclicos (particularmente para su uso con cobre; véase, por ejemplo, Org. Lett., 2006, 8(26), 6059-6062), ligandos de fosforamida y fosfonita (particularmente para su uso con rodio; véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 2746-2747 y Synthesis, 2011, 13, 2011-2013) y ligandos de bisoxazolina (box) y bisoxazolinilpiridina (pybox) (particularmente para su uso con iridio y rodio; véase, por ejemplo, Org. Lett., 2001, 12(3), 1829-1831 y Tetrahedron, 2008, 64, 9408-9412).

La cantidad de ligando usado debe ser al menos un equivalente molar con respecto a la cantidad de catalizador de metal de transición usado. Se prefiere una proporción catalizador molar:ligando desde 1:1 a 1:6, siendo especialmente preferida una proporción molar desde 1:2 hasta 1:3.

El agente reductor debe ser capaz de generar in situ un hidruro de metal de transición (por ejemplo, hidruro de cobre (I)). Un agente reductor preferido es un silano, tal como fenilsilano, dimetilfenilsilano, trietoxisilano, tetrametildisiloxano, difenilsilano o polimetilhidrosiloxano. Un silano preferido es fenilsilano. Otros agentes reductores que pueden emplearse incluyen pinacolborano. Preferentemente, la cantidad de agente reductor usado es desde 0,5 hasta 3 equivalentes, en base al reactivo limitante.

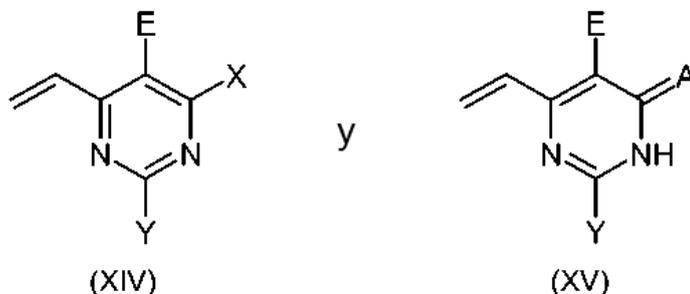
La reacción es diastereoselectiva en todos los casos, dando predominantemente la estereoquímica relativa en los dos centros quirales como se ilustra en las Fórmulas (XI) y (XII). Típicamente, se forma más del 86 % de este diastereómero (un exceso diastereomérico del 76 % o más). Cuando se usa un ligando quiral, el producto se obtiene como predominantemente un único estereoisómero. Normalmente se consigue un exceso enantiomérico superior al 50 %, no siendo infrecuente un exceso enantiomérico superior al 90 %.

Cuando se prepara un compuesto de fórmula (XVI) en la que X^1 e Y^1 son ambos H, el producto de la reacción es voriconazol. Cuando uno de X^1 e Y^1 es cloro, el producto puede convertirse fácilmente en voriconazol por reducción, por ejemplo, por el procedimiento de hidrogenolisis descrito en el documento EP 0 440 372 A1. Tal hidrogenación se ejecuta preferentemente a una temperatura de 20 °C a 80 °C, lo más preferentemente a una temperatura de 40 °C a 70 °C, por ejemplo a aproximadamente 40 °C. Un catalizador preferido es paladio sobre carbono. La hidrogenación puede realizarse sobre la mezcla de reacción en bruto a partir de la condensación de aldol reductora pero en una realización preferida dicha mezcla de reacción en bruto se reparte entre tolueno y un ácido acuoso suave (por ejemplo, ácido cítrico acuoso) y la capa acuosa se descarga antes de la hidrogenación. Los disolventes adecuados para la etapa de hidrogenación incluyen tolueno, acetato de etilo, 3-metil-3-pentanol y 2-metil-2-butanol.

La reacción puede ejecutarse de diversas otras maneras para dar un producto que puede convertirse en voriconazol por simple conversión de grupos funcionales. Por ejemplo, el grupo B en un compuesto de fórmula (XIII) puede ser 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 2,4-diclorofenilo y los átomos de cloro o puede convertirse en átomos de flúor por desplazamiento. Igualmente, el grupo E en un compuesto de fórmula (XI) o (XII) puede ser un átomo de cloro que se convierte en flúor por desplazamiento. Tal desplazamiento se ilustra mediante los procedimientos descritos en J. Med. Chem., 2011, 54, 8343-8352 y Tet. Lett., 2010, 2652-2654. Alternativamente, B en un compuesto de fórmula (XIII) puede ser un grupo 2,4-fluorofenilo que porta uno o más grupos cloro adicionales que pueden retirarse posteriormente por hidrogenación.

El voriconazol en bruto preparado usando estos procedimientos puede purificarse convenientemente tratando una solución del producto en bruto crudo con un ácido para precipitar la sal correspondiente y la neutralización posterior de la sal con una base, tal como acetato de sodio. Se prefiere el uso de un ácido sulfónico. Particularmente se prefiere el ácido alcanforsulfónico. Los disolventes adecuados para la etapa de precipitación incluyen tolueno, acetato de etilo, metanol, etanol, 2-propanol, agua, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es una mezcla de tolueno, agua y acetona. Si se usa un ácido sulfónico quiral (por ejemplo, ácido alcanforsulfónico), el exceso enantiomérico del producto puede mejorarse adicionalmente, típicamente a un nivel del 98-100 %.

La presente invención también se refiere intermedios novedoso seleccionados entre 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina, 5-fluoro-4-vinilpirimidina y 2-cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina. También se describen intermedios de fórmula:



en la que

X es H, halo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-Si(R^3)_3$ [en el que R^3 es, independientemente en cada caso, alquilo C_1-C_6 , arilo o aril(alquilo C_1-C_6)], $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-O$ -arilo, $-S$ (alquilo C_1-C_6), $-OSO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_6) o $-S$ -arilo;

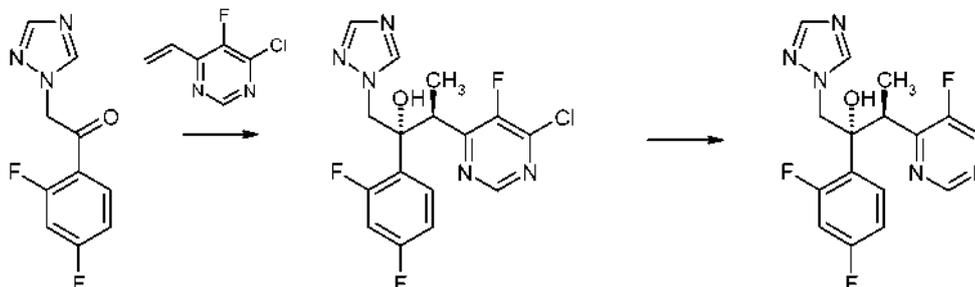
Y es H, halo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-Si(R^3)_3$ [en el que R^3 es como se ha definido anteriormente], $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-O$ -arilo, $-OSO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_6) o $-S$ -arilo;

A es O, S o NH; y

E es un átomo de halo;

con la condición de que el compuesto de fórmula (XIV) no sea 5-bromo-4-vinilpirimidina.

Los siguientes Ejemplos ilustran como los procedimientos descritos anteriormente pueden implementarse en la práctica.

Ejemplo 1 - Preparación de voriconazol**Etapas 1**

5 A una mezcla de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ solvato de metanol (0,019 g) y (S)-1-((S_P)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferrocenil)etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina (0,093 g) se le añadió 2-metil-2-butanol (16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 30 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, a la solución resultante se le añadió 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (2,69 g) y agua (0,36 g). Después, la suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de enfriarse a -9 °C.

10 Después, a la suspensión de reacción a -9 °C se le añadió una solución de 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina (1,59 g, reactivo limitante) y fenilsilano (1,09 g) en 2-metil-2-butanol (4 ml) durante 45 minutos. Después de agitar a -9 °C durante 270 minutos, momento en el cual la 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina no fue observable por análisis de HPLC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. Después, se añadió agua (3,98 g) para detener la reacción. Después, se añadió tolueno (30 ml) a la mezcla de reacción inactiva para dar una mezcla bifásica que contenía (2R,3S)-3-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.

20 El disolvente se retiró al vacío a 45-50 °C hasta que se consiguió un residuo de aproximadamente 8 ml. A este se le añadió tolueno adicional (50 ml), seguido de 50 ml de ácido cítrico acuoso (20 % p/v). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después, las capas se dejaron separar durante 20 minutos. La capa acuosa se descargó y a la capa de tolueno se le añadió una solución acuosa adicional de ácido cítrico (50 ml, 20 % p/v). La mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos y después, las capas se dejaron separar durante 20 minutos. De nuevo, la capa acuosa se descargó. A la capa de tolueno se le añadió agua (9,5 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos, se dejó separar (20 minutos) y se separó.

25 A la capa de tolueno retenida se le añadió carbono activado (0,192 g). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió un catalizador de paladio sobre carbono (Evonik E101 NE/W Pd al 10 %/C, 50 % humedecida con agua, 0,546 g) a la mezcla, seguido de acetato sódico (2,06 g) y agua (5,97 g). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C antes de presurizar el recipiente de reacción con hidrógeno (500 Kpa (5 bar)). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C en 500 KPa (5 bar) de hidrógeno durante 7 horas antes de enfriarse a ~21 °C durante 15 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción de hidrogenación se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (9,5 ml) antes de filtrarse a través de Celite ®. El filtro se lavó con agua (1,59 ml) y tolueno (2 x 100 ml).

35 Una porción del producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se analizó por cromatografía en columna quiral (columna Chiralcel OD-RH 150 x 4,6 mm, 30 °C, 1 ml/minuto caudal, eluyente 60:40 heptano:etanol, ~410 KPa (600 psi) contrapresión). Los resultados mostraron que la proporción del enantiómero (2R,3S) deseado al enantiómero (2S,3R) no deseado fue de 97:3 (94 % de exceso enantiomérico).

En condiciones similares, pero utilizando el ligando ((R_P)-1-[(R)-α-(dimetilamino)-2-(difenilfosfino)encil]-2-difenilfosfinoferroceno), se observó una enantioselectividad de aproximadamente el 84 % (que corresponde a aproximadamente el 70 % de exceso enantiomérico).

40 Después, la mezcla bifásica para dejar separar durante 10 minutos antes de descargar la capa acuosa. Después, la capa de tolueno se lavó con agua (10 ml) antes de concentrarse al vacío a ~45 ml. La solución de tolueno (que contenía voriconazol API - (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol) se calentó a 45 °C y después se trató con una solución de ácido alcanforsulfónico (CSA) (1,40 g) en acetona (40 ml) durante 60 minutos. Después, la solución resultante se enfrió a 5 °C durante 60 minutos antes de agitarse durante 120 minutos adicionales. Después, se aislaron los sólidos, se lavaron con tolueno (2 x 20 ml) y se secaron durante 18 horas a presión reducida para dar ((1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (2,52 g, 43 % en base a el material de partida de pirimidina).

Al ((1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol seco (2,52 g) se le añadió una solución EtOH/acetona (proporción 3:1, 22 ml). Después, la suspensión se calentó a 50 °C durante 30 minutos antes de enfriarse a 5 °C durante 60 minutos. Después, el sólido se aisló y se secó durante 24 horas a 40 °C a presión reducida para dar

5 ((1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (2,39 g, rendimiento del 41,0 % en base al material de partida de pirimidina).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,42 (1H, s, ArH), 9,10 (1H, s, ArH), 8,67 (1H, s, ArH), 8,14 (1 H, s, ArH), 7,49 (1 H, m, ArH), 7,53-7,42 (2H, m, 2 x ArH), 4,96 (1 H, d, CH₂), 4,48 (1H, d, CH₂), 4,11 (1H, sept, CH), 3,25 (1H, d, CH₂), 2,81 (1H, d, CH₂), 2,56-2,41 (1H, m, CH₂), 2,38-2,25 (1H, m, CH₂), 2,11-1,95 (2H, m, CH₂), 1,90 (1H, d, CH₂), -1,86-1,73 (1H, m, CH₂), 1,45-1,35 (1H, m, CH₂), 1,15 (3H, d, CH₃), 1,03 (3H, s, CH₃), 0,82 (3H, s, CH₃).

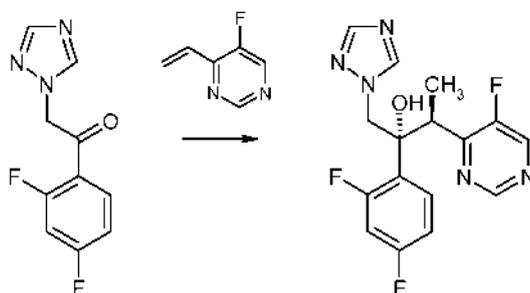
Etapa 2

15 A ((1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonato de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (2,125 g) se le añadieron EtOH (3,8 ml) y agua (3,8 ml). La suspensión se calentó a 32,5 °C que dio como resultado una solución casi incolora. Después, esta solución se añadió en pequeñas alícuotas (1 ml) a una solución enfriada (0 °C) de acetato sódico (0,30 g) en agua (4,1 ml) durante 45 minutos. Después, a la suspensión resultante se le añadió una solución de EtOH (0,45 ml) y agua (0,45 ml). Después, la mezcla se dejó en agitación a 2 °C durante 30 minutos antes de añadirse agua (4,5 ml) gradualmente durante 20 minutos. Después, la suspensión se agitó a 2 °C durante 13,5 horas antes de que los sólidos se aislaron y se volviesen

20 a suspender a 0-5 °C dos veces en agua (6,4 ml). Después, el sólido aislado se secó a 45 °C durante ~48 horas a presión reducida para dar (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (0,969 g, rendimiento del 76 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,95 (1H, s, ArH), 8,61 (1H, s, ArH), 8,10 (1H, s, ArH), 7,62-7,56 (1H, m, ArH), 7,25 (1H, s, ArH), 6,90-6,79 (2H, m, 2 x ArH), 6,50 (1H, s, OH), 4,76 (1H, d, CH₂), 4,37 (1H, d, CH₂), 4,14 (1H, sept, CH), 1,11 (3H, d, CH₃).

Ejemplo 2 - Preparación de voriconazol



30 A una mezcla de CuF(PPh₃)₃ solvato de metanol (0,0038 g) y (S)-1-[(S_P)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina (0,0187 g) se le añadió 3-metil-3-pentanol (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 20 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, la solución resultante se enfrió a 0 °C antes de añadirse 5-fluoro-4-vinilpirimidina (0,050 g, reactivo limitante) y 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (0,0899 g) en 3-metil-3-pentanol (2 ml). A esta mezcla a 0 °C se le añadió después una solución de fenilsilano (0,0436 g) en 3-metil-3-pentanol (0,5 ml) durante aproximadamente 30 minutos.

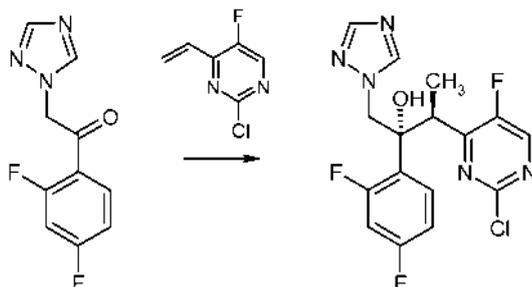
35 La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 21 horas hasta que se observó mediante HPLC el consumo completo de 5-fluoro-4-vinilpirimidina. La mezcla de reacción analizada se encontró para contener el producto deseado ((2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol) en un rendimiento de aproximadamente el 40 % (en base al material de partida de pirimidina).

Ejemplo 3 - Preparación de voriconazol

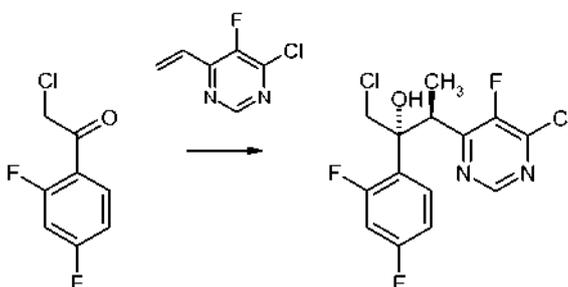
40 Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 con CuF(PPh₃)₃.MeOH como el catalizador de cobre, (S)-1-[(S_P)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferrocenil]etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina como el ligando de fosfina quiral y 2-metil-2-butanol como disolvente dio voriconazol en un 70 % de exceso enantiomérico.

Usando condiciones similares pero con ((R_P)-1-[(R)-α-(dimetilamino)-2-(difenilfosfino)encil]-2-difenil-fosfinoferroceno) como el ligando de fosfina quiral se consiguió un exceso enantiomérico del 50 %.

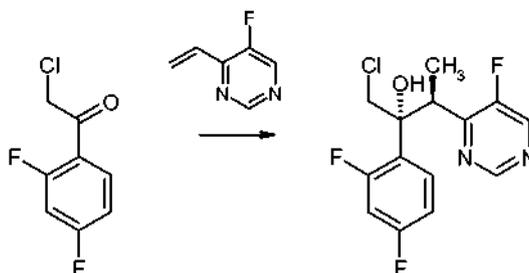
45

Ejemplo 4 - Preparación de un precursor de voriconazol

- 5 A una mezcla de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ solvato de metanol (0,0029 g) y (R_P) -1-[(R)- α -(dimetilamino)-2-(difenilfosfino)encil]-2-difenilfosfinoferroceno (0,0108 g) se le añadió acetato de *n*-butilo (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 30 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, la solución resultante se enfrió a 0 °C antes de añadirse 2-cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina (0,050 g, reactivo limitante) y 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (0,074 g) en acetato de *n*-butilo (1 ml). A esta mezcla a 0 °C se le añadió después una solución de fenilsilano (0,034 g) en acetato de *n*-butilo (0,25 ml) durante aproximadamente 5 minutos.
- 10 La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 24 horas hasta que se observó el consumo completo de 2-cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina. La mezcla de reacción se analizó por HPLC y se encontró que contenía el producto deseado ((2R,3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol) en un rendimiento de aproximadamente el 5 %.

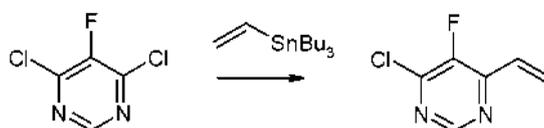
Ejemplo 5 - Preparación de un intermedio de voriconazol

- 15 A $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ solvato de metanol (0,0094 g) y (R_P) -1-[(R)- α -(dimetilamino)-2-(difenilfosfino)encil]-2-difenilfosfinoferroceno (0,0068 g) en argón se le añadió tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C (en argón) durante 30 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, la solución se enfrió a -20 °C y se añadió fenil silano (0,027 g). Después de 10 minutos, se añadió una solución de 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina (0,180 g) y 2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etanona (0,095 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -20 °C hasta que se observó por análisis de HPLC el consumo completo de vinil pirimidina. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (1 M, 3 ml), seguido de metil *tert*-butil éter (5 ml). La capa orgánica se secó hasta un residuo que después se sometió a purificación por cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en ciclohexano) para dar (2R,3S)-1-cloro-3-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-(2,4-difluorofenil)butan-2-ol (0,259 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,71 (1H, s, ArH), 7,75 (1H, m, ArH), 6,90 (1H, m, ArH), 6,78 (1H, m, ArH), 5,51 (1H, s, OH), 4,00 (1H, sept, CH), 3,94 (1H, d, CH_2), 3,51 (1H, d, CH_2), 1,08 (3H, d, CH_3).
- 25 El análisis HPLC quiral (Chiralcel-OJ-H, con 95:5 Hexano:IPA, a 1 ml/min) del producto demostró una enantioselectividad de ~95,7 % en la reacción de aldol reductora (~91 % e.e)
- 30

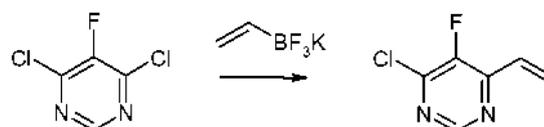
Ejemplo 6 - Preparación de un intermedio de voriconazol

- 5 A $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ solvato de metanol (0,137 g) y (R_p) -1-[(R)- α -(dimetilamino)-2-(difenilfosfino)encil]-2-difenilfosfinoferroceno (0,100 g) se le añadió tetrahidrofurano (14 ml). La mezcla se agitó a 0-5 °C (en argón) durante 30 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, a esta solución se le añadió fenil silano (0,789 g). Después de 10 minutos, una solución de 5-fluoro-4-vinilpirimidina (0,903 g) y 2-cloro-1-(2,4-difluorofenil)etanona (1,68 g) en tetrahidrofurano (22 ml) se añadió durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0-5 °C tiempo después de no cual no fue observable por HPLC 5-fluoro-4-vinilpirimidina adicional. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (1 M, 15 ml), seguido de metil *tert*-butil éter (30 ml). La capa orgánica se secó hasta un residuo que después se sometió a purificación por cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 5-40 % en ciclohexano) para dar (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)butan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, rendimiento del 74 %).
 10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,93 (1H, s, ArH), 8,57 (1H, m, ArH), 7,76 (1H, m, ArH), 6,90 (1H, m, ArH), 6,78 (1H, m, ArH), 5,79 (1H, s, OH), 3,97 (1H, sept, CH), 3,93 (1H, d, CH_2), 3,49 (1H, d, CH_2), 1,05 (3H, d, CH_3).
 15 El análisis HPLC quiral (columna Cellulose-1, usando un eluyente de proporción 60:40 de acetonitrilo:agua a 1 ml/min & 25 °C) del producto (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)butan-2-ol demostró una enantioselectividad de ~93,2 % en la reacción de aldol reductora (~86 % de exceso enantiomérico).

Las siguientes Preparaciones muestran cómo pueden prepararse los materiales de partida de vinil heteroarilo.

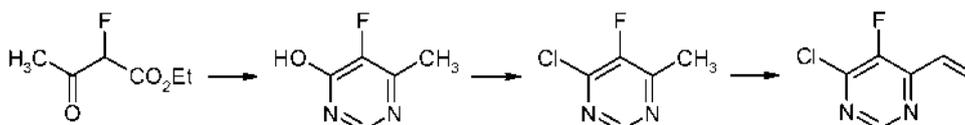
Preparación 1 - 4-Cloro-5-fluoro-6-vinil pirimidina

- 20 Una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (5,0 g, 30,0 mmol, 1,0 equiv.) y tributil(vinil)estaño (10,4 g, 33,0 mmol, 1,1 equiv.) en diclorometano (50 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,53 g, 0,75 mmol, 0,025 equiv.). La mezcla resultante se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos adicionales y se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de fluoruro potásico (2 M, 75 ml, 5 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 horas y se filtró a través de Celite®. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida a 20 °C. El producto en bruto resultante se purificó en una columna AnaLogix® (SF40-115 g). El gradiente utilizado para la purificación fue de 10 minutos de pentano isocrático, seguido de un aumento gradual durante 20 minutos de éter dietílico al 5 % en pentano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida a 20 °C para dar 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina (3,0 g, rendimiento del 63 %).
 25 Espectro de masas (modo positivo): m/z 158,0 (M^+). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,71 (s, 1H), 6,99 (m, 1 H), 6,75 (dd, $J = 17,4$ Hz, 1,8 Hz, 1 H), 5,90 (dd, $J = 10,5$ Hz, 1,5 Hz, 1 H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ 133,88 (s).
 30

35 Preparación 2 - 4-Cloro-5-fluoro-6-vinil pirimidina, ruta alternativa

Se hizo reaccionar 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (6 g, 36,0 mmol) con trifluoroborato de vinilpotasio (1,60 g, 37,8 mmol, 1,05 equiv.) y carbonato de cesio (17,58 g, 1,5 equiv.) en agua/tetrahidrofurano de metilo. La reacción se trató con Pd(PPh₃)₂Cl₂ (504 mg, 0,02 equiv.) y PPh₃ (189 mg, 0,02 equiv.) en atmósfera de argón. La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 20 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua adicional y *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se destiló atmosféricamente para retirar los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía en columna, diclorometano al 12-100 % en hexano. Las fracciones combinadas se concentraron mediante destilación fraccional para dar 4,1 g (rendimiento del 71 %) del producto en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Preparación 3 - 4-Cloro-5-fluoro-6-vinil pirimidina, ruta alternativa



10

Etapa 1

Se añadió en porciones metóxido sódico (151,6 g, 2,81 mol) a metanol (1,75 l), manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C usando un baño de enfriamiento de hielo/metanol. Se añadió acetato de formamida (146,12 g, 1,40 mol) en una porción. La mezcla se enfrió a 5 °C y después se añadió fluoroacetato de etilo (218,3 g, 1,47 mol) durante 10 minutos con enfriamiento. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió ácido acético (252,8 g, 4,21 mol) a la mezcla durante 5 minutos y después los disolventes se evaporaron. Después, se añadió tolueno (400 ml) y la suspensión resultante se concentró por evaporación de nuevo. Se añadió acetato de etilo (808 ml) a la suspensión resultante y la mezcla se calentó a 40 °C durante 15 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (2 x 153 ml).

15

El filtrado se evaporó y la suspensión resultante se empezó a solidificar después de un periodo de reposo. Se añadió éter dietílico (400 ml) y la masa sólida se rompió. Después de 4 horas a temperatura ambiente el producto sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 150 ml). Después de secarse en un horno de calor durante una noche, se obtuvo 4-hidroxi-5-fluoro-6-vinilpirimidina en forma de un sólido ceroso, 264,6 g (147 %). La RMN de protones mostró que el producto requerido contenía 0,86 equiv. molares de acetato sódico (rendimiento ajustado para acetato sódico = 94,9 %).

20

Etapa 2

Se añadió en porciones 4-hidroxi-5-fluoro-6-vinilpirimidina (954,2 g, producto en bruto de la etapa 1, 4,80 mol) durante 15 minutos a oxocloruro de fósforo (1622 ml, 986 g, 6,43 mol, 1,7 vol) manteniendo la temperatura a 40 °C con enfriamiento en un baño con hielo. El enfriamiento se retiró y la temperatura se elevó a 50 °C. La reacción se mantuvo a 50 °C durante 15 minutos y después se calentó a 80 °C durante dos horas. Durante este tiempo todos los sólidos se disolvieron para dar una solución de color pardo.

30

La solución resultante se añadió gota a gota, durante 90 minutos, con agitación vigorosa, a agua (7,35 l), manteniendo la temperatura a 20 °C con enfriamiento con hielo/metanol y mediante el control de la velocidad de adición. La reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos adicionales. Se añadió sal (NaCl) hasta que la solución se saturó y la mezcla se extrajo con diclorometano (3,63 l seguido de 6 x 1,8 l). Los extractos de diclorometano se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (363 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite de color pardo pálido. El aceite se destiló a una presión de 20 KPa (180 milibares). La 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina se destiló en el intervalo de 100-106 °C a esta presión.

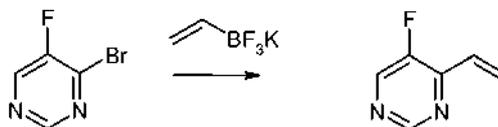
35

Etapa 3

A una solución de cloruro de *N*-isopropil-*N*-metilenopropan-2-aminio (13,3 g, 88,7 mmol) en acetonitrilo (55 ml) se le añadió 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (10,0 g, 68,2 mmol). El matraz de reacción se lavó abundantemente con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas con agitación, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (130 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (140 ml). La fase orgánica se lavó con KHSO₄ acuoso al 10 % (400 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se evaporó al vacío a una presión de 30 KPa (300 milibares) y 35 °C. Se añadió *tert*-butilcatecol (30 mg, 0,2 % en peso en base a la masa del material en bruto). El disolvente residual se retiró al vacío a 50 °C y el producto en bruto se destiló después a una presión de 0,5 KPa (5 milibar) y 50 °C (baño de aceite). Se añadió *tert*-butilcatecol (0,1 % en peso) a la 4-cloro-5-fluoro-6-vinil pirimidina destilada (7,9 g, 73 %) que se obtuvo en forma de un aceite ligeramente amarillo.

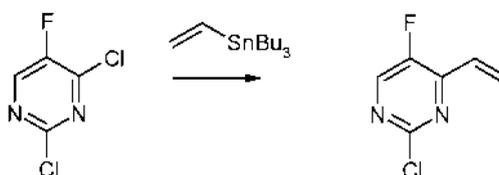
40

45

Preparación 4 - 5-Fluoro-4-vinilpirimidina

Se hizo reaccionar 4-bromo-5-fluoropirimidina (5 g) con viniltrifluorborato potásico (1,05 equivalentes) en presencia de (PPh₃)₂PdCl₂ (0,02 equiv.), PPh₃ (0,02 equiv.) y Cs₂CO₃ (3 equivalentes) en una mezcla de tetrahidrofurano de metilo (85 ml) y agua (8,5 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante aproximadamente 5,5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con metil *tert*-butil éter (50 ml), seguido de extracción acuosa. El producto en bruto se purificó por destilación a 17 KPa (170 mbar) (90-110 °C). El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,44 g, rendimiento del 41 %).

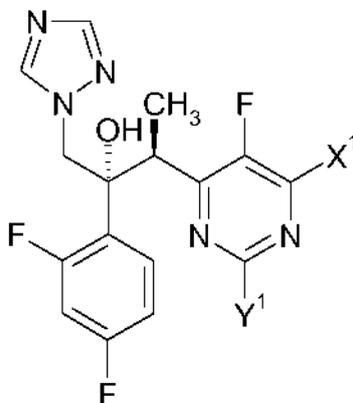
Espectro de masas (modo positivo): m/z 124,0 (M⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,98 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,82 (d, 1H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): 138,60 (s).

Preparación 5 - 2-Cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina

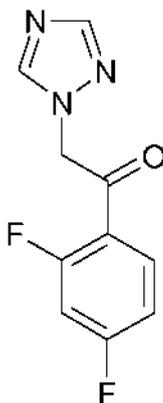
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (5,0 g, 30,0 mmol, 1,0 equiv.), tributil(vinil)estaño (10,4 g, 33,0 mmol, 1,1 equiv.) en diclorometano (50 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,53 g, 0,75 mmol, 0,025 equiv.). La mezcla resultante se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos adicionales y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de fluoruro potásico (2 M, 75 ml, 5 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 horas y se filtró a través de Celite®. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida a 20 °C. El producto en bruto resultante se purificó en una columna AnaLogix® (SF40-115 g). El gradiente utilizado para la purificación fue de 10 minutos de pentano isocrático, seguido de un aumento gradual durante 20 minutos de éter etílico al 5 % en pentano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida a 20 °C para dar 2-cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina en forma de un aceite (3,65 g, rendimiento del 77 %).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:

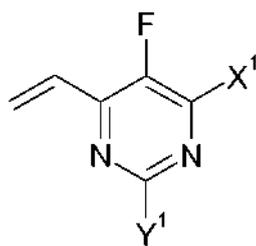


en la que X¹ e Y¹ ambos son H o uno de X¹ e Y¹ es H y el otro es cloro; haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



5

con un compuesto de fórmula:



10

en la que X¹ e Y¹ son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de cobre, un ligando de fosfina quiral y un agente reductor; en el que la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico que es un alcohol.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico es un alcohol terciario.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que el disolvente orgánico es 2-metil-2-butanol.

4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que X¹ es cloro e Y¹ es H.

5. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que es un catalizador de cobre (I).

15

6. Un procedimiento según la reivindicación 5 en el que el catalizador es CuF(PPh₃)₃.solvato de metanol o CuF(PPh₃)₃.solvato de etanol.

7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que el ligando es (S)-1-((S_P)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferrocenil}etilbis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]fosfina.
8. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que el agente reductor es fenilsilano.
- 5 9. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que la temperatura de la reacción es aproximadamente -9 °C.
10. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente en el que el producto es voriconazol o el producto se transforma adicionalmente en una o más etapas para proporcionar voriconazol.
11. Un compuesto que es:
- 10 4-cloro-5-fluoro-6-vinilpirimidina;
5-fluoro-4-vinilpirimidina; o
2-cloro-5-fluoro-4-vinilpirimidina.