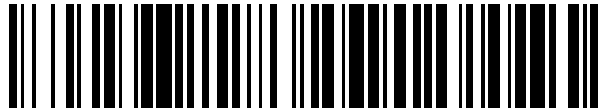


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 131**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014 PCT/EP2014/002079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014 E 14750307 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3030551**

54 Título: **Un nuevo proceso para la preparación de Febuxostat**

30 Prioridad:

07.08.2013 WO PCT/EP2013/002361

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

07.07.2020

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KOFTIS, THEOCHARIS, V.;
NEOKOSMIDIS, EFSTRATIOS;
TRAKOSSAS, SAKELLARIOS;
PANAGIOTIDIS, THEODOROS;
ANDREOU, THANOS y
VARVOGLI, ANASTASIA-AIKATERINI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 772 131 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

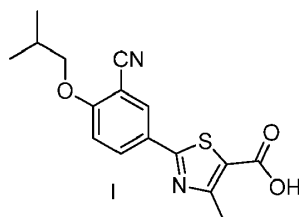
Un nuevo proceso para la preparación de Febuxostat

Campo técnico de la invención

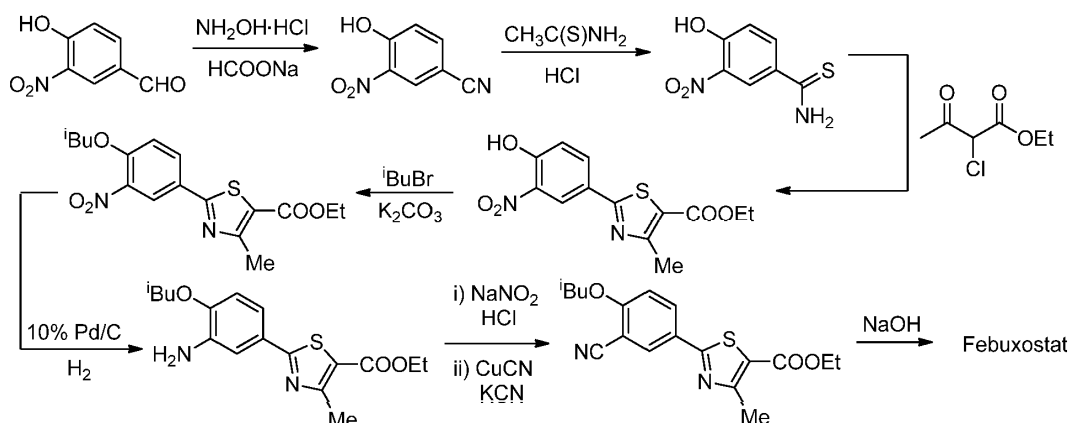
5 La presente invención se refiere a un método nuevo de preparación para el ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Febuxostat) mediante la conversión nueva y de alto rendimiento de un grupo formilo en un grupo ciano.

Antecedentes de la invención

10 Febuxostat (Fórmula I) es un inhibidor de la xantina oxidasa, que fue descubierta por la compañía japonesa Teijin Pharma Ltd y está indicada para su uso en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota crónica. Su nombre químico es ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico. Se comercializa bajo las marcas Adenuric en Europa, Feburic en Japón y Uloric en Estados Unidos y Canadá.

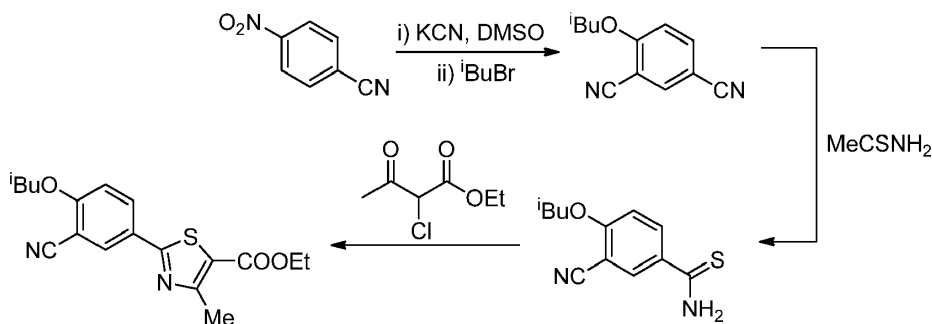


En el documento EP0513379B1 Febuxostat se prepara a partir de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehído, según el siguiente esquema.

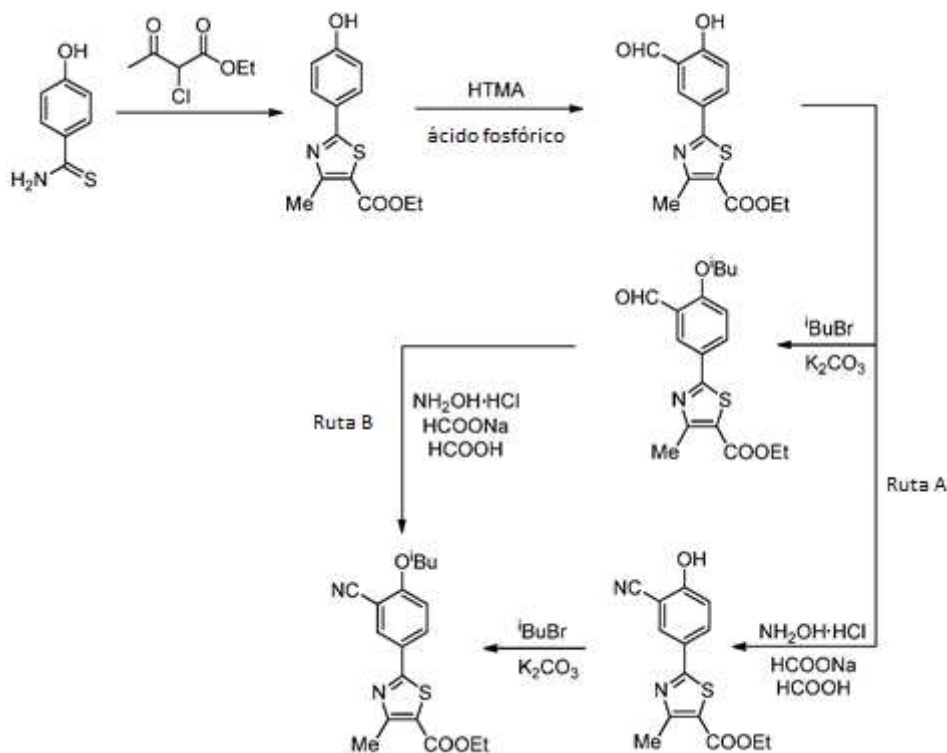


15 Este proceso en particular tiene grandes inconvenientes. No solo es muy largo, incluyendo siete etapas desde el material de partida hasta el producto final, sino que, lo más importante, emplea el uso de cianuros, que son reactivos extremadamente tóxicos. Es probable que las sales de cianuro generen hidrocianuro, lo que establece un alto riesgo en un proceso a escala industrial.

20 En la patente japonesa JP06345724A (JP2706037B) el éster etílico de Febuxostat intermedio se prepara a partir de p-ciano-2-nitrobenzaldehído, en tres etapas. Febuxostat puede, entonces, prepararse por hidrólisis alcalina, según la técnica anterior.



El uso de cianuro de potasio extremadamente tóxico hace que este proceso sea inadecuado para fines de fabricación.

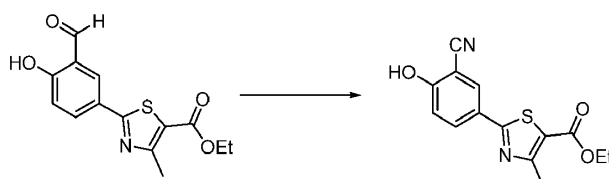


En la patente japonesa JP3202607B el éster etílico de Febuxostat se prepara, según el esquema anterior, a través de dos rutas similares. La ruta A usa cromatografía de columna instantánea para la purificación del producto de reacción de hidroxilamina, mientras que la ruta B adolece de bajo rendimiento y el uso de disolventes clorados para la recristalización. Además, el disolvente de reacción es, en ambos casos, ácido fórmico que causa quemaduras graves en la piel y lesiones oculares en humanos. El ácido fórmico también es corrosivo para los materiales de construcción a base de metal (MOC), como el acero inoxidable y las aleaciones de níquel, lo que limita las opciones, esencialmente, a los reactores o recipientes de vidrio. Los inconvenientes de usar este disolvente también están relacionados con los altos volúmenes de ácido fórmico requeridos por lote, lo que dificulta el tratamiento de los desechos.

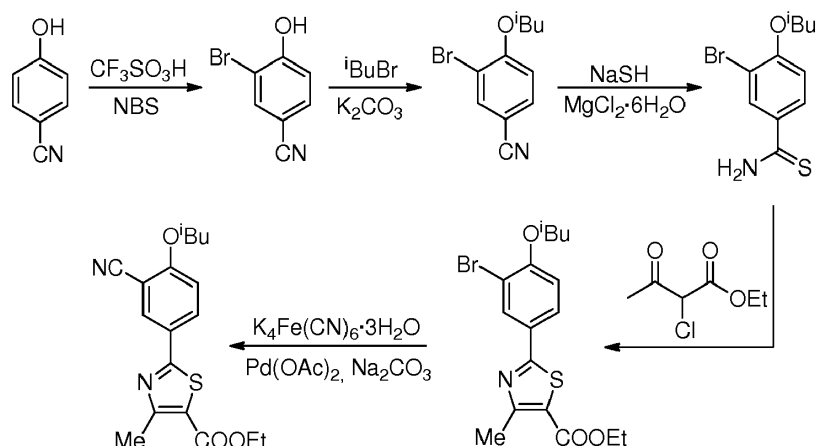
De manera similar, según el ejemplo 11 en el documento WO2011141933, la reacción de hidroxilamina utiliza ácido fórmico en alta proporción y temperatura, lo que hace que el proceso sea problemático a gran escala, en términos de selección de equipos, seguridad y gestión de residuos.

En el documento CN101723915B se hace hincapié en la mejora de la reacción de hidroxilamina. El ácido fórmico se reemplaza con dimetilformamida (DMF) y otros disolventes. Sin embargo, según los libros de texto de química orgánica ampliamente utilizados, como March's Advanced Organic Chemistry, p1287, 6^ª ed., M. B. Smith y J. March, ISBN 0-471-72091-7, el mecanismo de la reacción implica la formación de una oxima, sobre la acción de la hidroxilamina, que se deshidrata para formar un nitrilo, con la ayuda de un reactivo adecuado, por ejemplo, ácido fórmico o anhídrido acético. En ausencia de dicho reactivo, se espera que la reacción, al menos, no conduzca a la finalización, dando lugar a bajos rendimientos y niveles de impurezas no deseados, es decir, la oxima intermedia. Tales impurezas, que surgen de las reacciones del proceso y que presentan una estructura similar del producto deseado, a menudo son difíciles de eliminar con técnicas industriales comunes, p. ej., cristalización.

De forma similar, WO2012066561 realiza la reacción de hidroxilamina en disolventes apróticos polares, preferiblemente disolvente DMF, con adición de cloruro de acetilo, evitando así el uso de ácido fórmico.



En el documento WO2010142653A1 el éster etílico de Febuxostat intermedio se prepara a partir de 4-cianofenol, a través de un proceso de cinco etapas. Febuxostat puede prepararse a partir de su respectivo éster etílico mediante hidrólisis alcalina, como en el caso anterior.



El proceso emplea, en la etapa final, el uso de catalizador de paladio y, además, la reacción se realiza a temperaturas elevadas (145 °C) durante 48 horas, condiciones que aumentan el costo de la energía y, en general, son difíciles de transferir a escala industrial.

- 5 El documento WO2005095400 describe un método para transformar un compuesto metoxi-formil aromático orto-sustituido en el análogo de nitrilo correspondiente, usando yodo molecular y amoníaco. La misma metodología fue descrita por Talukdar et al. col. en Tetrahedron Letters, 42, 6, 2001, pp 1103-1105 para aldehídos aromáticos, heterocíclicos, alifáticos, conjugados y polihidroxilados.

10 Una transformación similar a la reacción clave de la presente invención, es decir, la oxidación de aldehídos a nitrilos se describe por Tao et al., en Organic and Biomolecular Chemistry, 11, 20, 2013, p 3349, aunque el objeto principal de su estudio fue la síntesis oxidativa aeróbica de aril nitrilos a partir de los correspondientes alcoholes bencílicos. Los autores evaluaron la transformación de aril aldehídos en aril nitrilos utilizando $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{NH}_3/\text{O}_2$ y concluyó que los rendimientos eran altamente dependientes de la naturaleza de la sustitución del grupo arilo, en términos de su capacidad de extracción de electrones y variaban desde un bajo 5% hasta un 89%. No se proporciona evidencia experimental o incluso referencia de que las mismas condiciones de reacción podrían aplicarse para lograr, con rendimientos aceptables en la fabricación a escala industrial, la transformación de aldehídos aromáticos que llevan un grupo éster como se mostrará en la presente invención. En consecuencia, todavía existe la necesidad de un proceso adecuado para producir compuesto de Febuxostat con rendimientos más altos, que presente una pureza química que cumpla con los estándares de las autoridades nacionales o internacionales, con un método industrialmente viable, conveniente y seguro.

Sumario de la invención

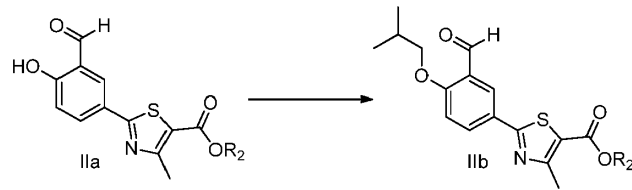
25 La invención proporciona un proceso para la conversión de un grupo formilo del compuesto de fórmula II en un grupo ciano del compuesto de fórmula III, en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo y R_2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, en presencia de amoníaco y oxígeno y catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es de 60-120 °C.



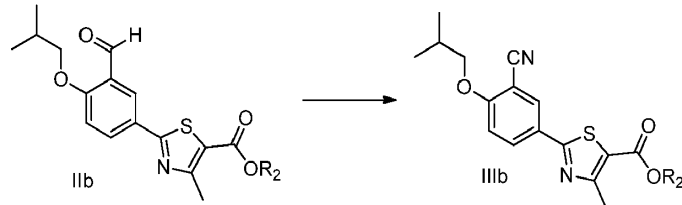
Otro objeto de esta invención es proporcionar un proceso nuevo para la preparación de Febuxostat, que presente un rendimiento mejorado, reactivos seguros y técnicas industrialmente aplicables.

- 30 Un objeto adicional de la invención es un proceso para la producción de Febuxostat, que comprende las siguientes etapas:

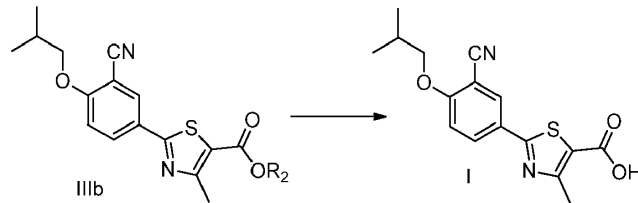
a) alquilación del compuesto de fórmula IIa donde R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo para formar un compuesto de fórmula IIb donde R_1 es *Iso-butilo* y R_2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo;



b) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIb en grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIb, en presencia de: amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C;

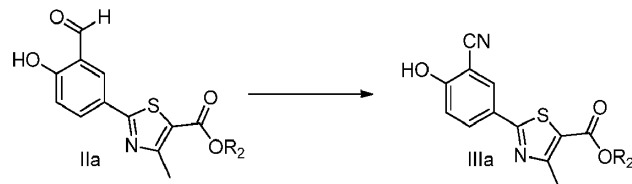


5 c) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo;

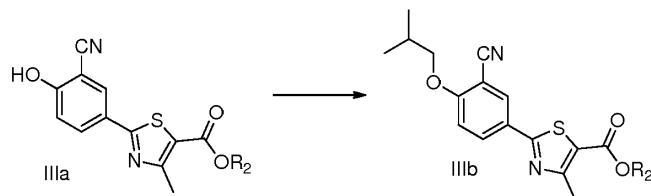


Se ha encontrado que la ruta anterior también funcionará bien cuando se invierten las etapas a) y b). Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención, proporcionar una ruta alternativa para la producción de Febuxostat, que comprende:

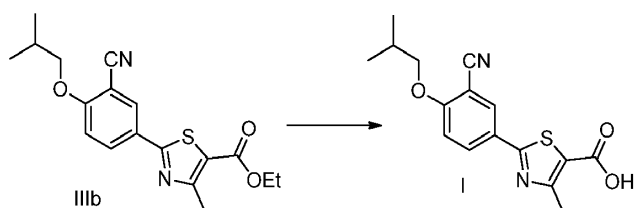
10 a) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo a grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico;



15 b) alquilación del compuesto de fórmula IIIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo al compuesto de fórmula IIIb donde R₁ es *iso-butilo* y R₂ es un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo;



c) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo.



Según la presente invención, la transformación del grupo formilo en grupo ciano en un compuesto de fórmula II, en cualquiera de los procesos descritos anteriormente, se realiza en presencia de amoníaco, oxígeno, y un catalizador metálico en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C.

5 Otro objeto de la presente invención es un proceso, para la preparación de Febuxostat, que comprende la conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula general II, en el grupo ciano del compuesto de fórmula III, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C, y la posterior conversión del compuesto de fórmula general III en Febuxostat. La conversión del compuesto de fórmula general III en Febuxostat se logra fácilmente cuando R₂ es distinto de hidrógeno eliminando el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo y, donde R₁ es otro que *iso-butilo*, convirtiendo R₁ en *iso-butilo*.

10 **Descripción detallada del invento**

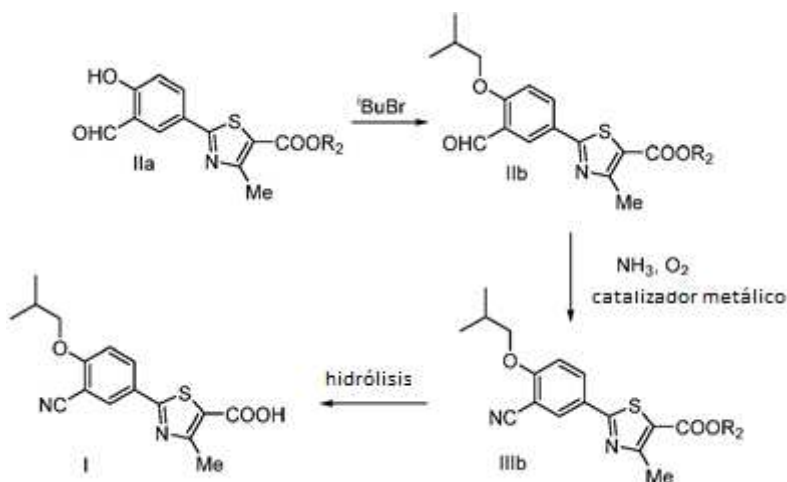
En la presente invención, se demuestra una nueva vía para la conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula II en el grupo ciano del compuesto de fórmula III, donde R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo en presencia de amoniaco, oxígeno y catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C.

15



La presente invención también abarca la preparación de Febuxostat o sales del mismo, a través de esta nueva transformación, incluida en el proceso en el siguiente esquema. El proceso es ventajoso sobre los métodos de la técnica anterior, debido a que presenta altos rendimientos de reacción, conduce a compuestos con purzas químicas adecuadas para fines farmacéuticos, utiliza reactivos más seguros y posee características adecuadas para la industrialización.

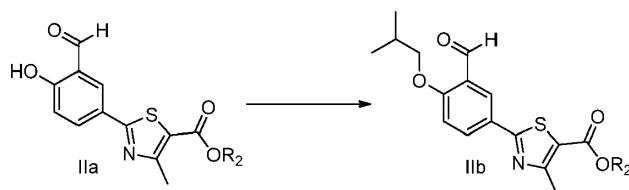
20



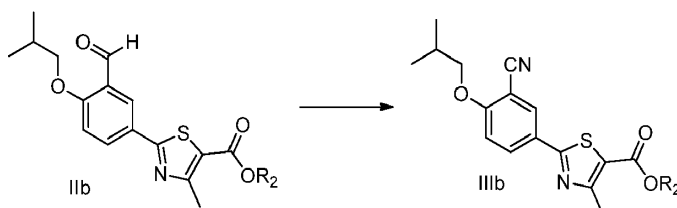
25

Un objeto particular de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de Febuxostat, que comprende las siguientes etapas:

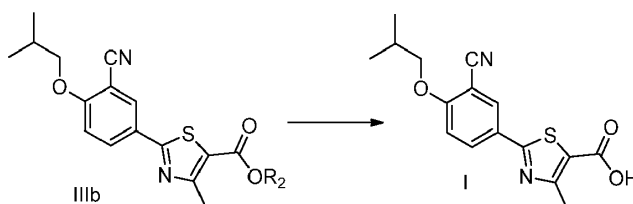
- a) alquilación del compuesto de fórmula IIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo al compuesto de fórmula IIb donde R₁ es un *iso-butilo* grupo y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo;



b) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIb en grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIb, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C;



5 c) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo.



Los grupos éster adecuados para la preparación de Febuxostat son metilo, etilo, propilo, *iso*propilo, butilo, *iso*butilo, *tert*-butilo, preferiblemente un grupo éster etílico.

10 En la etapa a, la reacción de eterificación se realiza con un haluro de isobutilo, preferiblemente bromuro de isobutilo, en presencia de una base. La base puede ser una base inorgánica. Las bases inorgánicas preferibles son hidróxidos y carbonatos metálicos. Las bases inorgánicas más preferibles son carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio. La base también puede ser una base orgánica. Las bases orgánicas preferibles son aminas. Las bases orgánicas más preferibles son trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, *N,N*-dimetilaminopiridina. La reacción se realiza a temperaturas que varían entre 25-100 °C. Las temperaturas preferibles son 50-80 °C. Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes apróticos polares. Los disolventes apróticos polares preferibles son dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona, *t*-butil metil éter.

20 En la etapa b, la conversión del grupo formilo en grupo ciano se realiza con amoníaco, una fuente de oxígeno y un catalizador metálico. Como catalizador metálico pueden usarse diversos compuestos de metales. Ejemplos no limitantes de metales son cobre, hierro, zinc, estaño, rutenio, paladio, rodio, iridio, plata, cobalto, níquel, manganeso, molibdenio, vanadio y renio. Los metales preferidos son cobre, hierro, rutenio, paladio, iridio y plata. Los metales más preferidos son cobre, hierro y rutenio. Ejemplos no limitantes de catalizadores metálicos son óxidos, hidróxidos, sales de metales con la base conjugada de ácidos fuertes, como hidrohaluros, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácidos orgánicos, como ácido tríflico y ácido acético.

25 La cantidad de amoníaco utilizada en la reacción puede variar, dependiendo de la escala de la reacción y las condiciones empleadas para ella. Normalmente, en las reacciones que implican tales reactivos volátiles, estos últimos se usan en gran exceso. Además, la cantidad de amoníaco utilizada en la reacción depende de la forma en que esté disponible el reactivo. Ejemplos no limitantes son soluciones acuosas de amoníaco y amoníaco gaseoso. El disolvente puede ser un disolvente orgánico típico. Los disolventes orgánicos preferibles son los disolventes apróticos polares. Los disolventes apróticos polares preferibles son dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *norte*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona, *t*-butilmetiléter. La temperatura, a la que se realiza la reacción, puede variar desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo.

35 En la etapa c, la hidrólisis del éster puede realizarse en condiciones básicas. Tales condiciones implican una base inorgánica fuerte. Las bases preferibles son óxidos metálicos, hidróxidos y carbonatos. Las bases más preferibles son los óxidos, hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Las bases más preferibles son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, óxido de bario, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio. La reacción puede realizarse en una variedad de disolventes, dependiendo principalmente de la naturaleza de la base utilizada en él. Los disolventes orgánicos típicos adecuados para esta reacción son los disolventes apróticos polares y apróticos, así como sus mezclas con agua. Los disolventes apróticos polares preferidos son tetrahidrofurano, acetona, *t*-butil metil éter, acetato de etilo. Los disolventes próticos polares preferidos son los

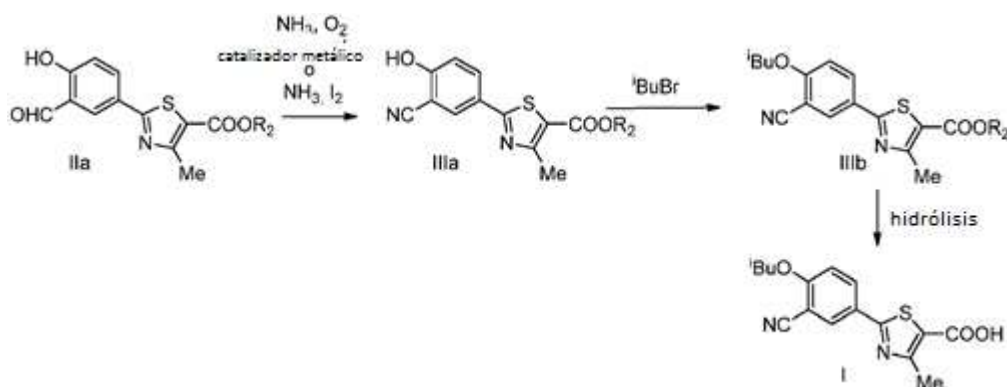
alcoholes inferiores. Los disolventes más preferibles son metanol, etanol, n-propanol y *Yo asi*-propanol. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente usado. El intervalo de temperatura preferible es de 20 a 80 °C.

5 Hemos encontrado que la ruta anterior también funcionará cuando las etapas a) y b) se realicen en secuencia inversa. Las condiciones y condiciones preferidas se aplican por igual. Por lo tanto, otro objeto de la invención es proporcionar un proceso alternativo para la preparación de Febuxostat, que comprende las siguientes etapas:

10 a) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo a grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C;

b) alquilación del compuesto de fórmula IIIa donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo al compuesto de fórmula IIIb donde R₁ es un *Iso-butilo* grupo y R₂ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, preferiblemente un grupo etilo;

c) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo.



15 La primera etapa en esta secuencia está solo de acuerdo con la invención cuando se hace reaccionar el compuesto de fórmula IIa con amoníaco, oxígeno y el catalizador metálico como se define en la etapa a) del esquema anterior. El uso de amoníaco y yodo no está según la invención sino solo como referencia. Las condiciones preferidas para las etapas individuales del proceso son como ya se describió anteriormente.

20 En otra realización más de la presente invención, el catalizador metálico usado en la etapa b es un catalizador de cobre, un catalizador de hierro, o un catalizador de rutenio.

25 En otra realización más de la invención, el catalizador metálico es un catalizador de cobre. El catalizador de cobre puede seleccionarse de compuestos inorgánicos y sales de cobre, de estado oxidativo (I) o (II). Los compuestos y sales preferibles son haluros de cobre, nitrato de cobre, acetato de cobre, sulfato de cobre, triflato de cobre, óxido de cobre y sus hidratos.

En la presente invención, la conversión del grupo formilo de fórmula II en el grupo ciano de fórmula III se lleva a cabo en presencia de amoníaco, una fuente de oxígeno y un catalizador metálico.

30 En una realización preferida de la presente invención, la conversión descrita anteriormente se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar. Los disolventes apróticos preferidos son dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona y tetrahidrofurano.

En la presente invención, la conversión descrita anteriormente del grupo formilo de fórmula II en el grupo ciano de fórmula III se lleva a cabo a temperaturas que oscilan entre 60-120 °C. Preferiblemente, el intervalo de temperatura es 70-110 °C.

35 En otra realización más de la invención, dicha conversión del grupo formilo de fórmula II en el grupo ciano de fórmula III se realiza bajo atmósfera de oxígeno. El porcentaje de oxígeno que está presente en la atmósfera de reacción puede variar de 1% a 100%. El intervalo preferible es del 5% al 100%. El intervalo más preferible es del 20% al 100%. Se reconocerá, por parte del experto en la materia, que cuando la atmósfera de la reacción es inferior al 100%, el porcentaje restante puede expresar otros gases. Ejemplos no limitantes son nitrógeno, gases nobles, metano, hidrógeno y dióxido de carbono. Por lo tanto, la definición puede interpretarse como que incluye también la composición del aire atmosférico.

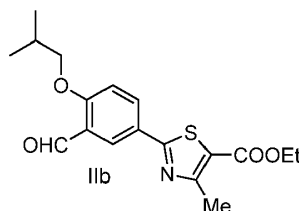
40

Además, la persona experta en la materia reconocerá que el tiempo de reacción puede variar dependiendo del porcentaje de oxígeno presente en el suministro de aire, utilizado en la reacción. El tiempo de reacción también puede variar, dependiendo de la presión desarrollada o aplicada a la reacción.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de Febuxostat, como se describió anteriormente, que comprende la conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula II en un grupo nitrilo del compuesto de fórmula III, que comprende amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es de 60-120 °C y, posteriormente, convierte el compuesto de fórmula III en Febuxostat.

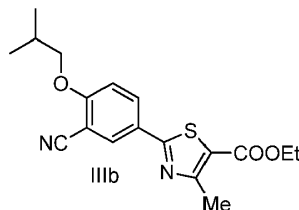
Experimental

EJEMPLO 1: Preparación del compuesto de fórmula IIb



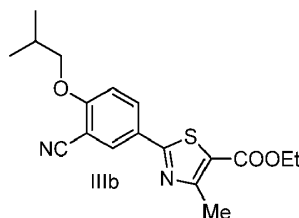
- 10 Se disuelven 14,14 g de 2-(3-formil-4-hidroxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula III) en 55 ml de dimetilformamida, a temperatura ambiente. Se añaden 40 g de carbonato de potasio, junto con 15,9 ml de bromuro de isobutilo. Se calienta la reacción a 75-80 °C y se agita durante 4 horas. Se enfría a 25-30 °C, mientras se añaden 165 ml de agua de proceso. Luego se enfría a 0-5 °C y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Se filtra el sólido precipitado y se lava la torta del filtro con 55 ml de agua de proceso. La torta húmeda se seca a vacío a 40°C durante 7 horas, para recoger 16,43 g de 2-(3-formil-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula IIb).

EJEMPLO 2: Preparación del compuesto de fórmula IIIb



- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga bajo agitación a 25-30 °C, 1,0 g (2,88 mmol) de 2-(3-formil-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo en 3,0 ml de dimetilformamida. Se añaden 34 mg (0,19 mmol) de acetato de cobre bajo agitación a 25-30 °C. Se enjuaga con oxígeno (O₂) y se añaden 0,66 ml (34,92 mmol) de amoníaco acuoso al 25%. Se enjuaga nuevamente con O₂. Se calienta la mezcla de reacción a 80-82 °C durante la noche. Se verifica el progreso de la reacción por TLC (ciclohexano: acetato de etilo 3:1). Se enfría la masa de reacción a 25-30 °C. Se añaden 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de salmuera a la masa de reacción, se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran hasta que se secan. El residuo se purifica con cromatografía en columna (ciclohexano: acetato de etilo 9:1). Se recogen 0,754 g de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula IIIb) Rendimiento: 75,4%.

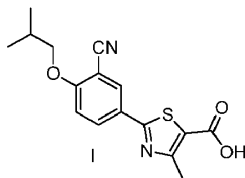
EJEMPLO 3 (solo para referencia): Preparación del compuesto de fórmula IIIb



- 30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga bajo agitación a 25-30 °C, 0,17 g (0,49 mmol) de 2-(3-formil-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo en 2,5 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2,9 ml (153,43 mmol) de amoníaco acuoso al 25%, bajo agitación a 25-30 °C. Se añaden 137 mg (0,54 mmol) de yodo (I₂) a la masa de reacción, se agita la mezcla de reacción a 25-30 °C durante 15-30 min. Se verifica el progreso de la reacción por TLC (ciclohexano:acetato de etilo 3:1). Se consume material de partida. Se añaden 2,5 ml de tiosulfato de sodio acuoso al 5% p/v Na₂S₂O₃ y 15 ml de acetato de etilo en la masa de reacción, se separa la capa orgánica y se extrae dos veces la capa acuosa con 15 ml de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio

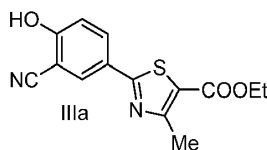
anhidro, se filtran y se concentran hasta que se secan. Se recogen 0,158 g de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metilthiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula IIIb).

EJEMPLO 4: Preparación de Febuxostat



- 5 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml, se carga 2,407 g de etil-2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metilthiazol-carboxilato en 20 ml de tetrahidrofurano bajo agitación, a 25-35 °C, 0,748 g de hidróxido de sodio y masa de reacción de calor a 60-65 °C durante aproximadamente 8 horas. Se verifica el progreso de la reacción por TLC (ciclohexano:acetato de etilo 3:1). Se enfría la masa de reacción a 0-5 °C y se añade 50 ml de agua de proceso manteniendo la temperatura dentro de 0-5 °C. Se ajusta el pH a 1-2 con 4,5 ml de ácido clorhídrico 6 N, manteniendo la temperatura dentro de 0-5 °C. Se calienta la masa de reacción a 25-30 °C y se agita la masa de reacción a la temperatura anterior durante 15 min. Se filtra el sólido precipitado a través del embudo Buchner a presión reducida, se lava con 2 ml de agua de proceso y se seca con succión durante 20-30 minutos. Se transfiere el sólido crudo en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se carga 12 ml de agua de proceso y 12 ml de acetona a 25-30 °C. Se calienta la masa de reacción a 50-60 °C durante 60 min. Se enfría la masa de reacción a 0-5 °C y se agita durante 60 minutos a la temperatura anterior. Se filtra el sólido precipitado a través de un embudo Buchner a presión reducida, se lava con 2 ml de una mezcla 1:1 de acetona y agua de proceso y se seca durante 30-45 min. Se seca a vacío a 60 °C. Se recogen 1,821 g de Febuxostat (compuesto I), Pureza: 82,6%, Rendimiento: 0,62 p/p.

EJEMPLO 5 (solo para referencia): Preparación del compuesto de fórmula IIIa



- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se cargan 0,5 g (1,72 mmol) de 2-(3-formil-4-hidroxifenil)-4-metilthiazol-5-carboxilato de etilo bajo agitación en 8,6 ml de THF, a 25-30 °C. Se añaden 10,3 ml (544,94 mmol) de amoníaco acuoso al 25%, bajo agitación a 25-30 °C. Se añaden 480 mg (1,89 mmol) de yodo (I₂) a la masa de reacción, se agita la mezcla de reacción a 25-30 °C durante 15-30 min. Se verifica el progreso de la reacción por TLC (ciclohexano:acetato de etilo 1:1). Se consume material de partida. Se añaden 8,6 ml de tiosulfato acuoso al 5% p/v y 40 ml de acetato de etilo a la masa de reacción, se separan la capa orgánica y se extrae la capa acuosa dos veces con 40 ml de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran hasta sequedad. La purificación del residuo con cromatografía en columna (ciclohexano:acetato de etilo 3:1) recogió 0,213 g de 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metilthiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula IIIa). Rendimiento: 42,6%.

30 EJEMPLO 6: Preparación del compuesto IIIb

- Se disuelven 2,2 g de 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metilthiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula VI) en 7 ml de dimetilformamida y se añaden a esta mezcla 6,6 g de carbonato de potasio y 3,14 g de bromuro de isobutilo. Se agita la reacción a 75 °C durante 15 horas y luego se enfría a 40 °C. Se añaden 15 ml de agua de proceso y se enfría a 0-5 °C. Se filtra el sólido precipitado y se lava con 15 ml de agua de proceso, que, después del secado, se recogen 2,28 g de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metilthiazol-5-carboxilato de etilo (Fórmula IIIb).

EJEMPLO 7: Preparación del compuesto I (Febuxostat)

- En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml se cargan 2,131 g de etil-2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metilthiazol-carboxilato, 64 ml de metanol y 2,5 ml de agua de proceso con agitación a 25-35°C. Se añaden 1,718 g de carbonato de potasio y masa de reacción de calor al reflujo durante aproximadamente 2-3 horas. Se verifica el progreso de la reacción por TLC (ciclohexano:acetato de etilo 3:1). Se enfría la masa de reacción a 20-25 °C. Se concentra el disolvente a menos de 40 °C. Al residuo, se añaden 43 ml de agua de proceso, 21 ml de acetato de etilo y se agita durante 30 minutos a 25-35 °C. Se separan las capas y se transfiere la capa acuosa en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se ajusta el pH a 2,3-2,7 con 25 ml de ácido clorhídrico 1 N, a 25-35 °C. Se calienta la masa de reacción a 40 °C y se agita la masa de reacción a esta temperatura durante 60-90 min. Se enfría la masa de reacción a 25-35 °C. Se filtra el sólido precipitado a través del embudo Buchner a presión reducida, se lava con 5 ml de agua de proceso y se seca con succión durante 30-45 min. Se seca a vacío a 60 °C. Se recogen 1,708 g de Febuxostat (compuesto I), Pureza: 86,7%, Rendimiento: 0,69 p/p.

EJEMPLO 8: Preparación de la forma cristalina de Febuxostat III

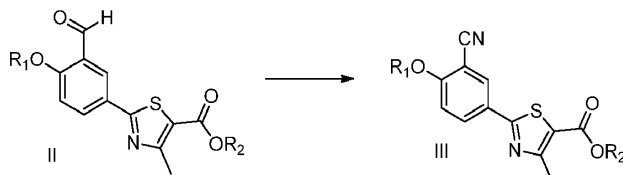
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se cargan a 25-30 °C, 10 g de ácido crudo 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico (Febuxostat) con agitación en 200 ml de acetato de etilo. Se calienta la masa de reacción a reflujo y se agita durante 30 min. Se enfría la masa de reacción a 25-30 °C. Calentar nuevamente la masa de reacción y destilar parcialmente el disolvente de la masa de reacción a una temperatura inferior a 40 °C a presión reducida. Se enfría la masa de reacción a 25-30 °C. Se filtra el sólido precipitado a través del embudo Buchner a presión reducida y se lava por pulverización con 10 ml de acetato de etilo. Se seca a vacío a 60 °C. Se recogen 8,5 g de Febuxostat. Rendimiento: 85% p/p. El XRPD del compuesto cristalino está de acuerdo con el reportado en la patente china CN101412700B.

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende la conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula II en grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula III, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es de 60-120 °C,

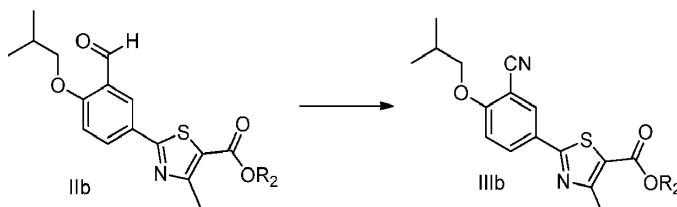
5



en donde R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno o alquínilo en donde el grupo de cadena es lineal o ramificado con 1 a 15 átomos de carbono y R₂ es un grupo alquilo, alqueno o alquínilo en donde el grupo de cadena es lineal o ramificado con 1 a 15 átomos de carbono.

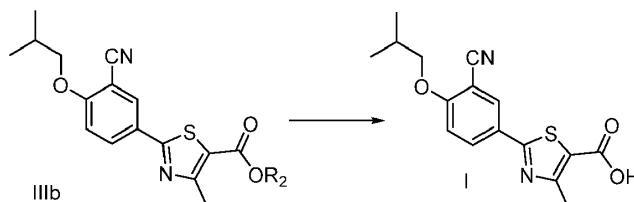
2. Un proceso para la producción de Febuxostat que comprende las siguientes etapas:

10 a) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIb en donde R₁ es un grupo *iso* butilo y R₂ es como se define en la reivindicación 1 para el grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIb, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C,



b) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo.

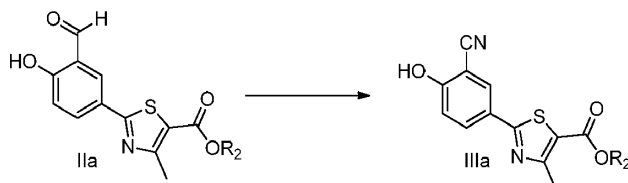
15



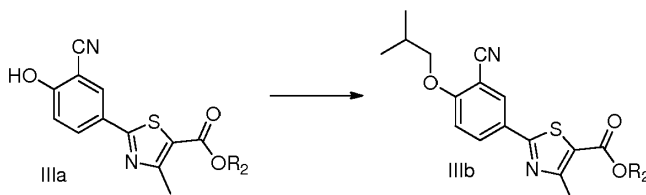
3. Un proceso para la producción de Febuxostat que comprende las siguientes etapas:

a) conversión del grupo formilo del compuesto de fórmula IIa en donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es como se define en la reivindicación 1 para el grupo ciano, para producir el compuesto de fórmula IIIa, en presencia de amoníaco, oxígeno y un catalizador metálico, en donde el intervalo de temperatura es 60-120 °C,

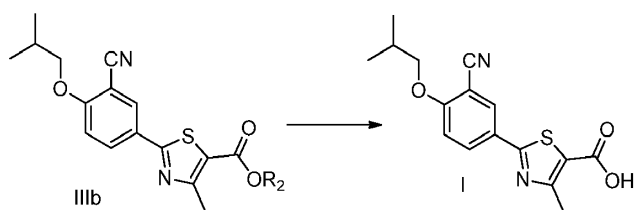
20



b) alquilación del compuesto de fórmula IIIa al compuesto de fórmula IIIb en donde R₁ es un grupo *Iso-butilo* y R₂ es como se define en la reivindicación 1;



c) hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula IIIb para producir Febuxostat, o una sal del mismo.



4. Un proceso según las reivindicaciones 2 o 3, en donde R₂ es un grupo etilo.
5. Un proceso, según las reivindicaciones 1-3, en donde el catalizador metálico es un catalizador de cobre, hierro o rutenio.
- 5 6. Un proceso, según la reivindicación 5, en donde el catalizador metálico es preferiblemente un catalizador de cobre, preferiblemente haluro de cobre (I) o (II), nitrato de cobre (I) o (II), cobre (I) o (II) acetato, cobre (I) o (II) sulfato, cobre (I) o (II) triflato, cobre (I) u óxido (II) y sus hidratos.
- 10 7. Un proceso, según las reivindicaciones 1-3, en donde la reacción se realiza en un disolvente aprótico polar, preferiblemente acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *norte*-metilpirrolidona o tetrahidrofurano.
8. Un proceso, según las reivindicaciones 1-3, en donde la reacción se realiza bajo una atmósfera con una composición que comprende oxígeno en un intervalo de 1-100%, bajo una presión de 101,325 KPa a 20265 KPa.
9. Un proceso, según la reivindicación 8, en donde la reacción se realiza bajo una composición y presión de atmósfera normal.