

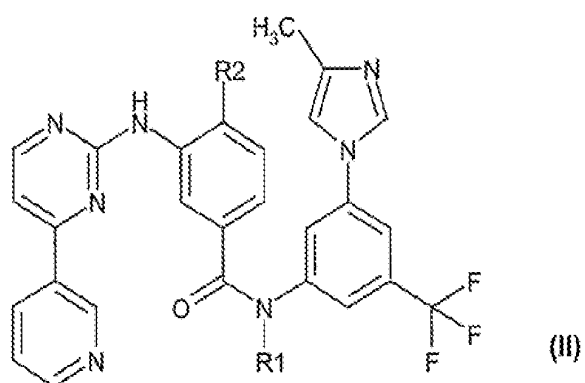
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.06.07	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2005.06.09 US 688920 P	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.03.12	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.10.06	WEN-CHUNG SHIEH	US
231/2010	MURAT ACEMOGLU	CH
	BERTHOLD SCHENKEL	DE
	SONG XUE	US
	ERICH WIDMER	CH
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A SÍNTESE DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENZENAMINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UM MODO EFICIENTE, SEGURO E COM UM CUSTO EFICAZ PARA PREPARAR 5-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENZENAMINA QUE É UM INTERMEDIÁRIO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIMIDINILAMINOBENZAMIDAS DE FÓRMULA (II) SUBSTITUÍDAS.

RESUMO**"PROCESSO PARA A SÍNTESE DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENZENAMINA"**

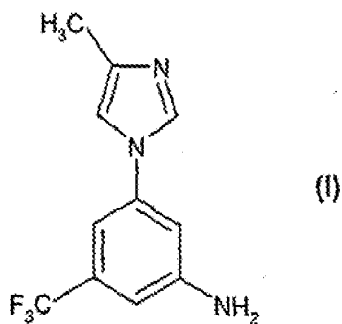
A presente invenção fornece um modo eficiente, seguro e com um custo eficaz para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina que é um intermediário para a preparação de pirimidinilamino-benzamidas de fórmula (II) substituídas.

DESCRIÇÃO

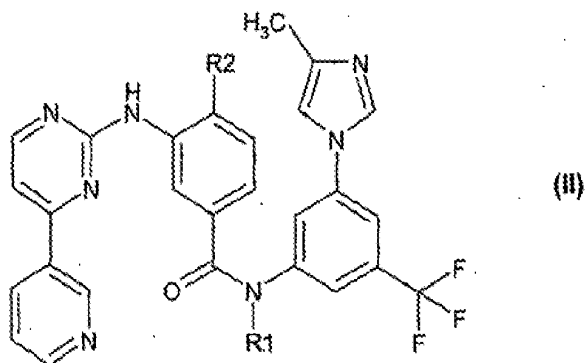
"PROCESSO PARA A SÍNTESE DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENZENAMINA"

Antecedentes da Invenção

A presente invenção fornece um modo eficiente, seguro e com um custo eficaz para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina com a seguinte fórmula (I):



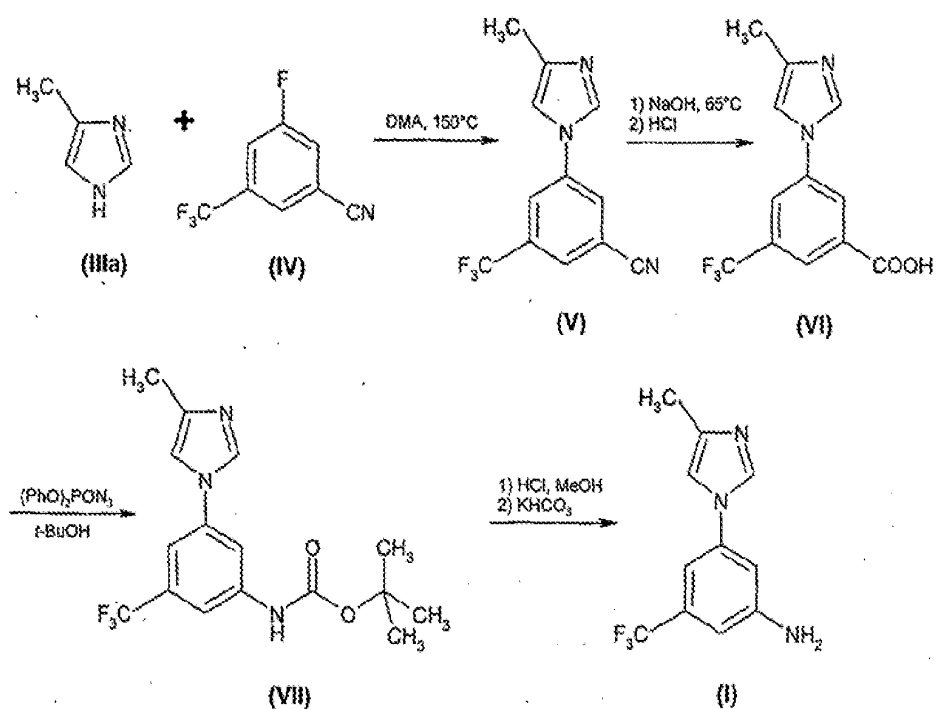
O composto de fórmula (I) é um intermediário para a preparação de pirimidinilaminobenzamidas substituídas de fórmula (II):



Compostos de fórmula **(II)** foram revelados em W. Breitenstein et al., WO 04/005281 A1, revelação que é aqui incorporada por referência. Verificou-se que estes compostos inibem uma ou mais tirosina quinases, tal como c-Abl, Bcr-Abl, os receptores de tirosina quinases PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R e c-Kit. Como tal, os compostos de fórmula **(I)** podem ser utilizados para o tratamento de algumas doenças neoplásicas, tal como leucemia.

Sínteses anteriores do composto **(I)** envolvem uma via de síntese de 4 passo começando com uma reacção de substituição aromática do composto **(IIIa)**, 4-metilo-1H-imidazol, com um composto **(IV)**, que necessita de energia elevada (150°C) (Esquema 1).

Esquema 1



Para além disso, a transformação do composto **(VI)** no composto **(VII)** por rearranjo de Curtius utiliza um reagente perigoso, difenilfosforilazida. Esta reacção origina rendimentos e qualidade de produtos inconsistentes. Para além disso, a remoção do produto secundário ácido difenilfosfórico é difícil. O produto carbamato **(VII)** necessita de ser purificado por cromatografia, o que é dispendioso e demorado para operações comerciais.

É um objectivo desta invenção fornecer processos alternativos para produzir o composto de fórmula **(I)** de modo eficaz e com rendimentos elevados.

É mais um objectivo desta invenção produzir o composto **(I)** a partir de materiais de partida e reagentes de custo mais baixo.

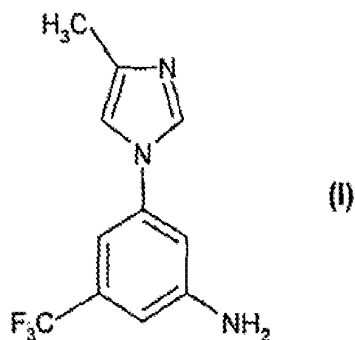
É ainda um objectivo desta invenção fornecer um processo para preparar o composto de fórmula **(I)** utilizando reagentes mais seguros.

A presente invenção ultrapassa os problemas que são apresentados no Esquema 1 acima.

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece novos processos de

síntese para o fabrico de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina com a fórmula **(I)**:

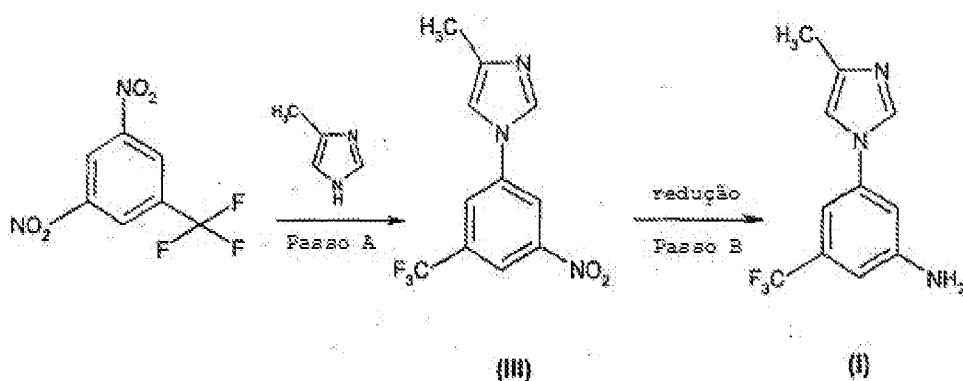


O composto de fórmula **(I)** é um intermediário para a preparação de pirimidinilaminobenzamidas de fórmula **(II)** substituídas que foram reveladas em W. Breitenstein *et al*, WO 04/005281, que foi publicado em 15 de Janeiro de 2004, cuja revelação é aqui incorporada por referencia. Um composto de fórmula **(II)** preferido é 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-trifluorometil]fenil]-benzamida.

Descrição Detalhada da Invenção

O esquema reaccional geral da invenção pode ser ilustrado nas seguintes formas de realização:

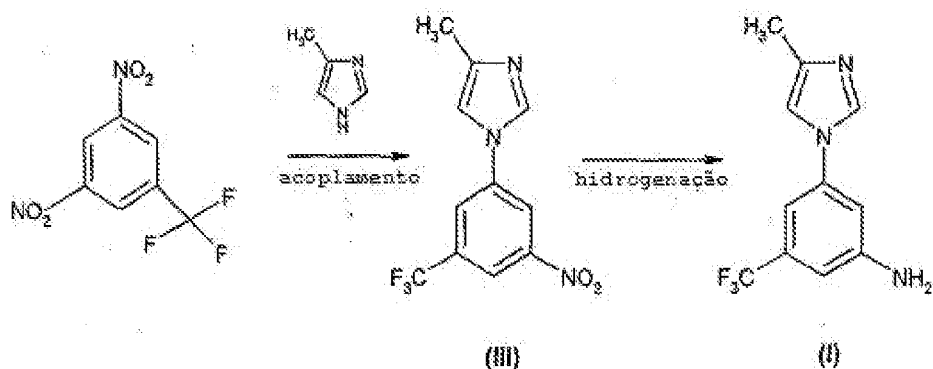
Numa primeira forma de revelação, a presente invenção fornece um processo geral de preparar o composto **(I)** como se segue:



O Passo A envolve uma base e uma substituição nucleófila aromática para a síntese de 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazole (**III**). O Passo B é uma redução que conduz ao composto (**I**).

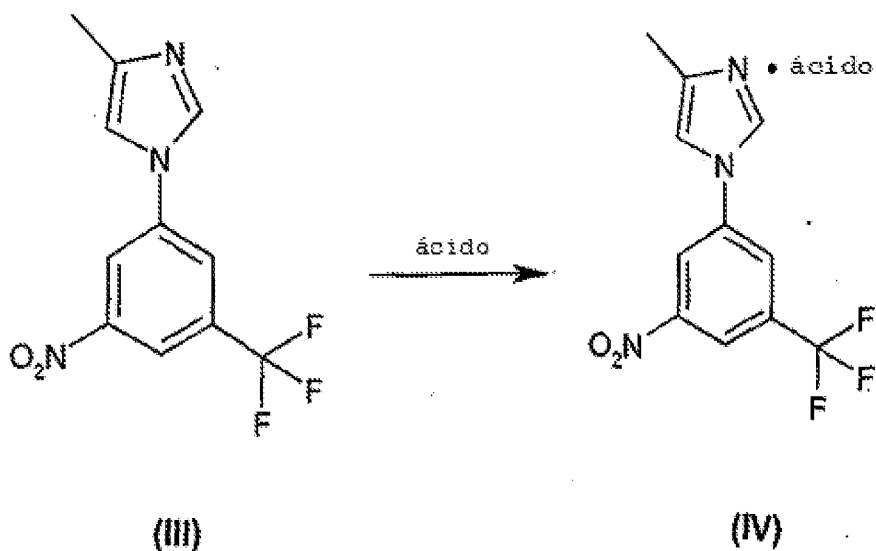
A base pode ser seleccionada de um alcóxido, um hidreto, um carbonato ou um fosfato. Preferencialmente a base é um alcóxido de potássio, alcóxido de sódio, hidreto de sódio, carbonato de potássio ou fosfato de potássio. O solvente utilizado no Passo A é seleccionado de *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), ou 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) ou suas misturas.

Uma segunda forma de realização envolve o acoplamento de trifluoreto de dinitribenzeno e 4-metil-1H-imidazole seguida por uma reacção de hidrogenação.



Para além disso, uma terceira forma de realização envolve mais um passo para cada um dos processos descritos acima opcionalmente envolvendo a transformação do composto **(III)** num sal de fórmula **(IV)**, por razões de purificação, como se mostra no esquema que se segue:

Esquema 7



Aqui uma solução do composto **(III)** é tratada com um ácido, ou uma solução deste em água ou num solvente orgânico, seguido pelo isolamento do sal **(IV)**, e.g., por filtração.

O composto **(III)** pode ser obtido por tratamento do sal **(IV)** com uma base, preferencialmente com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e isolando a base livre **(III)** por extracção ou cristalização.

A reacção de acoplamento funciona em vários solventes polares apróticos comuns, incluindo sulfóxido de dimetilo (DMSO), DMF, diglima, THF, NMP e DMA.

Verificou-se, de acordo com a presente invenção, que a reacção de acoplamento de metilimidazol e trifluoreto de dinitrobenzeno funciona melhor em DMA como solvente, a uma temperatura de 80-150°C, preferencialmente 90-140°C. Quando está presente K_2CO_3 ou outra base, a decomposição ocorre rapidamente. Uma vez que a mistura reaccional não é estável, a temperatura e o tempo da reacção devem ser reduzidos tanto quanto possível. Um ciclo de aquecimento e arrefecimento rápido ou intervalos de tempos de reacção curtos, e.g. utilizando microondas ou por um permutador de calor com uma capacidade de troca de calor suplementar em reactores descontínuos ou utilizando equipamento de reacção contínua que conduz a uma menor decomposição e a uma reacção mais limpa.

K_3PO_4 tem um comportamento semelhante em comparação com K_2CO_3 , mas a reacção é mais rápida no segundo caso. Um rendimento bruto >40% pode ser obtido de acordo com o procedimento aqui descrito.

A redução do intermediário nitroimidazol, composto **(III)**, pode ser levada a cabo utilizando hidrogénio gasoso ou agentes de transferência de hidrogénio tal como ácido fórmico ou formato de amónio, na presença de

catalisadores metálicos do Grupo VIII sobre um suporte comum, tal como paládio, platina, níquel ou uma combinação destes. O metal é incorporado no suporte numa quantidade desde 0,1-20 por cento em peso, com base no peso total do metal e do suporte. Uma combinação de catalisadores pode também ser utilizada. Está dentro do âmbito da presente invenção que o catalisador pode também incluir um promotor ou um co-promotor. O processo de redução preferido, hidrogenação, utiliza hidrogénio gasoso e catalisador de paládio. A hidrogenação é habitualmente levada a cabo a uma pressão de hidrogénio variando entre 1-20 bar, preferencialmente 5-10 bar. O produto bruto pode também ser isolado com sal cloridrato. A purificação final é conseguida por cristalização da base livre, composto **(I)**.

Os exemplos que se seguem ilustram de modo mais particular a presente invenção, mas não limitam a invenção de nenhum modo.

Exemplo 1

Num recipiente de 200 L, são colocados 9 kg de trifluoreto de dinitrobenzeno, 5,3 kg de carbonato de potássio e 84,6 kg de DMA. Após 10 minutos, agitação para misturar bem (cor vermelho escuro), 3,8 kg de 4-metilo-1H-imidazol são carregados, e a mistura é aquecida com agitação a 95°C durante 15-20 horas até por análise de verificar que não existe material de partida. A mistura vermelho escuro-acastanhada é arrefecida até 30°C, é

despejada para dentro de água com boa agitação, filtrada, lavada com água, para originar ca. 5 kg de produto bruto, como um sólido húmido castanho escuro. A análise mostrou 1:9 do isómero errado. Este sólido é tratado com ciclo-hexano e carvão vegetal sob aquecimento, em seguida a mistura é clarificada, o bolo é lavado com ciclo-hexano quente. Os filtrados combinados são arrefecidos até à temperatura ambiente e precipita um sólido bege. Rendimento esperado: 2,6-3,6 kg; 25-35%.

Exemplo 2 Hidrogenação utilizando catalisador Pd/C

34,4 g do intermediário nitro **(III)**, preparado de acordo com o Exemplo 1, 1,72 f, Pd/C 5% e 217 mL de metanol foram carregados para um reactor de hidrogenação. Após inertização, a hidrogenação foi levada a cabo a 70-75°C e 4,2-7,5 bar durante 2 horas. A reacção é seguida por cromatografia gasosa até estar completa, o catalisador foi separado por filtração e em seguida lavado com metanol. Os filtrados foram combinados e a maior parte dos solventes foram retirados por destilação sob vácuo. 174 mL de metanol e 526 mL de acetona foram adicionados ao resíduo sólido. Após a adição de 17 g de ácido clorídrico aquoso, o sal cloridrato precipitou. A suspensão foi arrefecida entre -10°C e -5°C e foi agitada durante 30 minutos. Em seguida o sal foi filtrado e lavado com 58 mL de acetona. Após a adição de 18 g de bicarbonato de sódio e 756 g de água, a solução é filtrada e arrefecida a 3-7°C. O produto

cristalizado, composto **(I)**, foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo a 60-75°C (rendimento: 19,1 g, 62% do teórico, pureza >99%).

Exemplo 3

O que se segue envolve um processo de hidrogenação utilizando o catalisador de Níquel Raney. O intermediário nitro **(III)** (7,5 kg), Níquel Raney (0,375 kg) e metanol (32,5 kg) foram carregados; e foi feita várias vezes uma purga com azoto e vácuo e em seguida com hidrogénio e mais vácuo 3 vezes. A pressão é ajustada a 4 bar e em seguida é aquecido a 70°C. A pressão é mantida a 4 bar até não ser consumido mais hidrogénio; em seguida agita-se a essa temperatura durante mais 2 horas. A pressão e a amostra são libertadas pela válvula do fundo. Se a reacção não está completa de acordo com as análises, volta a aquecer-se a 70°C a 4 bar de H gasoso e agita-se durante mais uma hora. Se a reacção está completa, a mistura reaccional é clarificada através de um filtro de cartucho. O solvente é removido por destilação em vácuo (máximo 60°C) e adiciona-se ao resíduo tolueno (44 kg) e acetona (121 kg). Sobre esta mistura é adicionado ácido clorídrico (3,7 kg) gota a gota. O sólido branco é centrifugado e lavado com acetona. Este sólido é dissolvido em metanol (55 kg) a 60°C, e a esta solução é adicionada outra de bicarbonato de sódio (3,95 kg) em água (165 kg) mantendo a temperatura abaixo de 60°C. São adicionados 0,7 kg de carvão e a mistura é agitada a 60°C durante uma hora. Esta é então

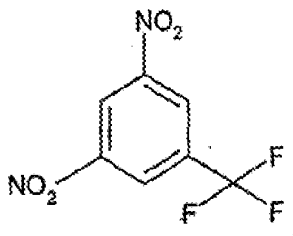
clarificada e arrefecida a 15-20°C. Após agitar durante uma hora a esta temperatura, a mistura é centrifugada e lavada duas vezes com água. O seco é seco até o conteúdo em água ser inferior a 0,5%. A quantidade esperada é de 5,5 kg (rendimento de 82,5 %).

Lisboa, 23 de Novembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina (I), compreendendo os passos de:

a) reacção, numa reacção de acoplamento, do composto



com 4-metil-1*H*-imidazole (IIIa) para preparar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole (III); e

b) redução do 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole para produzir o composto de fórmula (I).

2. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o Passo a) é levado a cabo a uma temperatura no intervalo de 80-150°C.

3. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o Passo a) é levado a cabo a uma temperatura no intervalo de 90-140°C.

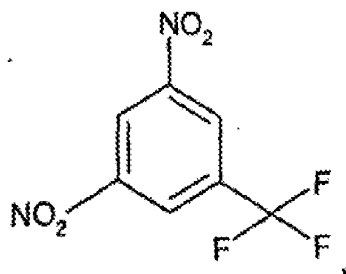
4. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em

que o Passo b) de redução envolve um catalisador metálico do Grupo **VIII**, hidrogénio gasoso ou agentes de transferência de hidrogénio.

5. Processo de acordo com a Reivindicação 4, em que o catalisador é paládio, platina ou Níquel Raney ou uma combinação destes.

6. Processo para a preparação de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina (I), compreendendo os passos de:

a) reacção, numa base adequada utilizando um solvente adequado, do composto



com 4-metil-1*H*-imidazole para preparar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole (III); e

b) hidrogenação do 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazole (III) com hidrogénio gasoso e um catalisador adequado utilizando um solvente apropriado para produzir o composto de fórmula (I).

7. Processo de acordo com a Reivindicação 6, em que a base é uma alcóxido, um hidreto, um carbonato ou um fosfato.

8. Processo de acordo com a Reivindicação 1 ou 6, em que no Passo a) se utiliza um solvente polar aprótico seleccionado de sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF), diglima, THF, N-metil-pirrolidona (NMP) e dimetilacetamida (DMA).

9. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que se utilizam microondas.

10. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que é conseguido um ciclo de aquecimento e arrefecimento mais rápido graças a um permutador de calor com uma capacidade de troca de calor suplementar nos reactores descontínuos ou utilizando um aparelho de reacção contínua a fim de obter uma selectividade mais elevada.

Lisboa, 23 de Novembro de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

* WO 04005281 A1, W. Breitenslein

* WO 04005281 A, W. Breitenslein