



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714573-0 A2



(22) Data de Depósito: 02/08/2007
(43) Data da Publicação: 04/06/2013
(RPI 2213)

(51) Int.Cl.:
C07C 67/26
C07C 231/02
C07C 25/13
C07C 29/143
C07C 33/22
C07D 301/26
C07D 303/08

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 05/08/2006 GB 0615619.4

(73) Titular(es): Astrazeneca Ab

(72) Inventor(es): Jean-Paul Dejonghe, Koen Peeters, Marc Renard

(74) Procurador(es): Monsen Leonardos & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000706 de 02/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/018822de 14/02/2008

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSTO. A presente invenção diz respeito aos compostos úteis como intermediários farmacêuticos, aos processos para preparar os ditos intermediários farmacêuticos, aos processos para preparar os ditos intermediários, aos intermediários usados nos ditos processos, e ao uso dos ditos intermediários na preparação de produtos farmacêuticos. Em particular, a presente invenção diz respeito aos derivados enantiomericamente puros do ácido trans-ciclopropano carboxílico, processos para preparar os ditos derivados do ácido carboxílico e seu uso na preparação de produtos farmacêuticos.

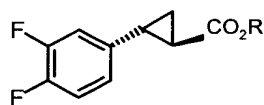
“PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito aos compostos úteis como intermediários farmacêuticos, aos processos para preparar os ditos intermediários, aos intermediários usados nos ditos processos, e ao uso dos ditos intermediários na preparação de produtos farmacêuticos. Em particular, a presente invenção diz respeito aos derivados do ácido trans-ciclopropano carboxílico enantiomericamente puros, processos para preparar os ditos derivados do ácido carboxílico e seu uso na preparação de produtos farmacêuticos.

O composto [1S-(1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-ciclopentano-1,2-diol (Composto A), e tais compostos similares, são divulgados na WO 00/34283 e WO 99/05143. Estes compostos são divulgados como antagonistas do receptor P_{2T} (que é agora usualmente aludido como P_{2Y12}). Tais antagonistas podem ser usados, inter alia, como inibidores de ativação, agregação ou desgranulação de plaquetas.

Foi agora verificado um processo vantajoso para preparar derivados enantiomericamente puros do ácido trans-ciclopropano carboxílico que pode ser usado na preparação de Composto A. O processo oferece as seguintes vantagens: diastereosseletividade, enanciosseletividade, rendimento alto, potencial para fabricação (por exemplo, reagentes e procedimentos adequados para produção em larga escala, reagentes não nocivos, menos desperdício).

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula IV

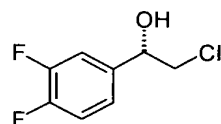


IV

em que R é um grupo alquila.

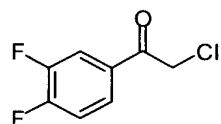
Os valores adequados de R incluem, por exemplo, alquila (1-6C) tais como metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, e terc-butila. Um valor particular para R é etila.

5 O composto da fórmula IV pode ser preparado a partir de um composto da fórmula II



II

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um processo para preparar um composto da fórmula II a partir de um composto da fórmula I.



I

10

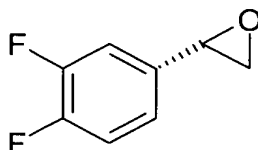
O composto da fórmula I é reduzido ao composto da fórmula II. A redução é realizada usando um agente de redução adequado. Os agentes de redução adequados incluirão aqueles que são capazes de reduzir o grupo carbonila no composto da fórmula I para o grupo hidroxila da fórmula II e dá
15 o excesso enantiomérico do composto da fórmula II com como estereo química mostrada na fórmula II.

Os exemplos de condições adequadas incluem, por exemplo, redução catalítica ou uso de um metal de transição com ligando quiral.

20 Um exemplo particular de um agente de redução adequado é oxazaborolidino que pode ser formado misturando-se trimetóxi borano e S-difenilprolinol, seguido pela adição de dimetilsulfeto de borano. Este é no geral realizado em um solvente inerte tal como tolueno. A temperatura é convenientemente mantida em uma temperatura na faixa de 25 a 45° C, por exemplo de 35 a 40° C.

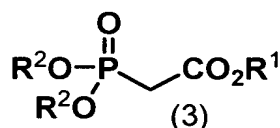
O composto da fórmula I é tratado com o agente de redução assim formado. Este é no geral realizado em um solvente inerte tal como tolueno. A temperatura é convenientemente mantida em uma temperatura na faixa de 25 a 45° C, por exemplo 35 a 40° C.

- 5 O composto da fórmula IV pode ser preparado tratando-se um composto da fórmula III



III

com um composto da fórmula :

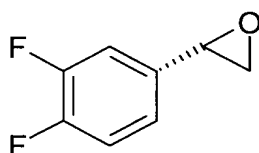


- 10 em que R¹ e R² são independentemente selecionados de alquila tais como alquila (C1-6C). Um agente preferido é fosfonoacetato de trietila.

- A reação é no geral realizada em um solvente inerte tal como tolueno. A reação é no geral realizada em uma temperatura na faixa de 30 a 80° C, convenientemente 40 a 60° por exemplo, 40° C. A reação convenientemente pode ser realizada na presença de uma base. Os exemplos
15 de bases adequadas incluem hidreto de sódio e alcóxidos de metal alcalino (por exemplo potássio ou sódio) (por exemplo t-butóxido). Os exemplos específicos são potássio e t-butóxido de sódio.

- O composto da fórmula III pode ser preparado tratando-se o composto da fórmula II com uma base tal como um hidróxido de metal
20 alcalino, por exemplo hidróxido de sódio. Este é convenientemente realizado em um solvente adequado tal como água.

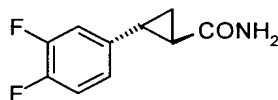
O composto da fórmula II pode ser convertido ao composto da fórmula IV por intermédio do composto da fórmula III, sem isolamento do composto da fórmula III.



III

Em uma forma de realização particular da presente invenção, o composto da fórmula II é convertido ao composto da fórmula IV tratando-se o composto da fórmula II com uma base tal como hidreto de sódio. Este é no geral realizado em um solvente inerte tal como tolueno. Este é tratado com fosfonoacetato de trietila. Este é no geral realizado em uma temperatura na faixa de 30 a 80° C, convenientemente 40 a 60° C por exemplo, 40° C.

A presente invenção também fornece um processo para preparar um composto da fórmula VII que compreende tratar o composto da fórmula IV com amônia na presença de uma base adequada. As bases adequadas incluem alcóxidos de metal alcalino tais como metóxido de potássio ou metóxido de sódio. Um agente tal como formiato de metila também pode estar presente. A reação é no geral realizada em um solvente adequado tal como um álcool em um solvente adequado. Em uma forma de realização, a reação é realizada em tolueno e metanol.



VII

O composto da fórmula IV pode ser tratado com a base e depois tratada com amônia. Preferivelmente, a reação está sob pressão durante o tratamento com amônia. Um exemplo de uma pressão adequada é de 2 a 10 bar. A reação pode ser realizada em uma temperatura elevada, tal como de 40 a 70° C, por exemplo de cerca de 60° C.

A presente invenção também é direcionada aos compostos das fórmulas IV e VII.

A presente invenção também fornece novos intermediários das

fórmulas II III ou VII.

A invenção será agora ilustrada ainda com referência aos seguintes exemplos.

Exemplo 1

5 Preparação de 2-cloro1-(3,4-difluorofenil)etanona

Tricloreto de alumínio (210,2 g) foi adicionado a 1,2-difluorobenzeno (200,0 g) na temperatura ambiente. A pasta fluida obtida foi aquecida a 50° C, depois cloreto de cloroacetila (198,0 g) foi adicionado em 50 minutes. A mistura de reação foi agitada por um adicional de 60 minutos, 10 depois adicionada lentamente a uma mistura de gelo (786,0 g), água (196,0 g) e 37 % em peso de ácido clorídrico (297,0 g), durante a adição a temperatura foi mantida abaixo de 60° C. Depois da adição a mistura de reação foi aquecida a 60° C e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada duas 15 vezes com uma solução de cloreto de sódio a 20 % p/v (200,0 ml). 2-Cloro-1-(3,4-difluorofenil) etanona (270,2 g) foi obtida pela destilação a vácuo da camada orgânica.

Dados espectrais:

¹H-RMN de 2-cloro1-(3,4-difluorofenil)etanona em CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	H	Padrão
4,7	ClCH ₂	S
7,3	Ph H-5	d×d×d×d
7,8	Ph H-6 Ph H-2	M

¹³C-RMN de 2-cloro1-(3,4-difluorofenil)etanona em CDCl₃, 75 MHz

δ (ppm)	Designação
45,7	ClCH ₂ CO
118,4	Ph C-2 e C-5, J _{F-C} pequeno visível
126,2	Ph C-6, J _{F-C} pequeno visível
131,6	Ph C-1, J _{F-C} pequeno visível
149,1-156,3	Ph C-3 e C-4, J _{F-C} grande visível
189,3	ClCH ₂ COPh

20 Exemplo 2

Preparação de 2-cloro-1-S-(3,4-difluorofenil)etanol

Trimetóxi borano (2,7 g) foi adicionado na temperatura

ambiente a uma solução agitada de S-difenilprolinol (4,7 g) em tolueno (128,6 ml). Depois de agitar esta mistura por 90 minutos a 40° C dimetilsulfito de borano (22,3 g) foi adicionado em 15 minutos mantendo a temperatura entre 35 e 45° C. Esta mistura foi agitada por 60 minutos a 40° C, depois uma
 5 solução de 2-cloro-1-(3,4-difluorofenil)-etanona (70,0 g) em tolueno (184,1 ml) foi dosada em um período de 120 minutos mantendo a temperatura entre 35 e 45° C. Depois da conclusão da adição a mistura de reação foi agitada por mais 60 minutos a 40° C, depois resfriada a 10° C. Metanol (69,7 g) foi
 10 adicionado em um período de 20 minutos controlando a formação de gás e a temperatura até um máximo de 35° C. Depois da adição a mistura foi resfriada a 20° C, agitada nesta temperatura por 30 minutos. A solução obtida foi depois destilada, sob pressão reduzida no máximo 45° C, até que o metanol e trimetoxiborano residuais fossem menores do que 2 % em peso. A solução
 15 obtida em tolueno foi depois lavada quatro vezes com um HOAc aquoso a 10 % em peso (280,0 ml) a 45 a 55° C e a camada aquosa obtida retro-extraída com tolueno (140,0 ml). Ambas as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (140,0 ml). A camada orgânica resultante foi submetida a azeotropia até menos do que 0,4 % em peso de água. Depois da correção com o tolueno uma solução a 33 % em peso de 2-cloro-1-S-(3,4-
 20 difluorofenil)etanol foi obtida (214,4 g rendimento teórico).

O produto na solução foi caracterizado espectroscopia de massa (EI):

M/z	Identificação
175,6	M ⁺ -H ₂ O
143,6	M ⁺ -CH ₂ Cl

Exemplo 3

Preparação de (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxilato de etila

25 Hidreto de sódio (13,4 g) foi colocado em suspensão em tolueno (119,9 ml) e a pasta fluida resultante aquecida a 40° C, depois uma solução de fosfonoacetato de trietila (38,4 g) em tolueno (60,0 ml) foi adicionado em um período de 60 minutos mantendo a temperatura entre 40 e 45° C. Quando a

adição foi completada a mistura de reação foi agitada por um adicional de 60 minutos a 40° C, depois 90,9 g de uma solução a 33 % em peso de 2-cloro-1-S-(3,4-difluorofenil)etanol em tolueno foi adicionada em um período de 35 minutos deixando a temperatura subir até no máximo 60° C. Uma vez que a

5 adição foi completada a mistura obtida foi agitada por um adicional de 14 horas a 60° C, depois água (155,8 ml) foi adicionada e as fases separadas a 60° C. A solução de tolueno contendo (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxilato de etila foi usada como tal na etapa seguinte.

O produto na solução foi caracterizado espectroscopia de massa (EI):

m/z	Identificação
226,3	M^+
198,3	$M^+ - H_2C=CH_2$
180,4	$M^+ - HOCH_2CH_3$
153,7	$F_2PhCH_2CH_2CH_2^+$
127,4	F_2Ph^+

10 Exemplo 4

Preparação de (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxamida

Partindo de 2-cloro-1-S-(3,4-difluorofenil)etanol (30,9 g), (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxilato de etila foi preparado como no exemplo 3. O solvente foi destilado e ao metanol oleoso

15 resultante (109,0 ml), formiato de metila (7,2 g) e metóxido de sódio 30 % em peso em metanol (11,5 g) foram adicionados na temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60° C em um reator fechado, depois 2 bar de pressão de NH_3 foi aplicado. Durante um período de 4 horas a temperatura foi mantida a 60° C e a pressão a 2 bar, depois o reator foi resfriado até a temperatura

20 ambiente e ventilado. A mistura de reação foi aquecida a 60° C e água (277,2 ml) dosada em 1 hora, a temperatura foi mantida a 60° C. A solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, depois filtrada e lavada com 1/1 metanol/água (69,3 ml), depois com água (49,5 ml) e finalmente com DiPE (49,5 ml). Os cristais resultantes foram secados a 50° C em um estufa a vácuo.

25 Depois da secagem (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxamida (22,8 g) foi obtida.

Dados espectrais: ^1H RMN of (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxamida

δ (ppm)	H	Padrão
1,2	CH (de CH_2)	d×d×d
1,6	CH (de CH_2) e CH- CONH_2	d×d×d
2,5	CH-Ph	d×d×d
5,8	NH_2	
6,8 - 7,1	3 × Ph-H	M

 ^{13}C RMN de (1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxamida

δ (ppm)	Designação
16,7	CH_2
25,0	C- CONH_2 ou C-Ph
26,1	C-Ph ou C- CONH_2
115,3	Ph C-2, $^2J_{\text{F-C}}$: 17,6 Hz
117,6	Ph C-5, $^2J_{\text{F-C}}$: 17,4 Hz
122,7	Ph C-6, $^3J_{\text{F-C}}$: 6,0 Hz e $^4J_{\text{F-C}}$: 3,5
135 - 155	Ph C-4 e C-3
174,3	CONH_2

Exemplo 55 Preparação de (1R,2S)2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropano amina

(1R,2R)-trans 2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil carboxamida (25,0 g) e 157,4 g de um solução a 30 % em peso de NaOH foram misturados e aquecidos de 20 a 25° C. Uma solução a 26 % em peso de NaOCl aquoso (89,5 g) foi dosada em um período de 30 minutos mantendo a temperatura abaixo de 33° C. Uma vez que a adição foi terminada a mistura de reação foi agitada por um adicional de 3 horas de 30 a 33° C. A mistura resultante foi depois aquecida a 60° C e agitada nesta temperatura por um adicional de 20 minutos.

Depois de resfriar a 5° C o pH da mistura de reação foi corrigida com HCl a 37 % em peso (99,1 g) até um pH de 8,5 a 9,5. iPrOAc (153,3 ml) e MeOH (85,0 ml) foram adicionados seguido pela água (33,8 ml), depois de agitação e decantação as fases foram separadas. A camada aquosa obtida foi extraída duas vezes com iPrOAc (75,0 e 55,0 ml respectivamente). E as fases orgânicas combinadas foram diluídas até uma concentração de 5 % em peso. A solução obtida contém (1R, 2S)2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropano

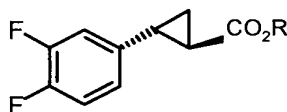
amina (18,0 g em 360,4 g de solução).

O produto na solução foi caracterizado pela espectroscopia de massa (APCI)

m/z	Identificação
210,6	$MH^+ + CH_3CN$
169,9	MH^+
153,2	$MH^+ - NH_3$

REIVINDICAÇÕES

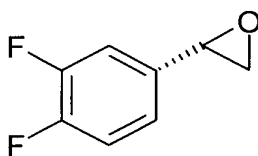
1. Processo para preparar um composto da fórmula IV



IV

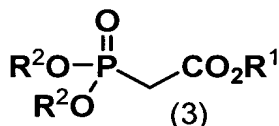
em que R é um grupo alquila,

5 caracterizado pelo fato de que compreende tratar um composto da fórmula III



III

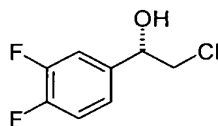
com um composto da fórmula 3



em que R¹ e R² são independentemente selecionados de
10 alquila.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula 3 é fosfonoacetato de trietila.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que inclui a etapa de preparar o composto da
15 fórmula III, etapa esta que compreende tratar um composto da fórmula II

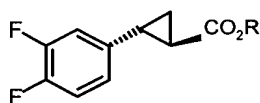


II

com uma base.

4. Processo para preparar um composto da fórmula IV

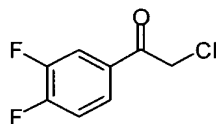
2



IV

caracterizado pelo fato de que compreende

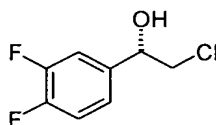
(a) reduzir um composto da fórmula I



I

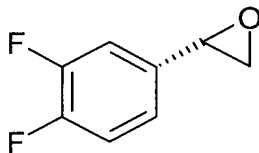
5

para dar um composto da fórmula II



II

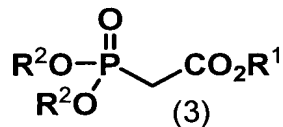
(b) tratar o composto da fórmula II com uma base para dar um composto da fórmula III



III

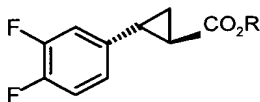
10

(c) tratar um composto da fórmula III com um composto da fórmula 3



tal como fosfonoacetato de trietila.

5. Processo para preparar um composto da fórmula IV

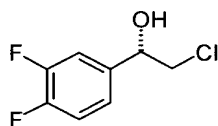


IV

15

caracterizado pelo fato de que compreende

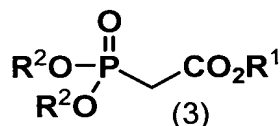
a) o composto da fórmula II



II

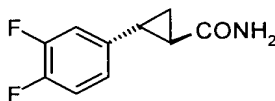
é convertido ao composto da fórmula IV tratando-se o composto da fórmula II com uma base tal como hidreto de sódio

5 b) tratar o produto da etapa a) com um composto da fórmula 3



tal como fosfonoacetato de trietila.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que também inclui uma etapa de converter o composto da fórmula IV a um composto da fórmula VII



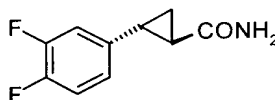
VII

10

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula IV é tratado com amônia na presença de uma base adequada.

15 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R, R¹ e R² são independentemente selecionados de metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, e terc-butila.

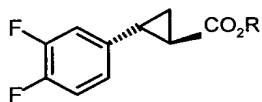
9. Processo para preparar um composto da fórmula VII



VII

caracterizado pelo fato de que compreende tratar o composto

20 da fórmula IV



IV

com amônia na presença de uma base adequada.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a base é metóxido de sódio.

5 11. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a base é metóxido de potássio.

12. Composto, caracterizado pelo fato de que é das fórmulas II, III ou VII.

RESUMO**“PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E, COMPOSTO”**

A presente invenção diz respeito aos compostos úteis como intermediários farmacêuticos, aos processos para preparar os ditos intermediários, aos intermediários usados nos ditos processos, e ao uso dos ditos intermediários na preparação de produtos farmacêuticos. Em particular, a presente invenção diz respeito aos derivados enantiomericamente puros do ácido trans-ciclopropano carboxílico, processos para preparar os ditos derivados do ácido carboxílico e seu uso na preparação de produtos farmacêuticos.