

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902031666A1

Publication Date

20130914

Applicant

ZACH SYSTEM S.P.A.

Title

PROCESSO DI SINTESI DI UN CHETOSOLFONE DERIVATO

MI 2012 A 000394

Dott. Luca Maderna



DESCRIZIONE

di invenzione industriale avente per titolo:

PROCESSO DI SINTESI DI UN CHETOSOLFONE DERIVATO

a nome di: ZACH SYSTEM S.P.A.

di nazionalità italiana

domiciliato in Italia, Via Lillo del Duca 10-20091 Bresso (MI).



La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di un chetosolfone derivato e, più in particolare, una metodica migliorata di sintesi di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanone attraverso un processo di alfa-arilazione Pd-catalizzata di un derivato chetonico eteroaromatico.

I derivati chetosolfonici sono importanti molecole con numerose applicazioni in qualità di sintoni nei processi di preparazione di principi attivi farmaceutici.

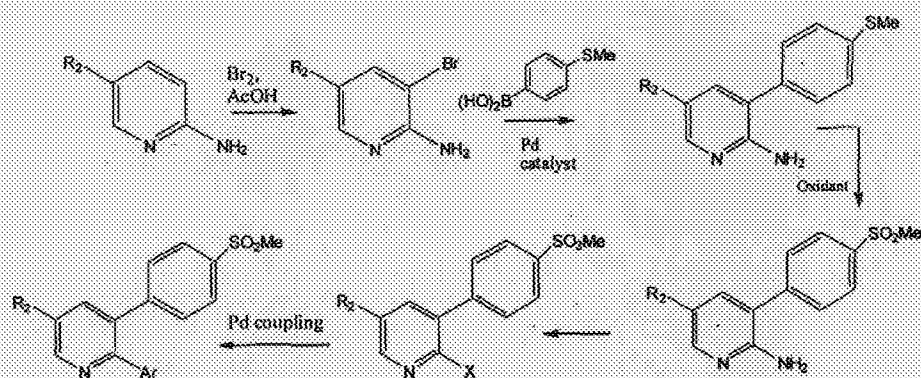
Nello specifico, il composto 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanone risulta essere un intermedio chiave nella preparazione di inibitori dell'enzima ciclossigenasi-2 (Cox-2), tra i quali il noto etoricoxib.

Etoricoxib è un inibitore selettivo della Cox-2 che si è dimostrato efficace come farmaco anti-infiammatorio non-steroidale non-selettivo nel trattamento del dolore cronico, artrite reumatoide, osteoartriti ed altri disordini Cox-2 mediati.

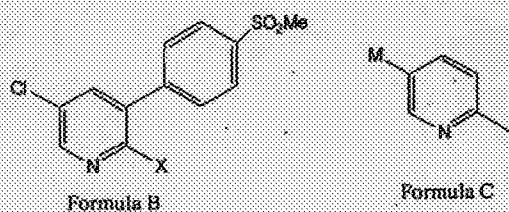
In letteratura sono riportati diversi processi per la preparazione di etoricoxib e/o derivati dello stesso.

Il brevetto US 5861419 (Merck Frosst Canada, Inc.) descrive un metodo per la preparazione di Cox-2 inibitori che comprende la brominazione di un 2-ammino

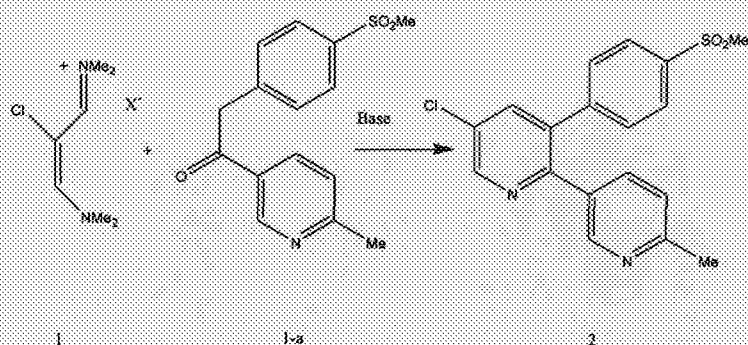
piridina derivato, il coupling del bromo derivato così ottenuto con l'acido 4-metiltiofenil-boronico in presenza di una base e seguente ossidazione a dare il corrispondente sulfone; il gruppo amminico del sulfone è convertito in alide la quale è sottoposta ad una seconda reazione di coupling Pd-catalizzata con un adatto substrato aromatico a dare i composti desiderati secondo lo schema di sotto riportato:



Analogamente, il brevetto US 6812346 (Merck Frosst Canada, Inc.) descrive un metodo per la preparazione di eterocoxib che comprende il far reagire un composto di Formula B, in cui X è Br o Cl, con un composto di Formula C, in cui M è $B(OH)_2$ o $SnMe_3$, in presenza di un catalizzatore a base di Pd a dare il prodotto desiderato secondo lo schema di sotto riportato:



L'approccio sintetico via chetosulfone derivato è riportato nel brevetto US 6040319 (Merck & Co., Inc.) in cui viene descritto un processo per la preparazione di Cox-2 inibitori che comprende il far reagire i composti di formula II e III in presenza di una base secondo lo schema di sotto riportato



Nel particolare, l'esempio preparativo 1 descrive la multistep sintesi del composto 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanone mediante preparazione di una Weinreb amide a partire da 6-metilnicotinato di metile e N,O-dimetilidrossilammina, la conversione di detta amide nel corrispondente 4-timetilbenzil chetone e successiva ossidazione a dare il composto desiderato.

Tuttavia, i reagenti utilizzati presentano numerosi svantaggi dal punto di vista sintetico. Il reagente di Grignard deve essere preparato *in situ* dal corrispondente 4-metiltiobenzil alogenuro; e l'amide deve anch'essa essere preparata in THF in ambiente anidro ad una temperatura di -10°C .

EP 1198455 (Lonza AG) descrive un processo per la preparazione di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanone caratterizzato da cinque steps sintetici; la clorinazione di 4-metiltiobenzil alcol nel corrispondente benzil cloruro; la cianurazione di detto cloruro a dare 4-metiltiofenil acetonnitrile il quale è condensato con un 6-metil nicotinic estere a dare 3-[2-[4-(metiltio)-fenil]-2-cianoacetil]-(6-metil)-piridina; detto derivato piridinico è in seguito idrolizzato, decarbossilato ed S-ossidato a dare il prodotto desiderato.

In aggiunta, la domanda di brevetto internazionale WO 2001/029003 (Zambon Group S.p.A.) descrive un processo simile per la preparazione di intermedi utili nella sintesi di diarilpiridine aventi azione inibitrice della Cox-2.

Tuttavia, entrambe le sopra menzionate vie sintetiche presentano numerosi svantaggi dal punto di vista dell'applicazione industriale del processo.

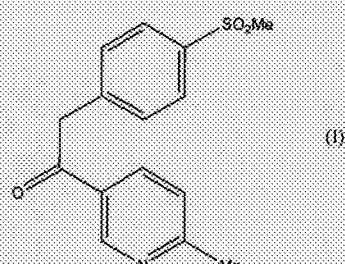
In particolare, il processo descritto in EP' 455 consta di 5 passaggi sintetici con una resa globale intorno al 38%; nel secondo step la sintesi del chetociano-derivato è realizzata usando cianuro di sodio o potassio, gas tossici il cui uso richiede speciali permessi e accorgimenti tecnici, nonché personale qualificato.

Il processo descritto nella domanda internazionale WO' 003 parte da un intermedio più avanzato, metilmercaptobenzonitrile, e coinvolge 3 passaggi sintetici e uno purificativo. L'isolamento degli intermedi e del finito risulta macchinoso con rese mediamente del 65-75%.

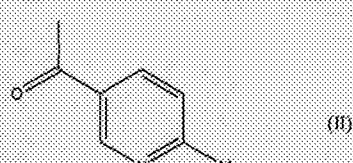
Pertanto, noto nell'arte il ruolo essenziale del composto 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanone quale intermedio chiave nella sintesi di diarilpiridine aventi azione inibitrice della Cox-2, sarebbe desiderabile lo studio di metodiche alternative le quali consentano l'attuazione della preparazione di detto intermedio con buone rese ed in condizioni più favorevoli dal punto di vista della applicazione industriale del processo.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato un processo migliorato per la sintesi di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanone, intermedio chiave nella preparazione di, tra l'altro, etoricoxib che permette il superamento degli inconvenienti presentati dai processi descritti dalla tecnica nota.

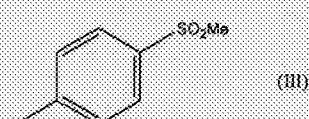
Costituisce pertanto un primo oggetto della presente invenzione un processo di preparazione di un composto di formula



e suoi sali; che comprende la reazione di un composto di formula



con un composto di formula



in cui X è alogeno; in presenza di un catalizzatore, un ligando ed una base; in cui detto catalizzatore è un complesso catalitico a base di Pd e detto ligando è un composto organofosforico di formula 4,5-Bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantene.

I composti di formula II e III, noti nello stato dell'arte, sono commercialmente disponibili e/o possono essere preparati secondo comuni tecniche sintetiche.

Ad esempio, il composto di formula II può essere preparato secondo la procedura riportata in letteratura aperta (J. Med. Chem. 1996, 39, 5053-5063); in letteratura viene anche descritta la reazione di ossidazione da sulfuro a sulfone di formula III in Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 3752-3754.

Il ligando organofosforico di formula 4,5-Bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantene è un composto commercialmente disponibile comunemente identificato come Xantphos.

La reazione di un composto di formula II con un composto di formula III a dare un composto di formula I e/o suoi sali viene condotta in presenza di un catalizzatore, un ligando ed una base secondo tecniche di arilazione di chetoni eteroaromatici.

Sali secondo la presente invenzione sono sali di acidi minerali; preferibilmente, il composto di formula I viene ottenuto dalla reazione secondo l'invenzione in forma di sale cloridrato.

Il catalizzatore oggetto dell'invenzione è un complesso catalitico a base di Pd.

Preferiti complessi catalitici sono PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

Ancor più preferito è l'utilizzo di $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ovvero il complesso organometallico a base di Pd denominato Tris-(dibenzilideneacetone)-di-palladium(0).

Preferibilmente, il complesso catalitico viene utilizzato rispetto al substrato in rapporto molare compreso tra 0,01 e 2%; ancor più preferibilmente intorno allo 0,05-0,10%.

In un aspetto preferito dell'invenzione il loading di detto preferito $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ è compreso tra 0,05 e 0,5% e preferibilmente è pari allo 0,1 moli %.

Ligando adatto alla reazione di coupling dei composti di formula II e III è il composto 4,5-Bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantene.

Preferibilmente, il ligando viene utilizzato rispetto al complesso catalitico in rapporto molare compreso tra 1,0 e 3,0; ancor più preferibilmente tra 1,5 e 2,5.

È chiaro al tecnico del ramo che nella reazione oggetto della presente invenzione è possibile utilizzare catalizzatori preformati e catalizzatori dove la coordinazione complesso-ligando avviene nell'ambito della stessa reazione.

Basi adatte alla reazione oggetto dell'invenzione sono, ad esempio, idrossidi od alcossidi alcalini.

La reazione è comunemente condotta in presenza di alcossidi alcalini tra cui *ter*-

butossido di sodio è preferito.

In un aspetto dell'invenzione detta base è aggiunta alla miscela di reazione in un'unica porzione oppure modulata come sospensione in circa 6 ore; preferibilmente, l'aggiunta avviene come sospensione in un periodo compreso tra 2 e 4 ore circa.

Preferibilmente, la base viene utilizzata rispetto al substrato in rapporto molare compreso tra 1,0 e 3,0 ed ancor più preferibilmente tra 1,5 e 2,5.

Generalmente la reazione oggetto dell'invenzione viene condotta in solventi organici.

Solventi adatti alla reazione di coupling dei composti di formula II e III sono solventi aprotici polari ed apolari quali eteri, idrocarburi e, in particolare, acetonitrile, dietossietano, 2,2-dimetossipropano, 1,2-dimetossietano, diossano, THF e toluene.

In tal caso il substrato è utilizzato in una concentrazione compresa tra 0,05 e 0,40 M; preferibilmente ad una concentrazione compresa tra 0,10 e 0,20 M.

Preferibilmente, la reazione viene condotta con alcossidi alcalini in presenza di idrocarburi aromatici.

Un aspetto preferito dell'invenzione prevede che la reazione venga condotta con una base quale sodio t-butossido in presenza di toluene.

Nella presente invenzione con il termine alogeno si intende un atomo di fluoro, cloro, bromo e iodio.

Preferibilmente X è un atomo di bromo.

La reazione oggetto dell'invenzione viene generalmente condotta ad una temperatura compresa tra 60 e 120°C e tipicamente la reazione è condotta alla temperatura di riflusso.

In un aspetto preferito dell'invenzione, i composti di formula II e III, il complesso catalitico ed il ligando vengono disciolti in un idrocarburo aromatico, preferibilmente

toluene, e la soluzione così ottenuta è portata a riflusso ed addizionata della base, preferibilmente in soluzione o sospensione; la miscela di reazione è elaborata ed il prodotto precipitato come base libera o come sale di addizione, preferibilmente cloridrato, che permette di isolare il composto con un grado di maggior purezza.

La reazione di un composto di formula II con un composto di formula III secondo l'invenzione è genericamente identificabile come una metodica di alfa-arilazione Pd-catalizzata di un derivato chetonico eteroaromatico con aril alogenuri.

Detta metodica consiste nella sintesi Pd catalizzata di un composto alfa-arilcarbonilico per reazione di un aril-elettrofilo, nello specifico un alo-metilsulfonil benzene, con un carbanione enolato stabilizzato della 3-acetil-6-metil piridina in ambiente basico.

Generiche α -arilazioni di chetoni aromatici, in particolare eteroaromatici, sono note nell'arte e sono oggetto di recenti pubblicazioni letterarie.

Nel particolare, Mark R. Biscoe et al. (Org. Lett. 2009, Vol. 11, No. 8, pag. 1173-5) descrivono semplici efficienti procedure per la mono-arilazione di esteri acetici e aril metil chetoni utilizzando aril cloruri.

Changsheng Cao et al. (Eur. J. Org. Chem. 2011, pag. 1570-4) descrivono α -arilazioni di chetoni con aril alidi catalizzate da complessi catalitici a base di Pd.

Gabriela A. Grasa et al. (Org. Process R&D 2008, 12, 522-529) descrivono una via generica di α -arilazione di chetoni utilizzando catalizzatori di Pd a base di bis-fosfinoferrocene.

Al meglio delle attuali conoscenze degli inventori, la metodica di alfa-arilazione Pd-catalizzata secondo l'invenzione non è mai stata descritta ne suggerita dallo stato della tecnica.

Nel particolare, l'arte nota non descrive ne suggerisce l'applicazione di detta metodica

ai substrati oggetto dell'invenzione così come l'utilizzo della specifica combinazione catalizzatore/legando nella reazione secondo la rivendicazione 1.

È importante sottolineare che il tecnico del ramo che si trova ad affrontare la preparazione di Cox-2 inibitori è sicuramente indirizzato verso metodiche multistep classiche tra le quali la via chetosolfone è già stata oggetto di implementazione da parte dello stato della tecnica.

Riteniamo, quindi, non ovvio lo sviluppare industrialmente una metodica di α -arilazione applicata allo specifico substrato oggetto della presente invenzione.

Il processo secondo l'invenzione si propone, quindi, di semplificare la preparazione di un chetosolfone derivato attraverso l'utilizzo di substrati di semplice reperibilità sul mercato passando da sintesi multistep note nell'arte, comprensive di quattro isolamenti di prodotti intermedi, ad un processo in un unico passaggio che conduca direttamente al prodotto desiderato.

Si tenga inoltre presente che il loading del complesso catalitico secondo l'invenzione è di molto inferiore rispetto ai loading dei generici processi di α -arilazione riportati nell'arte permettendo, quindi, di evitare passaggi di purificazione spesso complessi ed onerosi finalizzati all'eliminazione dei residui di catalizzatore dal finito e, non da ultimo, di ridurre al minimo l'incidenza del costo del catalizzatore sull'economia del processo.

Inoltre, la mono arilazione è ottenuta selettivamente grazie alla specifica combinazione catalizzatore/legando ed al loro rapporto stechiometrico ottimizzato; quando, il prodotto di bi-addizione è noto essere la principale impurezza riscontrata nei processi di α -arilazione di metil chetoni riportati nell'arte.

Completano il quadro delle rese elevate (76% circa) ed un recupero pressoché totale del

catalizzatore e del solvente dalla miscela di reazione con ulteriore vantaggio in termini di economia del processo.

Naturalmente, ne consegue un notevole abbattimento dei costi di produzione e l'ottenimento di un prodotto con una purezza tale da essere direttamente sottoposto alle fasi successive del processo di preparazione di cox-2 inibitori.

Costituisce pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione un processo di sintesi di eterocoxib che comprende la reazione di un composto di formula II con un composto di formula III a dare il composto di formula I, 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanone, secondo quanto sopra riportato.

Risulta quindi evidente come la metodica di preparazione oggetto dell'invenzione costituisca una efficiente ed economica alternativa sintetica nella preparazione di intermedi chiave nella preparazione di principi attivi farmaceutici; in aggiunta, la facile reperibilità delle materie prime utilizzate associata al ridotto numero di passaggi sintetici ed alle buone rese registrate, comportano sicuramente vantaggi non indifferenti in termini di costi ed efficienza di processo.

Una realizzazione pratica del processo oggetto della presente invenzione comprende il caricamento in reattore di catalizzatore, ligando e substrati in toluene preferibilmente anidro; la soluzione così ottenuta viene scaldata a riflusso e una sospensione di base in toluene è addizionata in circa 2 ore; terminata l'aggiunta, la miscela di reazione viene mantenuta in temperatura per circa 30 minuti e successivamente raffreddata a temperatura ambiente e neutralizzata in una soluzione acida; le fasi sono separate ed il prodotto può direttamente precipitare come sale di addizione oppure viene precipitato ed isolato come base libera per aggiunta della soluzione acida ad una sospensione di etil acetato e sodio carbonato ad un valore di pH compreso tra 4 e 7.

Al fine di meglio illustrare l'invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Sintesi di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanone.

In atmosfera inerte sono caricati in reattore 0,027 g di Xantphos (0,0477 mmol) e 0,0182 g di $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0198 mmol) in 100 ml di toluene anidro. Si aggiungono di seguito 9,3 g di 4-Br-fenil-metil solfone (39,7 mmol) e 5,4 g di 3-acetil-6-metil piridina (39,7 mmol). Si scalda la miscela a riflusso e si gocciola in ca. 4 h una sospensione costituita da 8,4 g di t-BuONa in 100 ml di toluene anidro. Dopo circa 1 h dalla fine aggiunta la miscela di reazione è raffreddata a 20°C e si aggiunge una soluzione di acido cloridrico diluito sino a pH acido. La fase acquosa è separata e gocciolata in 1 h ad una miscela a 60°C costituita da 83,3 g di acqua, 153 g di etilacetato e 20,1 g di bicarbonato di sodio. A fine aggiunta dopo 1 h di mantenimento a 60°C si controlla che il pH sia compreso tra 4 e 7, si raffredda a 20°C e si filtra e si essicca sotto vuoto a 50°C. Si ottengono 8,3 g del composto di formula I con una resa del 72%.

Esempio 2

Sintesi di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanone cloridrato

In atmosfera inerte sono caricati in reattore 80,04 g di 4-Br-fenil-metil solfone (0,34 moli) e 46,03 g di 3-acetil-6-metil piridina (0,34 moli) in 800 ml di toluene. Si scalda la miscela a riflusso e si aggiungono 0,236 g di Xantphos (0,41 mmol) e 0,156 g di $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 mmol). In ca. 2 h viene gocciolata una sospensione di 72,08 g di t-BuONa (0,75 moli) in 800 ml di toluene termostata a 60°C. La reazione viene mantenuta almeno 1 h sotto agitazione in temperatura dalla fine aggiunta, prima di procedere alla neutralizzazione acida. Si raffredda a 25°C e si aggiunge una soluzione al 25% di acido cloridrico. Si scalda a riflusso e si distilla fino ad ottenere la

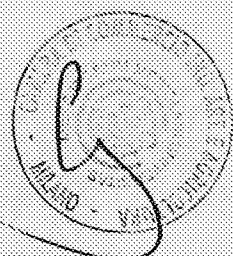
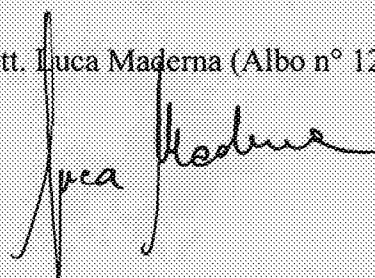
cristallizzazione del composto I come cloridrato. Il prodotto è isolato a 5°C per filtrazione ed essiccato sotto vuoto a 50°C con una resa del 70%.

Esempio 3

Sintesi di 1-(6-metil-piridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanone.

In atmosfera inerte sono caricati in reattore 0,00267 g di Xantphos (0,0046 mmol) e 0,00177 g di Pd(dba)₂ (0,0031 mmol) in 15 ml di toluene anidro. Si aggiungono di seguito 0,724 g di 4-Br-fenil-metil solfone (3,078 mmol) e 0,416 g di 3-acetil-6-metil piridina (3,079 mmol). Si scalda la miscela a riflusso e si gocciola in ca. 4 h una sospensione costituita da 0,71 g di t-BuONa in 15 ml di toluene anidro. Dopo circa 1 h dalla fine aggiunta la miscela di reazione è raffreddata a 20°C e si aggiunge una soluzione di acido cloridrico diluito sino a pH acido. La fase acquosa è separata e gocciolata in 1 h ad una miscela a 60°C costituita da 8,3 g di acqua, 15,3 g di etilacetato e 2,1 g di bicarbonato di sodio. A fine aggiunta dopo 1 h di mantenimento a 60°C si controlla che il pH sia compreso tra 4 e 7, si raffredda a 20°C e si filtra e si essicca sotto vuoto a 50°C. Si ottengono 0,67 g del composto di formula I con una resa del 75%.

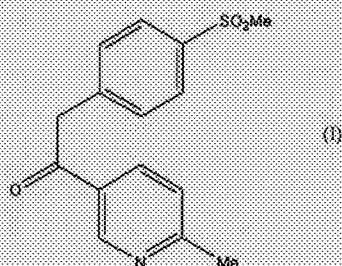
Dott. Luca Maderna (Albo n° 1247)



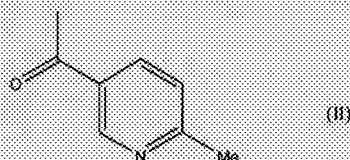
Rivendicazioni

1) Un processo di preparazione di un composto di formula

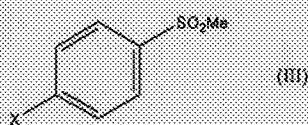
MI 2012 A 000394



e suoi sali; che comprende la reazione di un composto di formula



con un composto di formula



in cui X è alogeno; in presenza di un catalizzatore, un ligando ed una base; in cui detto catalizzatore è un complesso catalitico a base di Pd e detto ligando è un composto organofosforico di formula 4,5-Bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantene.

2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detto complesso catalitico a base di Pd è scelto tra PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui detto complesso catalitico è $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

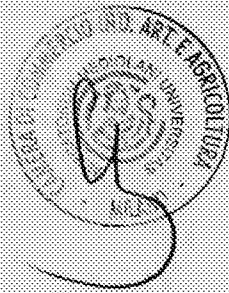
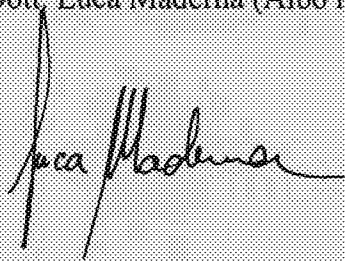
4) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detta base è un alcossido alcalino.

5) Un processo secondo la rivendicazione 4 in cui detta base è aggiunta alla miscela di reazione come sospensione in un periodo compreso tra 2 e 6 ore.

6) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui detto ligando viene utilizzato rispetto a detto complesso catalitico in rapporto molare compreso tra 1 e 3.

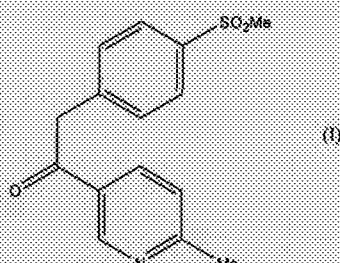
- 7) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il loading di detto complesso catalitico è compreso tra 0,05 e 0,50 moli %.
- 8) Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni in cui detta reazione è condotta con sodio *tert*-butoossido in presenza di toluene a riflusso.
- 9) Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni in cui detto composto di formula I è in forma di sale cloridrato.
- 10) Un processo secondo una delle precedenti rivendicazioni in cui il residuo X è un atomo di bromo.

Dott. Luca Maderna (Albo n° 1247)

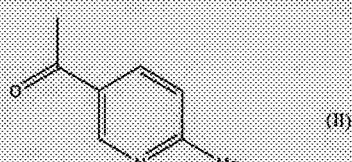


Claims

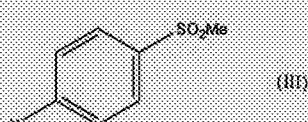
1) A process for the preparation of a compound of formula



and salts thereof; which comprises the reaction of a compound of formula



with a compound of formula



wherein X is a halogen atom; in the presence of a catalyst, a ligand and a base; wherein said catalyst is a Pd catalyst complex and said ligand is a organophosphoric compound of formula 4,5-Bis-(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xantene.

2) A process according to claim 1 wherein said Pd catalyst complex is selected from PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂ and Pd₂(dba)₃.

3) A process according to claim 2 wherein said Pd catalyst complex is Pd₂(dba)₃.

4) A process according to claim 1 wherein said base is an alkaline alkoxide.

5) A process according to claim 4 wherein said base is added to the reaction mixture as suspension in 2 to 6 hours.

6) A process according to claim 1 wherein said ligand in a molar ratio comprised between 1 and 3 with regard to said catalyst complex is used.

7) A process according to claim 1 wherein the loading of said catalyst complex is

comprised between 0,05 e 0,50 moles %.

8) A process according to one of the preceding claims wherein said reaction is carried out with sodium *tert*-butoxide in the presence of toluene at reflux temperature.

9) A process according to one of the preceding claims wherein said compound of formula I is in hydrochloride salt form.

10) A process according to one of the preceding claims wherein residue X is a bromine atom.