

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902101393A1

Publication Date

20140515

Applicant

ERREGIERRE S.P.A.

Title

PROCESSO DI SINTESI DI UN INTERMEDIO NELLA PRODUZIONE DI
ETORICOXIB

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

“PROCESSO DI SINTESI DI UN INTERMEDIO NELLA PRODUZIONE DI ETORICOXIB”

Campo dell'invenzione

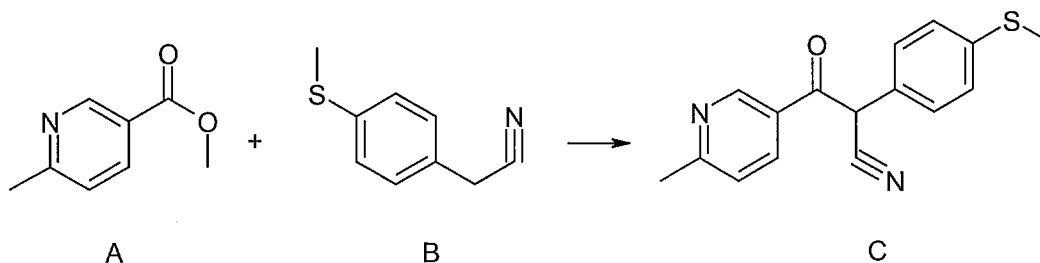
La presente invenzione riguarda un processo di sintesi di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)fenil]etanone, un intermedio chiave nella produzione di Etoricoxib.

Stato della Tecnica

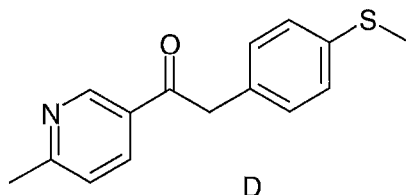
Etoricoxib è il composto avente nome IUPAC 5-cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3'-bipiridina; questo composto è un inibitore selettivo della COX-2 (circa 100 volte più selettivo nei confronti di COX-2 che di COX-1), e viene impiegato nella formulazione di farmaci antinfiammatori, analgesici e antiartritici con ridotti effetti collaterali a livello gastrico.

Il gruppo di composti di cui fa parte Etoricoxib è stato descritto per la prima volta nella domanda di brevetto internazionale WO 98/03484 A1, che riporta anche alcuni possibili schemi di sintesi di questi composti. Altre vie di sintesi di Etoricoxib sono descritte nelle domande di brevetto WO 98/47871 A1 e WO 99/55830 A2, e nell'articolo “A practical synthesis of a COX-2-specific inhibitor”, I.W. Davies *et al.*, J Org Chem. 65(25), pagg. 8415-8420.

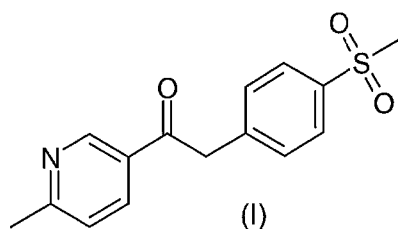
Un'ulteriore via di sintesi di Etoricoxib, migliorata rispetto a quelle descritte nei documenti precedenti, è riportata nella domanda di brevetto WO 2012/066570 A2. In questa via di sintesi, i composti 6-metilnicotinato di metile e 4-(metiltio)benzilcianuro vengono fatti reagire a dare 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile (composto C sotto riportato), secondo lo schema:



Il gruppo cianuro del composto C viene poi idrolizzato al corrispondente acido carbossilico, e successivamente sottoposto a decarbossilazione termica a dare il composto 1-(6-metil-3-piridinil)-2-ciano-[(4-metiltio)fenil]etanone, D:



Il composto D viene successivamente ossidato a fornire l'intermedio di produzione di Etoricoxib 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone, (I):



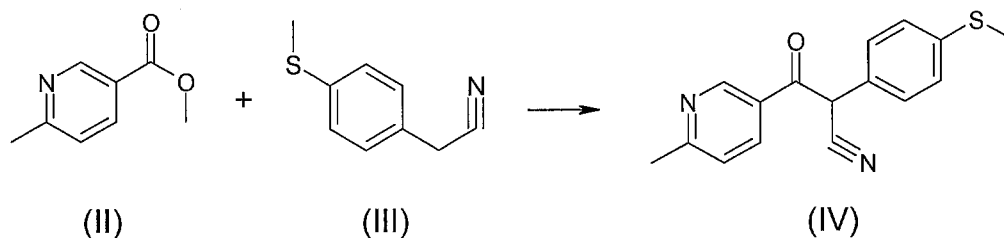
che può poi essere trasformato in Etoricoxib con successivi passaggi di processo. La sintesi del composto (I) secondo il processo di WO 2012/066570 A2 è riportata nell'esempio 29 dello stesso documento, e dimostra che il composto (I) viene ottenuto con una purezza HPLC del 92,5%.

Sommario dell'invenzione

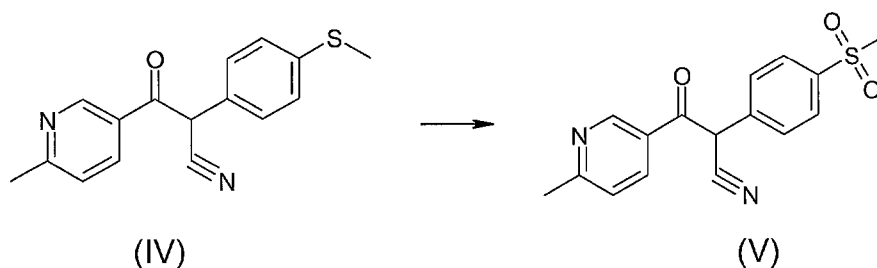
Scopo della presente invenzione è quello di fornire un processo migliorato per la sintesi di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone.

Questo ed altri scopi vengono ottenuti con la presente invenzione, che è relativa ad un processo per la sintesi di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone, che comprende le seguenti operazioni:

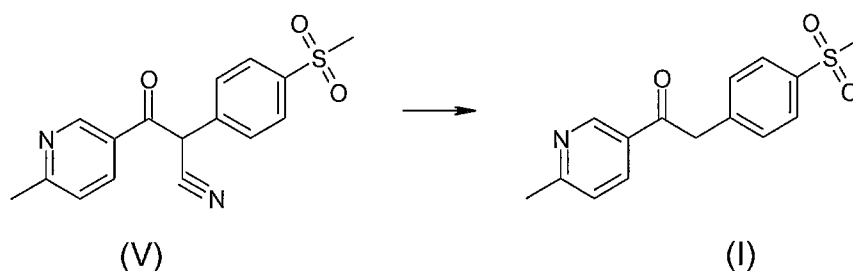
- a) reazione tra 6-metilnicotinato di metile (II) e 4-(metiltio)benzilcianuro (III) a dare 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile (IV):



- b) ossidazione del composto (IV) a dare 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)-3-osso-propionitrile (V):



- c) idrolisi del gruppo ciano del composto (V) e successiva decarbossilazione termica a dare 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone (I):



in cui l'intermedio (V) ottenuto nell'operazione b) non viene isolato, e la miscela ottenuta nell'operazione b) viene usata come tale nell'operazione c), di modo che dette operazioni b) e c) formano una sequenza continua di tre reazioni.

Nel passaggio dal composto (V) al prodotto desiderato (I), viene formato l'acido carbossilico corrispondente al gruppo ciano di (V), che non viene isolato ma sottoposto direttamente a decarbossilazione termica.

Il processo dell'invenzione passa attraverso la preparazione di intermedi differenti da quelli del processo di WO 2012/066570 A2; in particolare, nel processo dell'invenzione il passaggio di ossidazione (dell'intermedio (IV) precede il passaggio di idrolisi del gruppo ciano e decarbossilazione termica. Questo approccio sintetico consente di dover isolare solo il primo intermedio (IV), eseguendo poi la reazione di ossidazione a dare (V) e la successiva idrolisi e decarbossilazione a dare (I) senza la necessità di isolare l'intermedio (V). Gli inventori hanno trovato che operando secondo le modalità sopra descritte si ottiene il composto (I) desiderato con una purezza HPLC superiore a 99%, contro il 92,5% del processo noto, e quindi più idoneo all'impiego nei successivi passaggi di produzione del composto farmaceutico Etoricoxib.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La prima operazione del processo dell'invenzione, a), consiste nella reazione tra 6-metilnicotinato di metile (II) e 4-(metiltio)benzilcianuro (III) a dare 3-(6-

metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile (IV).

La reazione viene preferibilmente condotta con un lieve eccesso stechiometrico di 6-metilnicotinato di metile (II) (per esempio, fino al 30% molare in più rispetto al cianuro (III)); in un solvente inerte, preferibilmente un idrocarburo aromatico; e in presenza di una base organica scelta tra un alcossido di sodio o potassio, eventualmente aggiunto sotto forma di soluzione in un solvente che è preferibilmente l'alcol corrispondente al radicale RO- dell'alcossido.

La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra circa 80 e 90 °C, per un tempo sufficiente ad eliminare per distillazione l'alcol impiegato, normalmente tra alcune ore e circa 12 ore. La reazione viene poi interrotta portando la temperatura ad un valore compreso tra 40 e 60 °C e aggiungendo un acido in eccesso molare rispetto alla base inizialmente impiegata e acqua distillata; l'acido può essere per esempio acido acetico. Infine, si raffredda a temperatura ambiente e l'intermedio precipitato viene filtrato e lavato con un solvente organico, e successivamente con acqua.

Il prodotto 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile (IV), ottenuto in forma di solido, non necessita di essere essiccato prima di impiegarlo nel passaggio successivo del processo.

Come detto, le operazioni b) e c) vengono svolte con continuità e senza isolare i vari prodotti intermedi che si formano. L'evitare l'isolamento degli intermedi comporta come vantaggi che il processo è più veloce, più economico e più sicuro.

Nell'operazione b), il composto (IV) viene ossidato a dare il corrispondente solfone, 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)-3-osso-propionitrile (V).

La reazione avviene preferibilmente in condizioni acide e in presenza di un blando catalizzatore di ossidazione (per esempio, tungstato di sodio); l'agente ossidante preferito è il perossido di idrogeno, H₂O₂. La reazione avviene a T ambiente e dura circa 6 ore.

Al completamento della reazione di ossidazione (che può essere monitorato per esempio con TLC), la miscela di reazione contenente l'intermedio (V) viene trattata, senza ulteriori lavorazioni, in condizioni adatte alla realizzazione dell'operazione c) del processo.

Allo scopo, detta miscela viene versata in acido solforico al 96%, e il sistema viene scaldato a 100-130 °C per un'ora, ottenendo così l'idrolisi e la

decarbossilazione del composto (V) a dare il prodotto desiderato (I). La reazione viene interrotta portando la temperatura del sistema a T ambiente ed aggiungendo una miscela di acqua ed una base, per esempio ammoniaca, per neutralizzare l'acido aggiunto in precedenza, oltre ad un solvente organico in cui il prodotto desiderato risulta essere insolubile (es. etile acetato). La massa precipitata così ottenuta viene poi raffreddata a temperatura ambiente per favorire la massima separazione (precipitazione) del prodotto solido dalla fase liquida; seguono le usuali procedure di filtrazione e lavaggio del precipitato prima con acqua e poi con il solvente organico usato in precedenza, ed infine essiccamento per ottenere il prodotto (I).

Una volta formato, il composto (I) può essere trasformato in Etoricoxib con modalità note nel settore, per esempio secondo quanto descritto nella domanda di brevetto WO 98/03484 A1 e nel brevetto US 5.861.419, ottenendo un polimorfo del composto noto come Forma I dalla letteratura (si veda la domanda di brevetto internazionale WO 01/37833 A1).

L'invenzione verrà ulteriormente illustrata dai seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Preparazione di 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile.

In un pallone si caricano 19,8 g di 6-metilnicotinato di metile (0,13 mol), 18,0 g di 4-(metiltio)benzilcianuro (0,11 mol), 150 g di toluene e 24 g di una soluzione al 30% in peso di metilato di sodio (CH_3ONa) in metanolo (0,13 mol). Si scalda la massa a 80-90 °C e si mantiene a questa T per circa 12 ore, lasciando il sistema in distillazione per eliminare il metanolo che si libera.

Si porta quindi a 40-60°C e si aggiungono 18 g di acido acetico all'80% (0,24 mol), 36 g di acqua distillata e si raffredda a temperatura ambiente. Di seguito si filtra, lavando il prodotto raccolto sul filtro con 36 g di toluene e 36 g di acqua distillata. Dalla determinazione della perdita in peso, si calcola il corrispettivo prodotto secco ottenuto, 27,4 g di 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile, composto (IV), con una resa pari a 88,0% rispetto a 4-(metiltio)benzilcianuro. Il prodotto raccolto sul filtro viene utilizzato umido tal quale nella successiva fase del processo

ESEMPIO 2

Preparazione di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone.

In un pallone si caricano il 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-ossopropionitrile umido ottenuto nell'esempio precedente (corrispondente a 27,4 g, 0,097 mol, di prodotto secco), 137 g di acido solforico al 50% in peso (0,70 mol) e 0,5 g di tungstato di sodio come catalizzatore di ossidazione. Operando a temperatura ambiente, si aggiungono 15,0 g di perossido di idrogeno a 197 volumi (0,22 mol). Si mantiene il sistema a circa 25 °C per 6 ore, quindi si versa la massa di reazione in un altro pallone contenente a 100-130 °C 82,2 g di acido solforico al 96% in peso (0,805 mol). Si mantiene la massa a 100-130 °C per 1 ora, quindi si aggiungono 164 g di acqua distillata, 191 g di ammoniaca al 30% in peso (3,38 mol) e 82 g di acetato di etile.

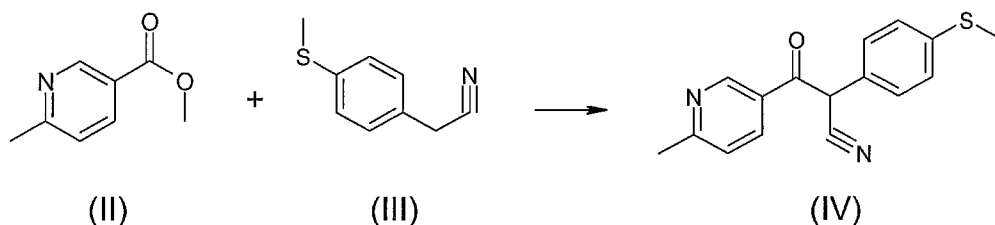
Si lascia il sistema in agitazione a temperatura ambiente per circa 30', quindi si filtra lavando il filtrato con 55,4 g di acqua distillata e 55,4 g di acetato di etile.

Si essicca il composto raccolto sul filtro, ottenendo 15,0 g di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone, per una resa (complessive tre reazioni chimiche eseguite nella sequenza di operazioni b) e c) del processo) del 53,4%. L'analisi del prodotto mostra una purezza HPLC superiore al 99,0%.

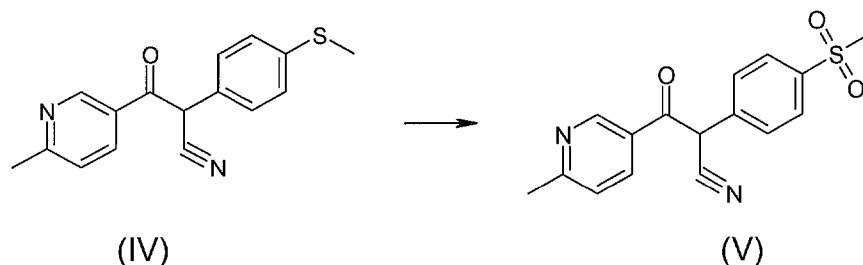
Rivendicazioni

1. Processo per la sintesi di 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone, comprendente le seguenti operazioni:

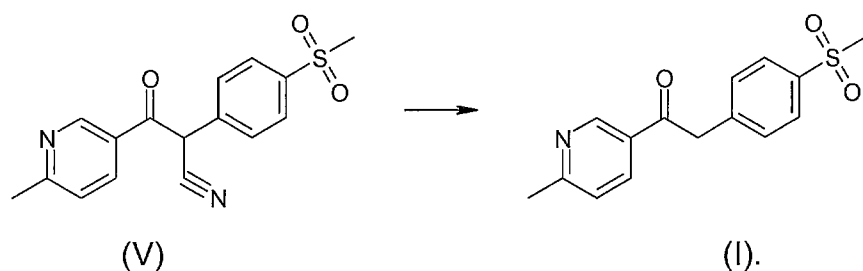
a) reazione tra 6-metilnicotinato di metile (II) e 4-(metiltio)benzilcianuro (III) a dare 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)-3-osso-propionitrile (IV):



b) ossidazione del composto (IV) a dare 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)-3-osso-propionitrile (V):



c) idrolisi del gruppo ciano del composto (V) e successiva decarbossilazione termica a dare 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)fenil]etanone (I):



in cui l'intermedio (V) ottenuto nell'operazione b) non viene isolato, e la miscela ottenuta nell'operazione b) viene usata come tale nell'operazione c), di modo che dette operazioni b) e c) formano una sequenza continua di tre reazioni.

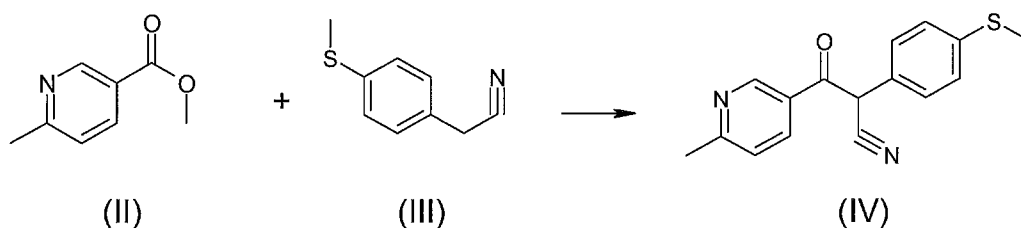
2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione dell'operazione a) viene condotta con un eccesso stechiometrico di 6-metilnicotinato di metile (II) rispetto al 4-(metiltio)benzilcianuro (III), in un solvente inerte, in presenza di una base organica scelta tra un alcossido di sodio o potassio, ad una temperatura compresa tra 80 e 90 °C, e per un tempo compreso tra alcune ore e 12 ore.

3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui l'eccesso stechiometrico di detto composto (II) rispetto a detto composto (III) è del 30% molare, il solvente inerte è toluene, l'alcolossido è metilato di sodio e viene aggiunto sotto forma di una sua soluzione in alcol metilico.
4. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la reazione dell'operazione a) viene interrotta portando la temperatura ad un valore compreso tra 40 e 60 °C, e aggiungendo un acido in eccesso molare rispetto alla base inizialmente impiegata e acqua distillata.
5. Processo secondo la rivendicazione 4, in cui detto acido è acido acetico.
6. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 4 o 5, in cui il prodotto della reazione dell'operazione a) viene recuperato raffreddando a temperatura ambiente la massa di reazione a cui sono stati aggiunti l'acido e l'acqua distillata, lavando detta massa con un solvente organico e successivamente con acqua, e non essiccando il prodotto così ottenuto.
7. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la reazione di ossidazione dell'operazione b) avviene in condizioni acide, in presenza di un blando catalizzatore di ossidazione e di un agente ossidante.
8. Processo secondo la rivendicazione 7, in cui detto catalizzatore di ossidazione è tungstato di sodio e l'agente ossidante è perossido di idrogeno, H_2O_2 .
9. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la miscela di reazione ottenuta nell'operazione b) viene aggiunta ad un acido forte ad una temperatura di circa 100 °C o superiore.
10. Processo secondo la rivendicazione 9, in cui detto acido forte è acido solforico e detta temperatura è compresa tra 100 e 130 °C.
11. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'operazione c) viene interrotta portando la temperatura del sistema a T ambiente ed aggiungendo una miscela di acqua, una base, ed un solvente organico.
12. Processo secondo la rivendicazione 11, in cui detta base è ammoniacca e detto solvente organico è acetato di etile.
13. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 11 o 12, in cui il prodotto ottenuto viene recuperato filtrandolo, lavandolo prima con acqua e poi con detto solvente organico, ed infine essiccandolo.

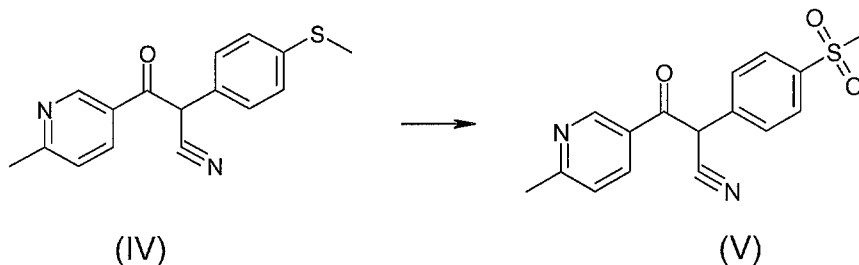
CLAIMS

1. Process for the synthesis of 1-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[(4-methylsulfonyl)phenyl]ethanone, comprising the following steps:

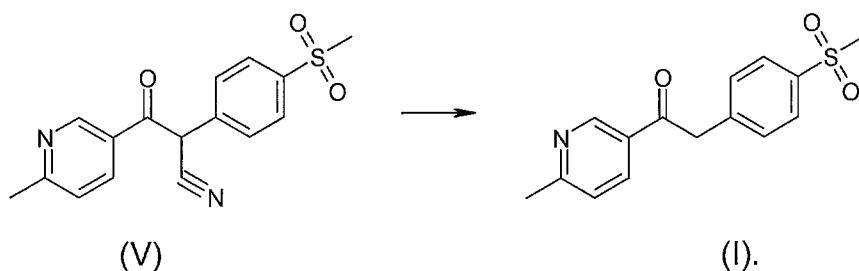
a) reaction between methyl 6-methylnicotinate (II) and 4-(methylthio)benzyl cyanide (III) yielding 3-(6-methylpyridin-3-yl)-2-(4-methylsulfanylphenyl)-3-oxo-propionitrile (IV):



b) oxidation of compound (IV) to yield 3-(6-methylpyridin-3-yl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-oxo-propionitrile (V):



c) hydrolysis of the cyano group of compound (V) and following thermal decarboxylation to yield 1-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[(4-methylsulfonyl)phenyl]ethanone (I):



wherein the intermediate (V) obtained in step b) is not isolated, and the mixture obtained in step b) is used as such in step c), so that said steps b) and c) form a continuous sequence of three reactions.

2. Process as claimed in claim 1, wherein the reaction of step a) is carried out by

a stoichiometric excess of methyl 6-methylnicotinate (II) compared to 4-(methylthio)benzyl cyanide (III), in an inert solvent, in the presence of an organic base selected from a sodium or potassium alkoxide, at a temperature ranging from 80 to 90 °C, and for a period of time ranging from a few hours to 12 hours.

3. Process as claimed in claim 2, wherein the stoichiometric excess of said compound (II) compared to said compound (III) is 30% molar, the inert solvent is toluene, the alkoxide is sodium methylate and it is added in the form of a solution in methyl alcohol.

4. Process as claimed in any one of the preceding claims, wherein the reaction of step a) is stopped setting the temperature to a value ranging from 40 to 60 °C, and adding an acid in molar excess compared to the initially used base and distilled water.

5. Process as claimed in claim 4, wherein said acid is acetic acid.

6. Process as claimed in any one of claims 4 or 5, wherein the reaction product of step a) is recovered by cooling to room temperature the reaction mass to which the acid the distilled water have been added, washing said mass with an organic solvent and subsequently with water, and not drying the so obtained product.

7. Process as claimed in any one of the preceding claims, wherein the oxidation reaction of step b) is carried out in acidic conditions, in the presence of a mild oxidation catalyst and an oxidizing agent.

8. Process as claimed in claim 7, wherein said oxidation catalyst is sodium tungstate and the oxidizing agent is hydrogen peroxide, H_2O_2 .

9. Process as claimed in any one of the preceding claims, wherein the reaction mixture obtained in step b) is added to a strong acid at a temperature of about 100 °C or higher.

10. Process as claimed in claim 9, wherein said strong acid is sulphuric acid and said temperature is between 100 and 130 °C.

11. Process as claimed in any one of the preceding claims, wherein step c) is stopped by setting the system temperature to room T and adding a mixture of water, a base, and an organic solvent.

12. Process as claimed in claim 11, wherein said base is ammonia and said organic solvent is ethyl acetate.

13. Process as claimed in any one of claims 11 or 12, wherein the obtained product is recovered by filtering, washing it with water first and then with said organic solvent, and finally drying it.

