



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

(11) PI 9917739-0 B1

(22) Data do Depósito: 20/04/1999

(45) Data de Concessão: 03/05/2016
(RPI 2365)



(54) Título: COMPOSTO INTERMEDIÁRIO NA PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE COX-2

(51) Int.Cl.: C07D 213/04; C07D 401/04; C07C 251/30

(30) Prioridade Unionista: 15/05/1998 US 60/085668, 24/04/1998 US 60/082888

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP.

(72) Inventor(es): KAI ROSSEN, EDWARD G. CORLEY, ROBERT D. LARSEN, PHILIP J. PYE, IAN W. DAVIES

"COMPOSTO INTERMEDIÁRIO NA PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE COX-2".

"Dividido do PI 9909844-0, depositado em 20/04/1999"

Fundamentos da invenção

5 A presente invenção refere-se a um processo para sintetizar determinados compostos inibidores de COX-2. Adicionalmente, incluem-se determinados compostos intermediários. A Cicloxigenase-2 (COX-2) é uma enzima que está implicada na dor, inflamação, contrações uterinas induzidas por hormônio e determinados tipos de crescimento de câncer. Até
10 recentemente, apenas uma forma de cicloxigenase foi caracterizada, sendo que isto corresponde à cicloxigenase-1 ou à enzima constitutiva, como identificado originalmente em vesículas seminais bovinas. Recentemente foi clonado o gene para uma segunda forma indutível de cicloxigenase (cicloxigenase-2), sendo seqüenciada e caracterizada de fontes galináceas,
15 murinos e humanas. Esta enzima é distinta da cicloxigenase-1. COX-2, é rapidamente e facilmente indutível por um número de agentes que incluem mitógenos, endotoxinas, hormônios, citoquinas e fatores de crescimento. Embora a enzima constitutiva, a cicloxigenase-1, seja responsável, em grande parte, pela liberação endógena basal de prostaglandinas e, daí, seja
20 importante em suas funções fisiológicas, como a manutenção da integridade gastrointestinal e do fluxo sangüíneo renal, a forma indutível, a cicloxigenase-2, é responsável principalmente pelos efeitos patológicos de prostaglandinas em que a indução rápida da enzima poderia ocorrer em resposta a agentes, como agentes inflamatórios, hormônios, fatores de crescimento, e citoquinas.
25 Assim, um inibidor seletivo de cicloxigenase-2 reduzirá a febre, inibirá o processo inflamatório, compensando contrações uterinas induzidas por hormônio, e apresentará potenciais efeitos anti-câncer, juntamente com uma capacidade diminuída de induzir alguns dos efeitos colaterais baseados no mecanismo.

Um objeto da presente invenção consiste em proporcionar um esquema de síntese para compostos inibidores de COX-2 que utiliza temperaturas reduzidas na síntese.

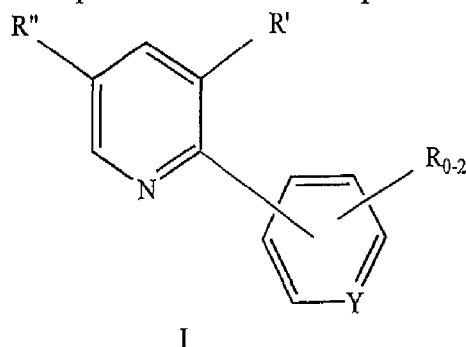
Outro objeto da presente invenção consiste em utilizar uma via sintética que proporciona rendimentos elevados.

Outro objeto da presente invenção consiste em proporcionar um esquema de síntese que utiliza um mínimo de etapas de processo.

Este e outros objetos serão evidentes para aqueles com prática ordinária a partir dos ensinamentos aqui contidos.

10 Sumário da invenção

Descreve-se um processo para sintetizar um composto da fórmula I:



em que:

estão presentes 0-2 grupos R;

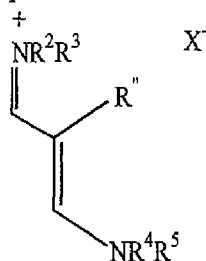
cada R, R' e R'' representa independentemente C₁₋₁₀ alquila, C₆₋₁₀ arila, aralquila, halogênio, -S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila, nitro, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNHC₁₋₆ alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e ciano,

os grupos alquila e arila, e as porções alquila e arila de aralquila, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino e -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila sendo opcionalmente substituído por 1-3 grupos seleccionados dentre C₁₋₄ alquila, arila, halogênio, hidroxila, -S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -CN, C₁₋₆ alcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e arilóxi;

Y é C ou N;

e m é 0, 1 ou 2,

compreendendo reagir um composto de fórmula II:

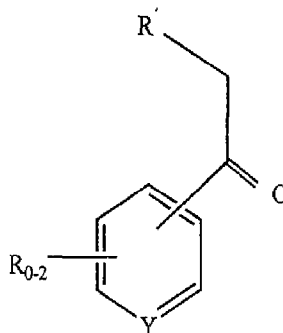


II

em que R² até R⁵, cada um, representa independente C₁₋₆ alquila, arila ou

5 aralquila, e X- representa um contra-íon adequado,

com um composto da fórmula III:



III

em que R, R' e Y são como definidos previamente,

na presença de uma base para produzir um composto de fórmula I.

Determinados compostos intermediários também estão
10 incluídos.

Descrição detalhada da invenção

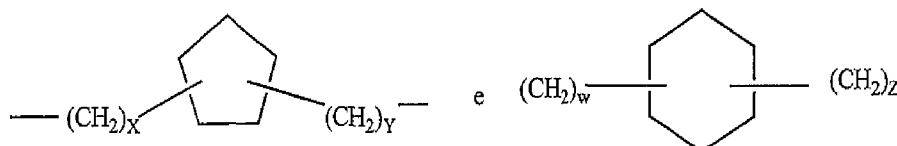
A invenção é descrita detalhadamente utilizando-se os termos
definidos abaixo a não ser que especificado de outra forma.

O termo "alquila" refere-se a um radical monovalente derivado
15 de alcano (hidrocarboneto) contendo de 1 a 15 átomos de carbono a não ser
que definido de outra forma. O mesmo pode ser de cadeia reta, ramificada ou
cíclica. Os grupos alquila de cadeia reta ou ramificada preferidos incluem

metila, etila, propila, isopropila, butila e terc-butila. Grupos cicloalquila preferidos incluem ciclopentila e cicloexila.

Alquila também inclui um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada que contém ou que é interrompido por uma porção cicloalquileno.

5 Exemplos incluem os seguintes:



em que: x mais y = de 0-10 e w mais z = de 0-9.

A porção ou as porções alquileno e alquila monovalente do grupo alquila pode(m) ser fixada(s) em qualquer ponto disponível de fixação à porção cicloalquileno.

10 Quando alquila substituído está presente, isto se refere a um grupo alquila de cadeia reta, ramificada ou cíclica como definido acima, substituído por 1-3 grupos como definido com respeito a cada variável.

O termo "alcóxi" refere-se àqueles grupos com o comprimento indicado em configuração reta ou ramificada. São exemplos de grupos alcóxi:
15 metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, isopentóxi, hexóxi, iso-hexóxi e análogos.

O termo "halogênio" destina-se a incluir flúor, cloro, bromo e iodo.

Arila refere-se a anéis aromáticos, por exemplo fenila, fenila
20 substituído e grupos análogos, bem como anéis que são fusionados, por exemplo naftila. Portanto, arila contém pelo menos um anel com pelo menos 6 átomos, sendo que estão presentes até dois destes anéis contendo até 10 átomos, com duplas ligações alternantes (ressonantes) entre átomos de carbono adjacentes. Os grupos arila preferidos são fenila e naftila. Arilas
25 substituídos preferidos incluem fenila e naftila substituídos por um ou dois grupos.

X- representa um contra-íon adequado. Daí, os intermediários

de fórmula II são formas de sal que podem ou não ser “farmaceuticamente aceitáveis” como definido abaixo. Um subconjunto de valores de X- que são de interesse particular inclui os seguintes: fosfatos, por exemplo hexafluorofosfato e análogos; sulfatos; sulfonatos, por exemplo, mesilato, 5 tosilato, triflato e análogos; acetatos, por exemplo, acetato, trifluoroacetato e análogos; perclorato; borato, por exemplo, tetrafluoroborato, tetrafenilborato e análogos; antimonato, por exemplo, hexafluoroantimonato; halogeneto, por exemplo, Cl, F, Br e I; benzoato e napsilato.

Valores preferidos de X- utilizados no processo aqui descrito 10 são selecionados do grupo que consiste de: hexafluorofosfato; os halogenetos; sulfato; os sulfonatos; trifluoroacetato; perclorato; tetrafluoroborato; tetrafenilborato e hexafluoroantimonato.

Sais abrangidos pelo termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” referem-se a sais substancialmente não-tóxicos dos compostos 15 que são geralmente preparados reagindo-se a base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado. Sais representativos incluem os seguintes: acetato, benzoato, os halogenetos; napsilato e fosfato/difosfato.

Os valores preferidos de X- que pertencem aos novos intermediários aqui descritos incluem: hexafluorofosfato, tetrafluoroborato, 20 tetrafenilborato e hexafluoroantimonato.

Os compostos utilizados na presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir nas formas racêmica e opticamente ativa. Todos estes compostos são úteis dentro do escopo da presente invenção. Quando um composto é quiral, os enanciômeros 25 separados, substancialmente isentos do outro, estão incluídos juntamente com misturas dos enanciômeros. Também estão incluídos polimórficos e hidratos dos compostos.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados em formas de dosagem, como tabletes, cápsulas (cada uma incluindo

formulações de liberação cronometrada e de liberação sustentada), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Da mesma forma, eles também podem ser administrados parenteralmente, por exemplo, por meio de injeção intravenosa (tanto de bolo como por infusão),
 5 intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular.

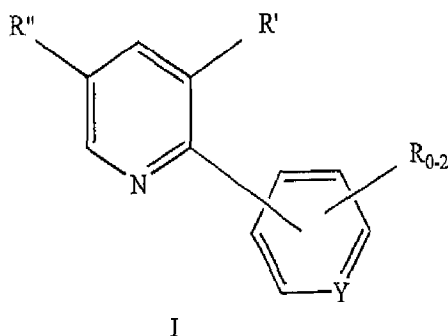
Utilizam-se as seguintes abreviaturas:

	Me	= metila
	Et	= etila
	n-Pr, Pr	= propila normal
10	i-Pr	= isopropila
	n-Bu, Bu	= butila normal
	i-Bu	= isobutila
	s-Bu	= butila secundário
	t-Bu	= butila terciário
15	c-Pr	= ciclopropila
	c-Bu	= ciclobutila
	c-Pen	= ciclopentila
	c-Hex	= cicloexila
	Bn	benzila
20	BOC, Boc	terc-butiloxycarbonila
	BOP	Benzotriazol-1-ilóxi tris(dimetilamino)-fosfônio hexafluorofosfato
	calc.	calculado
	CBZ, Cbz	Benziloxycarbonila
25	CDI	N,N'-carbonyldiimidazol
	DCC	Dicicloexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida

	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DSC	N,N'-disuccinimidil carbonato
	EDC	hidrocloro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
5		etilcarbodiimida
	EI-MS	Espectroscopia eletrônica de íon- massa
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
10	eq.	equivalente(s)
	FAB-MS	espectroscopia de massa de bombardeio de átomos rápido
	HMDS	bis(trimetilsilil)amida
	HOAc	ácido acético
15	HOBt, HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia líquido de alta pressão
	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potássio
	LAH	hidreto de lítio alumínio
	LDA	dietilamida de lítio
20	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
	MeOH	metanol
	MF	fórmula molecular
	MHz	Megahertz
	MPLC	cromatografia líquida de média pressão
25	NMM	N-Metilmorfolino
	RMN (NMR)	ressonância magnética nuclear
	Ph	fenila
	prep.	preparado
	TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetraidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
TMS	tetrametilsilano

Em um aspecto da invenção, descreve-se um processo para
 5 sintetizar um composto da fórmula I:



em que:

estão presentes 0-2 grupos R;

cada R, R' e R'' representa independentemente C₁₋₁₀ alquila,
 C₆₋₁₀ arila, aralquila, halogênio, -S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila,
 10 nitro, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNHC₁₋₆
 alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e ciano,

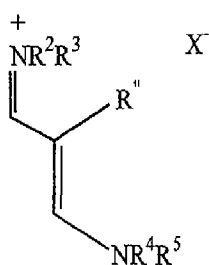
Os grupos alquila e arila, e as porções alquila e arila de
 aralquila, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆
 alquilamino e -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila sendo opcionalmente substituído por 1-
 15 3 grupos selecionados dentre C₁₋₄ alquila, arila, halogênio, hidroxila, -
 S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -CN, C₁₋₆ alcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆
 alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e
 arilóxi;

Y é C ou N;

20 e m é 0, 1 ou 2,

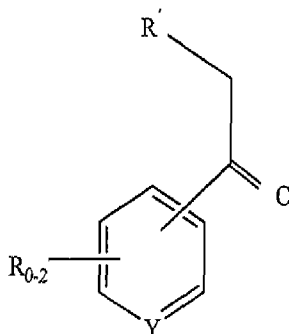
compreendendo reagir um composto de fórmula II:

9



II

em que R² até R⁵, cada um, representa independentemente C₁₋₆ alquila, arila ou aralquila, e X⁻ representa um contra-íon adequado, com um composto da fórmula III:

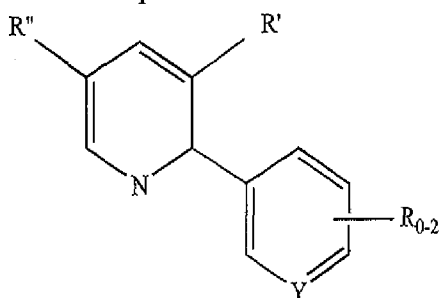


III

em que R, R' e Y são como definidos previamente,

5 na presença de uma base para produzir um composto de fórmula I.

Em um aspecto preferido da invenção, descreve-se um processo para sintetizar um composto da fórmula I':



I'

em que:

estão presentes 0-2 grupos R;

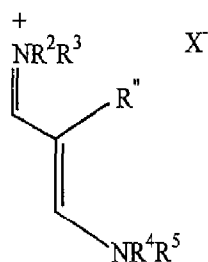
10 cada R, R' e R'', independentemente, representa C₁₋₁₀ alquila, C₆₋₁₀ arila, aralquila, halogênio, -S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila, nitro, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNH C₁₋

₆ alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e ciano,

os grupos alquila e arila, e as porções alquila e arila de aralquila, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -S(O)_m arila, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino e -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila sendo opcionalmente substituído por 1-3
5 grupos selecionados dentre C₁₋₄ alquila, arila, halogênio, hidroxila, -S(O)_mH, -S(O)_m C₁₋₆ alquila, -CN, C₁₋₆ alcóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNH C₁₋₆ alquila, -S(O)_mNHC(O)CF₃ e arilóxi;

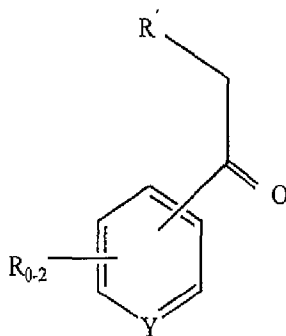
Y é C ou N;

10 e m é 0, 1 ou 2, compreendendo reagir um composto de fórmula II:



II

em que R² até R⁵, cada um, representa independentemente C₁₋₆ alquila, arila ou aralquila, e X- representa um contra-íon adequado, com um composto da fórmula III:



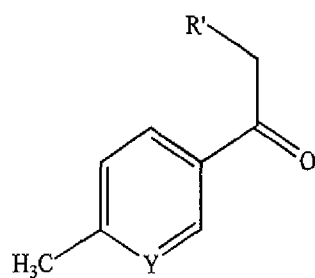
III

15 em que R, R' e Y são como definidos previamente, na presença de uma base para produzir um composto de fórmula I'.

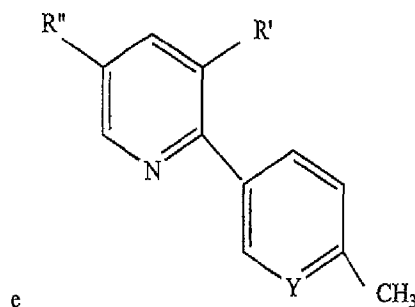
Um aspecto da invenção que é de particular interesse refere-se

a processos descritos acima, em que um grupo R está presente e é C_{1-10} alquila, C_{6-10} arila, aralquila, halogênio, $-S(O)_mH$, $-S(O)_m C_{1-6}$ alquila, $-S(O)_m$ aralquila, $-S(O)_m$ arila, nitro ou ciano.

Mais particularmente, os processos que são de interesse particular referem-se ao processo descrito acima em que um R está presente e representa um grupo C_{1-10} alquila. Até mesmo mais particularmente, o processo refere-se ao processo descrito acima em que está presente um R que representa metila. O processo mais preferido é aquele que se encontra descrito acima, em que está presente um R e que representa metila ligado como a seguir:



III-1

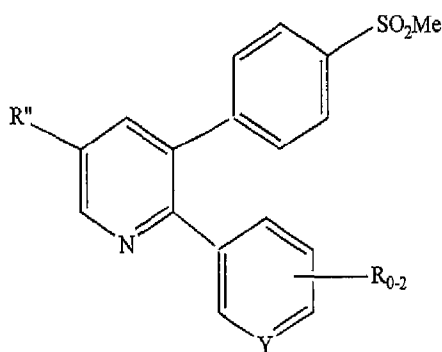


I-1

Dentro deste subconjunto, todas as outras variáveis são como definidas originalmente.

Em outro aspecto, a invenção abrange um processo para se preparar um composto de fórmula I em que Y representa N. Dentro deste subconjunto, todas as outras variáveis são como definidas originalmente.

Em outro aspecto da invenção que é de interesse particular, o processo abrange um composto em que R' é selecionado do grupo que consiste de: C_{6-10} arila substituído por $-S(O)_m C_{1-6}$ alquila. Mais particularmente, o processo abrange um composto em que R' representa fenila substituído por metanossulfonila na posição 4' como mostrado a seguir:



I''

Dentro deste subconjunto, todas as outras variáveis são como definidas originalmente.

Em outro aspecto da invenção que é de interesse particular, o processo abrange um composto em que R'' é selecionado dentre C_{1-10} alquila, C_{6-10} arila, aralquila, halogênio, $-\text{S}(\text{O})_m\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_m \text{C}_{1-6}$ alquila, nitro e ciano. Mais particularmente, a invenção que é de interesse refere-se a um processo em que R'' é halogênio ou C_{6-10} arila. Até mesmo mais particularmente, R'' representa halogênio, especialmente cloro. Dentro deste subconjunto, todas as outras variáveis são como definidas originalmente.

Em outro aspecto da invenção, o processo utiliza um composto de fórmula II em que R^2 até R^5 representa C_{1-6} alquila, e em particular, metila. Dentro deste subconjunto, todas as outras variáveis são como definidas originalmente.

Em outro aspecto da invenção, o processo utiliza um composto de fórmula II em que X^- representa um membro selecionado do grupo que consiste de: hexafluorofosfato, halogeneto, sulfato, sulfonato, borato, trifluoroacetato ou perclorato. Mais particularmente, X^- representa um membro selecionado do grupo que consiste de: hexafluorofosfato, cloreto, um sulfonato selecionado dentre metanossulfonato, toluenossulfonato e trifluorometilsulfonato, tetrafluoroborato ou trifluoroacetato.

Como usado aqui, o termo "base" refere-se a bases orgânicas e inorgânicas, como hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato de cézio, bases de amida de Li, Na ou K, como isopropóxido de sódio, potássio ou

lítio, terc-butóxido de sódio, potássio ou lítio e análogos, bases de amida de Li, Na ou K, como LHMDs, LDA e análogos, e bases de hidreto de Na, K ou Li.

Para os fins deste pedido, a não ser que especificado de outra forma, as reações são geralmente realizadas em um solvente, como benzeno, clorobenzeno, diclorobenzeno, tolueno e xileno; solventes etéreos, como o éter dietílico, éteres de di-n-butila e diisopentila, anisol, éteres cíclicos, como o tetraidrofurano, 4-metil-1,3-dioxano, diidropirano, tetraidrofurfurila, metil éter, éter dietílico, 2-etoxitetraidrofurano e tetraidrofurano (THF); solventes de halocarboneto, incluindo mono ou di-halo C_{1-4} alquila, como diclorometano; solventes de hidrocarbonetos com C_{6-10} lineares, ramificados ou cíclicos incluindo hexano; e solventes contendo nitrogênio incluindo N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N-etilpirrolidinona, N-metilpirrolidinona, e acetonitrila. Solventes preferíveis são álcool, THF e DMF.

Tipicamente, a reação é conduzida em um solvente substancialmente não-reativo, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, C_{1-6} alcanol, clorobenzeno, diclorobenzeno ou xileno.

A reação pode ser conduzida surpreendentemente substancialmente a temperaturas ambientes.

Os compostos de fórmula I são úteis para o alívio da dor, febre e inflamação de uma variedade de condições incluindo febre reumática, sintomas associados com influenza ou outras infecções virais, resfriado comum, dor no pescoço e na parte inferior das costas, dismenorréia, dor de cabeça, dor de dente, deslocamentos e distensões, miosite, neuralgia, sinovite, artrite, incluindo artrite reumatóide, doenças degenerativas das juntas (osteoartrite), gota e espondilite anquilosante, bursite, queimaduras, lesões, após procedimentos cirúrgicos e odontológicos. Adicionalmente, um composto desse tipo pode inibir transformações neoplásticas celulares e

crescimento metastásico de tumores e, portanto, pode ser usado no tratamento do câncer. Os compostos de fórmula I também podem ser úteis para o tratamento de demência, incluindo a demência pré-senil e senil, e, em particular, a demência associada com a doença de Alzheimer (i.e., demência
5 de Alzheimer).

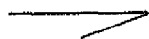
Em virtude de sua elevada atividade de ciclooxigenase-2 (COX-2) e/ou sua seletividade em favor da ciclooxigenase-2 em detrimento da ciclooxigenase-1 (COX-1), compostos de fórmula I são úteis como uma alternativa para outras drogas antiinflamatórias não-esteróides (NSAID'S)
10 particularmente onde essas drogas antiinflamatórias não-esteróides podem ser contra-indicadas, como em pacientes com úlceras pépticas, gastrite, enterite regional, colite ulcerativa, diverticulite, ou com uma história recorrente de lesões gastrintestinais; sangramento GI, distúrbios de coagulação incluindo anemia, como hipoprotrombinemia, hemofilia ou outros problemas de
15 sangramento (incluindo aqueles que se referem à função reduzida ou prejudicada das plaquetas); doença dos rins (por exemplo, função renal prejudicada); aqueles que precedem uma cirurgia ou que tomam anticoagulantes; e aqueles passíveis de asma induzida por NSAID.

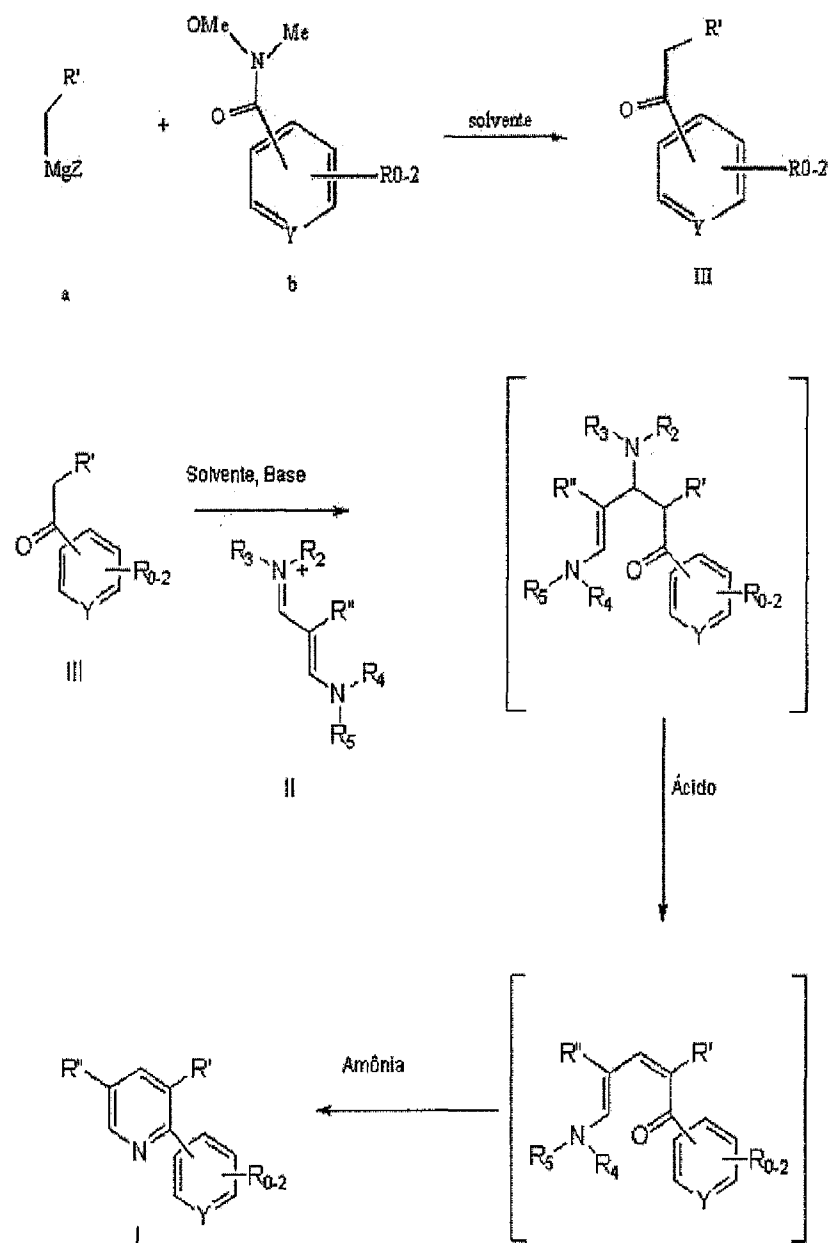
Os compostos constituem inibidores de ciclooxigenase-2 e são,
20 portanto, úteis no tratamento de doenças mediadas por ciclooxigenase-2 conforme enumerado acima. Esta atividade é ilustrada por sua capacidade de inibir seletivamente a ciclooxigenase-2 em detrimento da ciclooxigenase-1. Correspondentemente, em uma análise, a capacidade dos compostos desta invenção tratarem doenças mediadas por ciclooxigenase pode ser demonstrada
25 medindo-se a quantidade de prostaglandina E₂ (PGE₂) sintetizada na presença de ácido araquidônico, ciclooxigenase-1 ou ciclooxigenase-2 e um composto de fórmula I. Os valores IC₅₀ representam a concentração de inibidor requerida para retornar a síntese de PGE₂ a 50 % daquela obtida quando se compara com o controle não-inibido.

Para o tratamento de qualquer uma destas doenças mediadas por cicloxigenase, os compostos de fórmula I podem ser administrados oralmente, topicamente, parenteralmente, por meio de pulverizador de inalação ou retalmente, em formulações de unidades de dosagem contendo 5 suportes, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos convencionais. O termo parenteral como usado aqui inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intraesternais, ou técnicas de infusão. Adicionalmente ao tratamento de animais de sangue quente, como camundongos, ratos, cavalos, gado, ovelhas, cães, gatos, etc., o composto da 10 invenção é efetivo no tratamento de humanos. O processo é efetivo no tratamento de humanos.

O processo é descrito mais detalhadamente em conexão com o esquema a seguir.

Esquema I





O processo aqui descrito pode ser descrito em conexão com a descrição genérica acima. O reagente de Grignard a (0,1 - 3 M, 0,8 - 2 equivalentes) é preparado a partir do halogeneto correspondente, por exemplo, Z é cloreto, e magnésio em um solvente adequado, como THF, éter, tolueno ou suas misturas. O reagente de Grignard é adicionado a uma solução fria (0 a -78°C, de preferência d - 10 a - 30°C) de amida b em um solvente adequado, levando à formação de cetona III. A cetona III é isolada após tratamento aquoso por meio de extração e cristalização.

O tratamento da cetona III (0,05 - 2 M) com uma base adequada, por exemplo, um alcóxido de metal, em um solvente adequado a cerca de - 78°C a cerca de 50°C, a [uma temperatura] tipicamente menor que cerca de 20°C, resulta na formação de um intermediário de enolato (não
5 mostrado). O enolato é reagido com o sal de trimetínio para formar um intermediário (não mostrado) que é resfriado bruscamente em um ácido adequado (0,05 - 10 M). Um exemplo é o ácido acético.

Adiciona-se amônia à mistura (tipicamente como uma solução aquosa) e a mistura é envelhecida à temperatura ambiente até à temperatura
10 de refluxo) durante várias horas. O produto é isolado por meio de extração, por exemplo, éter, acetato de etila ou cloreto de metileno e de cristalização para formar um composto de fórmula I.

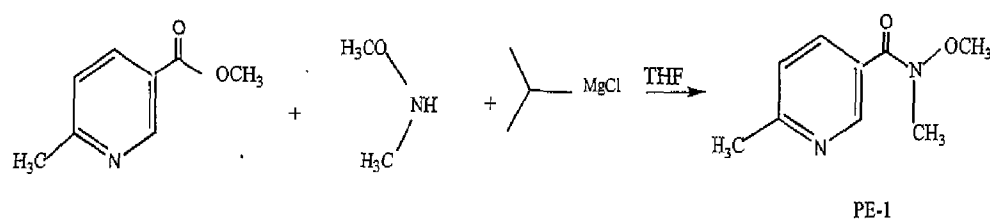
A invenção é ainda mais ilustrada pelos seguintes exemplos não-limitantes em que, a não ser que observado de outra forma:

15 (i) todas as operações foram realizadas à temperatura ambiente, ou seja, a uma temperatura na faixa de cerca de 18-25°C; a evaporação do solvente foi realizada sob pressão reduzida (600-4000 pascais: 4,5-30 mm Hg) com uma temperatura de banho de até cerca de 60°C; o curso das reações foi seguido por meio de cromatografia de camada fina (TLC) ou
20 cromatografia líquida de alta pressão (HPLC: *High Pressure Liquid Chromatography*) e os tempos de reação são dados apenas como ilustração; o polimorfismo pode resultar no isolamento de materiais com diferentes pontos de fusão em algumas preparações; a estrutura e a pureza de todos os produtos finais foi assegurada por pelo menos uma das técnicas a seguir: TLC,
25 espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear (RMN), dados de espectrometria ou microanalítica; quando fornecidos, os dados de RMN encontram-se na forma de valores (δ) para prótons diagnósticos principais, apresentados em partes por milhão (ppm) relativamente ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, determinado a 300 MHz ou 400 MHz

utilizando-se o solvente indicado; as abreviaturas convencionais utilizadas para a forma do sinal compreendem: s. singleto; d. dubleto; t. tripleto; m. multipletto; br. largo; etc.: adicionalmente "Ar" significa um sinal aromático; os símbolos químicos possuem seus significados usuais; as abreviaturas a seguir também foram utilizadas: v (volume), w (peso), b.p. (ponto de ebulição), m.p. (ponto de fusão), L (litro(s)), ml (mililitros), g (grama(s)), mg (miligramas(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq (equivalente(s)).

Exemplo preparativo 1

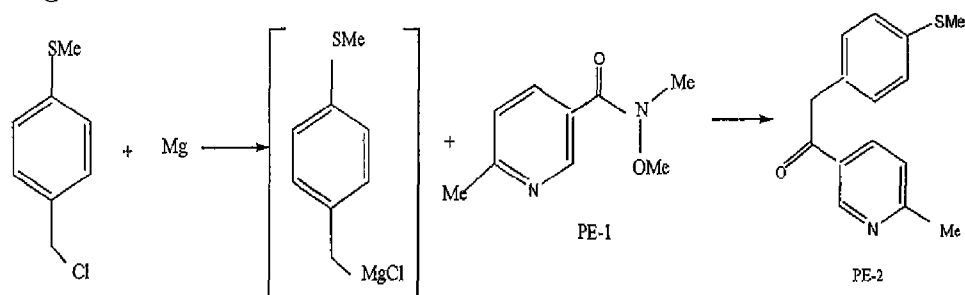
Weinreb



10	metil 6-metilnicotinato	21,56 g (0,143 mol)
	<i>N,O</i> -Dimetilidroxiamina	13,9 g (0,229 mol)
	tetraidrofurano	150 ml
	cloreto de isopropilmagnésio	
	(2,0 M em THF)	110 ml (0,220 mol)
15	tolueno	180 ml

Uma solução de metil 6-metilnicotinato (21,56 g), e *N,O*-dimetilidroxiilamina (13,9 g) em THF (150 ml) foi resfriada a -10°C. Adicionou-se cloreto de isopropilmagnésio (110 ml) ao longo de 2,5 h. A mistura de reação foi despejada em ácido acético aquoso (10 % em volume, 126 ml) a 5°C. Adicionou-se tolueno (60 ml) à mistura, em seguida, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 60 ml) e o solvente foi removido. As impurezas sólidas foram removidas por meio de filtração e o filtrado foi concentrado dando a amida Weinreb PE-1 como um óleo de cor laranja claro (24,2 g).

25 Exemplo preparativo 2

Grignard

cloreto de 4-tiometilbenzila 566 g (3,28 mol)

magnésio 191 g (7,86 mol)

tolueno 9 l

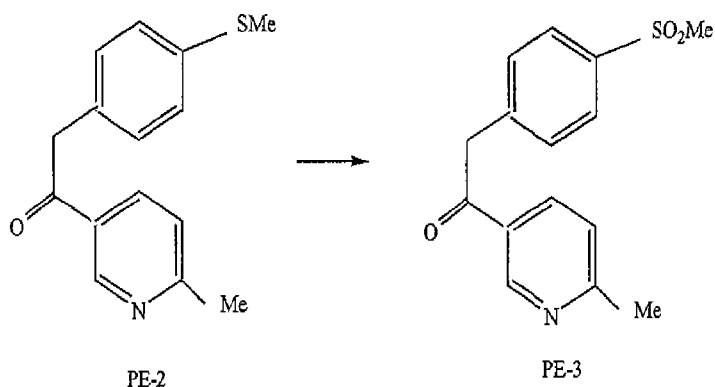
5 tetraidrofurano 0,545 l

amida de Weinreb PE-1 300 g (1,66 mol)

Uma mistura de magnésio (191 g, 7,86 mol) tolueno (4L), cloreto de 4-tiometilbenzila (566 g, 3,28 mol) e tetraidrofurano (0,545 l, 6,73 mol) foi carregada ao longo de 3-4 horas. Um frasco adicional foi carregado com amida de Weinreb PE-1 (300 g, 1,66 mol) e tolueno (1,7 l) e resfriada a -20°C. A solução de Grignard preparada acima foi adicionada ao longo de 30 minutos e a mistura foi envelhecida durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com a adição de 50 % de ácido acético (0,5 l). Adicionou-se tolueno (1 l) e água (1 l) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 2 l). Os extratos orgânicos combinados foram extraídos com ácido clorídrico diluído (1 x 2 l). Adicionou-se acetato de etila à camada aquosa e o pH foi ajustado com amônia (0,6 l). As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 1,25 l). Os extratos combinados foram concentrados num evaporador rotativo dando PE-2 como um sólido de cor amarela clara (326,5 g).

20 Exemplo preparativo 3

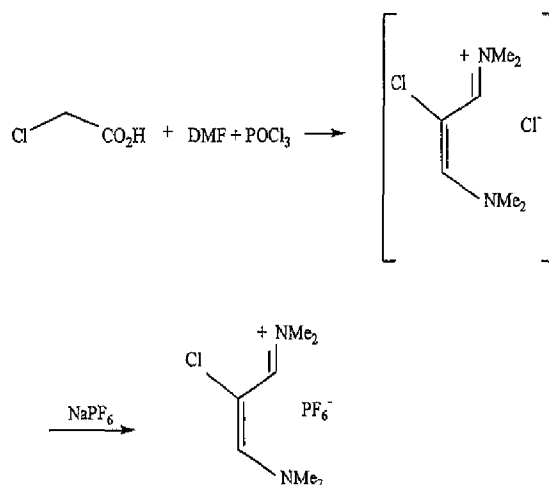
Oxidação



	cetossulfeto PE-2	270 g (1,05 mol)
	metanol	2,70 l
	tungstato de sódio	6,0 (0,02 mol)
5	água	5,20 l
	ácido sulfúrico (2N)	0,02 l
	peróxido de hidrogênio (30 %)	380 ml (3,0 mol)

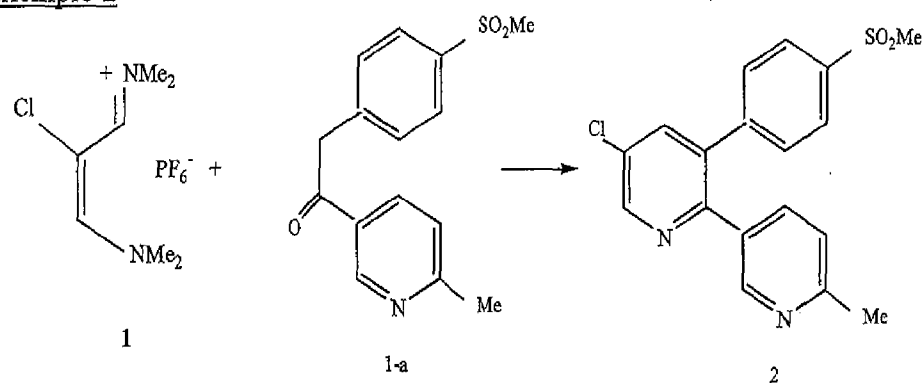
Uma mistura de cetossulfeto PE-2 (270 g, 1,05 mol), ácido sulfúrico (2N) (20 ml), e metanol (2,70 l) foi aquecida a 55°C. Adicionou-se uma solução aquosa de tungstato de sódio (6,0 g, 0,02 mol), depois adicionou-se peróxido de hidrogênio (380 ml) ao longo de 1 hora. Adicionou-se água (3 l) e a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, depois filtrada. Os sólidos foram lavados com água (2l) e secados sob vácuo com um fluxo de nitrogênio dando a cetossulfona PE-3 (250,2 g) como um sólido incolor.

15 Exemplo 1



Adicionou-se ácido cloroacético (0,99 kg, 10,57 mmol) a dimetilformamida (4,37 kg, 59,78 mol) e a mistura foi aquecida a 75°C. Adicionou-se oxiclureto de fósforo (3,36 kg, 21,91 mol) ao longo de 5 horas. A mistura de reação é envelhecida durante 3 horas, depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação e hidróxido de sódio (19,7 kg) foram adicionadas concorrentemente ao longo de 2 horas à mistura de água (12 kg), 60 % em peso de ácido hexafluorofosfórico aquoso (2,87 kg, 11,71 mol) e hidróxido de sódio 4,7 N (2,3 kg) a <9°C. O frasco de reação foi lavado com dimetilformamida (0,36 kg) e adicionado ao resfriamento brusco. A mistura foi envelhecida durante 40 min, depois filtrada. O sólido bruto foi lavado com água (8,6 kg). O sólido foi recristalizado com água (10,8 kg) e isopropanol (3,8 kg) por meio de aquecimento a 67°C. A mistura foi resfriada a 4°C, depois filtrada. O sólido foi lavado com água/isopropanol (11 kg, 26:1) e secado, dando o composto-alvo 1 como um sólido amarelo (2,28 kg).

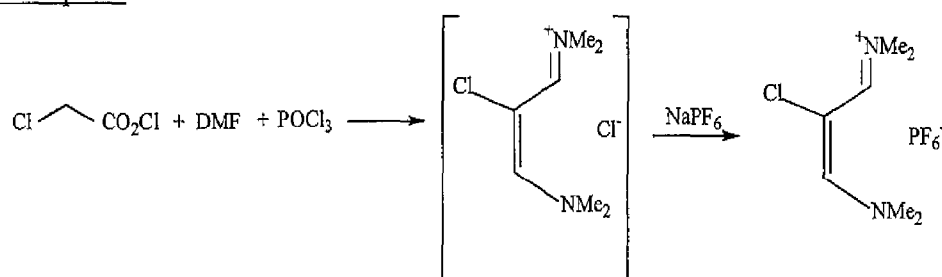
Exemplo 2



A uma suspensão de composto 1-a (1,5 kg, 5,12 mol) em THF (10 l) adicionou-se butóxido de potássio (617 g, 5,5 mol) em THF (5,38 l, 5,38 mol) a <15°C. Adicionou-se composto 1 (1,65 kg, 4,6 mol) e a mistura de reação foi envelhecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para uma solução de ácido acético (2,0 l) em THF (5 l) e a mistura foi agitada durante 1 h. Adicionou-se hidróxido de amônio aquoso concentrado (4 l) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 h. A mistura foi resfriada a 22°C e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi

concentrada a 3 l e adicionou-se acetato de isopropila (5 l). A solução resultante foi novamente concentrada a 3-4 l e adicionou-se acetato de isopropila (19 l). A solução foi lavadas com bicarbonato de sódio saturado (2 x 9,5 l) e água (2 x 9,5 l), concentrada à secura e purificada dando o
5 composto 2 como um sólido (1,65 kg).

Exemplo 3

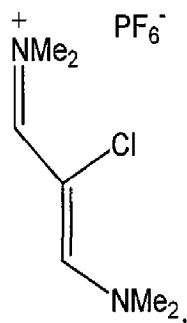


Adicionou-se cloreto de cloroacetila (14,50 g, 0,112 mol) a dimetilformamida (50 ml) e a mistura foi aquecida a 75°C dando uma solução amarela clara. Adicionou-se oxicloreto de fósforo (18,9 g, 0,123 mol) a 5
10 ml/h. A mistura de reação é envelhecida durante 3 horas, depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação e hidróxido de sódio 5N (70 ml) foram adicionados concorrentemente ao longo de 1 h a uma mistura de água (200 ml) e hexafluorofosfato de sódio (21 g, 0,125 mol) a <9°C. O frasco de reação foi lavado com dimetilformamida (2 ml) e adicionado para o
15 resfriamento brusco. A mistura foi envelhecida durante 40 minutos, depois filtrada.

O sólido bruto foi lavado com água (100 ml). O sólido foi recristalizado de água (224 ml) e isopropanol (56 ml) por meio de aquecimento a 70°C. A mistura foi resfriada a 4°C, depois filtrada. O sólido
20 foi lavado com água/isopropanol (100 ml, 20:1) e secado dando CDT-fosfato como um sólido amarelo claro (26,8 g).

REIVINDICAÇÃO

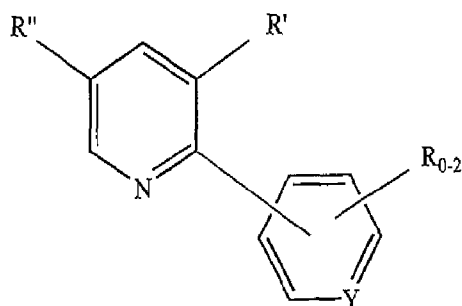
1. Composto intermediário na preparação de inibidores de COX-2, caracterizado pelo fato de ser da fórmula estrutural



RESUMO

"COMPOSTO INTERMEDIÁRIO NA PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE COX-2".

A invenção abrange um processo para preparar compostos de
5 fórmula (I):



I

úteis no tratamento de doenças mediadas por cicloxigenase-2, incluindo compostos intermediários úteis no referido processo.