



INPI INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Assinado Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112012006491-6

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112012006491-6

(22) Data do Depósito: 21/09/2010

(43) Data da Publicação do Pedido: 31/03/2011

(51) Classificação Internacional: B01J 21/18; B01J 23/652; B01J 27/185; B01J 27/19

(30) Prioridade Unionista: EP 09012080.9 de 23/09/2009

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTO DE FÓRMULA (I)

(73) Titular: ASTRAZENECA AB. Endereço: S-151 85 Södertälje, SUÉCIA(SE)

(72) Inventor: THOMAS PETER BELSER; WILHELM QUITTMANN; RHONY NIKLAUS AUFDENBLATTEN

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 21/09/2010, observadas as condições legais

Expedida em: 09/10/2018

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTO DE FÓRMULA
(I)”

A invenção refere-se a um processo para a hidrogenação catalítica de compostos de nitro aromáticos e heteroaromáticos nas aminas correspondentes. Ela ainda se refere a um catalisador de platina sustentado modificado contendo molibdênio e fósforo.

A redução de compostos nitro aromáticos e heteroaromáticos fornece uma via sintética importante para as aminas correspondentes. No entanto, a reação prossegue sobre vários intermediários e é às vezes difícil de conseguir uma redução completa. Em particular, o intermediário de hidroxilamina freqüentemente propõe um problema visto que ele é relativamente estável e pode acumular-se na mistura de reação. Quando a redução é realizada através da hidrogenação catalítica, outros substituintes redutíveis, tais como átomos de halogêneo ou grupos contendo múltiplas ligações carbono-carbono, ou grupos contendo enxofre (por exemplo, grupos de tioéter) podem causar reações laterais indesejadas (por exemplo, hidrogenólise ou hidrogenação de múltiplas ligações carbono-carbono) ou efeitos de inibição (“envenenamento de catalisador””), que resultam na formação de subprodutos indesejáveis, rendimentos insatisfatórios, ou a exigência de quantidades grandes de catalisador não econômicas. Foi um objetivo da presente invenção fornecer um método para a redução seletiva de compostos de nitro aromáticos e heteroaromáticos nas aminas correspondentes fornece bons rendimentos, mesmo na presença de halogêneo ou substituintes contendo oxigênio ou contendo enxofre sem exigir condições de reação drásticas ou quantidades excessivamente grandes de catalisador.

De acordo com a invenção, este objetivo foi alcançado através dos processos e dos catalisadores aqui descritos. Observou-se que o desempenho de um catalisador de platina sustentado na hidrogenação de um

composto nitro aromático ou heteroaromático na amina correspondente pode ser substancialmente melhorado mediante a sua modificação com um composto de molibdênio e um composto de fósforo, em que o fósforo possui um estado de oxidação de menos do que +5.

5 Em particular, a invenção fornece um processo para a hidrogenação catalítica de um composto nitro aromático ou heteroaromático na amina correspondente, na presença de um catalisador de platina compreendendo platina elementar sobre um suporte, caracterizado pelo fato de que o catalisador de platina foi modificado com um composto de molibdênio e um composto de fósforo em que o fósforo possui um estado de 10 oxidação de menos do que +5.

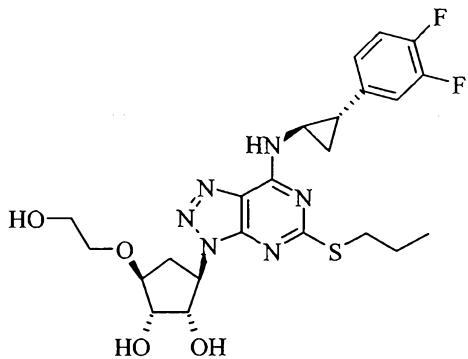
Em particular, o composto de fósforo é o ácido hipofosforoso ou um sal ou produto de reação deste e o composto de molibdênio é um ortomolibdato ou um produto de reação deste (por exemplo, de ortomolibdato 15 de amônio ou ortomolibdato de zinco ou um produto de reação deste).

Em particular, a invenção fornece um processo em que o composto nitro aromático ou heteroaromático é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de átomos de halogêneo e grupos contendo oxigênio ou contendo enxofre, especialmente o grupo 20 consistindo em átomos de halogêneo e grupos contendo enxofre.

Em particular, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de 5-aminopirimidinas que são intermediários úteis na preparação de triazolo[4,5-d]pirimidina ciclopentanos farmaceuticamente ativos.

O composto [1*S*-(1 α , 2 α , 3 β (1*S*^{*},2*R*^{*}),5 β)-3-[7-[2-(3,4-25 difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-coclopentano-1,2-diol (Composto A), e similares de tais compostos, são divulgados na WO 00/34283 e WO 99/05143 como antagonistas do receptor P_{2T} farmaceuticamente ativos (que é agora de uma forma geral

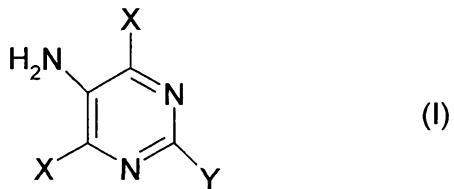
referido como P₂Y₁₂). Tais antagonistas podem ser usados como, *inter alia*, inibidores da ativação, agregação ou desgranulação plaquetária.



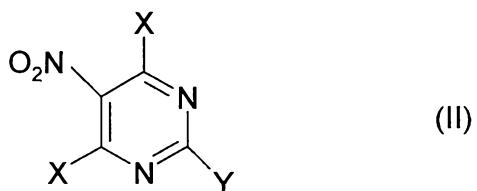
Composto A

Os compostos de fórmula (I) (ver abaixo) são úteis na preparação do Composto A e seus análogos (ver o Exemplo 3 da WO 5 01/92263).

Em particular, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):



em que X é halogêneo, Y é ZR¹; Z é oxigênio ou enxofre; e R¹ é alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₇; o processo compreendendo a hidrogenação em um solvente adequado de um composto nitro de fórmula (II)



na presença de um catalisador de platina sustentado de acordo com a invenção.

Em particular, o presente composto de fórmula (II) é 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidina (também chamado 4,6-dicloro-5-nitro-15 2-(propilsulfanil)pirimidina).

Os catalisadores modificados de acordo com a invenção podem ser facilmente preparados e ativados. Portanto, é possível prepará-los recentemente antes do uso, assegurando assim uma atividade máxima. O processo da invenção pode ser usado para hidrogenar tanto os compostos de mononitro quanto os compostos que têm dois ou mais grupos de nitro.

Em uma forma de realização preferida o composto de fósforo é o ácido hipofosforoso (H_3PO_2) ou um seu sal, tal como hipofosfito de sódio ou cálcio, ou um produto de reação do dito ácido ou sal. O termo “produto da reação” deve ser entendido para significar qualquer produto resultante de uma reação química do dito ácido ou sal com o catalisador de platina ou o composto de molibdênio, com hidrogênio, ou com o composto nitro aromático ou heteroaromático ou seus produtos de hidrogenação.

Em outra forma de realização preferida o composto de molibdênio é um ortomolibdato ou dimolibdato (isto é, um sal contendo o ânion MoO_4^{2-} ou $Mo_2O_7^{2-}$) ou um polimolibdato (por exemplo, um sal contendo o ânion $Mo_7O_{24}^{2-}$), ou um produto de reação deste. O termo “produto de reação” deve ser entendido de significar qualquer produto resultante de uma reação química de dito molibdato com o catalisador de platina ou o composto de fósforo, com hidrogênio, ou com o composto nitro aromático ou heteroaromático ou os seus produtos de hidrogenação.

Especialmente preferível são os ortomolibdatos, em particular os ortomolibdados de amônio ($(NH_4)_2MoO_4$) ou ortomolibdato de zinco ($ZnMoO_4$).

O suporte (portador) do catalisador de platina pode ser qualquer portador habitual incluindo, mas não limitado a eles, alumina, sílica e carvão vegetal (carvão ativado), o carvão vegetal sendo preferível.

O processo da invenção é particularmente adequado para a hidrogenação de compostos nitro que são substituídos com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de átomos de halogêneo e

grupos contendo enxofre, tais como grupos de alquiltio (alquilossulfanila, tioéter). Ditos substituintes não irão interferir com a redução do(s) grupo(s) de nitro causando reações colaterais indesejadas ou envenenamento do catalisador.

5 Mais preferivelmente, o processo é empregado para a hidrogenação de compostos nitro heteroaromáticos tais como nitropiridinas ou nitropirimidinas, sendo este último particularmente preferível.

10 Um composto nitro heteroaromático especialmente preferido é 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propilsulfanil)pirimidina que pode ser reduzido para 5-amino-4,6-dicloro-2-(propilsulfanil)pirimidina.

15 O catalisador de platina sustentado modificado contendo molibdênio e um composto de fósforo, em que o fósforo possui um estado de oxidação de menos do que +5, pode ser obtido pelo tratamento de um catalisador de platina sustentado com uma solução aquosa de ácido hipofosforoso ou de um seu sal e um ortomolibdato.

20 A relação molar de molibdênio/platina está vantajosamente na faixa de 1:1 a 100:1, de preferência na faixa de 1:1 a 10:1 e mais preferivelmente na faixa de 1:1 a 5:1, enquanto que a relação molar de fósforo/molibdênio está vantajosamente na faixa de 1:1 a 100:1, de preferência na faixa de 1:1 a 10:1 e mais preferivelmente na faixa de 1:1 a 5:1.

25 Um solvente adequado para a hidrogenação de um composto de fórmula (II) é a água, um álcool alifático C₁₋₆ (tal como etanol e álcool isopropílico), um éter (por exemplo, um éter di(alquila C₁₋₆), tal como éter dietílico ou éter metil-terc-butílico; ou um éter cíclico tal como tetraidrofurano), um éster (por exemplo, acetato de etila) ou um solvente de hidrocarboneto (tal como um hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, tolueno ou um xileno). Misturas apropriadas de tais solventes também podem ser utilizadas.

Em outro aspecto a hidrogenação de um composto de fórmula (II) é conduzida em uma temperatura na faixa de 10 a 90 °C.

Em mais outro aspecto a hidrogenação de um composto de fórmula (II) é conduzida em uma pressão de 1 a 10 bar.

5 Os seguintes exemplos não limitativos irão ilustrar ainda mais a invenção e as suas formas de realização preferidas.

Exemplo 1: Preparação do catalisador

À uma pasta fluida de 4,6 g de uma platina comercial em catalisador de carvão vegetal (5 % Pt, Engelhard type 18, 40,5 % em peso de 10 umidade, lote #12410) com água (38 g), uma solução aquosa de ácido hipofosforoso (50 %, 0,44 g, 3,4 mmol) foi adicionada e agitada durante 15 minutos a 20 °C. Depois disto, ortomolibdato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, 0,27 g, 1,4 mmol; relação molar de $\text{H}_3\text{PO}_2/(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4 = 2,4:1$; relação molar de $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4/\text{Pt} = 2:1$ foi adicionado à pasta fluida que foi agitada 15 vigorosamente durante um período de 15 min e depois transferida para a autoclave de hidrogenação. O frasco e a linha de transferência foram esguichados com éter terc-butil metílico (31 g). O pH medido da fase aquosa foi de 2,3 e o teor de molibdênio foi de 123 ppm.

Exemplo 2: 5-Amino-4,6-dicloro-2-propilsulfanilpirimidina

20 Éter terc-butil metílico (370 g) foi colocado sob nitrogênio em uma autoclave de aço inoxidável de 1 L equipada com um envoltório controlado pela temperatura controlada, um agitador Ekato InterMIG®, um sensor de temperatura interna e um tubo de imersão, e 4,6-dicloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidina (94,5 g, 0,35 mol) foi adicionada e dissolvida em 25 uma taxa de agitação de 200 min^{-1} .

A suspensão de catalisador foi preparada e transferida para a autoclave como descrito no exemplo anterior. A autoclave foi lacrada e a taxa de agitação foi aumentada para 600 min^{-1} enquanto que a autoclave foi expurgada quatro vezes com nitrogênio. Subseqüentemente, a alimentação de

gás de hidrogênio através do tubo de imersão em uma taxa de fluxo constante ($P_{max} = 10$ bar) assim como uma rampa de aquecimento (45 K/h) de 20 °C a 65 °C foram iniciadas em paralelo, enquanto se agita a 600 min⁻¹. O progresso da reação exotérmica foi seguido mediante o registro da absorção de hidrogênio assim como a curva de temperatura interna e do invólucro. Após a conclusão da absorção de hidrogênio (ca. 1,1 mol ou 3 equivalentes molares) após cerca de 4 h, a agitação da mistura de reação continuou durante um adicional de 3 horas a 65 °C. Após a descarga da autoclave (o reator foi esfriado para 20 °C, a pressão de hidrogênio foi liberada e o reator expurgado quatro vezes com nitrogênio), o catalisador foi extraído por filtração. A autoclave assim como o bolo do filtro (catalisador) foram lavados com éter terc-butil metílico (185 g). As fases orgânicas foram combinadas e da camada de água separada. Uma amostra de IPC foi tomada para analisar a mistura do produto.

A conversão foi observada de ser quantitativa sem o intermediário nitroso ou de hidroxilamina sendo detectável.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,24 (br. s, 2H), 3,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (sext., J = 7,2 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo Comparativo 1: (catalisador de Pt/C não modificado)

Éter terc-butil metílico (370 g) foi colocado sob nitrogênio em uma autoclave de aço inoxidável de 1 L equipada com um envoltório controlado pela temperatura controlada, um agitador Ekato InterMIG®, um sensor de temperatura interna e um tubo de imersão, e 4,6-dicloro-5-nitro-2-propilsulfanilpirimidina (94,5 g, 0,35 mol) foi adicionada e dissolvida em uma taxa de agitação de 200 min⁻¹. A autoclave foi expurgada quatro vezes com nitrogênio (taxa de agitação: 600 min⁻¹).

Uma pasta fluida do catalisador foi preparada em um frasco separado como se segue: Uma platina comercial em catalisador de carvão vegetal (4,6 g, 5 % Pt, Engelhard type 18, 40,5 % em peso de umidade, lote

#12410; S/C = 500:1) com água (38 g, 2,1 mol) foi agitada durante 15 min a 20 °C (o pH medido da fase aquosa foi 7,4). A suspensão de catalisador resultante foi transferida para a autoclave e o frasco e a linha de transferência foram lavados com éter metil-terc butílico (31 g, 0,35 mol). A autoclave foi 5 então lavrada e expurgada quatro vezes com nitrogênio (taxa de agitação: 600 min⁻¹). Subseqüentemente, a dosagem do gás de hidrogênio através do tubo de imersão com uma taxa de fluxo constante ($P_{max} = 10$ bar) assim como a rampa de aquecimento (45 K/h) em 65 °C foi iniciada em paralelo, enquanto se agita a 600 min⁻¹. O progresso da reação exotérmica foi seguido pela medição da 10 absorção de hidrogênio assim como a curva de temperatura interna e do invólucro. Após a conclusão da absorção de hidrogênio, a agitação (600 min⁻¹) da mistura de reação foi contínua durante um adicional de 3 horas a 65 °C.

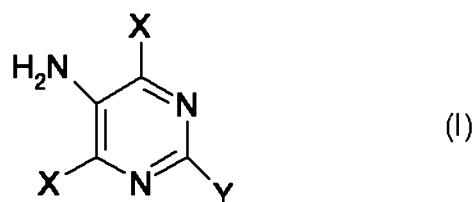
Após a descarga da autoclave (o reator foi esfriado para 20 °C, a pressão H₂ foi liberada e o reator expurgado quatro vezes com nitrogênio), o 15 catalisador foi extraído por filtração. A autoclave assim como o bolo do filtro (catalisador) foram lavados com éter terc-butil metílico (185 g, 2,10 mol). As fases orgânicas foram combinadas e a camada de água separada. Uma amostra de IPC foi tomada para analisar a mistura do produto. Rendimento: 79 %.

REIVINDICAÇÕES

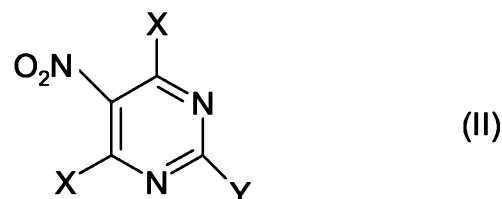
1. Processo para a preparação de composto de fórmula

(I):

5



em que X é halogênio; Y é ZR¹; Z é oxigênio ou enxofre; e R¹ é alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₇; o processo compreendendo hidrogenação em um solvente adequado de composto nitro de fórmula (II):



na presença de um catalisador de platina compreendendo platina elementar em um suporte, caracterizado pelo fato de que o catalisador de platina foi modificado com um composto de molibdênio e um composto de fósforo, em que o fósforo possui um estado de oxidação de menos do que +5.

15 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fósforo é o ácido hipofosforoso ou um sal ou produto de reação do mesmo.

20 3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto de molibdênio é um ortomolibdato ou um produto de reação do mesmo.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto de molibdênio é ortomolibdato de amônio ou ortomolibdato de zinco ou um produto de reação dos mesmos.

5 5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o suporte é carvão vegetal.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o catalisador possui uma relação molar de molibdênio/platina de 1:1 a 100:1 e uma relação molar de fósforo/molibdênio de 1:1 a 100:1.

10 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o catalisador possui uma relação molar de molibdênio/platina de 1:1 a 10:1 e uma relação molar de fósforo/molibdênio de 1:1 a 10:1.

15 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o composto nitro é 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propilsulfanil)pirimidina.