

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 677**

51 Int. Cl.:

B01J 21/18 (2006.01)

B01J 23/652 (2006.01)

B01J 27/185 (2006.01)

B01J 27/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2010** **PCT/GB2010/051583**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011** **WO11036479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2010** **E 10759961 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021** **EP 2480330**

54 Título: **Un proceso y catalizador para la hidrogenación catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos**

30 Prioridad:

23.09.2009 EP 09012080

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2021

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

AUFDENBLATTEN, RHONY, NIKLAUS;
BELSER, THOMAS, PETER y
QUITTMANN, WILHELM

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 881 677 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un proceso y catalizador para la hidrogenación catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos

5 La invención se refiere a un proceso de hidrogenación catalítica de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos para obtener las aminas correspondientes y un catalizador de platino soportado modificado que contiene molibdeno y fósforo tal como se define en las reivindicaciones.

10 La reducción de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos proporciona una ruta sintética importante para obtener las aminas correspondientes. Sin embargo, la reacción procede pasando por varios intermedios y en algunas ocasiones resulta difícil conseguir una reducción completa. En particular, el intermedio de tipo hidroxilamina suele suponer un problema, ya que es relativamente estable y se puede acumular en la mezcla de reacción. Cuando la reducción se lleva a cabo mediante una hidrogenación catalítica, otros sustituyentes que se pueden reducir, tales como átomos de halógeno, grupos que contienen enlaces carbono-carbono múltiples o grupos que contienen azufre (p. ej., grupos tioéter), pueden provocar reacciones secundarias indeseadas (p. ej., hidrogenólisis o hidrogenación de enlaces carbono-carbono múltiples) o efectos inhibitorios ("envenenamiento del catalizador"), que dan como resultado la formación de productos secundarios indeseados, rendimientos insatisfactorios o la necesidad de emplear grandes cantidades de catalizador, que no resultan viables desde el punto de vista económico. Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un método de reducción selectiva de nitrocompuestos aromáticos y heteroaromáticos para obtener las aminas correspondientes, que proporcione buenos rendimientos, incluso en presencia de halógenos o de sustituyentes que contengan oxígeno o azufre, sin que sea necesario emplear unas condiciones drásticas de reacción ni cantidades de catalizador excesivamente elevadas. La hidrogenación de nitrocompuestos aromáticos sustituidos con halógeno, sustancialmente sin deshalogenación simultánea, utilizando catalizadores de platino soportados modificados con un compuesto de fósforo se ha descrito en los documentos US 4 020 107 y US 4 375 550.

25 De acuerdo con la invención, se ha conseguido satisfacer este objetivo empleando los procesos y catalizadores que se describen en la presente. Se ha descubierto que el rendimiento de un catalizador de platino soportado en la hidrogenación de un nitrocompuesto aromático o heteroaromático para obtener la amina correspondiente se puede mejorar sustancialmente modificándolo con un compuesto de molibdeno y un compuesto de fósforo en el que el fósforo tiene un estado de oxidación inferior a +5.

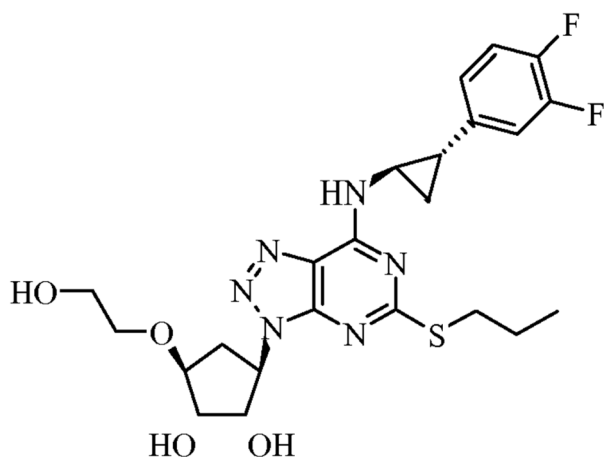
En particular, la invención proporciona un proceso de hidrogenación catalítica de un nitrocompuesto aromático o heteroaromático para obtener la amina correspondiente en presencia de un catalizador de platino que comprende platino elemental sobre un soporte, que se caracteriza por que el catalizador de platino se ha modificado con un compuesto de molibdeno y un compuesto de fósforo en el que el fósforo tiene un estado de oxidación inferior a +5.

En particular, el compuesto de fósforo es el ácido hipofosforoso o una sal de este, y el compuesto de molibdeno es un ortomolibdato (por ejemplo, ortomolibdato de amonio u ortomolibdato de zinc).

40 En particular, la invención proporciona un proceso en el que el nitrocompuesto aromático o heteroaromático está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos que contienen oxígeno o azufre; especialmente, el grupo constituido por átomos de halógeno y grupos que contienen azufre.

45 En particular, la presente invención se refiere a un proceso para preparar 5-aminopirimidinas, las cuales son intermedios útiles para preparar triazolo[4,5-d]pirimidinciclopentanos farmacéuticamente activos.

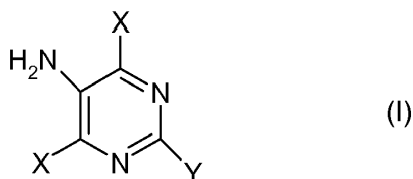
El compuesto [1S-(1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentan-1,2-diol (Compuesto A) y compuestos similares de este tipo se describen en WO 00/34283 y WO 99/05143 como antagonistas farmacéuticamente activos de los receptores P_{2T} (que se suelen denominar actualmente P_{2Y12}). Estos antagonistas se pueden emplear como inhibidores de la activación, agregación o degranulación de las plaquetas, entre otras.



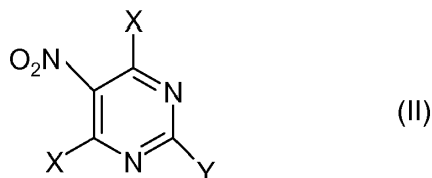
Compuesto A

5 Los compuestos de fórmula (I) (remítase más adelante) son útiles en la preparación del Compuesto A y sus análogos (remítase al Ejemplo 3 de WO 01/92263).

En particular, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



donde X es halógeno; Y es ZR¹; Z es oxígeno o azufre; y R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; comprendiendo el proceso la hidrogenación en un disolvente adecuado de un nitrocompuesto de fórmula (II)



en presencia de un catalizador de platino soportado de acuerdo con la invención.

En particular, el compuesto de fórmula (II) de la presente es 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (también denominado 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propilsulfanil)pirimidina).

Los catalizadores modificados de acuerdo con la invención se pueden preparar y activar fácilmente. Por consiguiente, es posible prepararlos justo antes de utilizarlos y de este modo se garantiza su actividad máxima. El proceso de la invención se puede emplear para hidrogenar tanto compuestos con un grupo nitro como compuestos con dos o más grupos nitro.

El compuesto de fósforo es el ácido hipofosforoso (H₃PO₂) o una sal de este, tal como el hipofosfito de calcio o sodio.

El compuesto de molibdeno es un ortomolibdato.

Se prefieren especialmente el ortomolibdato de amonio ((NH₄)₂MoO₄) u ortomolibdato de zinc (ZnMoO₄).

El soporte (portador) del catalizador de platino puede ser cualquier portador habitual, que incluye, sin carácter limitante, alúmina, sílica y carbón vegetal (carbón activo), siendo el carbón vegetal el preferido.

El proceso de la invención es particularmente adecuado para la hidrogenación de nitrocompuestos que están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno y grupos que

contienen azufre tales como los grupos alquiltio (alquilsulfanilo, tioéter). Dichos sustituyentes no interferirán en la reducción del o de los grupos nitro provocando reacciones secundarias indeseadas ni envenenamiento del catalizador.

- 5 Más preferentemente, el proceso se emplea para hidrogenar nitrocompuestos heteroaromáticos tales como nitropiridinas o nitropirimidinas, siendo estas últimas particularmente preferidas.

Un nitrocompuesto heteroaromático específicamente preferido es 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propilsulfanil)pirimidina, que se puede reducir para obtener 5-amino-4,6-dicloro-2-(propilsulfanil)pirimidina.

10

El catalizador de platino soportado modificado que contiene molibdeno y un compuesto de fósforo, en el que el fósforo tiene un estado de oxidación inferior a +5, se puede obtener tratando un catalizador de platino soportado con una solución acuosa de ácido hipofosforoso o una sal de este y un ortomolibdato.

15

La relación molar de molibdeno/platino está comprendida convenientemente en el intervalo de 1:1 a 100:1, preferentemente en el intervalo de 1:1 a 10:1 y de forma más preferida en el intervalo de 1:1 a 5:1, mientras que la relación molar de fósforo/molibdeno está comprendida convenientemente en el intervalo de 1:1 a 100:1, preferentemente en el intervalo de 1:1 a 10:1 y de forma más preferida en el intervalo de 1:1 a 5:1.

20

Un disolvente adecuado para la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) es agua, un alcohol alifático C₁₋₆ (tal como etanol y alcohol isopropílico), un éter (por ejemplo, un éter de di(alquilo C₁₋₆), tal como éter dietílico o éter *tert*-butil metílico; o un éter cíclico, tal como tetrahydrofurano), un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un disolvente hidrocarbonado (tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno o un xileno). También se pueden emplear mezclas adecuadas de estos disolventes.

25

En otro aspecto, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 10 a 90 °C.

30

En otro aspecto más, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo a una presión de 1 a 10 bar.

Los siguientes ejemplos sin carácter limitante ilustrarán con más detalle la invención y sus realizaciones preferidas.

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DEL CATALIZADOR

35

A una suspensión de 4.6 g de un catalizador comercial de platino sobre carbón (5% de Pt, Engelhard tipo 18, 40.5% de peso húmedo, lote N.º 12410) en agua (38 g), se añadió una solución acuosa de ácido hipofosforoso (50%, 0.44 g, 3.4 mmol) y se agitó durante 15 minutos a 20 °C. A continuación, se añadió ortomolibdato de amonio ((NH₄)₂MoO₄, 0.27 g, 1.4 mmol; relación molar de H₃PO₂/(NH₄)₂MoO₄ = 2.4:1; relación molar de (NH₄)₂MoO₄/Pt = 2:1) a la suspensión, la cual se agitó enérgicamente durante un periodo de 15 min y a continuación se transfirió al autoclave para la hidrogenación. El recipiente y la línea de transferencia se lavaron con éter *tert*-butil metílico (31 g). El pH determinado para la fase acuosa fue de 2.3 y el contenido de molibdeno fue de 123 ppm.

40

EJEMPLO 2: 5-AMINO-4,6-DICLORO-2-PROPILSULFANILPIRIMIDINA

45

Se introdujo éter *tert*-butil metílico (370 g) en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de acero inoxidable de 1 L equipado con una camisa de temperatura controlada, un agitador InterMIG® de Ekato, un sensor de temperatura interno y una válvula de entrada, se añadió 4,6-dicloro-5-nitro-2-propilsulfanilpirimidina (94.5 g, 0.35 mol) y se disolvió con una velocidad de agitación de 200 min⁻¹.

50

La suspensión del catalizador se preparó y se transfirió al autoclave según se ha descrito en el ejemplo anterior. Se selló el autoclave y la velocidad de agitación se incrementó hasta 600 min⁻¹, a la vez que el autoclave se purgó cuatro veces con nitrógeno. Posteriormente, se iniciaron en paralelo la alimentación de hidrógeno gaseoso a través de la válvula de entrada con una velocidad de flujo constante (p_{máx} = 10 bar) y la rampa de calentamiento (45 K/h) desde 20 °C hasta 65 °C, manteniendo la agitación a 600 min⁻¹. Se siguió la evolución de la reacción exotérmica registrando la recaptación de hidrógeno, así como la curva de la temperatura interna y de la camisa. Tras completarse la recaptación de hidrógeno (aproximadamente 1.1 mol o 3 equivalentes molares) después de aproximadamente 4 h, se continuó agitando la mezcla de reacción durante 3 horas más a 65 °C. Después de vaciar el autoclave (el reactor se enfrió hasta 20 °C, se liberó la presión de hidrógeno y se purgó el reactor cuatro veces con nitrógeno), el catalizador se separó por filtración. El autoclave y la masa retenida sobre el filtro (catalizador) se lavaron con éter *tert*-butil metílico (185 g). Las fases orgánicas se combinaron y se separó la fase acuosa. Se tomó una muestra de IPC para analizar la mezcla del producto.

55

60

Se determinó que la conversión era cuantitativa y no se detectaron intermedios de tipo nitroso ni de tipo hidroxilamina.

65

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.24 (s a, 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).

EJEMPLO COMPARATIVO 1: (CATALIZADOR DE PT/C NO MODIFICADO)

5 Se introdujo éter *tert*-butil metílico (370 g) en atmósfera de nitrógeno en un autoclave de acero inoxidable de 1 L equipado con una camisa de temperatura controlada, un agitador InterMIG®, un sensor de temperatura interno y una válvula de entrada. Se añadió 4,6-dicloro-5-nitro-2-propilsulfanilpirimidina (94.5 g, 0.35 mol) y se disolvió con una velocidad de agitación de 200 min^{-1} . El autoclave se purgó cuatro veces con nitrógeno (velocidad de agitación: 10 600 min^{-1}).

15 Se preparó una suspensión del catalizador en un recipiente diferente como se indica a continuación: un catalizador comercial de platino sobre carbón (4.6 g, 5% de Pt, Engelhard tipo 18, 40.5% de peso húmedo, lote N.º 12410; S/C = 500:1) en agua (38 g, 2.1 mol) se agitó durante 15 min a $20\text{ }^\circ\text{C}$ (el pH determinado para la fase acuosa era de 7.4). La suspensión de catalizador resultante se transfirió al autoclave y tanto el recipiente como la línea de transferencia se lavaron con éter *tert*-butil metílico (31 g, 0.35 mol). A continuación se selló el autoclave y se purgó cuatro veces con nitrógeno (velocidad de agitación: 600 min^{-1}).

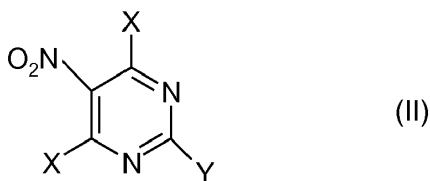
20 Posteriormente, se iniciaron en paralelo la dosificación del hidrógeno gaseoso a través de la válvula de entrada con una velocidad de flujo constante ($p_{\text{máx}} = 10\text{ bar}$) y la rampa de calentamiento (45 K/h) hasta $65\text{ }^\circ\text{C}$, manteniendo la agitación a 600 min^{-1} . Se siguió la evolución de la reacción exotérmica determinando la recaptación de hidrógeno, así como la curva de la temperatura interna y de la camisa. Tras completarse la recaptación de hidrógeno, se continuó agitando (600 min^{-1}) la mezcla de reacción durante 3 h más a $65\text{ }^\circ\text{C}$.

25 Después de vaciar el autoclave (el reactor se enfrió hasta $20\text{ }^\circ\text{C}$, se liberó la presión de H_2 y se purgó el reactor cuatro veces con nitrógeno), el catalizador se separó por filtración. El autoclave y la masa retenida sobre el filtro (catalizador) se lavaron con éter *tert*-butil metílico (185 g, 2.10 mol). Las fases orgánicas se combinaron y se separó la fase acuosa. Se tomó una muestra de IPC para analizar la mezcla del producto. Rendimiento: 79%.

30

REIVINDICACIONES

1. Un catalizador de platino soportado modificado que contiene molibdeno y un compuesto de f3sforo, en el que el f3sforo tiene un estado de oxidaci3n inferior a +5, que se puede obtener tratando en primer lugar un catalizador de platino soportado con una soluci3n acuosa de 3cido hipofosforoso o una sal de este y a continuaci3n un ortomolibdato con una relaci3n molar de molibdeno/platino de 1:1 a 100:1 y una relaci3n molar de f3sforo/molibdeno de 1:1 a 100:1.
2. El catalizador de platino soportado modificado de la reivindicaci3n 1, donde la relaci3n molar de molibdeno/platino es de 1:1 a 10:1 y la relaci3n molar de f3sforo/molibdeno es de 1:1 a 10:1.
3. El catalizador de platino soportado modificado de la reivindicaci3n 1 o 2, donde el ortomolibdato se selecciona entre ortomolibdato de amonio y ortomolibdato de zinc.
4. El catalizador de platino soportado modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el soporte es carb3n vegetal.
5. Un proceso de hidrogenaci3n catal3tica de un nitrocompuesto arom3tico o heteroarom3tico para obtener la amina correspondiente en presencia de un catalizador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. El proceso de la reivindicaci3n 5, donde el nitrocompuesto arom3tico o heteroarom3tico est3 sustituido con uno o m3s sustituyentes seleccionados del grupo constituido por 3tomos de hal3geno y grupos que contienen ox3geno o azufre.
7. El proceso de la reivindicaci3n 5 o 6, donde el nitrocompuesto heteroarom3tico es una nitropirimidina.
8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el nitrocompuesto heteroarom3tico es un compuesto de f3rmula (II)



donde X es hal3geno; Y es ZR¹; Z es ox3geno o azufre; y R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

9. El proceso de la reivindicaci3n 8, donde el nitrocompuesto heteroarom3tico es 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propilsulfanil)pirimidina.