

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 201**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09170107 .8**

96 Fecha de presentación: **17.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **2135873**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE ACOPLAMIENTO QUÍMICO CON UN DERIVADO DE ÁCIDO FENIL-BÓRICO.**

30 Prioridad:
20.02.2004 GB 0403744

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
**ASTRAZENECA AB
ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
151 85 Södertälje , SE**

72 Inventor/es:
**Butlin, Margaret, Anne;
Butlin, Roger, John;
Hogan, Philip, John y
Meudt, Andreas**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 201 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

Procedimiento de acoplamiento químico con un derivado de ácido fenil-bórico

La presente invención se refiere a un procedimiento químico mejorado para preparar intermediarios. Ciertos de estos intermediarios son útiles en la producción de compuestos que son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, cáncer, dolor y enfermedades cardiovasculares en un animal de sangre caliente como el hombre, particularmente compuestos que poseen actividad antagonista del receptor de endotelina.

En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento químico para preparar ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico, que se usa en la producción de N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida, compuesto que se describe como Ejemplo 36 de la solicitud de patente internacional WO96/40681. Este compuesto posee actividad antagonista del receptor de endotelina y, consecuentemente, es útil cuando se desee dicha actividad antagonista, como para herramientas de investigación en estudios farmacológicos, diagnósticos y relacionados, o en el tratamiento de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero no están limitadas a hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad circulatoria cardíaca o cerebral y enfermedad renal. Además, este compuesto también es útil en el tratamiento del cáncer y del dolor, en un animal de sangre caliente como el hombre.

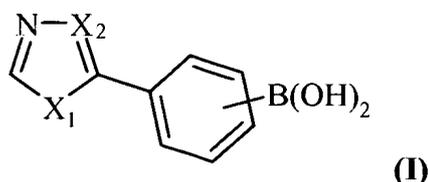
En las solicitudes de patente internacionales WO96/40681 y WO98/40332, se describe una vía para la preparación de N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida. La vía implica el uso del compuesto N-(isobutoxi-carbonil)-2-(4-metoxi-carbonil-fenil)-N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)piridina-3-sulfonamida como intermediario, produciéndose la formación del 1,3,4-oxadiazol en la posición 4 del grupo fenilo al final de la síntesis. Esta vía existente es satisfactoria para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas de N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida, pero es una síntesis lineal más que convergente, que implica el aislamiento de un número sustancial de intermediarios. Como tal, el rendimiento global de esta síntesis no es elevado.

Adicionalmente, a medida que se forma el resto heteroarilo en la posición 4 del grupo fenilo como última etapa, es necesario abordar un enfoque de síntesis lineal con el resto de la molécula obtenido inicialmente. Esto es claramente indeseable cuando se necesita variar sustituyentes en distintas partes de la molécula, a fin de investigar relaciones de estructura-actividad. Sería altamente deseable que se implementase un enfoque convergente de la síntesis de este tipo de compuestos. Esto supondría así mismo una ventaja significativa en la eficiencia de la obtención de cantidades a gran escala de N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida.

Se ha desarrollado ahora un procedimiento muy mejorado para la obtención de ácidos heteroaril-fenil bóricos, en particular de ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico. El procedimiento permite la explotación de una vía más convergente hasta N-(3-metoxi-5-metil-pirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida que la vía previamente descrita y permite la reducción del número de intermediarios que se tienen que aislar. Esto proporciona ventajas significativas de tiempo y coste de producción.

El procedimiento para la fabricación de ácidos heteroaril-bóricos de la presente invención utiliza la acidez incrementada del protón del anillo heteroarilo, e implica el uso secuencial de dos bases. Los intentos iniciales de añadir un equivalente de una base a un compuesto de heteroaril-fenil bromo, a fin de inducir el intercambio halógeno-metal, condujeron a la desprotonación competitiva del anillo heteroarilo. Enfriando rápidamente con un éster de borato, se logró un rendimiento despreciable del producto deseado, junto con la materia prima y subproductos. Los presentes inventores descubrieron, sorprendentemente, que el uso secuencial de dos bases conduce a buenos rendimientos de los ácidos heteroaril-fenil bóricos deseados. En el procedimiento de la presente invención, el anillo heteroarilo se desprotona inicialmente con una base (típicamente) "más débil", antes de inducir un intercambio halógeno-metal con una base (típicamente) "más fuerte".

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I



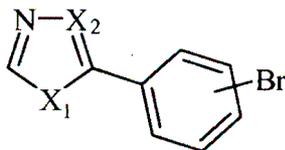
en la que,

X₁ se selecciona de O, NR₁ o S; y

X₂ se selecciona de CH o N;

donde R₁ es un grupo protector de nitrógeno, que comprende:

la reacción secuencial de un compuesto de Fórmula II



(II)

5 con,

- (i) metil- o un aril-litio opcionalmente sustituido; y a continuación
- (ii) n-butil-, s-butil-, t-butil o n-hexil-litio; y a continuación
- (iii) un éster de borato.

10 Para las etapas del procedimiento (i), (ii) e (iii), las reacciones se pueden realizar convenientemente en un disolvente o diluyente inerte o un disolvente etéreo como dietil-éter, tetrahidrofurano, dietoxi-metano, 1,2-dimetoxi-etano o 1,4-dioxano. Así, por ejemplo, la reacción se puede realizar tratando secuencialmente 2-(4-bromofenil-1,3,4-oxadiazol con 4-metil-fenil-litio, seguido por hexil-litio, y finalmente borato de triisopropilo, en un disolvente o diluyente adecuado, por ejemplo un disolvente etéreo como tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, -90 a -50°C, más particularmente de -70 a -55°C, convenientemente a, o cerca de -70°C.

15 Opcionalmente, el compuesto de heteroaril-fenil-bromo de Fórmula II se puede cargar hasta una solución de la primera base para permitir la desprotonación, seguido de la adición de la segunda base para inducir la transmetalación. Este método, aunque ligeramente menos eficiente en rendimiento y calidad, presenta ventajas en casos en los que la primera base se tiene que generar *in situ*, debido a la falta de estabilidad a temperatura ambiente. En este caso, sólo se requiere un recipiente criogénico para completar el procesamiento.

20 Las proporciones molares de los reactivos usados en las etapas de procedimiento (i), (ii) y (iii) están preferiblemente en el intervalo 1,0-1,5:1,0-1,5:2,1-3 respectivamente, pero más preferiblemente en el intervalo 1,06-1,3:1,07-1,1:2,2-2,3, respectivamente. Convenientemente, los intermediarios litiados formados durante la conversión de los compuestos de Fórmula II en los compuestos de Fórmula I no se aíslan como tales, pero se preparan cada uno y se usan en forma de solución en un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de Fórmula I se pueden fabricar a

25 partir de compuestos de Fórmula II en un procedimiento de reactor único.

Un aril-litio es, por ejemplo, fenil o naftil-litio.

Un sustituyente opcional para un aril-litio es, por ejemplo, metilo.

Aril-litios opcionalmente sustituidos, particularmente preferidos son, por ejemplo, fenil-, 2-metil-fenil-, 4-metil-fenil-, mesitil-, o naftil-litio.

30 Un éster de borato es un éster alquil-, alquenil- o aril-bórico, por ejemplo, borato de trimetilo, trietilo o triisopropilo.

Cuando R₁ es un grupo protector de nitrógeno, entonces, por ejemplo, métodos adecuados para la protección son aquellos conocidos para los expertos en la materia. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

35 Un grupo protector de nitrógeno adecuado, R₁, es, por ejemplo, un grupo protector alquilo (C₁₋₆), fenilo, aliilo, metoxi-metilo, bencilo, trifenil-metilo o difenil-fosfinilo.

Este primer aspecto de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en rendimientos comercialmente aceptables y de alta calidad.

40 Valores adicionales de X₁ y X₂ son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquier definición, reivindicación o realización definida aquí o a partir de aquí.

X₁ es O.

X₁ es NR₁.

X₁ es S.

X₂ es CH.

X₂ es N.

X₁ es O, y X₂ es CH.

X₁ es O, y X₂ es N.

5 X₁ y X₂ son N.

X₁ es NR₁, y X₂ es CH.

X₁ es NR₁, y X₂ es N.

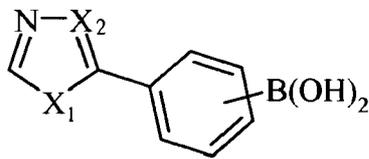
X₁ es S y X₂ es CH.

X₁ es S y X₂ es N.

10 R₁ es alilo o bencilo.

R₁ es bencilo.

Por tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I



(I)

15 En la que,

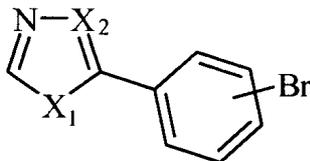
X₁ se selecciona de O, NR₁ o S; y

X₂ se selecciona de CH o N;

donde R₁ es un grupo protector de nitrógeno;

que comprende:

20 la reacción secuencial de compuestos de Fórmula II



(II)

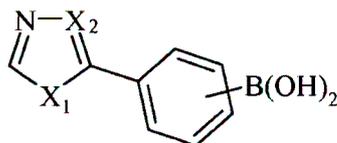
Con,

(i) 4-metil-fenil-litio; y a continuación

(ii) n-hexil-litio; y a continuación

25 (iii) borato de triisopropilo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



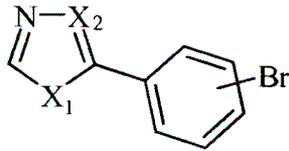
(I)

en la que,

X₁ se selecciona de O, NR₁ o S; y

X₂ se selecciona de CH o N;

donde R₁ es un grupo protector de nitrógeno; que comprende: la reacción secuencial de compuestos de Fórmula II



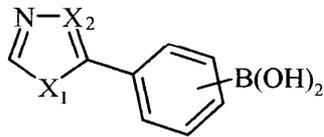
(II)

5

con,

- (i) metil-litio; y a continuación
- (ii) n-hexil-litio; y a continuación
- (iii) borato de triisopropilo.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I



(I)

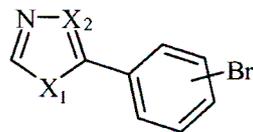
en la que,

X₁ es O; y

15 X₂ es N;

que comprende:

la reacción secuencial de compuestos de Fórmula II

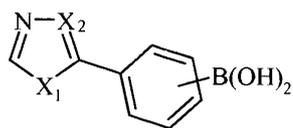


(II)

con

- 20 (i) metil-litio; y luego
- (ii) n-butil-litio; y luego
- (iii) borato de triisopropilo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I,



(I)

25

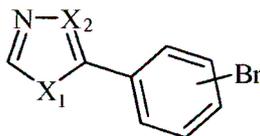
en la que,

X₁ es O; y

X₂ es N;

que comprende:

la reacción secuencial de compuestos de Fórmula II



(II)

5

con

- (i) 4-metil-fenil-litio; y luego
- (ii) n-butil-litio; y luego
- (iii) borato de triisopropilo.

10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según los métodos experimentales y procedimientos descritos en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(20), 2879-2882; *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 157-162; *Helvetica Chimica Acta*, 1950, 33, 1271-1276; *Eur. J. Med. Chem.*, 1985, 20(3), 257-66 y *J. Het. Chem.*, 1989, 26, 1341. Compuestos similares se conocen de *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 4208-21.

15 Métodos adecuados para protección son los conocidos por los expertos en la materia. Se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).

20 Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de nitrógeno descritos aquí, varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoílo C₁₋₆ o alcoxi-carbonilo C₁₋₆ o un grupo aroílo, se pueden eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio, o una amina, por ejemplo amoníaco. Alternativamente, se puede eliminar un grupo alcoxi-carbonilo como un grupo *t*-butoxi-carbonilo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético, y se puede eliminar un grupo aril-metoxi-carbonilo, como un grupo bencil-oxi-carbonilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Se puede eliminar un grupo fosfinilo mediante hidrólisis básica como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio, o una amina, por ejemplo amoníaco. Se puede eliminar un grupo bencilo mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono. Se puede eliminar un grupo alqueno C₂₋₆ como alilo, mediante hidrólisis asistida por paladio.

30 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitativos en los que, a no ser que se indique otra cosa:

- (i) los rendimientos están destinados sólo a la ayuda del lector y no son necesariamente los máximos obtenibles mediante un desarrollo diligente del procedimiento;
- (ii) Se determinaron los espectros de ¹H NMR a 270 MHz o 400 MHz en DMSO_d₆, usando tetrametil-silano (TMS) como patrón interno, y se expresan como desviaciones químicas (valores delta) en partes por millón relativas a TMS, usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos mayores: s, singlete; m, multiplete; t, triplete; br, ancho; d, doblete.

35

Ejemplo 1

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

40 Se añadió una solución de metil-litio (al 8% p/p en dietoxi-metano) (65 ml), a una suspensión de 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (40 g) en tetrahidrofurano (THF) (415 ml) a -65°C. Después de una hora, se añadió una solución de n-butil-litio (2,5 M en hexanos) (78 ml) a -65°C. Después de una hora, se añadió borato de triisopropilo (90 ml), manteniendo la mezcla de reacción a -65°C. La mezcla de reacción se mantuvo a -65°C durante una hora y luego se calentó hasta -20°C y se vertió en una mezcla de ácido acético (28 ml) en agua (222 ml). El sólido resultante se asiló, se lavó con THF y agua, y se secó para producir el compuesto del epígrafe (28,96 g al 95,1% p/p, 82%); Espectro NMR a 400 MHz: (DMSO_d₆) 8,00 (s, 4H), 8,31 (s, 2H), 9,35 (s, 1H); Espectro de masas MH⁺ 191,0628 (calc. usando 11-B) Encontrado 191,0633.

45

El 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol usado como materia prima se preparó como sigue:

Se añadió trietil-ortoformiato (309 ml), alcohol etílico metilado industrial (100 ml) y ácido sulfúrico (0,8 ml) a una suspensión de hidrazida de 4-bromobenzoico (200 g) en alcohol etílico metilado industrial (700 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C y el producto cristalizó. El producto se aisló, lavó y secó para producir 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (186,1 g, 89,9%). Espectro NMR a 400 MHz: (DMSO_d₆) 9.35 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H); Espectro de masas MH+ 224.9663 (calc. usando 79-Br) Encontrado 224.9701.

Ejemplo 2

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Se cargaron en un reactor gránulos de litio (8,2 g) y tetrahidrofurano (670 g) en atmósfera de argón, y la mezcla se enfrió hasta -35°C. Se añadió 4-cloro-tolueno (74,3 g) a -35°C y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. La solución resultante se añadió a una suspensión de 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (124,4 g) en tetrahidrofurano (800 g) a -65°C. Tras 30 minutos, se añadió una solución de n-hexil-litio (al 33% p/p en hexanos) (240 ml) a -65°C. Tras 30 min más, se añadió borato de triisopropilo (230,8 g), manteniendo la mezcla de reacción a -65°C. La mezcla de reacción se dejó templar hasta -35°C y se vertió en una solución de ácido acético (91,5 g) en agua (688 g). El sólido resultante se aisló, se lavó con THF y agua, y se secó para producir el compuesto del epígrafe (92,2 g, 88%).

Ejemplo 3

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Se repitió el Ejemplo 2, pero la carga de 4-cloro-tolueno se incrementó de 1,06 moles a 1,30 moles. La producción del compuesto del epígrafe se incrementó hasta 89,3%.

Ejemplo 4

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Se cargó tetrahidrofurano (250 g) sobre una mezcla de gránulos de litio (3,02 g) y bifenilo (0,01 g) en atmósfera de argón y la mezcla se enfrió hasta -30°C. Se añadió 2-clorotolueno (27,55 g) lentamente a -30°C. La reacción se mantuvo a -30°C durante 6 horas y luego se enfrió hasta -65°C. Se añadió lentamente una mezcla de 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (50,0 g) en THF (300 g) a -65°C. La reacción se mantuvo a -65°C durante 30 minutos y luego se añadió una solución de n-hexil-litio (al 33% p/p en hexanos, 86 ml) a -65°C. La reacción se mantuvo a -65°C durante 10 minutos, luego se añadió metanol (55,3 g), seguido por 4-metil-2-pentanona (240 g). La mezcla de reacción se templó y se eliminaron por destilación al vacío los disolventes de bajo punto de ebullición hasta una temperatura máxima de 55°C. La mezcla residual se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido sulfúrico al 10% p/p (92 g), seguido por agua (92 g), manteniendo la temperatura por debajo de 7°C. El producto precipitó. El pH se ajustó hasta 6,5 mediante la adición de más ácido sulfúrico al 10% p/p (85,3 g). La mezcla se calentó hasta 40°C, luego se volvió a enfriar nuevamente hasta 5-10°C. El producto se aisló y lavó con THF (56 g) y agua (60 g), produciendo el compuesto del epígrafe húmedo (25,2 g, 60%).

Ejemplo 5

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Se cargó tetrahidrofurano sobre gránulos de litio (7,6 g) en atmósfera de argón, y la mezcla se enfrió hasta -30°C. Se añadió 2-clorotolueno (69,4 g) lentamente a -30°C. La reacción se mantuvo a -30°C durante 6 horas, luego se añadió a una suspensión de 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (124,4 g) en tetrahidrofurano (800 g) a -65°C. La reacción se mantuvo a -65°C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de n-hexil-litio (al 33% p/p en hexanos, 245 ml) a -65°C. La reacción se mantuvo a -65°C durante 30 minutos y luego se añadió borato de trimetilo (230,8 g) a -65°C. La reacción se mantuvo a -65°C durante 30 minutos y luego se añadió metanol (175 ml), seguido de 4-metil-2-pentanona (600 g). La mezcla de reacción se templó y se eliminaron por destilación los disolventes de bajo punto de ebullición al vacío hasta una temperatura máxima de 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10°C y el pH se ajustó hasta 6,5 mediante la adición de ácido sulfúrico al 5% p/p (990,5 g). El producto precipitó. La mezcla se calentó hasta 40°C, luego se enfrió nuevamente hasta 10°C. El producto se aisló, se lavó con THF y agua, y se secó produciendo el compuesto del epígrafe (79,3 g, 75,5%).

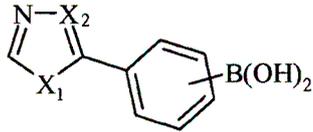
Ejemplo 6

Ácido [4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Se repitió el Ejemplo 4, pero se usó clorobenceno (61,6 g) en vez de 2-cloro-tolueno. La producción aislada del compuesto del epígrafe fue 87,8 g, (83,8%).

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I



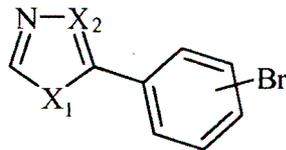
en la que,

5 X_1 se selecciona de O, NR_1 o S; y

X_2 se selecciona de CH o N;

donde R_1 es un grupo protector de nitrógeno, que comprende:

la reacción secuencial de un compuesto de Fórmula II



10 con,

(i) metil- o un aril-litio opcionalmente sustituido; y a continuación

(ii) n-butil-, s-butil-, t-butil- o n-hexil-litio; y a continuación

(iii) un éster de borato.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que X_1 es O.

15 3.- El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que X_2 es N.

4.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho metil- o un aril-litio opcionalmente sustituido es 4-metil-fenil-litio o metil-litio.

5.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho n-butil-, s-butil-, t-butil- o n-hexil-litio es n-hexil-litio o n-butil-litio.

20 6.- El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho éster de borato es borato de triisopropilo.