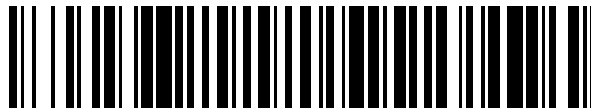


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 250**

51 Int. Cl.:

C07D 213/127 (2006.01)

C07D 213/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2012 E 12150831 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2497767**

54 Título: **Procedimiento mejorado para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, un compuesto intermedio de etoricoxib**

30 Prioridad:

09.03.2011 IT MI20110362

15.04.2011 IT MI20110647

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

30.09.2013

73 Titular/es:

**F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)**

**Viale Milano 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**CASTELLIN, ANDREA;
STABILE, PAOLO;
FONTANA, FRANCESCO;
DE LUCCHI, OTTORINO;
CAPOALE, ANDREA y
TARTAGLIA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 424 250 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 mejorado para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, un compuesto intermedio de etoricoxib

5

Campo técnico de la invención

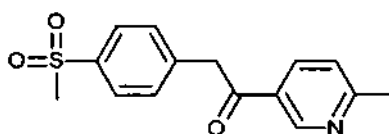
[0001] El objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, un compuesto intermedio de la síntesis de Etoricoxib, que es un principio activo farmacéutico inhibidor de COX-2.

10

Técnica anterior

[0002] 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil] etanona de fórmula (I)

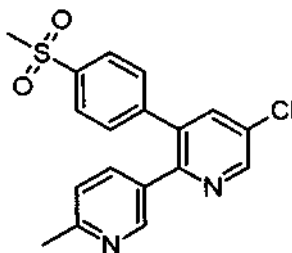
15



(I)

que tiene CAS NR 221615-75-4 es un compuesto intermedio importante para la síntesis de Etoricoxib, que es un principio activo farmacéutico que pertenece a la clase de inhibidores de COX-2 y que ha estado en el mercado desde 2002 con el nombre comercial Arcoxia.

20



(Etoricoxib - Arcoxia)

25

[0003] Los ejemplos de uso de dicho compuesto para la síntesis de inhibidores de COX-2 se presentan en el documento WO 99/55830, el documento WO 99/15503 y por Davies Lan W y col. en Journal of Organic Chemistry (2000), 65 (25), 8415-8420.

[0004] Se conocen diversos procedimientos de síntesis de dicho componente básico tan importante, además de los que se han descrito en los documentos de patente anteriores. El procedimiento que se describe en el documento WO 2001/007410 de Lonza y Merck & Co. parece ser el más ventajoso desde el punto de vista económico. Un inconveniente de dicho procedimiento es que, como última etapa, incluye una oxidación con peróxido de hidrógeno catalizada por tungstato sódico. El documento de solicitud posterior WO 2001/029004 de Zambon Group S.p.A. describe un procedimiento mejorado para llevar a cabo dicha oxidación que incluye la combinación de un oxidante (por ejemplo, una mezcla de ácido peracético y peróxido de hidrógeno) en presencia de un catalizador (tungstato sódico) y de un ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico).

35

Descripción resumida de la invención

40

[0005] Por lo tanto, el problema abordado por la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona.

[0006] Dicho problema se resuelve mediante un procedimiento para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona, como se describe en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son una parte integral de la presente divulgación.

45

[0007] Las características y las ventajas adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención resultarán a

partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferentes de la misma, dadas a modo de ejemplo no limitante.

Breve descripción de las figuras:

5

[0008]

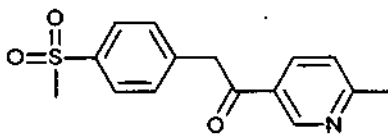
La Figura 1 muestra el esquema de síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de acuerdo con los aspectos preferentes de la presente invención;

10 La Figura 2 muestra un espectro de RMN ^1H del producto de fórmula (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención;

La Figura 3 muestra un espectro de RMN ^1H del producto de fórmula (VI) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

15 Descripción detallada de la invención

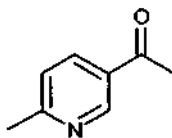
[0009] La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil] etanona de fórmula (I) o una sal de la misma:



(I)

20

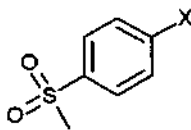
que comprende la reacción de 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II):



(II)

25

con la fenilmetilsulfona 4-sustituida de fórmula (III):



(III)

30 en la cual X está seleccionado entre el grupo que consiste en F, Br, Cl, I, OTs, OTf, OMs, ONf y $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_2$ en el cual R es un sustituyente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo, o es fenilo o bencilo. TsO es el grupo saliente Tosilato, TfO es el grupo saliente Triflato, MsO es el grupo saliente Mesilato, NfO es el grupo saliente Nonafato.

35 [0010] En el compuesto de fórmula (III), R es preferentemente etilo.

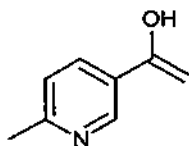
[0011] De acuerdo con un aspecto preferente de la invención, el procedimiento se lleva a cabo usando 4-bromofenilmetilsulfona.

40 [0012] Además, otros grupos salientes usados en acoplamiento del tipo alfa-arilación se podrían usar para llevar a cabo dicho procedimiento en la sustitución de X y por lo tanto se deberían considerar como una parte integral de la

presente invención.

[0013] 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II) también puede estar presente en su forma "enol" de la misma del 1-(6-metil-piridin-3-il)etenol de fórmula (II-bis):

5



(II-bis)

[0014] El procedimiento de acuerdo con la presente invención proporciona el acoplamiento entre los dos reactivos de fórmula (II) o (II-bis) y (III) a llevar a cabo de acuerdo con las condiciones de reacción ilustradas en lo sucesivo en la presente memoria.

[0015] La reacción se lleva a cabo en disolvente orgánico tal como tolueno, xileno, alcoholes o en disolventes de éter tales como dioxano y THF, Me-THF, DMF, DMSO y N-metilpirrolidona (NMP), siendo preferentes los disolventes de éter y siendo incluso más preferentes NMP y DMF. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en 6, 8 o 10 volúmenes de disolvente, preferentemente 6 volúmenes.

[0016] La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como terc-butóxido potásico o carbonato potásico o fosfato potásico, la cual se lleva a cabo preferentemente en presencia de fosfato potásico.

[0017] Un aspecto a señalar se refiere al grado de molienda de la base. La molienda del fosfato potásico a través de un molino húmedo inmediatamente antes de que se produzca la reacción promueve reacciones más rápidas y mayores rendimientos del producto deseado.

[0018] Se usan de 1 a 3 equivalentes molares de base, preferentemente 3 equivalentes molares de base.

25

[0019] El uso de 3 equivalentes de base es preferente para aumentar la velocidad de la reacción y para promover una conversión mayor de los reactivos en el producto de la reacción.

[0020] El precursor catalítico usado para la reacción es Pd(OAc)₂, Pd(F6-acac)₂ (Bis(hexafluoro)acetilacetato de paladio) o Pd(acac)₂, Pd₂(dba)₃, (PdallCl)₂, PdCl₂, siendo preferente Pd(OAc)₂.

30

[0021] Típicamente se usan cantidades catalíticas de precursor, comprendidas entre aproximadamente un 0,05% y un 2% molar de catalizador con referencia a la 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II), preferentemente de un 0,15% a un 0,5% molar.

35

[0022] El ligando usado para la reacción está seleccionado entre el grupo que comprende PPh₃, P(Cy)₃, Xantphos, dppe, dppp, dppf, Josiphos, siendo preferente la fosfina quelante Xantphos.

[0023] Esta se usa preferentemente en cantidades comprendidas entre aproximadamente un 0,075% y un 1% molar.

40

[0024] Típicamente se usan cantidades molares de ligando de 0,5 a 2 veces la cantidad del precursor catalítico de Paladio, preferentemente 2 veces (lo que es igual a un 1% molar de ligando cuando el precursor catalítico de Paladio es de un 0,5% molar, siempre con referencia al compuesto de fórmula (II)).

[0025] Por ejemplo, en el caso del Acetato de paladio (II), la relación molar ligando/metal más favorable es 0,5, aunque también se puede usar una relación de 2.

45

[0026] La reacción se lleva a cabo entre 60 °C y 140 °C, preferentemente entre 80 °C y 120 °C, más preferentemente de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 100 °C.

50

[0027] La reacción se lleva a cabo típicamente durante 16 - 30 horas y preferentemente durante aproximadamente 18-20 horas.

[0028] La reacción transcurre con buena selectividad ya que no se han encontrado otros productos secundarios, con excepción de pequeñas cantidades de la fenilmetilsulfona resultante de la proto-desbromación de 4-bromofenilmetilsulfona.

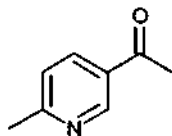
55

[0029] De acuerdo con un aspecto preferente adicional, la reacción se lleva a cabo en un medio anhidro.

[0030] El producto se aísla después mediante técnicas convencionales de síntesis orgánica que comprenden extracciones y cristalizaciones.

5

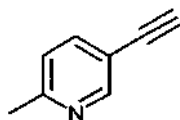
[0031] De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto intermedio 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II):



(II)

10

útil para preparar el compuesto de la invención se puede preparar convenientemente mediante la reacción de hidratación de 5-etinil-2-metilpiridina de fórmula (IV):



(IV)

15

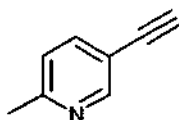
[0032] Dicha reacción de hidratación se puede llevar a cabo convenientemente en una mezcla de ácido sulfúrico y tolueno, respectivamente de 2:1 a 4:1, preferentemente en una mezcla a 4:1, respectivamente. La reacción se lleva a cabo a 50 °C durante 16 horas, o se puede llevar a cabo a 80 °C durante 3 horas, o a 70 °C durante 2 horas. El producto se extrae de la fase acuosa con acetato de etilo y se concentra hasta el residuo después de secado.

20

[0033] El rendimiento molar típico de este procedimiento es mayor que un 90%.

[0034] De acuerdo con una realización de la presente invención, la síntesis del compuesto intermedio 5-etinil-2-metilpiridina de fórmula (IV):

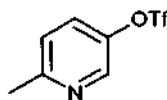
25



(IV)

útil para la preparación del compuesto de la invención se puede llevar a cabo mediante un procedimiento que comprende la reacción del compuesto intermedio trifluorometanosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo de fórmula (V)

30



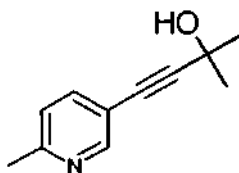
(V)

con 2-metil-3-butin-2-ol.

[0035] La reacción se lleva a cabo en presencia de Acetato de paladio (II) y fosfina. También se pueden usar diversas fosfinas, tales como PPh₃, P(p-FPh)₃, P(p-tol)₃, dppe, dppf, siendo preferente P(p-tol)₃ ya que proporciona

mayores rendimientos. Una mezcla de NMP/Tolueno (1:1) o Tolueno sólo se puede usar convenientemente como disolvente orgánico. La reacción se lleva a cabo en presencia de bases tales como Piridina, DBU, Piperidina, HNiPr₂, TEA, DABCO, DIPEA.

- 5 **[0036]** En un aspecto preferente de la misma, la reacción se lleva a cabo en presencia de piperidina, ya que conduce a rendimientos mayores. La reacción se lleva a cabo típicamente a 40 °C durante 16 horas. El compuesto 2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)but-3-in-2-ol se forma como compuesto intermedio de esta reacción, opcionalmente fácil de aislar, de fórmula (IV-bis):



(IV-bis)

10

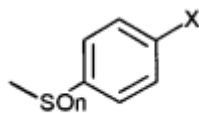
en la cual la función acetileno aún está protegida en forma de aducto de acetona. Dicha protección se elimina mediante un tratamiento con soda en tolueno a reflujo para formar el compuesto intermedio de fórmula (IV).

- 15 **[0037]** El procedimiento para preparar el compuesto intermedio de fórmula (II) partiendo del compuesto intermedio de fórmula (V) también se puede llevar a cabo en una etapa, por lo tanto sin aislar el compuesto de fórmula (IV).

[0038] El procedimiento para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil] etanona de acuerdo con la presente invención presenta la ventaja de evitar el uso de catalizadores a base de tungsteno. Una ventaja adicional es que el procedimiento de la presente invención usa los compuestos intermedios de fórmula (II) y (III) disponibles en el mercado y ya registrados como EINECS (al menos cuando X = Br). Además, el sulfonato intermedio de fórmula (III) presenta el azufre ya en el estado de oxidación requerido por el producto final, lo que permite evitar la oxidación final, por lo tanto, en comparación con los procedimientos de la técnica anterior, lo que permite evitar el uso de peróxido de hidrógeno y peróxidos orgánicos que son sustancias peligrosas potencialmente explosivas. Además, dichos reactivos oxidantes dan lugar típicamente al producto secundario de la reacción, N-Óxido de piridina, como se describe en Journal of Organic Chemistry (2000), 65 (25), 8415-8420.

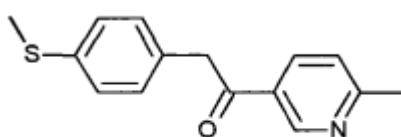
[0039] Finalmente, una ventaja adicional del procedimiento de acuerdo con la presente invención es que la ruta de síntesis descrita es convergente en comparación con la técnica anterior. Esto último implica la secuencia de dos transformaciones químicas en el núcleo estructural del producto deseado. Desde el punto de vista de la aplicabilidad industrial, la convergencia del procedimiento permite aislar los efectos de los parámetros críticos del procedimiento a partir de la calidad del producto final.

[0040] Una variación del procedimiento de acuerdo con la presente invención es que el compuesto de fórmula (II) se puede hacer reaccionar con sulfuro o con sulfóxido (III-bis) de fenilmetilo 4-sustituido:



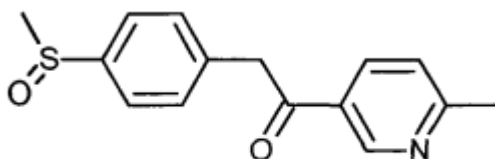
(III-bis)

en el cual n es respectivamente 0 y 1 y X tiene los mismos significados anteriores para obtener respectivamente el compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (VI):



(VI)

o el compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfinil)fenil]etanona de fórmula (VI-bis):



(VI-bis)

5

[0041] Las condiciones tales como disolventes, precursor catalítico, ligandos, cantidades, etc., para llevar a cabo esta reacción son análogos a los que ya se han descrito anteriormente partiendo de la fenilmetilsulfona 4-sustituída de fórmula (III), como también contemplan los aspectos preferentes.

- 10 **[0042]** Estos compuestos intermedios se pueden convertir convenientemente en la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfinil)fenil] etanona de fórmula (I) o en una sal de la misma por oxidación del grupo sulfuro o sulfóxido al grupo sulfona. Dicha oxidación ya está descrita en la técnica anterior, por ejemplo en J.O.C. 2000, 65, 8415-8420 o en el documento WO 2001/029004 o en el documento WO 2001/007410 de Lonza y Merck & Co. El análisis de este documento mencionado en último lugar muestra que el procedimiento de la presente invención es particularmente
- 15 ventajoso ya que, siendo igual el compuesto intermedio obtenido de fórmula (VI), el procedimiento de la presente invención tiene mucha mayor economía atómica ya que no se necesita añadir y después eliminar el grupo ciano. Esto conduce a no tener que llevar a cabo ninguna reacción de cianación, no teniendo que manipular cantidades industriales de cianuros y evitando la eliminación de residuos ricos en cianuros. Además, se evitan varias etapas de síntesis, ya que sólo se necesitan dos. Por lo tanto, incluso usando el procedimiento de la presente invención en el
- 20 cual se usa un anisol 4-sustituído o un fenilmetilsulfóxido 4-sustituído y teniendo que oxidar después el producto de fórmula (VI) o (VI-bis) en el producto de fórmula (I), el procedimiento es, en cualquier caso, muy ventajoso en comparación con los procedimientos de la técnica anterior.

25 **[0043]** En el mejor caso del procedimiento de la presente invención en el cual se usa la fenilmetilsulfona 4-sustituída de fórmula (III), el compuesto de fórmula (I) se obtiene con una única etapa de síntesis, evitando de este modo al menos tres etapas de síntesis en comparación con los procedimientos conocidos y evitando el uso y la eliminación de cianuros. El procedimiento de la presente invención es por lo tanto muy ventajoso desde el punto de vista económico.

30 Parte experimental

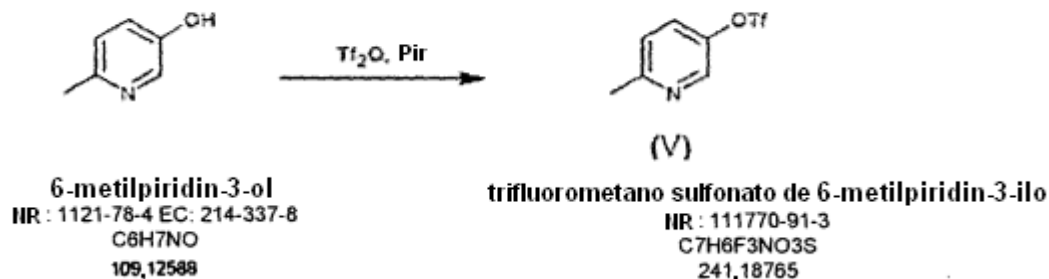
Ejemplo 1 - Síntesis del compuesto intermedio trifluorometanosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo de fórmula (V) - ejemplar de la invención

35

(Continúa en página siguiente)

[0044]

Esquema de síntesis



5

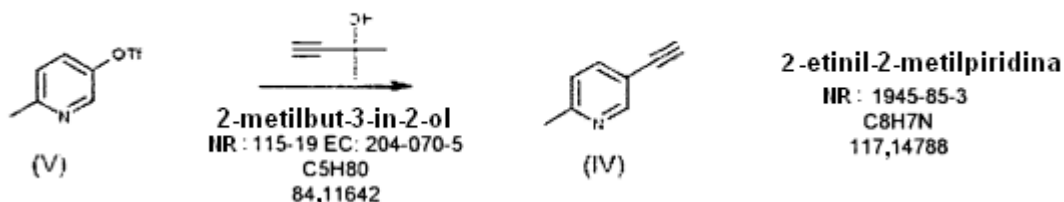
Se cargaron 10,0 g de 5-hidroxi-2-metilpiridina (91,7 mmol), 11,0 ml de piridina y 100 ml de diclorometano en un matraz de 250 ml provisto con agitador mecánico, termómetro y termostato. Se añadieron 18,5 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico (110,0 mmol) gota a gota a dicha solución, manteniendo la temperatura a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, se añadieron 2 ml de MeOH y solución acuosa saturada con NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró hasta residuo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente n-Hexano:AcOEt de 9:1 a 4:1. Se obtuvieron 20 g de trifluorometanosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo, para un rendimiento molar igual a un 90,1% en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,61 (s, 3H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

15

Ejemplo 2 - Síntesis del compuesto intermedio 5-etinil-2-metilpiridina de fórmula (IV) - ejemplar de la invención

[0045]

Esquema de síntesis



20

Se cargaron 176 mg (0,58 mmol) de P(p-tol)₃ y 65,0 mg de Pd(OAc)₂ (0,29 mmol) y 5 ml de trifluorometanosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo de fórmula (V) (29,1 mmol) en un reactor seco provisto con anclaje magnético. Después de desgasificar con argón y ciclos de vacío, se añadió una solución de piperidina desgasificada (11,0 ml, 117,4 mmol) en NMP/Tolueno (1:1, 40 ml).

25

[0046] Después se añadieron 4,2 ml de 2-metil-3-butin-2-ol (43 mmol) con una jeringa y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. Después de inactivar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con solución acuosa saturada con NaHCO₃ (80 ml), después se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en tolueno anhidro (100 ml), después se añadieron 11,0 g de NaOH finamente molido (256 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, después se filtró y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml) y se secó finamente sobre MgSO₄. La fase orgánica se concentró al vacío, después el producto en crudo se purificó por sublimación, produciendo de este modo 2,1 g de producto para un rendimiento molar igual a un 63% en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 2,13 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

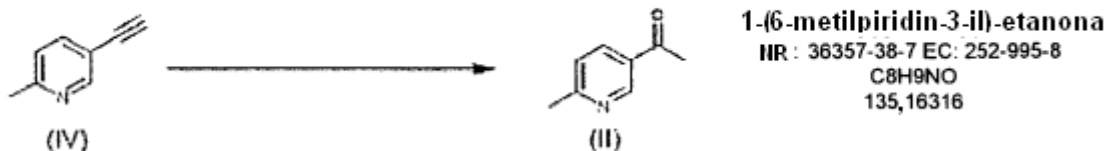
35

Ejemplo 3 - Síntesis del compuesto intermedio 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II) - ejemplar de la invención

40

[0047]

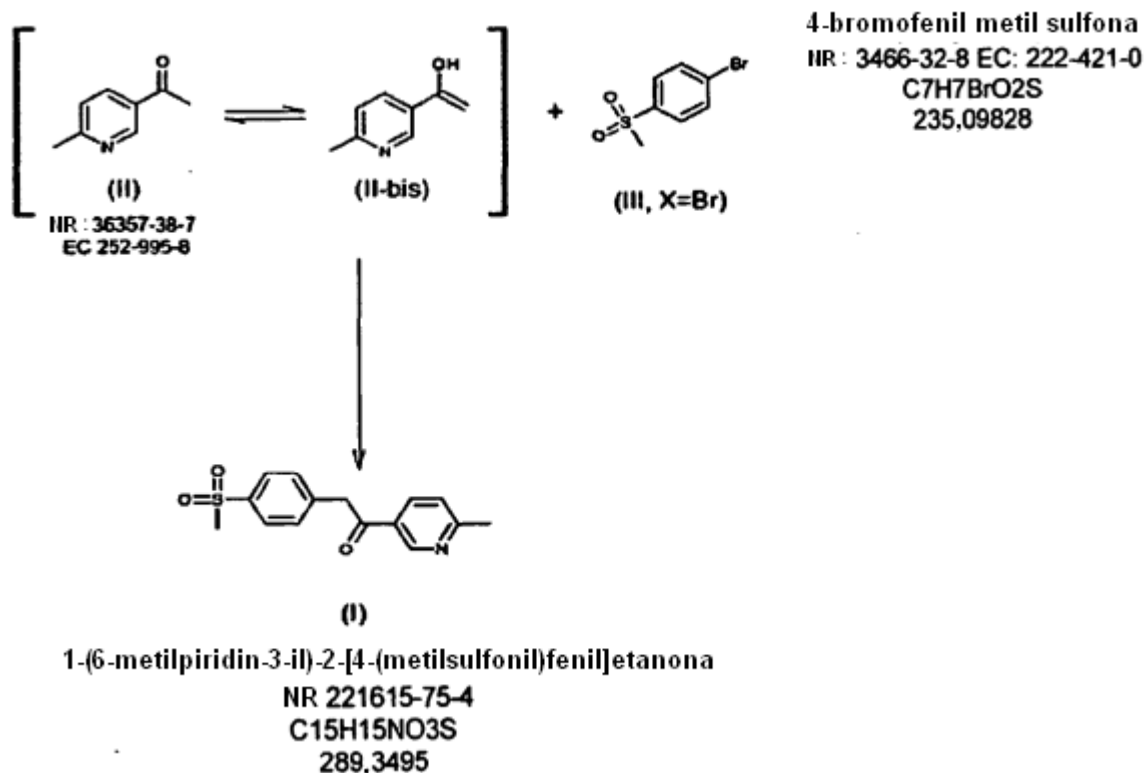
Esquema de síntesis



- 5 [0048] Se cargaron 1,0 g de 5-etinil-2-metilpiridina (8,5 mmol) en un matraz provisto con anclaje magnético y se disolvió en 10 ml de una mezcla de tolueno/ácido sulfúrico a 1:4 (0,29 mmol). La solución resultante se calentó a 50 °C durante una noche, a continuación, después de inactivar a temperatura ambiente, la solución se basificó mediante la adición de NaHCO₃, después se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml) y finalmente, se secó sobre MgSO₄ anhidro. La fase orgánica después se concentró al vacío produciendo 1,06 g de producto, igual a un rendimiento
- 10 molar de un 91% en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 4 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención

[0049]

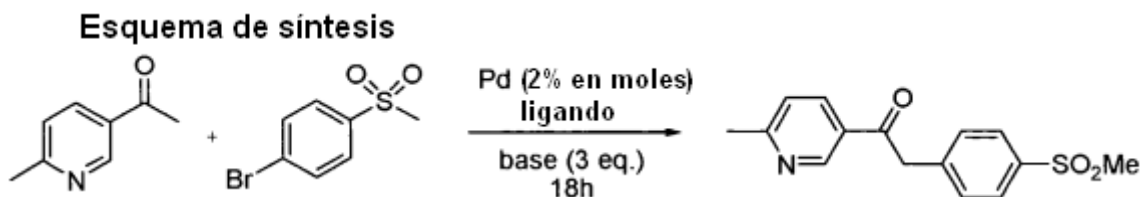


15

- [0050] Un tubo de reacción de Schlenk secado con anterioridad provisto con anclaje magnético se cargó con tetrafluoroborato de tri-terc-butil-fosfonio (5,4 mg; 18,5 μmol), Pd(OAc)₂ (2,1 mg; 9,2 μmol), 4-bromofenilmetilsulfona (130,4 mg; 0,55 mmol), 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II) (50 mg; 0,37 mmol) y se cerró con un tabique. El
- 20 recipiente se desgasificó mediante 3 ciclos de argón, después se añadieron 2 ml de tolueno anhidro con una jeringa. Se añadió T-BuOK (165,7 mg; 1,48 mmol) en porciones y la solución se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada con NaHCO₃ (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando AcOEt/ciclohexano como eluyente en
- 25 un gradiente de 5:5 a 10:0. Se obtuvieron 32,1 mg de producto, para un rendimiento molar de un 30% en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): 2,64 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,16 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,2, 1H) (Véase la figura 2).

Ejemplo 5 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención.



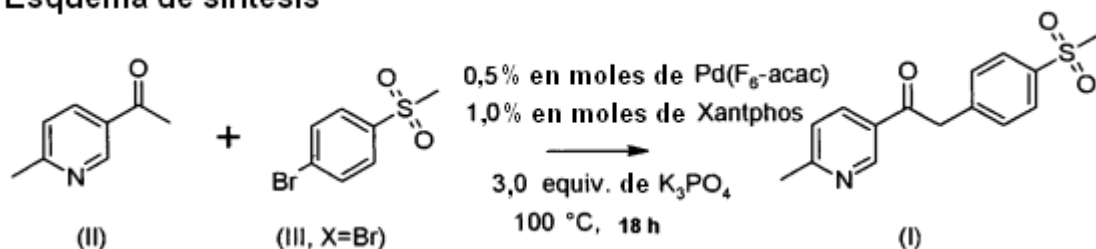
Nº	Disolv.	Pd (2%)	Ligando (%)	Base (3 equiv.)	T (°C)	Rendimiento GC (%)
1	dioxano	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (4)	tBuOK	80	2
2	THF	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (4)	tBuOK	80	7
3	tolueno	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (4)	K ₃ PO ₄	80	24
4	THF	Pd(OAc) ₂	P(Cy) ₃ (4)	K ₃ PO ₄	80	8
5	THF	Pd(OAc) ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	80	46
6	NMP	Pd(OAc) ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	80	58
7	NMP	Pd(OAc) ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	100	75
8	NMP	Pd(OAc) ₂	dppe (2)	K ₃ PO ₄	100	49
9	NMP	Pd(OAc) ₂	dppp (2)	K ₃ PO ₄	100	27
10	NMP	Pd(OAc) ₂	dppf (2)	K ₃ PO ₄	100	14
11	NMP	Pd(OAc) ₂	Josiphos (2)	K ₃ PO ₄	100	18
12	NMP	PdCl ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	100	44
13	NMP	(PdaliC 1) ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	100	76
14	NMP	Pd ₂ (dba) ₃	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	100	29
15	NMP	Pd(acac) ₂	xantphos (2)	K ₃ PO ₄	100	88
16	NMP	Pd(acac) ₂	xantphos (4)	K ₃ PO ₄	100	94

5

Ejemplo 6 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención.

[0051]

Esquema de síntesis



10

[0052] Pd(F₆-acac)₂ (10,4 mg, 0,02 mmol, 0,5% en moles) y Xantphos (23,2 mg, 0,04 mmol, 1% en moles) se introducen en un matraz acampanado provisto con refrigerante. Se añaden a ésto 4-bromofenilmetilsulfona de fórmula (III, X = Br) (1,17 g, 5 mmol), acetilcolina de fórmula (II) (541 mg, 4 mmol) y K₃PO₄ (2,55 g, 12,0 mmol, 3 equiv.). Una vez que la atmósfera de argón se ha estabilizado con ciclos de vacío-argón, se añade con una jeringa NMP anhidra y desgasificada (15 ml). La mezcla se mantiene en agitación en atmósfera de argón durante 18 h a 100 °C. El ensayo de cromatografía de gases muestra un rendimiento de un 94%.

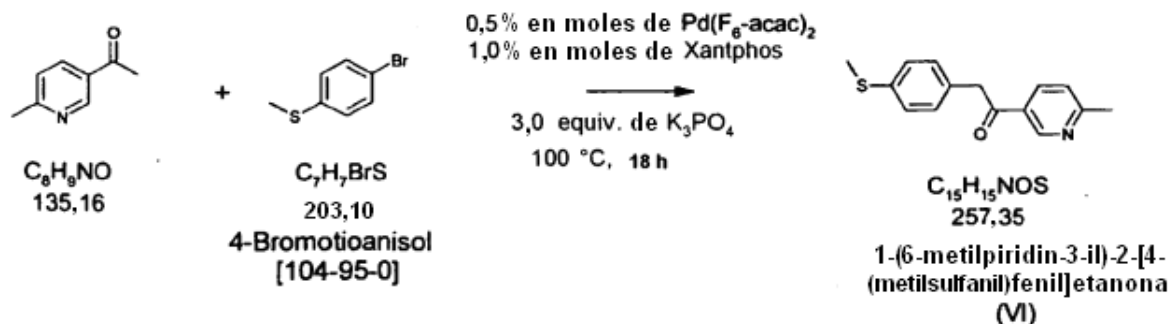
[0053] La mezcla de reacción se diluye con una solución de cloruro de amonio al 10% en agua (15 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtran en dicalite, se lavan con salmuera (10 ml) y

20

se concentran a presión reducida. El producto de la reacción en crudo resultante se recrystaliza en 10 ml de acetona para obtener 974 mg del producto de fórmula (I) para un rendimiento molar del producto aislado igual a un 84%.

Ejemplo 7 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etanona de fórmula (VI) - variante ejemplar de la invención.

[0054]



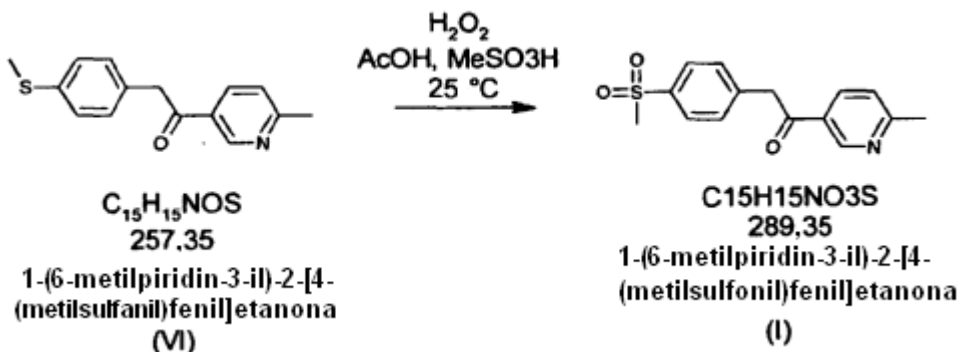
10 [0055] La reacción se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 6 pero usando 4-Bromotioanisol en lugar de 4-bromofenil-metil sulfona. El ensayo de cromatografía de gases muestra un rendimiento del producto de fórmula (VI) igual a un 94%.

[0056] El espectro de RMN 1H del producto aislado se adjunta en la Figura 3.

15

Ejemplo 8 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - Variación ejemplar de la invención

[0057]



20

[0058] Se introducen 100 g de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etanona de fórmula (VI) (1,0 equiv.), 150 ml de ácido acético enfriado con hielo (1,5 vol) y 30 ml de ácido metanosulfónico (1,2 equiv, 0,3 vol - 96,11 g/mol; 1,481 g/ml) en un matraz de 3000 ml provisto con termómetro de alta temperatura, refrigerante y embudo de decantación. La mezcla de reacción se inactiva a 5-10 °C.

[0059] Se añaden 120 ml de peróxido de hidrógeno al 30% p/p (3 equiv, 1,20 vol; 34,02 g/mol; 1,13 g/ml) en agitación a 5-10 °C. La mezcla de reacción se agita a 20-25 °C durante al menos 6 horas. Al final de la reacción, se inactiva a 0-5 °C y se añade en porciones una solución que consiste en 300 g de tiosulfato sódico (3 en peso) y agua (10 vol).

[0060] Se añaden aproximadamente 180-260 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 30% hasta alcanzar un pH de aproximadamente 5,5-6,5.

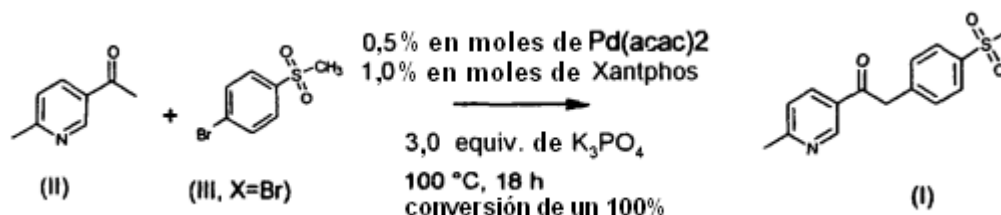
35 [0061] Se agita a 20-25 °C durante 2 h y la suspensión se filtra. El sólido se lava con 2 x 400 ml de agua, después, el sólido se seca a 40 °C al vacío durante al menos 12 h. Se obtienen 105,7 g de producto, para un rendimiento molar con una pureza por HPLC de un 94%, igual a un 97,5% (A%).

Ejemplo 9 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención

40

Esquema de síntesis

[0062]



5 [0063] Se introducen Pd(acac)₂ (6,1 mg, 0,02 mmol, 0,5% en moles) y Xantphos (23,2 mg, 0,04 mmol, 1% en moles) en un matraz acampanado provisto con refrigerante. Se añaden a ésto 4-bromofenilmetilsulfona de fórmula (III, X = Br) (1,17 g, 5 mmol), acetilpicolina de fórmula (II) (541 mg, 4 mmol) y K₃PO₄ (2,55 g, 12,0 mmol, 3 equiv.). Una vez que la atmósfera de argón se ha estabilizado con ciclos de vacío-argón, se añade con una jeringa NMP anhidra y desgasificada (15 ml). La mezcla se mantiene agitada después con agitación en una atmósfera de argón durante 18 h a 100 °C. La conversión es cuantitativa. La mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrae con AcOEt (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada con NaHCO₃ (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt/ciclohexano en un gradiente de 5:5 a 10:0. Se obtuvieron 1,05 g de producto, para un rendimiento molar de un 91% en forma de un sólido cristalino de color blanco.

15 Ejemplo 10 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención de acuerdo con una realización particularmente preferente.

[0064]

20

Esquema de síntesis



25 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II) (50 g, 1 equiv, 0,370 mol), 4-bromofenil-metil sulfona de fórmula (III; X = Br) (87 g, 1 equiv, 0,370 mol), fosfato potásico (235,6 g, 3 equiv, 1,110 mol), Pd(acac)₂ (169 mg, 0,15% en equiv. mol.), Xantphos (482 mg, 0,225% en equiv. mol.) y N,N'-dimetilformamida (300 ml) se introdujeron en un matraz de 2000 ml a 20-25 °C y en una atmósfera de nitrógeno. Después de haber llevado a cabo tres ciclos de vacío y nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción después se inactivó a 50 °C y se diluyó con agua (800 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 50 °C, después la fase acuosa inferior se separó por sifonación. El residuo se diluyó con agua (600 ml), se inactivó a 0-5 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con agua (4 x 200 ml) y se secó a 65 °C durante 10 h, produciendo 95,3 g de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona (rendimiento molar = 89%).

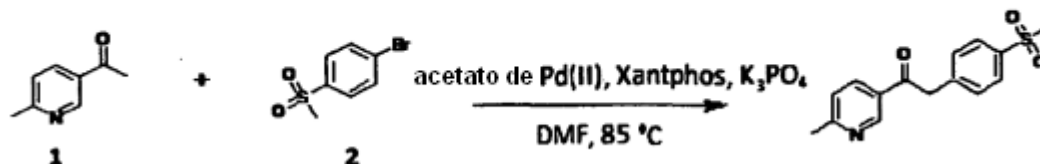
35 [0065] Se debería indicar que en este caso, la reacción transcurre de una manera casi similar usando la misma cantidad de ligando en términos de equivalentes molares en relación con el catalizador de Paladio, es decir, 0,15% equivalentes molares con relación con el sustrato de fórmula (II).

Ejemplo 11 - Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) - ejemplar de la invención de acuerdo con otra realización muy particularmente preferente.

40

[0066]

Esquema de síntesis



- 5 **[0067]** 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona 1 (50 g, 370 mmol), 1-bromo-4-(metilsulfonyl)benceno 2 (87 g, 370 mmol), acetato de paladio (II) (125 mg, 0,15% en moles, 557 μ mol), Xantphos (161 mg, 0,075% en moles, 278 μ mol) y N, N'-dimetil-formamida (300 ml, 6 vol) se introdujeron en ese orden en un matraz de 2000 ml provisto con agitación mecánica, termómetro y refrigerante, a 25 °C y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C y se sometió a tres ciclos de vacío y nitrógeno, a continuación se calentó a 85 °C y se agitó a dicha temperatura
- 10 durante 27 h. La mezcla de reacción después se inactivó a 45 °C y se detuvo la agitación, promoviendo la separación de una fase acuosa que se retiró mediante sifonación por succión con la ayuda de vacío. La mezcla superior resultante se diluyó con agua (600 ml, 12 vol) y se inactivó a 3 °C. Después de 2 h de agitación a dicha temperatura, la suspensión resultante se filtró y el producto se lavó con agua (4 x 200 ml, 4 x 4 vol) y se secó a 60 °C al vacío, produciendo la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) en crudo (89,1 g,
- 15 83,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

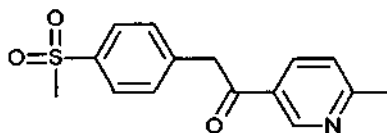
- [0068]** La 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) en crudo (80 g) obtenida de este modo se disolvió en una mezcla de diclorometano (560 ml, 7 vol) y HCl 0,5 M (384 ml, 4,8 vol). La fase orgánica separada se extrajo repetidamente con HCl 0,5 M (2 x 192 ml, 2 x 2,4 vol y 96 ml, 1,2 vol). Las fases acuosas combinadas se
- 20 neutralizaron mediante la adición de NaOH al 15% (91 ml, pH 6,8) y la mezcla acuosa resultante se inactivó a 15 °C y se agitó a dicha temperatura durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y el producto se lavó con agua (4 x 320 ml, 4 x 4 vol) y se secó a 65 °C *al vacío*, produciendo el compuesto de fórmula (I) purificado (71,7 g; 89,6%) en forma de un sólido de color amarillo pajizo.

- 25 **[0069]** La 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona purificada de fórmula (I) (70 g) obtenida como se ha descrito anteriormente se disolvió a 120 °C en N,N'-dimetilformamida (84 ml, 1,2 vol). La solución resultante se inactivó a 25 °C. Se observa cristalización del producto durante la inactivación. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, después se filtró y el producto se lavó con acetona (2 x 56 ml, 2 x 0,8 vol) y se secó a 50 °C a vacío, produciendo la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) (61,6 g; 88,0%) en forma de
- 30 un sólido de color blanco.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) o una sal de la misma:

5

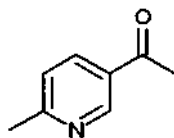


(I)

que comprende las siguientes etapas:

10

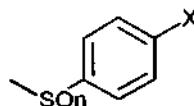
a. la reacción de 1-(6-metilpiridin-3-il) etanona de fórmula (II):



(II)

con el sulfuro o sulfóxido o sulfona de fenilmetilo 4-sustituido de fórmula (III-bis):

15

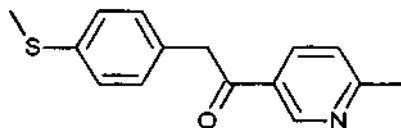


(III-bis)

en la cual n es un número entero comprendido entre 0 y 2 y X está seleccionado entre el grupo que consiste en F, Br, Cl, I, OTs, OTf, OMs, ONf y O(C=O)NR₂ en el cual R es un sustituyente alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o es fenilo o bencilo;

20

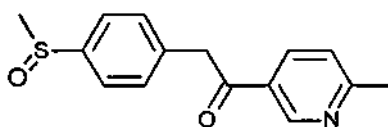
b. si n es 0 o 1, comprende la oxidación adicional del compuesto intermedio relativo de fórmula (VI):



(VI)

25

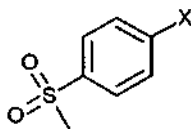
o de fórmula (VI-bis):



(VI-bis)

al producto de fórmula (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de fórmula (III-bis) tiene n igual a 2, es decir, tiene la fórmula (III):



(III)

en la cual X tiene los mismos significados que en la reivindicación 1.

10

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X es bromo.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo en disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que comprende tolueno, xileno, alcoholes, disolventes de éter tales como dioxano y THF, Me-THF, DMF, DMSO y NMP o es THF o NMP o DMF.

15

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre terc-butóxido potásico y fosfato potásico.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se usan de 1 a 3 equivalentes molares de base, o se usan 3 equivalentes molares de base.

20

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un precursor catalítico seleccionado entre Pd(OAc)₂, Pd(F6-acac)₂ y Pd(acac)₂ o es Pd(OAc)₂.

25

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se usa en la reacción una cantidad de aproximadamente un 0,05% a un 2% molar de catalizador con relación al sustrato de fórmula (II).

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se usa en la reacción una cantidad de aproximadamente un 0,15% a un 0,5% molar de catalizador con relación al sustrato de fórmula (II).

30

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de unión usado para la reacción, seleccionado entre el grupo que comprende PPh₃, P(Cy)₃, Josiphos, Xantphos, dppe, dppp, dppf o es Xantphos.

35

11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se usan cantidades molares de ligando de 0,5 a 2 veces la cantidad molar del precursor catalítico de Paladio.

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se usan cantidades molares de ligando de aproximadamente 0,5 veces la cantidad molar del precursor catalítico de acetato de Paladio.

40

13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo entre 60 °C y 140 °C, o entre 80 °C y 120 °C.

14. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo entre 85 °C y 100 °C.

45

15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo durante 16 a 30 horas.

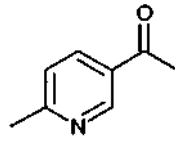
50

16. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo durante 18 a 20 horas.

17. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la reacción se lleva a cabo en un medio anhidro.

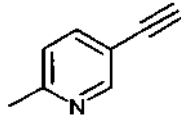
55

18. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona de fórmula (II):



(II)

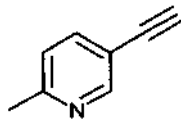
se obtiene por conversión del compuesto intermedio 5-etinil-2-metilpiridina de fórmula (IV):



(IV)

5

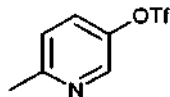
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual el compuesto intermedio 5-etinil-2-metilpiridina de fórmula (IV):



(IV)

10

se obtiene por conversión del compuesto intermedio trifluorometanosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo de fórmula (V):

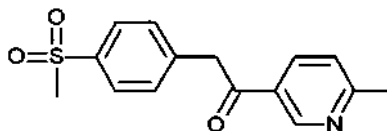


(V)

15

20. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la etapa a. se lleva a cabo en DMF en presencia de fosfato potásico como base, acetato de paladio (II) como precursor catalítico y Xantphos como ligando.

20 21. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente una etapa de purificación del compuesto 1-(6-metilpiridin-3-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil] etanona de fórmula (I) o una sal de la misma:



(I)

25

obtenida de este modo.

22. Uso de un catalizador de Paladio para preparar la 1-(6-metilpiridin-3-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula

(I) o una sal de la misma.

23. Uso del ligando Xantphos para preparar la 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona de fórmula (I) o una sal de la misma.

5

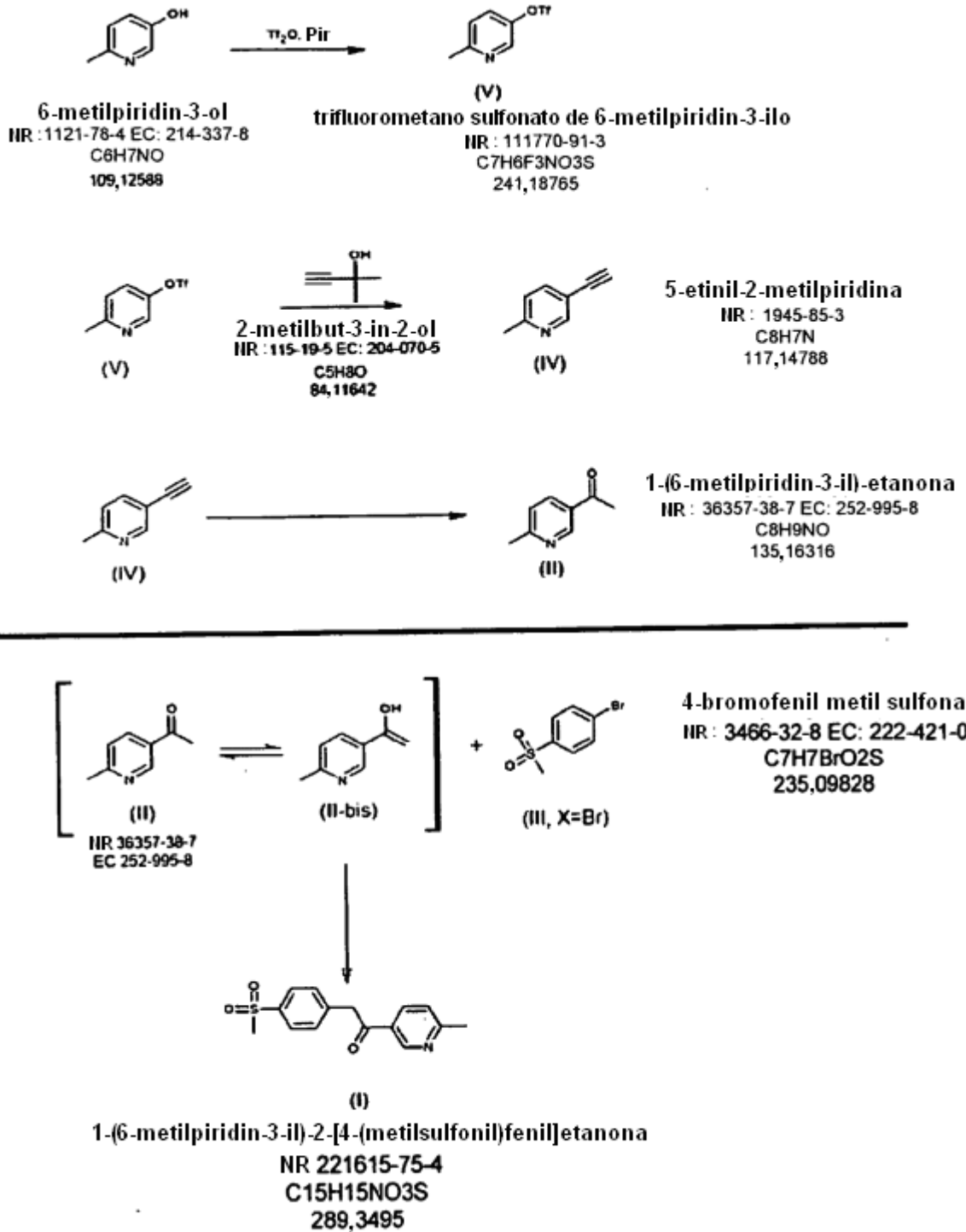


FIG. 1



Fabbrica Italiana Sintetici

RD-087-0853-14
 NOME
 SINTO
 PRODOTTO
 Da to
 20110317
 TEMPERATURA
 INIEZIONE 9.22
 INIEZIONE
 5 mm PIANO IN-
 SOLUZIONE
 61936
 SOLVENTE
 CCL4
 16
 2
 2
 4807.692 Hz
 0.073360 Hz
 6.8157840 sec
 71.8
 104,000 usmc
 4.50 usmc
 296.0 K
 1.80000000 sec
 1

----- CHANNEL F1 -----
 SCL
 11.52 usmc
 -0.20 dB
 19.4379776 W
 400.1834008 MHz
 53768
 400.1800143 MHz
 0
 0.30 Hz
 0
 1.00

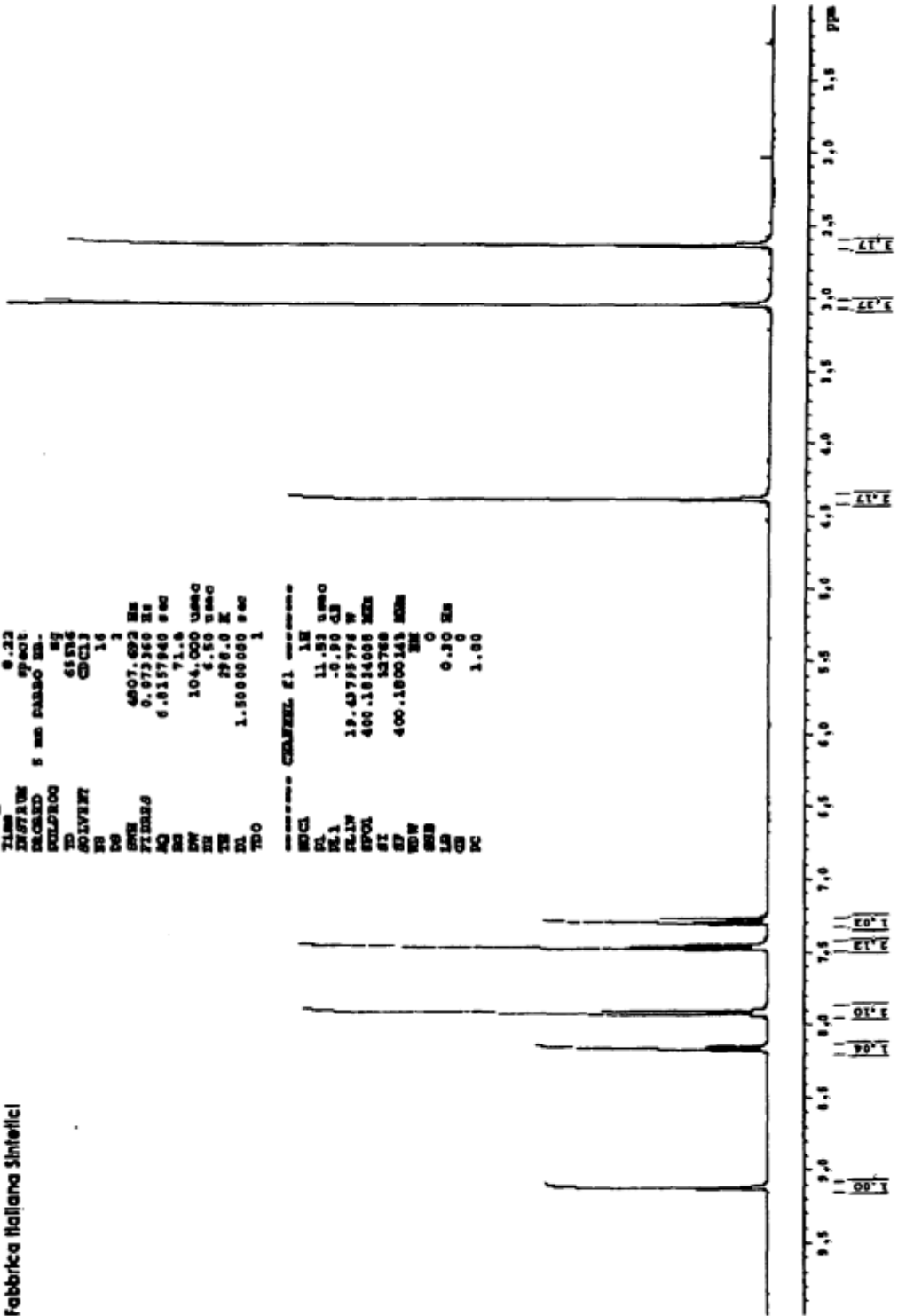


FIG. 2

Sólido seco

FIS
Fabbrica Italiana Sintetici
 ED-087-0823-87
 NOME 1
 PRODOTTO 1
 DATA 2011032
 FILM 8.59
 IDENTIFICAZIONE SPect
 PRODOTTO 5 mm PARMO SP-
 PULVICI 41532
 TO
 SOLVENTI DEMO
 SP 16
 DS 1
 SPK 4807.492 EN
 FIDELITY 0.072860 EN
 AQ 6.8157840 sec
 RG 114
 DM 104.000 UMBO
 DE 4.50 UMBO
 YE 298.0 M
 DI 1.50000000 sec
 ZDO 1

***** CHANNEL 01 *****
 FUCI 1K
 DI 11.52 UMBO
 P11 -0.50 DS
 P12N 19.43729174 W
 SPUL 480.1824000 EN
 DI 2898
 SP 400.1800078 EN
 MZ
 MDN 4
 MZ 0.36 EN
 L1 1.00
 GB 1.00
 DC

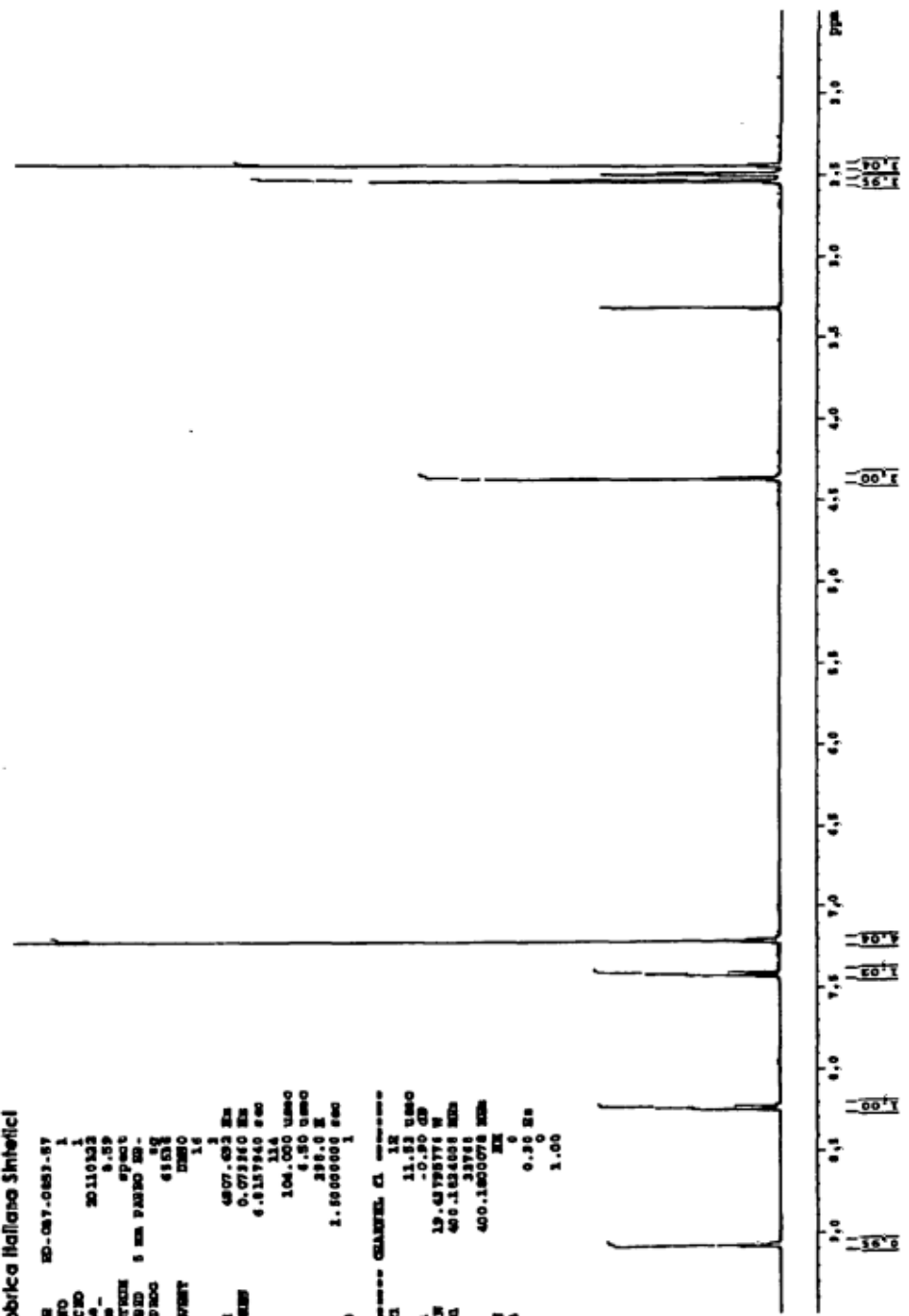


FIG. 3