

(22) Data do Depósito: 01/11/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 17/12/2019



(54) Título: AMINOÁCIDOS DISSUBSTITUÍDOS E SEUS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E USO

(51) Int. Cl.: A61K 31/198.

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2012 US 61/721,457; 15/03/2013 US 61/799,917.

(71) Depositante(es): AILERON THERAPEUTICS, INC..

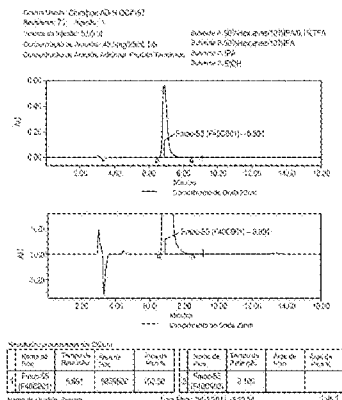
(72) Inventor(es): KRZYSZTOF DARLAK; NORIYUKI KAWAHATA; SAMEER AHMED ATHAMNEH.

(86) Pedido PCT: PCT US2013068147 de 01/11/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/071241 de 08/05/2014

(85) Data da Fase Nacional: 28/04/2015

(57) Resumo: RESUMO "AMINOÁCIDOS DISSUBSTITUÍDOS E SEUS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E USO". A invenção refere-se a aminoácidos cristalinos α , α -dissubstituídos e seus sais cristalinos contendo um alceno terminal em uma de suas cadeias laterais, bem como, opcionalmente, análogos halogenados e deuterados cristalinos dos aminoácidos cristalinos α , α -dissubstituídos e seus sais; métodos de fazer estes e os métodos de utilizá-los.



"COMPOSTO CRISTALINO, SEU SAL, COMPOSIÇÃO E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO".

Antecedentes da Invenção

[001] Aminoácidos α , α -dissubstituídos tendo um alceno terminal em uma de suas cadeias laterais e seus sais (aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno") são úteis para fazer peptídeos macrocíclicos reticulados. Por exemplo, o pedido internacional. PCT/US2004/038403 ("o pedido 403") divulga incorporar a um peptídeo dois aminoácidos α , α -dissubstituídos que, cada um, contêm uma cadeia lateral tendo um alceno terminal, e reticular os grupos de alceno terminal para formar um peptídeo macrocíclico reticulado ("grampeado"). A reticulação pode, por exemplo, estabilizar uma estrutura secundária (*por exemplo*, uma α -hélice) presente no peptídeo macrocíclico grampeado.

[002] A publicação de pedido internacional N° WO2008/121767 ("a publicação 767") divulga usar aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno para formar polipeptídeos costurados (*por exemplo*, polipeptídeos múltiplos e em tandem reticulados) tendo estruturas secundárias estabilizadas por costura. O pedido 403, a publicação 767 e outros pedidos, publicações e patentes, divulgam que peptídeos macrocíclicos grampeados e costurados são úteis no tratamento e prevenção de várias doenças, incluindo câncer.

Aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno são, portanto, blocos de construção importantes e úteis para formar polipeptídeos costurados e grampeados e seus precursores. O uso de aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno, no entanto, tem sido limitado pela incapacidade de prover estas moléculas importantes na forma cristalina. Por exemplo, preparações comercialmente disponíveis de aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno normalmente são vendidas como soluções pré-feitas. As soluções pré-feitas limitam a quantidade de aminoácidos α , α -dissubstituídos que pode ser enviada por unidade de volume, lim-

itam as reações químicas que estão disponíveis a ser executadas com os aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno, sujeitam os aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno a uma taxa de degradação avançada e não são ambientalmente amigáveis. Assim, ainda há uma necessidade imperiosa de aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno cristalinos e seus sais cristalinos e os processos para produzir e usar estes aminoácidos cristalinos.

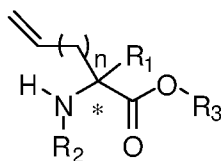
[004] Além disso, substituir um ou mais átomos de hidrogênio de um aminoácido α , α -dissubstituído alceno com deutério ou um átomo de halogênio pode alterar uma ou mais das propriedades do aminoácido. Por exemplo, momento dipolar, hidrofobicidade, hidrofili-idade, volume estérico ou reatividade de um aminoácido α , α -dissubstituído alceno pode ser alterado pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio deste com um ou mais átomos de deutério ou halogênio. Assim, também continua a existir uma necessidade de aminoácidos α , α -dissubstituídos alceno opcionalmente e opcionalmente seus sais cristalinos, tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituídos com deutério ou halogênio e os métodos para fazer e usar estes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] As necessidades acima e outras, são abordadas neste documento. As modalidades inventivas providas neste resumo da invenção devem ser ilustrativas apenas e devem fornecer uma visão geral das modalidades inventivas selecionadas divulgadas neste documento. O resumo da invenção, sendo ilustrativo e seletivo, não limita o escopo de qualquer reivindicação, não provê todo o escopo de modalidades inventivas divulgadas ou contempladas neste documento e não deve ser interpretado como limitando ou restringindo o escopo de divulgação ou qualquer modalidade inventiva reivindicada.

[006] Providos neste documento são compostos cristalinos de

fórmula (I) e seus sais cristalinos:



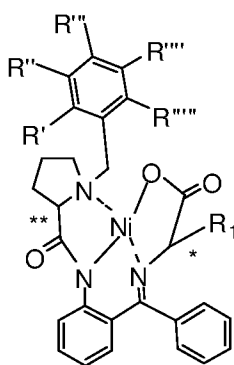
Formula (I)

[007] em que R₁ é C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ deuteroalquila, ou C₁-C₃ haloalquila; * é um estereocentro; n é um número inteiro de 1 a 20; R₂ é =H ou um grupo protetor de nitrogênio; e R₃ é =H ou um grupo protetor ou ativador.

[008] Também providos neste documento são métodos para preparação de um polipeptídeo, compreendendo fazer o polipeptídeo com um ou mais compostos cristalinos da fórmula (I) ou seus sais cristalinos.

[009] Adicionalmente providos neste documento são métodos para fazer compostos cristalinos de fórmula (I) ou seus sais cristalinos, compreendendo pelo menos uma das purificações a seguir:

[0010] cristalizar um complexo de metal da fórmula (XIb)



(XIb)

[0011] de um ou mais solventes, opcionalmente um éter cíclico, opcionalmente tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila, ou opcionalmente um álcool, opcionalmente álcool isopropílico, opcionalmente um éster, opcionalmente acetato de isopropila, opcionalmente, acetato

de etila, em que R_1 é C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 deuteroalquila, ou C_1 - C_3 haloalquila, * e * * são cada um independentemente estereocentros e R' , R'' , R''' , R'''' , e R''''' são, na ordem, passando ao redor do anel aromático de R' a R''''' , selecionados a partir de

[0012] H, H, Cl, Cl, H;

[0013] F, F, F, F, F;

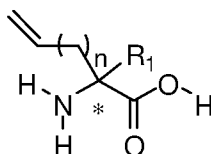
[0014] F, F, OiPr, F, F;

[0015] F, F, OMe, F, F;

[0016] Cl, H, H, H, H; ou

[0017] H, H, Me, Me, H;

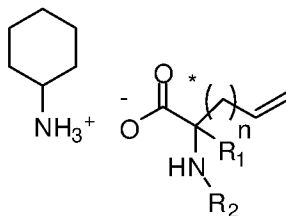
[0018] 2) precipitar um composto de fórmula (Ia) como seu sal HCl:



Formula (Ia)

[0019] em que R_1 é C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 deuteroalquila, ou C_1 - C_3 haloalquila, n é um número inteiro de 1 a 20, e * é um estereocentro;

[0020] 3) formar um sal de adição da fórmula (XIVb):



Formula (XIVb)

[0021] em que R_1 é C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 deuteroalquila, ou C_1 - C_3 haloalquila, R_2 é um grupo protetor de nitrogênio, n é um número in-

teiro de 1 a 20, e * é um estereocentro; ou

[0022] 4) cristalizar um composto de fórmula (I) ou seu sal a partir de um ou mais solventes, opcionalmente, clorofórmio e/ou hexanos.

[0023] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (XIb) se cristaliza em uma mistura de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila. Em algumas modalidades, a razão de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila está entre: 1:10 e 3:10. Por exemplo, a razão é 1.5:10.

[0024] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) ou seu sal se cristaliza em uma mistura de clorofórmio e hexanos. Em algumas modalidades, a razão de clorofórmio para hexanos está entre 1:5 e 1:1. Por exemplo, a razão é 1:3 ou 1:2. Também providos neste documento são métodos para preparação de um polipeptídeo, compreendendo fazer o polipeptídeo com um ou mais compostos cristalinos da fórmula (I) ou seus sais cristalinos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0025] A Fig. 1 é um traço HPLC quiral de ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico.

[0026] A Fig. 2 é um traço HPLC quiral de ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico cravado com ácido N-Fmoc-(R)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico.

[0027] Fig. 3 é um traço HPLC de ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico com o detector ajustado para 215 nm.

[0028] Fig. 4 é um traço HPLC de ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico com o detector ajustado para 254 nm.

[0029] Fig. 5 é um traço HPLC de um padrão de ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-amino-6-enoico.

[0030] A Fig. 6 é um traço HPLC quiral de ácido N-Fmoc-(R)-alfa-metil-alfa-amino-9-enoico.

[0031] A Fig. 7 é um traço HPLC quiral de ácido N-Fmoc-(R)-alfa-

metil-alfa-aminodec-9-enoico cravado com ácido N-Fmoc-(S)-alfa-metil-alfa-aminodec-9-enoico.

[0032] A Fig. 8 é um traço HPLC de ácido N-Fmoc-(R)-alfa-metil-alfa-aminodec-9-enoico com o detector ajustado para 215 nm.

[0033] A Fig. 9 é um traço HPLC de ácido N-Fmoc-(R)-alfa-metil-alfa-aminodec-9-enoico com o detector ajustado para 254 nm.

INCORPORAÇÃO PARA REFERÊNCIA

[0034] Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados neste documento são incorporados por referência neste documento na sua totalidade. Em caso de conflito entre um termo incorporado neste documento e um termo incorporado por referência, controla o termo neste documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0035] Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção estão estabelecidos nos desenhos acompanhantes, nas reivindicações e na descrição abaixo. Outros recursos, objetos e vantagens de modalidades inventivas divulgados e contemplados neste documento estarão evidentes a partir da descrição e das figuras, e a partir das reivindicações.

Definições iniciais

[0036] Como usado neste documento, a menos que indicado o contrário, o artigo "um" significa um ou mais, a menos que explicitamente provido o caso contrário.

[0037] Como usado neste documento, a menos que indicado o contrário, termos tais como "conter", "contendo", "incluir", "incluindo" e semelhantes significa "compreendendo".

[0038] Como usado neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "ou" pode ser conjuntivo ou disjuntivo.

[0039] Neste documento, a menos que indicado o contrário, qualquer modalidade pode ser combinada com qualquer outra modali-

dade.

[0040] Neste documento, a menos que indicado o contrário, algumas modalidades inventivas neste documento contemplam faixas numéricas. Quando faixas numéricas estão presentes, as faixas incluem os pontos de extremidade das faixas. Além disso, cada sub-intervalo e valor dentro da faixa está presente, como se escrito explicitamente.

[0041] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o símbolo "D" significa deutério ou um radical respectivo.

[0042] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "halo" ou o termo "halogênio" cada refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo ou um radical destes.

[0043] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "alquila" refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos que é uma cadeia linear ou cadeia ramificada, contendo o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo, grupo alquila C₁- C₃ indica que o grupo tem de 1 a 3 átomos de carbono (inclusivo) nele.

[0044] "Deuteroalquila" refere-se a uma cadeia alquila deuterada, em que os átomos de hidrogênio da cadeia alquila são substituídos pelo menos o nível de 90% com átomos de deutério.

[0045] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "haloalquila" refere-se a uma corrente alquila halogenada, em que os átomos de hidrogênio da cadeia alquila são substituídos por átomos de halogênio. Em algumas modalidades, os átomos de halogênio são todos iguais (*por exemplo*, todos F ou todos Cl).

[0046] Neste documento, a menos que indicado o contrário, $\text{C}=\text{C}$ é uma dupla ligação (*por exemplo*, alceno).

[0047] Conforme usado neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "macrociclo peptidomimético" ou "polipeptídeo reticulado" refere-se a um composto consistindo em uma pluralidade de resíduos de aminoácidos unidos por uma pluralidade de ligações pep-

tídicas e pelo menos um vinculador formador de macrociclo que forma um macrociclo entre um primeiro resíduo de aminoácido ocorrendo naturalmente ou não naturalmente (ou análogo) e um segundo resíduo de aminoácido ocorrendo naturalmente ou não naturalmente (ou análogo) dentro da mesma molécula. Macrociclos peptidomiméticos incluem modalidades em que o vinculador formador de macrociclo conecta-se a um α -carbono do primeiro resíduo de aminoácido (ou análogo) ao carbono- α do segundo resíduo de aminoácido (ou análogo) no peptídeo. Macrociclos peptidomiméticos incluem uma ou mais ligações não peptídicas entre um ou mais resíduos de aminoácidos e/ou resíduos de aminoácidos análogos e, opcionalmente, incluem um ou mais resíduos de aminoácidos ocorrendo não naturalmente ou resíduos de aminoácidos análogos além de quaisquer que formem o macrociclo.

[0048] Como usado aqui, a menos que indicado o contrário, um polipeptídeo desreticulado correspondente" quando referido no contexto de um macrociclo peptidomimético deve ser compreendido como em relação a um polipeptídeo do mesmo comprimento que o macrociclo e compreendendo os aminoácidos naturais equivalentes da sequência de tipo selvagem correspondente ao macrociclo.

[0049] Como usado aqui, a menos que indicado o contrário, o termo "aminoácido" refere-se a uma molécula contendo um grupo amino e um grupo carboxila. Aminoácidos adequados incluem, por exemplo, tanto os isômeros D- e L-isômeros de aminoácidos ocorrendo naturalmente, bem como aminoácidos ocorrendo não naturalmente preparados por síntese orgânica ou outras rotas metabólicas. O termo aminoácido contempla, por exemplo, α -aminoácidos, aminoácidos naturais, aminoácidos não naturais e aminoácidos análogos.

[0050] Como usado aqui, a menos que indicado o contrário, o termo " α -aminoácido" refere-se a uma molécula contendo um grupo ami-

no e um grupo carboxila ligado a um átomo de carbono que é designado do átomo de α -carbono.

[0051] Como usado aqui, a menos que indicado o contrário, o termo "aminoácido ocorrendo naturalmente" refere-se a qualquer um dos 20 aminoácidos encontrados comumente em peptídeos sintetizados na natureza e conhecidos pelas abreviações de uma letra A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y e V.

[0052] Aqui, a menos que indicado o contrário, o termo "cadeia lateral de aminoácido" refere-se a uma fração ligada ao átomo de α -carbono (ou outro átomo de estrutura) em um aminoácido. Por exemplo, a cadeia lateral de aminoácido para alanina é metila, a cadeia lateral de aminoácido para fenilalanina é fenilmetila, a cadeia lateral de aminoácido para cisteína é tiometila, a cadeia lateral de aminoácido para aspartato é carboximetila, a cadeia lateral de aminoácido para tirosina é 4-hidroxifenilmetila, etc. Outras cadeias laterais de aminoácido de ocorrência não natural também são incluídas, por exemplo, aquelas que ocorrem na natureza (por exemplo, um metabólito do aminoácido) ou aquelas que são feitas sinteticamente (*por exemplo*, um aminoácido α , α di-substituído).

[0053] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo " α , α dissustituído amino" ácido refere-se a uma molécula ou fração contendo um grupo amino e um grupo carboxila ligados a um átomo de carbono (*por exemplo*, o átomo α -carbono) que também é anexado uma cadeia lateral de aminoácido natural e não natural, ou a duas naturais ou não naturais.

[0054] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "polipeptídeo" pode abranger dois ou mais aminoácidos ocorrendo naturalmente ou não naturalmente unidos por uma ligação covalente (por exemplo, uma ligação amida). Polipeptídeos, conforme descrito neste documento podem incluir proteínas de comprimento pleno (*por*

exemplo, proteínas totalmente processadas) bem como sequências de aminoácidos mais curtas (*por exemplo*, fragmentos de proteínas ocorrendo naturalmente ou fragmentos de polipeptídeo sintético).

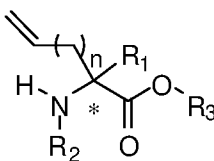
[0055] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "reagente de macrociclicização" ou "reagente formador de macrociclo" pode se referir a qualquer reagente que possa ser usado para preparar um macrociclo peptidomimético mediando a reação entre dois grupos reativos de olefínicos nele. Os grupos reativos que, uma vez reagidos, fechem o vinculador, podem ser, por exemplo, olefinas terminais (alcenos), deuteradas ou não deuteradas.

[0056] Reagentes de macrociclicização ou reagentes que formam macrociclo podem ser catalisadores de metátese, incluindo, mas não se limitando a, catalisadores complexos estabilizados, de transição tardia de metal carbeno tais como catalisadores de transição de metal carbeno de grupo VIII. Por exemplo, tais catalizadores podem conter centro de metal Os e Ru tendo um estado de oxidação + 2, uma contagem de elétrons de 16 e pentacoordenado. Os catalisadores podem ter centros Mo ou W. Vários catalisadores são divulgados em Grubbs *et al.*, "Ring Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" *Acc. Chem. Res.* 1995,28, 446-452; Pat. EUA. No. 5,811,515; Pat. EUA. No. 7,932,397; Pat. EUA. Pedido Pub. No. 2011/0065915; Pat. EUA. Pedido Pub. No. 2011/0245477; Yu *et al.*, "Synthesis of Macrocyclic Natural Products by Catalyst-Controlled Stereoselective Ring-Closing Metathesis," *Nature* 2011, 479, 88; e Peryshkov *et al.*, "Z-Selective Olefin Metathesis Reactions Promoted by Tungsten Oxo Alkylidene Complexes," *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 20754.

[0057] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o termo "tratamento" é definido como a aplicação ou a administração de um agente terapêutico a um paciente, ou aplicação ou administração de um agente terapêutico a um tecido ou linha de células isolado de um

paciente, que tem uma doença, um sintoma de doença ou uma predisposição para uma doença, com a finalidade de curar, recuperar de, aliviar, atenuar, alterar, remediar, melhorar, ajudar contra ou afetar a doença, os sintomas de doença ou a predisposição para a doença.

[0058] Providos neste documento são compostos cristalinos de fórmula (I) ou seus sais cristalinos:



Formula (I)

[0059] em que R_1 é C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 deuteroalquila, ou C_1 - C_3 haloalquila; * é um estereocentro; n é um número inteiro de 1 a 20; R_2 é =H ou um grupo protetor de nitrogênio; e R_3 é =H ou um grupo protetor ou ativador.

[0060] R_1

[0061] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_1 pode ser C_1 - C_3 alquila. R_1 pode ser, por exemplo, metila, etila, n-propila ou isopropila.

[0062] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_1 pode ser C_1 - C_3 deuteroalquila. R_1 pode ser, por exemplo, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CD_2CD_2CD_3$, ou $-CD(CD_3)_2$.

[0063] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_1 pode ser C_1 - C_3 haloalquila. O halogênio pode ser, por exemplo, -F, -Cl, -Br, ou -I. R_1 pode ser, por exemplo, $-CX_3$, $-CX_2CX_3$, $-CX_2CX_2CX_3$, ou $-CX(CX_3)_2$, em que X é um halogênio.

[0064] R_2

[0065] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_2 pode ser, por exemplo, -H, ou um grupo protetor de nitrogênio selecionado a partir do grupo consistindo em: 9-Fluorenilmetoxycarbonila

(Fmoc), Tritila (Trt), 4-Metoxitritila (Mmt), 2-(3,5-Dimetoxifenil) propano-2-iloxicarbonila (Ddz), 2-(p-Bifenilil)-2-propiloxicarbonila (Bpoc), 2-(4-Nitrofenilsulfonil)etoxicarbonila (NSC), (1,1-Dioxobenzo[b]tiofeno-2-il) metiloxicarbonila (Bsmoc), (1,1-Dioxonafto[1,2-b]tiofeno-2-il)metiloxicarbonila (α -Nsmoc), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hex-1-ilideno)-3-metilbutila (ivDde), 2,-Di-terc-butil-Fmoc (Fmoc*), 2-Fluoro-Fmoc (Fmoc(2F)), 2-Monoisooctil-Fmoc (mio-Fmoc), 2,7-Di-isooctil-Fmoc (dio-Fmoc), 2-[Fenil(metil)sulfônio]etiloxicarbonil tetrafluoroborato (Pms), Etanosulfoniletoxicarbonila (Esc), 2-(4-Sulfofinilsulfonil) etoxicarbonila (Sps), Terc-butiloxicarbonila (Boc), Benziloxicarbonila (Z), Alililoxicarbonila (Alloc), 2,2,2-Tricloroetiloxicarbonila (Troc), p-Nitrobenziloxicarbonila (pNZ), Propargiloxicarbonila (Poc), o-Nitrobenzenossulfonila (oNBS), 2,4-Dinitrobenzenossulfonila (dNBS), Benzotiazol-2-sulfonila (Bts), o-Nitrobenziloxicarbonila (oNz), 4-Nitroveratriloxicarbonila (NVCO), 2-(2-Nitrofenil)propiloxicarbonila (NPPOC), 2,(3,4-Metiletendióxido-6-nitrofenil)propiloxicarbonila (MNPPOC), 9-(4-Bromofenil)-9-fluorenila (BrFF), Azidometoxicarbonila (Azoc), Hexafluoroacetona (HFA), 2-Clorobenziloxicarbonila (Cl-Z), 4-Metiltritila (Mtt), Trifluoroacetila (tfa), (Metilsulfonil)etoxicarbonila (Msc), Fenildissulfaniletiloxicarbonila (Fdec), 2-Piridildissulfaniletiloxicarbonila (Pidec), e o-Nitrobenzenossulfonila (O-NBS).

[0066] Grupos protetores de nitrogênio podem ser encontrados, por exemplo, em Isidro-Llobet, A., et al., "Amino Acid-Protecting Groups," *Chem. Rev.* 2455-2504 (2009)

[0067] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R₂ pode ser, por exemplo, um grupo protetor de nitrogênio selecionado a partir do grupo consistindo em 9-Fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc), Tritila (Trt), 4-Metoxitritila (Mmt), 2-(3,5-dimetoxifenil)propano-2-iloxicarbonila (Ddz),

[0068] 2-(p-bifenilil)-2-propiloxicarbonila (Bpoc), 2-(4-Nitrofenil-

sulfonil) etoxycarbonila (NSC)

[0069] 1,1-Dioxobenzo [b] tiofeno-2-il) metiloxycarbonila (Bsmoc),

[0070] 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hex-1-ilideno)-3-metilbutila (ivDde), Tert-butiloxycarbonila (Boc),

[0071] Benziloxycarbonila (Z), Aliloxycarbonila (Alloc), 2,2,2-Tricloroetiloxycarbonila (Troc),

[0072] p-Nitrobenziloxycarbonila (pNZ), o-Nitrobenzenossulfonila (oNBS),

[0073] 2,4-Dinitrobenzenossulfonila (dNBS), o-Nitrobenziloxycarbonila (oNz),

[0074] 4-Nitroveratriloxy-carbonila (NVCO), 2-(2-Nitrofenil)propiloxy-carbonila (NPPOC),

[0075] Hexafluoroacetona (HFA), 2-Clorobenziloxycarbonila (Cl-Z), 4-Metiltrilita (Mtt),

[0076] Trifluoroacetila (tfa), (Metilsulfonil)etoxycarbonila (Msc), e o-Nitrobenzenossulfonila (O-NBS).

[0077] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_2 pode ser, por exemplo, um grupo protetor de nitrogênio, selecionado a partir do grupo consistindo em 9-fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc), tritol (Trt),

[0078] 4-Metoxitritila (Mmt), 2-(3,5-dimetoxifenil)propano-2-iloxycarbonila (Ddz)

[0079] 2-(p-bifenilil)-2-propiloxy-carbonila (Bpoc), Terc-butiloxycarbonila (Boc), Benziloxycarbonila (Z)

[0080] Aliloxycarbonila (Alloc), 2,2,2-Tricloroetiloxycarbonila (Troc), o-Nitrobenzenossulfonila (oNBS),

[0081] Tritila (Trt), 4-Metiltrilita (Mtt), e o-Nitrobenzenossulfonila (O-NBS).

[0082] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_2 pode ser, por exemplo, o grupo protetor de nitrogênio 9-fluore-

nilmetoxycarbonila (Fmoc).

R_3

[0083] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_3 pode ser, por exemplo, -H, ou um grupo protetor ou ativador selecionado a partir do grupo consistindo em: terc-butila (tBu),

[0084] 2-Clorotritila (2-Cl-Trt), 2,4-Dimetoxibenzila (DMB), Benzila (Bn), 2-Fenilisopropila (2-PhiPr),

[0085] 5-Fenil-3,4-etilenodioxitenila, 9-Fluorenilmetil (Fm),

[0086] 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)-3-metilbutil]-amino)benzila (Dmab),

[0087] Metila (Me), Etila (Et), Carbamoilmetila (Cam), Alila (Al), Fenacila (Pac), p-Nitrobenzila (pNB),

[0088] 2-Trimetilsililetila (TMSE), (2-Fenil-2-trimetilsilil)etila (PTMSE), 2-(Trimetilsilil)isopropila (Tmsi), Trimetilsilila (TMS), 2,2,2-Tricloroetila (Tce), p-Hidroxifenacila (pHP),

[0089] 4,5-Dimetoxi-2-nitrobenzila (Dmnb), 1,1-Dimetilalila (Dma), cobalto Penta-amina (III),

[0090] Succinimida, p-nitrofenila, Pentafluorfenila e 2, 4, 5-tricloro-fenila.

[0091] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_3 pode ser, por exemplo, -H.

n

[0092] O composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, n pode estar na faixa, por exemplo, de 1-20, de 3-11 ou de 3-6. n pode ser, por exemplo, 3 ou 6 ou 11. n pode ser 3. n pode ser 6. n pode ser 11.

*

[0093] No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, o estereocentro * pode ser (R). No composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, o estereocentro * pode ser (S).

[0094] Em uma modalidade, no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_1 pode ser C_1 - C_3 alquila; R_2 pode ser 9-Fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc); R_3 pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em -H terc-Butila (tBu), 2-Clorotritila (2-Cl-Trt), 2,4-Dimetoxibenzila (DMB), Benzila (Bn), 2-Fenilisopropila (2-PhiPr), 5-Fenil-3,4-etilenodioxitenila, 9-Fluorenilmetila (Fm),

[0095] 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)-3-metilbutil]-amino)benzila (Dmab),

[0096] Metila (Me), Etila (Et), Carbamoilmetila (Cam), Allila (Al), Fenacila (Pac), p-Nitrobenzila (pNB),

[0097] 2-Trimetilsililetila (TMSE), (2-Fenil-2-trimetilsilil)etila (PTM-SE), 2-(Trimetilsilil)isopropila (Tmsi), Trimetilsilila (TMS), 2,2,2-Tricloroetila (Tce), p-Hidroxifenacila (pHP),

[0098] 4,5-Dimetoxi-2-nitrobenzila (Dmnb), 1,1-Dimetilallila (Dma), cobalto Penta-amina (III),

[0099] Succinimida, p-Nitrofenila, Pentafluorfenila, e 2, 4, 5-triclorofenila; n pode ser um número inteiro na faixa de 3 a 11; e o estereocentro * pode ser (R).

[00100] Em uma modalidade, no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R_1 pode ser C_1 - C_3 alquila; R_2 pode ser 9-Fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc); R_3 pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em -H terc-Butil (tBu), 2-Clorotritil (2-Cl-Trt), 2,4-Dimetoxibenzila (DMB), Benzila (Bn), 2-Fenilisopropila (2-FiPr), 5-Fenil-3,4-etilenodioxitenila, 9-Fluorenilmetil (Fm),

[00101] 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)-3-metilbutil]-amino)benzila (Dmab),

[00102] Metila (Me), Etil (Et), Carbamoilmetila (Cam), Allila (Al), Fenacila (Pac), p-Nitrobenzila (pNB),

[00103] 2-Trimetilsililetila (TMSE), (2-Fenil-2-trimetilsilil)etila (PTM-SE), 2-(Trimetilsilil)isopropila (Tmsi), Trimetilsilila (TMS), 2,2,2-Tricloro-

roetila (Tce), p-Hidroxifenacila (pHP),

[00104] 4,5-Dimetóxi-2-nitrobenzila (Dmnb), 1,1-Dimetilallila (Dma), cobalto Penta-amina (III),

[00105] Succinimida, p-Nitrofenila, Pentafluorfenila, e 2, 4, 5-triclorofenila; n pode ser um número inteiro na faixa de 3 a 11; e o estereocentro * pode ser (S).

[00106] Em uma modalidade, no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R₁ pode ser metila, R₂ pode ser 9-Fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc); R₃ pode ser -H, n pode ser 3, 6, ou 11 e o estereocentro * pode ser (R).

[00107] Em uma modalidade, no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino, R₁ pode ser metila, R₂ pode ser 9-Fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc); R₃ pode ser -H, n pode ser 3, 6, ou 11 e o estereocentro * pode ser (S).

Pureza química

[00108] Aqui, a menos que indicado o contrário, qualquer composto, seus compostos cristalinos, sais, ou sal cristalino de um composto, pode ter um grau de pureza química. Pureza química pode ser definida, por exemplo, como o grau em que uma substância é não diluída ou não misturada com materiais estranhos, e pode ser normalmente expressada como uma percentagem. Qualquer composto, seu sal, composto cristalino, ou sal cristalino de um composto neste documento pode ter, por exemplo, uma pureza química, variando de cerca de 90% a 100%. A pureza química pode ser, por exemplo, cerca de 92% a 100%, cerca de 94% a 100%, cerca de 96% a 100%, cerca de 98% a 100%, cerca de 90%, cerca de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, ou cerca de 100%. A percentagem pode ser, por exemplo, baseada no peso total de seu composto, seu sal, composto cristalino ou seu sal. A percentagem pode ser, por exemplo, atingido

ao usar HPLC. A percentagem pode ser atingida em, por exemplo, usar RMN, por exemplo, próton RMN. A pureza química pode ser atingida em, por exemplo, usar a análise elementar.

Excesso enantiomérico:

[00109] Aqui, a menos que indicado o contrário, qualquer composto, seus composto cristalino, sal, ou sal cristalino de um composto, pode ter um excesso enantiomérico. O excesso enantiomérico pode ser, por exemplo, de cerca de 80% a 100%, de cerca de 85% a 100%, de cerca de 90% a 100%, de cerca de 95% a 100%, de cerca de 96% a 100%, de cerca de 97% a 100%, de cerca de 98% a 100%, de cerca de 99% a 100%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 97,2%, cerca de 98%, cerca de 99% ou 100%. O excesso enantiomérico pode ser, por exemplo, superior a 95%, superior a 96%, superior a 97%, superior a 98%, ou superior a 99%. Neste documento, a menos que indicado o contrário, o excesso enantiomérico pode ser calculado, por exemplo, pela fórmula: excesso enantiomérico (ee) = $((P-S)/(P+S)) \times 100\%$, em que P e S representam os mols, respectivamente, do enantiômero predominante e subdominante produzido ou presente em uma amostra. Por exemplo, se os mols adicionais do enantiômero (R) são produzidos em que os mols do enantiômero (S), mols do enantiômero (R) são designados como R e mols do enantiômero (S) são designados como S, então fórmula de excesso enantiomérico se torna: $ee (\%) = ((R-S)/(R+S)) \times 100\%$. Neste documento, a menos que indicado o contrário, a quantidade (*por exemplo*, mols) ou enantiômero produzido pode ser determinado, por exemplo, por HPLC quiral, por GC quiral, ou através de um reagente de deslocamento RMN quiral usando espectroscopia RMN.

Pureza ótica

[00110] Aqui, a menos que indicado o contrário, qualquer composto, seus compostos cristalinos, sais, ou sal cristalino de um composto,

pode ter um grau de pureza ótica. A pureza ótica pode ser, por exemplo, de cerca de 80% a 100%, de cerca de 85% a 100%, de cerca de 90% a 100%, de cerca de 95% a 100%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou 100%. Neste documento, a menos que indicado o contrário, pureza ótica pode ser calculada usando a fórmula: $\text{pureza ótica (\%)} = ([\alpha]_{\text{observada}}/[\alpha]_{\text{máxima}}) \times 100\%$, em que observada $[\alpha]$ é a rotação específica da amostra, e máxima $[\alpha]$ é a rotação específica do enantiômero puro. Neste documento, a menos que indicado o contrário, a rotação específica pode ser definida como o ângulo observado de rotação ótica, α , quando a luz plano-polarizada passa através de uma amostra com um comprimento de caminho de 1 decímetro e uma concentração de amostra de 1 grama por 1 mililitro. A rotação específica pode ser obtida, por exemplo, em 20 °C e no comprimento de onda de luz de 589 nanômetros (*por exemplo*, a linha de sódio D). Neste documento, a menos que indicado o contrário, a rotação específica pode ser obtida, por exemplo, com um polarímetro. Neste documento, a menos que indicado o contrário, a amostra é dissolvida em solvente pode ser qualquer solvente ou combinação de solvente apropriada, por exemplo, etanol, metanol, clorofórmio, diclorometano, tetracloreto de carbono, água, DMSO, N, N-DMF, éter etílico, tetra-hidrofurano, hexano, pentano, acetona ou qualquer combinação destes.

Excesso Diastereomérico

[00111] Neste documento, a menos que indicado o contrário, os compostos, sais, compostos cristalinos ou sais cristalinos de compostos neste documento podem ser diastereomêros. Quando é assim, os compostos, compostos cristalinos ou sais cristalinos de compostos neste documento podem ter um excesso diastereomérico de, por exemplo, de cerca de 80% a 100%, de cerca de 85% a 100%, de cerca de 90% a 100%, de cerca de 95% a 100%, cerca de 95%, cerca de

96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou 100%. Neste documento, a menos que indicado o contrário, o excesso diastereomérico, por exemplo, em uma mistura de dois diastereômeros, pode ser calculado, por exemplo, pela fórmula: % de excesso diastereomérico = $((D1-D2)/(D1+D2)) * 100\%$, em que D1 representa, por exemplo, o mol ou peso percentual de um diastereômero primeiro e mais abundante, e D2 representa, por exemplo, o mol ou peso percentual de um diastereômero segundo e menos abundante, em que mol por cento é usado consistentemente (*por exemplo*, sozinho) no cálculo, ou em que o peso percentual é usado consistentemente (*por exemplo.*, sozinho) no cálculo.

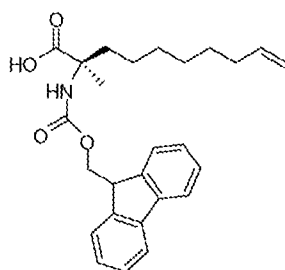
Excesso Enantiomérico Convertido ou Pureza Ótica

[00112] A menos que indicado o contrário, qualquer composto, seu sal, composto cristalino, ou seu sal cristalino, neste documento, que é um diastereômero, pode ser convertido em um enantiômero ou mistura enantiomérica tendo um estereocentro (*por exemplo*, * na fórmula (I)) por, por exemplo, remoção de um grupo protetor de nitrogênio (*por exemplo.*, remoção do grupo protetor de nitrogênio R₂ no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino que, juntamente com o estereocentro *, cria um diastereômero), e o enantiômero resultante ou mistura enantiomérica pode então ter seu excesso enantiomérico ou pureza ótica determinados conforme descrito neste documento. O excesso enantiomérico ou pureza ótica resultantes, nestas circunstâncias, é denominado um excesso enantiomérica convertido ou pureza ótica convertida. O excesso enantiomérico convertido pode ser, por exemplo, de cerca de 80% a 100%, de cerca de 85% a 100%, de cerca de 90% a 100%, de cerca de 95% a 100%, de cerca de 96% a 100%, de cerca de 97% a 100%, de cerca de 98% a 100%, de cerca de 99% a 100%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 97,2%, cerca de 98%, cerca de 99% ou 100%. O excesso enantiomé-

rico convertido pode ser, por exemplo, superior a 95%, superior a 96%, superior a 97%, superior a 98%, ou superior a 99%. A pureza ótica convertida pode ser, por exemplo, de cerca de 80% a 100%, de cerca de 85% a 100%, de cerca de 90% a 100%, de cerca de 95% a 100%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou 100%. Assim, qualquer diastereômero opcionalmente cristalino ou seu sal opcionalmente cristalino, neste documento, a menos que indicado o contrário, pode ter um excesso enantiomérico convertido ou pureza ótica convertida.

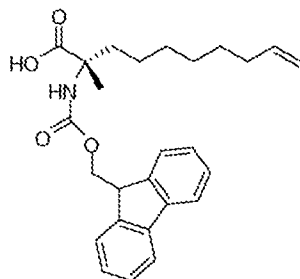
Compostos Cristalinos e seus Sais Cristalinos Especificamente Exemplificados

[00113] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino pode ser um composto de fórmula (IIa) ou seu sal cristalino:



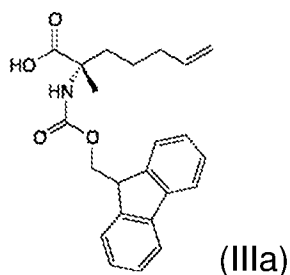
(IIa).

[00114] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino pode ser um composto de fórmula (IIb) ou seu sal cristalino:

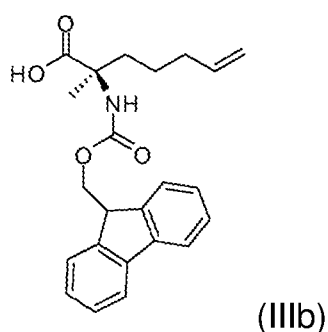


(IIb)

[00115] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino pode ser um composto de fórmula (IIIa) ou seu sal cristalino:

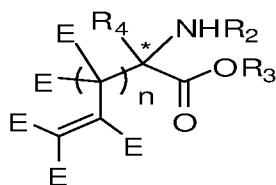


[00116] Neste documento, a menos que indicado o contrário, o composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino pode ser um composto de fórmula (IIIb) ou seu sal cristalino:



Compostos Halogenados e Deuterados e Seus Sais

[00117] Também aqui apresentados, a menos que indicado o contrário, são compostos opcionalmente cristalinos e seus sais opcionalmente cristalinos, de fórmula (IV):



Formula (IV)

[00118] Em que R_2 , R_3 , n , e $*$ são os mesmos que no composto cristalino ou seu sal cristalino de fórmula (I), cada E é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por deutério e halogênio e R_4 é selecionado a partir do grupo constituído por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 deuteroalquila e C_1 - C_3 haloalquila.

Deutério

[00119] Neste documento, a menos que indicado o contrário, para qualquer deuterado: composto, seu sal, composto cristalino ou seu sal

cristalino; superior a 90%, superior a 92%, superior a 94%, superior a 96% ou superior a 98%, do deuterado: composto, seu sal, composto cristalino ou seu sal cristalino; tem um átomo de deutério em cada posição designado como deutério (D) no deuterado: composto, seu sal, o composto cristalino ou seu sal cristalino.

Métodos de Produção

[00120] - Os compostos e seus sais neste documento podem ser vantajosamente feitos por métodos divulgados neste documento que resultam em pelo menos uma das seguintes vantagens:

[00121] - Os compostos ou seus sais que são produzidos são cristalinos;

[00122] - Os compostos e seus sais (ambos dos quais podem ser cristalinos) vantajosamente são produzidos em alto rendimento;

[00123] - Os compostos e seus sais (ambos dos quais podem ser cristalinos) vantajosamente são produzidos em alta pureza química;

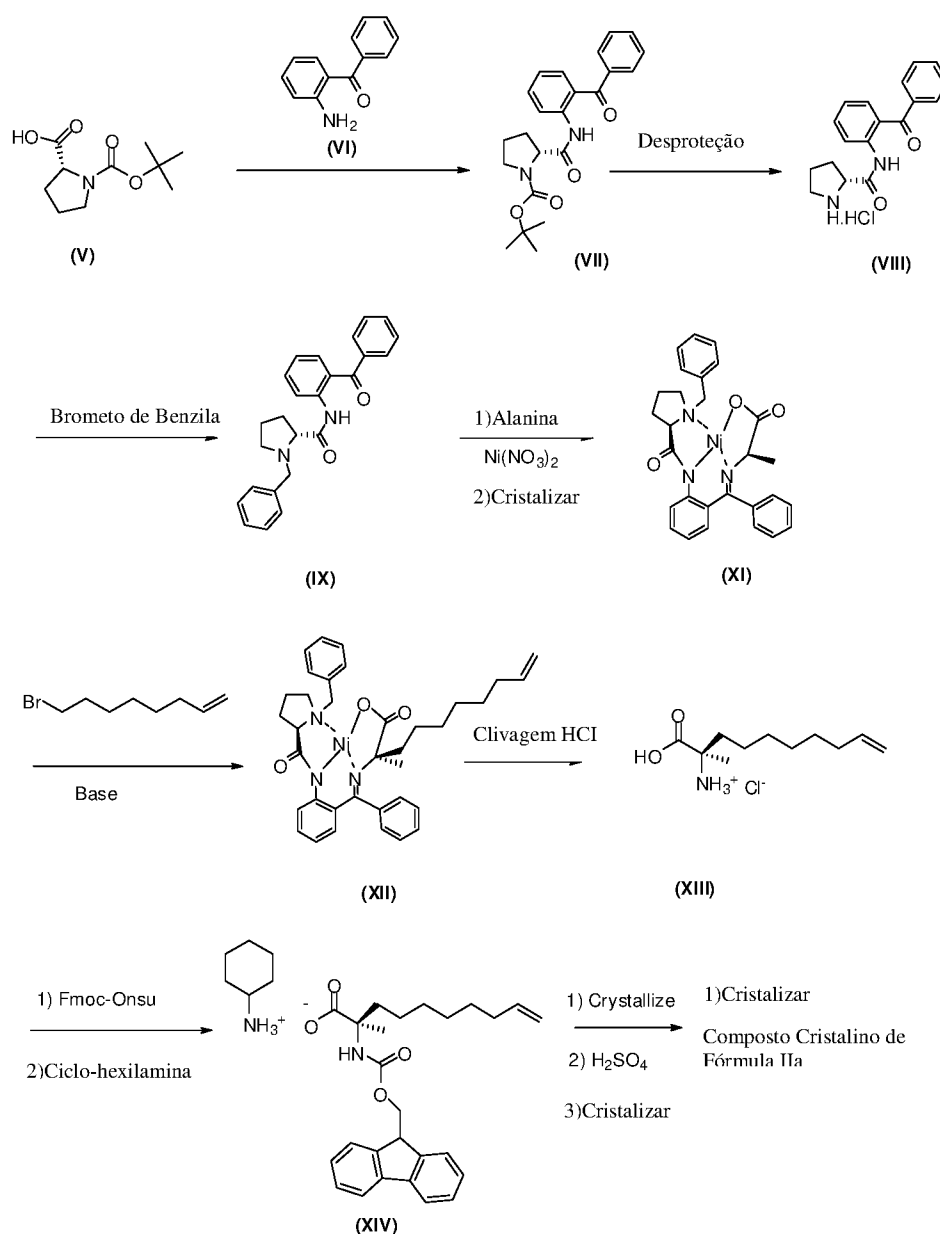
[00124] - Os compostos e seus sais (ambos dos quais podem ser cristalinos) vantajosamente são produzidos em alto excesso enantiomérico, pureza ótica, excesso diastereomérico, alto excesso enantiomérico convertido, ou alta pureza ótica convertida; ou

[00125] - Os compostos e seus sais (ambos dos quais podem ser cristalinos) são produzidos sem purificação cromatográfica (*por exemplo*, sem cromatografia).

[00126] A menos que indicado o contrário, os compostos, seus sais, compostos cristalinos e seus sais cristalinos, neste documento podem ser produzidos usando por exemplo, esquema I exemplar (com modificações que seriam facilmente perceptíveis para uma pessoa versada na técnica). O esquema I ilustra a formação do ácido N-Fmoc-(R)- α -metil- α -aminodec-9-enoico cristalino (*ou seja*, o composto cristalino de fórmula (IIa)). Sequência I começa com Boc-D-prolina (*ou seja*, o composto de fórmula (V)). Entende-se que, ao iniciar com Boc-L-prolina,

compostos com a estereoquímica oposta do composto de fórmula (IIa) podem ser produzidos (*por exemplo*, o composto de fórmula (IIb) pode ser produzido). Entende-se também que a estereoquímica do aminoácido usado para formar o complexo metálico (*por exemplo*, alanina usada para formar o complexo de metal de fórmula (XI) no esquema I) não é dispositiva da estereoquímica do composto cristalino resultante (*por exemplo*, da fórmula (IIa)) ou seu sal cristalino.

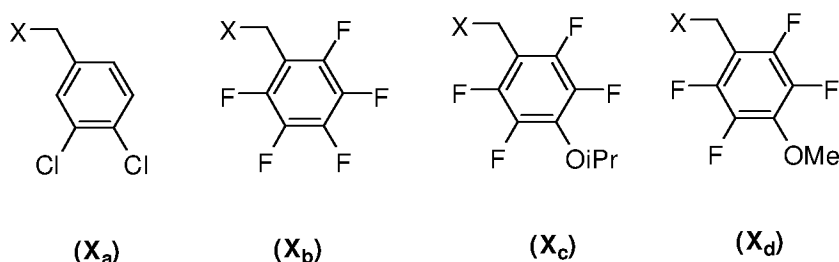
Esquema I



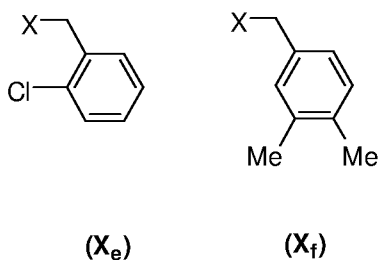
[00127] No esquema I, Boc-D-prolina (composto de fórmula (V)) é primeiro reagido com 2-aminobenzofenona (composto de fórmula (VI))

para formar o composto de fórmula (VII). Em seguida, o composto de fórmula (VII) é desprotegido para formar o sal HCl do composto de fórmula (VIII). uma pessoa versada na técnica prontamente entenderia que o regime sintético contempla o uso de ácidos que não HCl, incluindo ácidos orgânicos e ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorídrico, ácido bromídrico e ácido perclórico.

[00128] O sal do composto de fórmula (VIII) é em seguida reagido com brometo de benzila e, por exemplo, uma base, para formar o composto de fórmula (IX). Uma pessoa versada prontamente entenderia que haletos de benzila substituído poderiam ser empregados no lugar de brometo de benzila. Por exemplo, os seguintes haletos de benzila, em que X = Cl, Br ou I, poderiam ser empregados:



[00129] Haletos de benzila representativos encontram-se em Belokon, Y. N., *et al.*, "Halo-substituted (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamides as new chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of (S)- α -amino acids," *Boletim Químico Russo, edição internacional*, 51(8): 1593-1599 (2002). Haletos de benzila adicionais e diferentes também podem ser empregados:



[00130] Estes haletos de benzila representativos encontram-se em Saghiyan, A. S., *et al.*, "New chiral Nill complexes of Schiff's bases

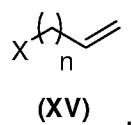
of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids," *Tetrahedron: Asymmetry* 17: 455-467 (2006)

[00131] Em seguida, o composto de fórmula (IX) é reagido com L-alanina e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ para formar o complexo de metal da fórmula (XI). A pessoa versada na técnica entenderia que outros aminoácidos além de alanina podem ser empregados no Esquema I. Por exemplo, glicina; ácido 2-aminobutanoico, ácido 2-aminopentanoico e valina, por exemplo, em suas formas D ou L, podem ser empregados. O $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ pode ser um hidrato, por exemplo, um hexa-hidrato. A reação pode ser executada em um solvente alcoólico, por exemplo, metanol. A reação pode ser executada a uma temperatura elevada, por exemplo, de cerca de 40°C a cerca de 60°C. A reação pode ser executada na presença de uma base, por exemplo, um hidróxido, por exemplo um hidróxido inorgânico, por exemplo, hidróxido de potássio. Outros hidróxidos são contemplados, incluindo o hidróxido de sódio, hidróxido de cério, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio e hidróxido de amônio.

[00132] Para aumentar a pureza do produto final do Esquema I, o complexo de metal de fórmula (XI) pode ser cristalizado uma ou mais vezes a partir de um ou mais solventes, por exemplo, um éter cíclico e um éter não cíclico. Em uma modalidade, o solvente é tetra-hidrofurano e éter metil terc-butila. Em alguns casos, a razão do éter cíclico para o éter não-cíclico é no máximo 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em outros casos, a razão do éter cíclico para o éter não-cíclico é pelo menos 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Por exemplo, em alguns casos o complexo de metal de fórmula (XI) se cristaliza a partir de uma mistura de tetra-hidrofurano e éter metil terc-butila na razão de no máximo 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em outros casos a razão de e tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila é pelo menos 0.5:10,

1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em alguns casos, a razão de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila é 1.5:10. O complexo de metal de fórmula (XI) também pode ser cristalizado com ésteres, por exemplo, com acetato de etila ou acetato de isopropilila. O produto ou o produto cristalizado de fórmula (IX) pode, alternativamente ou adicionalmente ser cristalizado ou recristalizado a partir de um solvente, por exemplo, um álcool, por exemplo o álcool propílico. Outros álcoois são contemplados, incluindo o metanol, etanol, n-propanol, butanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol e terc-butanol.

[00133] O complexo de metal de fórmula (XI) é então alquilado com 8-bromooct-1-eno para formar o complexo metal alquilado de fórmula (XII). A pessoa versada na técnica entenderia que outros agentes alquilantes, incluindo outras olefinas de alquil halo, poderiam ser usadas no lugar de 8-bromooct-1-eno. Por exemplo, os agentes alquilantes de fórmula (XV) podem ser usados:



[00134] em que X é Cl, Br ou I, e n é um número inteiro de 1 a 20. Por exemplo, n pode ser de 3 a 11, de 3 a 6, ou 3 ou 6. Alguns ou todos os átomos de hidrogênio presentes no composto de fórmula (XV) podem ser substituídos com átomos de deutério ou átomos de halogênio. A alquilação pode ser executada em um ou mais solventes, por exemplo, um solvente aprótico polar, por exemplo, N, N-dimetil formamida (DMF). A alquilação pode ser realizada, por exemplo, a uma temperatura de menos de 20°C, por exemplo, de menos de 20°C a 5°C, de menos de 20°C a 10°C, ou a cerca de 10°C. A pessoa versada na técnica entenderia também que quando glicina é usada para formar o complexo de metal, duas alquilações poderiam ser executadas uma após a outra. Por exemplo, a primeira alquilação pode ser

realizada usando um alcano C_1-C_3 com um grupo lábil tal como um halogênio (por exemplo, brometo de metila, brometo de etila, brometo de n-propila), ou um deuteroalcano C_1-C_3 com um grupo lábil, tal como um halogênio (*por exemplo*, CD_3Br , CD_3CD_2Br , $CD_3CD_2CD_2Br$), ou um haloalcano C_1-C_3 com um grupo lábil, tal como um halogênio mais reativo do que os outros halogênios no haloalcano (*por exemplo*, CF_3Br , CF_3CF_2Br , $CF_3CF_2CF_2Br$). Em seguida, a segunda alquilação pode ser executada usando o agente alquilante de fórmula (XV). A ordem da primeira e segunda alquilação pode ser revertida.

[00135] A purificação de fórmula (XII) pode ser alcançada pela cristalização em uma ou mais vezes de um ou mais solventes incluindo éteres cíclicos e não cíclicos, ésteres, hexanos e heptanos. Por exemplo, a cristalização pode ser alcançada usando uma combinação de acetato de etila e hexanos, acetato de etila e heptanos, acetato de isopropila e hexanos, acetato de isopropila e heptanos, éter de metil terc-butila e hexanos, éter de metil terc-butila e heptanos ou acetato de isopropilaa e éter de metil terc-butila.

[00136] Em seguida, o complexo de metal de fórmula (XII) é clivado com um ácido, por exemplo, HCl, usando um ou mais solventes, por exemplo um éter, por exemplo um éter cíclico, por exemplo, tetra-hidrofurano, para formar o aminoácido sal HCl de fórmula (XIII). Uma pessoa versada na técnica prontamente entenderia que outros ácidos além de HCl são contemplados, por exemplo, ácidos orgânicos ou ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorídrico, ácido bromídrico ou ácido perclórico. O sal de fórmula (XIII) pode ser adicionalmente purificado por cristalização em uma ou mais vezes com um ou mais solventes. O solvente pode ser qualquer solvente adequado incluindo tetra-hidrofurano, éter de metil terc-butila, acetato de etila, acetato de isopropilaila, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrila ou uma com-

binação destes. Em uma modalidade, o solvente é acetonitrila.

[00137] O sal de ácido aminado da fórmula (XIII) tem então o nitrogênio protegido com um grupo protetor de nitrogênio, neste caso um grupo Fmoc e o sal de adição ciclo-hexilamina de aminoácidos protegidos é formado, produzindo o sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIV). A formação do sal de fórmula (XIV) pode ser conseguida em qualquer solvente adequado incluindo acetonitrila, éter de metil terc-butila, tetra-hidrofurano ou uma combinação destes. Em uma modalidade, o solvente é éter de metil terc-butila. Uma pessoa versada na técnica entenderia que outras aminas, por exemplo, outras aminas cíclicas, por exemplo, ciclopropilamina, amina de cloroformiato, ciclo-penilamina, ciclo-heptilamina e ciclo-octilamina, são contempladas. Uma pessoa versada na técnica também prontamente entenderia que outros grupos protetores de nitrogênio são contemplados, por exemplo, o grupo protetor de nitrogênio para R_2 no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino neste documento.

[00138] O sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIV) pode então ser cristalizado a partir de um ou mais éteres, por exemplo, dois éteres, por exemplo, um éter cíclico e um éter não cíclico, por exemplo, tetra-hidrofurano e éter metil terc-butila.

[00139] O sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIV) é então tratado com ácido sulfúrico e posteriormente cristalizado para formar o composto cristalino de fórmula (IIa). A pessoa versada na técnica prontamente entenderia que outros ácidos além de ácido sulfúrico são contemplados, por exemplo, ácidos orgânicos ou ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorídrico, ácido bromídrico ou ácido perclórico. A cristalização pode ser realizada usando um ou mais solventes, por exemplo, dois solventes, por exemplo, um alcano e haloalcano, por exemplo, hexanos e clorofórmio. Em alguns casos, a razão do alcano

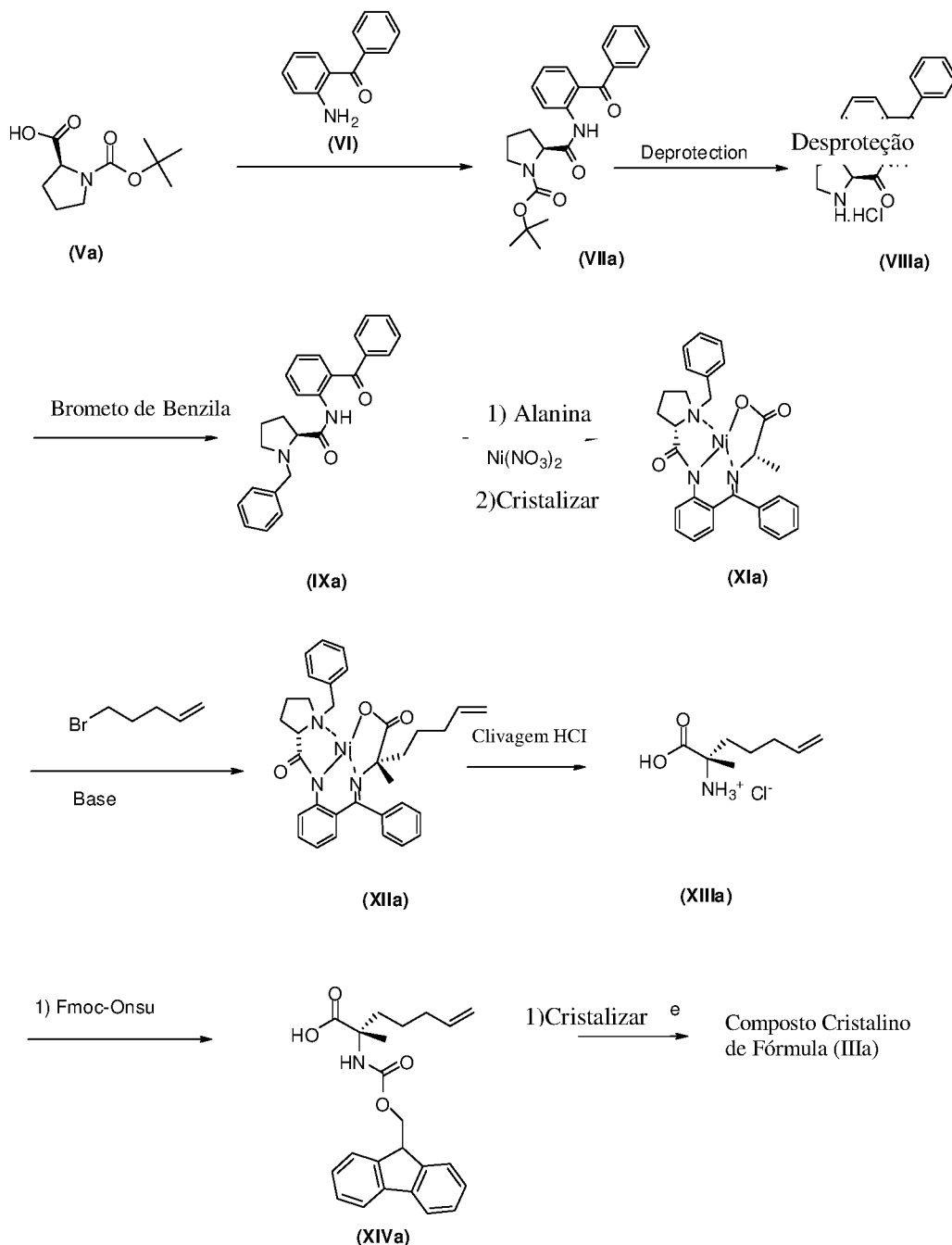
para o haloalcano é pelo menos 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:10. Em alguns casos, a razão do alcano para o haloalcano é no máximo 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:10. Por exemplo, o composto cristalino de fórmula (IIa) pode ser obtido por cristalização de uma mistura de hexanos e clorofórmio na razão de pelo menos 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 ou 1:1. O Ila cristalizado pode também ser obtido por cristalização de uma mistura de hexanos e clorofórmio na razão de no máximo 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:1. Em alguns casos, a razão de hexanos e clorofórmio é 3:1.

[00140] A cristalização pode ser realizada a uma temperatura na faixa de, por exemplo, cerca de -5°C a cerca de -20°C, cerca de -10°C a cerca de -20°C, ou cerca -15°C a -20°C.

[00141] A pessoa versada na técnica compreenderia, por exemplo, que o composto cristalino de fórmula (IIa) poderia ser adicionalmente ativado ou protegido em sua função de ácido carboxílico com, por exemplo, um grupo de proteção ou ativação R_3 do complexo cristalino da fórmula (I) ou seu sal cristalino. A menos que indicado o contrário, os compostos, seus sais, compostos cristalinos e seus sais cristalinos, neste documento podem ser produzidos usando, por exemplo, esquema II exemplar (com modificações que seriam facilmente perceptíveis para uma pessoa versada na técnica). O esquema II ilustra a formação do ácido N-Fmoc-(S)- α -metil- α -aminodec-6-enoico cristalino (*ou seja*, o composto cristalino de fórmula (IIIa)). Sequência II começa com Boc-L-prolina (*ou seja*, o composto de fórmula (Va)). Entende-se que, ao iniciar com Boc-D-prolina, compostos com a estereoquímica oposta do composto de fórmula (IIIa) podem ser produzidos (*por exemplo*, o composto de fórmula (IIIb) pode ser produzido). Também entende-se que a estereoquímica do aminoácido usada para formar o complexo de metal, e cujo átomo de carbono alfa é posteriormente alquilado pela halo-olefina (*por exemplo*, alanina na fórmula (XIa)) não é dispositiva

da estereoquímica do composto cristalino resultante (*por exemplo*, de fórmula (IIIa)) ou seu sal cristalino.

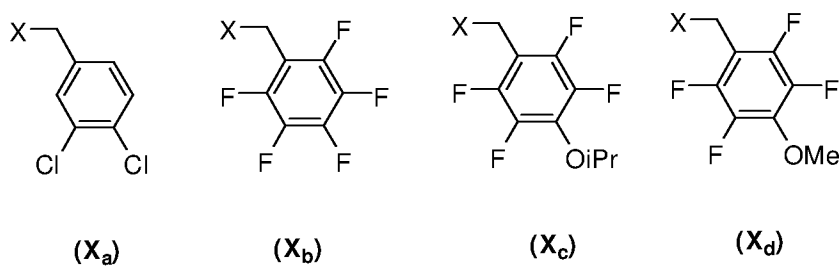
[00142] Esquema II



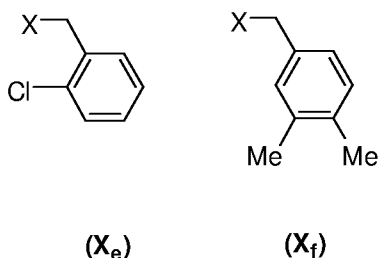
[00143] No esquema II, Boc-L-prolina (composto de fórmula (Va)) é primeiro reagido com 2-aminobenzofenona (composto de fórmula (VI)) para formar o composto de fórmula (VIIa). Em seguida, o composto de fórmula (VIIa) é desprotegido para formar o sal HCl do composto de fórmula (VIIIa). Um artesão versado na técnica prontamente entender-

ia que o regime sintético contempla o uso de ácidos que não HCl, incluindo ácidos orgânicos e ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorídrico, ácido bromídrico e ácido perclórico.

[00144] O sal do composto de fórmula (VIIIa) é em seguida reagido com brometo de benzila e por exemplo, uma base, para formar o composto de fórmula (IXa). Uma pessoa versada prontamente entenderia que haletos de benzil substituído poderiam ser empregados no lugar de brometo de benzila. Por exemplo, os seguintes haletos de benzila, em que X = Cl, Br ou I, poderiam ser empregados:



[00145] Haletos de benzila representativos encontram-se em Belokon, Y. N., et al., "Halo-substituted (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamides as new chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of (S)- α -amino acids," Boletim Químico Russo, edição internacional, 51(8): 1593-1599 (2002). Haletos de benzila adicionais e diferentes também podem ser empregados:



[00146] Estes haletos de benzila representativos encontram-se em Saghiyan, A. S., et al., "New chiral NiII complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids," *Tetrahedron: Asymmetry* 17: 455-467 (2006)

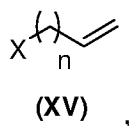
[00147] Em seguida, o composto de fórmula (IXa) é reagido com L-

alanina e $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ para formar o complexo de metal da fórmula (XIa). A pessoa versada na técnica entenderia que outros aminoácidos além de alanina podem ser empregados no Esquema II. Por exemplo, glicina; valina, ácido 2-aminopentanoico e ácido 2-aminobutanoico poderiam ser empregados, por exemplo, em suas formas D ou L. O $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ pode ser um hidrato, por exemplo, um hexa-hidrato. A reação pode ser executada em um solvente alcoólico, por exemplo, metanol. A reação pode ser executada a uma temperatura elevada, por exemplo, de cerca de 40 °C a cerca de 60 °C. A reação pode ser executada na presença de uma base, por exemplo, um hidróxido, por exemplo um hidróxido inorgânico, por exemplo, hidróxido de potássio. Outros hidróxidos são contemplados, incluindo o hidróxido de sódio, hidróxido de cério, hidróxido de lítio, e hidróxido de magnésio.

[00148] Para aumentar a pureza do produto final do Esquema II, o complexo de metal de fórmula (XIa) pode ser cristalizado uma ou mais vezes a partir de um ou mais solventes, por exemplo, um éter cíclico e um éter não-cíclico, por exemplo um tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila. Em alguns casos, a razão do éter cíclico para o éter não-cíclico é no máximo 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em outros casos, a razão do éter cíclico para o éter não cíclico é pelo menos 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Por exemplo, em alguns casos o complexo de metal de fórmula (XIa) se cristaliza a partir de uma mistura de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila na razão de no máximo 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em outros casos a razão de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila é pelo menos 0.5:10, 1.0:10, 1.5:10, 2.0:10, 2.5:10, 3.0:10, 3.5:10, 4.0:10, 4.5:10 ou 5:10. Em alguns casos, a razão de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila é 1.5:10. O produto ou o produto cristalizado de fórmula (IXa) pode, alternativamente ou adi-

cionalmente ser cristalizado ou recristalizado a partir de um solvente, por exemplo, um álcool, por exemplo o álcool propílico. Outros álcoois são contemplados, incluindo o metanol, etanol, n-propanol, butanol, n-butanol, isobutanol, iso-butanol, sec-butanol e t-butanol. Outros solventes adequados para cristalização ou recristalização da fórmula (XIa) incluem ésteres, por exemplo, acetato de etila ou acetato de isopropila.

[00149] O complexo de metal de fórmula (XIa) é então alquilado com 5-bromopent-1-eno para formar o complexo metal alquilado de fórmula (XIIa). A pessoa versada na técnica entenderia que outros agentes alquilantes, incluindo outras olefinas de alquil halo, poderiam ser usadas no lugar de 5-bromopent-1-eno. Por exemplo, os agentes alquilantes de fórmula (XV) podem ser usados:



[00150] em que X é Cl, Br ou I, e n é um número inteiro de 1 a 20. Por exemplo, n pode ser de 3 a 11, de 3 a 6, ou 3 ou 6. Alguns ou todos os átomos de hidrogênio presentes no composto de fórmula (XV) podem ser substituídos com átomos de deutério ou átomos de halogênio. A alquilação pode ser executada em um ou mais solventes, por exemplo, um solvente aprótico polar, por exemplo, N, N- dimetil formamida (DMF). A alquilação pode ser realizada, por exemplo, a uma temperatura de menos de 20°C, por exemplo, de menos de 20°C a 5°C, de menos de 20°C a 10°C, ou a cerca de 10°C. A pessoa versada na técnica entenderia também que quando glicina é usada para formar o complexo de metal, duas alquilações poderiam ser executadas uma após a outra. Por exemplo, a primeira alquilação pode ser realizada usando um alceno C₁-C₃ com um grupo lábil tal como um halogênio (por exemplo, brometo de metila, brometo de etila, brometo de n-propila), ou um deuteroalceno C₁-C₃ com um grupo lábil, tal como

um halogênio (*por exemplo*, CD_3Br , $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{Br}$, $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{Br}$), ou um haloalcano $\text{C}_1\text{-C}_3$ com um grupo lábil, tal como um halogênio mais reativo do que os outros halogênios no haloalcano (*por exemplo*, CF_3Br , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{Br}$, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{Br}$). Em seguida, a segunda alquilação pode ser executada usando o agente alquilante de fórmula (XV). A ordem da primeira e segunda alquilação pode ser revertida.

[00151] A purificação de fórmula (XIIa) pode ser alcançada pela cristalização em uma ou mais vezes de um ou mais solventes incluindo éteres cíclicos e não cíclicos, ésteres, hexanos e heptanos. Por exemplo, a cristalização pode ser alcançada usando uma combinação de acetato de etila e hexanos, acetato de etila e heptanos, acetato de isopropila e hexanos, acetato de isopropila e heptanos, éter de metil terc-butila e hexanos, éter de metil terc-butila e heptanos ou acetato de isopropilaa e éter de metil terc-butila.

[00152] Em seguida, o complexo de metal de fórmula (XIIa) é clivado com um ácido, por exemplo, HCl , usando um ou mais solventes, por exemplo um éter, por exemplo um éter cíclico, por exemplo, tetra-hidrofurano, para formar o aminoácido sal HCl de fórmula (XIIIa). Um artesão versado na técnica prontamente entenderia que outros ácidos além de HCl são contemplados, por exemplo, ácidos orgânicos ou ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorídrico, ácido bromídrico ou ácido perclórico.

[00153] O sal de fórmula (XIIIa) pode ser adicionalmente purificado por cristalização em uma ou mais vezes com um ou mais solventes. O solvente pode ser qualquer solvente adequado incluindo tetra-hidrofurano, éter de metil terc-butila, acetato de etila, acetato de isopropila, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrila ou uma combinação destes. Em uma modalidade, o solvente é acetonitrila.

[00154] O sal de ácido aminado da fórmula (XIIIa) tem então o ni-

nitrogênio protegido com um grupo protetor de nitrogênio, neste caso um grupo Fmoc e o sal de adição ciclo-hexilamina de aminoácidos protegidos é formado, produzindo o sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIVa). Em algumas modalidades, o composto de fórmula (XIVa) é levado à cristalização em seu estado atual. Em outras modalidades, o composto de fórmula (XIVa) é convertido em um sal antes da cristalização. A formação do sal de fórmula (XIVa) pode ser conseguida em qualquer solvente adequado incluindo acetonitrila, éter de metil terc-butila, tetra-hidrofurano ou uma combinação destes. Uma pessoa versada na técnica também prontamente entenderia que outros grupos protetores de nitrogênio são contemplados, por exemplo, o grupo protetor de nitrogênio para R_2 no composto cristalino de fórmula (I) ou seu sal cristalino neste documento. Por exemplo, um sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIVa) pode então ser cristalizado a partir de um ou mais éteres, por exemplo, dois éteres, por exemplo um éter cíclico e um éter não cíclico, por exemplo tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila.

[00155] O sal aminoácido ciclo-hexilamina protegido de fórmula (XIVa) pode então ser cristalizado para formar o composto cristalino de fórmula (IIIa).

[00156] A cristalização pode ser realizada usando um ou mais solventes, por exemplo, dois solventes, por exemplo um alcano e haloalcano, por exemplo, hexanos e clorofórmio. Em alguns casos, a razão do alcano para o haloalcano é pelo menos 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:10. Em alguns casos, a razão do alcano para o haloalcano é no máximo 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:10. Por exemplo, o composto cristalino de fórmula (IIIa) pode ser obtido por cristalização de uma mistura de hexanos e clorofórmio na razão de pelo menos 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 ou 1:1. O IIIa cristalizado pode também ser obtido por cristalização de uma mistura de hexanos e clorofórmio na razão de no máximo 6:1,

5:1, 4:1, 3:1, 2:1, ou 1:1. Em alguns casos, a razão de hexanos e clorofórmio é 2:1.

[00157] A cristalização pode ser realizada a uma temperatura na faixa de, por exemplo, cerca de -5°C a cerca de -20 °C, cerca de -10°C a cerca de -20°C, ou cerca de -15°C a -20°C. Neste documento, a menos que indicado o contrário, qualquer composto ou seu sal pode ser cristalino. Neste documento, a menos que indicado o contrário, qualquer composto ou seu sal pode ser cristalino a uma temperatura, por exemplo, de cerca de 0°C ou menos, cerca de -5°C ou menos, cerca de -10°C ou menos, cerca de -15°C ou menos, cerca de -20°C ou menos, cerca de -5°C, cerca de -6°C, cerca de -7°C, cerca de -8°C, cerca de -9°C, cerca de -10°C, cerca de -11°C, cerca de -12°C, cerca de -13°C, cerca de -14°C, cerca de -15°C, cerca de -16°C, cerca de -17°C, cerca de -18°C, cerca de -19°C, ou cerca de -20°C.

[00158] A pessoa versada na técnica compreenderia, por exemplo, que o composto cristalino de fórmula (IIIa) poderia ser adicionalmente ativado ou protegido em sua função de ácido carboxílico com, por exemplo, um grupo de proteção ou ativação R₃ do complexo cristalino da fórmula (I) ou seu sal cristalino.

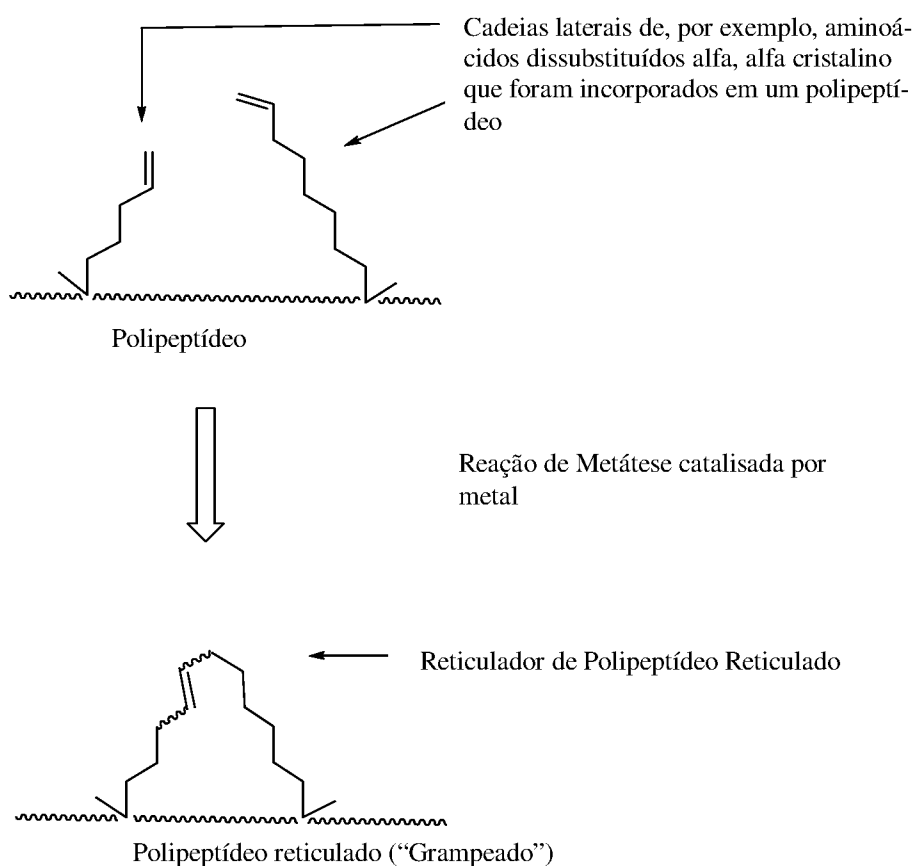
Polipeptídeos grampeados e costurados

[00159] Os compostos cristalinos e seus sais cristalinos da fórmula (I), incluindo os compostos cristalinos e seus sais cristalinos das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa) e (IIIb), assim como os compostos, opcionalmente, cristalinos e seus sais opcionalmente cristalinos, de fórmula (IV), podem ser usados para sintetizar peptídeos e polipeptídeos e polipeptídeos reticulados que são úteis no tratamento e prevenção de doenças.

[00160] Os polipeptídeos de quitosana podem conter estruturas secundárias tais como uma hélice, por exemplo, uma alfa-hélice. O agente reticulante pode estabilizar as estruturas secundárias em

relação a um polipeptídeo idêntico, senão pelo fato de ser desreticulado. E o agente reticulante pode ser formado por, por exemplo, juntarem-se as cadeias laterais de alqueno terminal de, por exemplo, dois aminoácidos α , α -dissubstituídos alquenos cristalinos ou seus sais cristalinos neste documento que são incorporados em um polipeptídeo através de, por exemplo, uma reação de metal catalisado por metátese de olefina (*por exemplo*, formando um peptídeo grampeado). Este processo é descrito no Esquema III, abaixo:

Esquema III

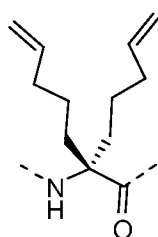


[00161] Exemplos de polipeptídeos grampeados são encontrados, *inter alia*, por exemplo, em Pedido Internacional no. PCT/US2004/038403.

[00162] Os compostos cristalinos e seus sais cristalinos da fórmula (I), incluindo os compostos cristalinos e seus sais cristalinos das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa) e (IIIb), assim como os compostos, opcionalmente, cristalinos e seus sais opcionalmente cristalinos, de fórmula

(IV), podem ser usados para sintetizar peptídeos e polipeptídeos e polipeptídeos grampeados que são úteis no tratamento e prevenção de doenças.

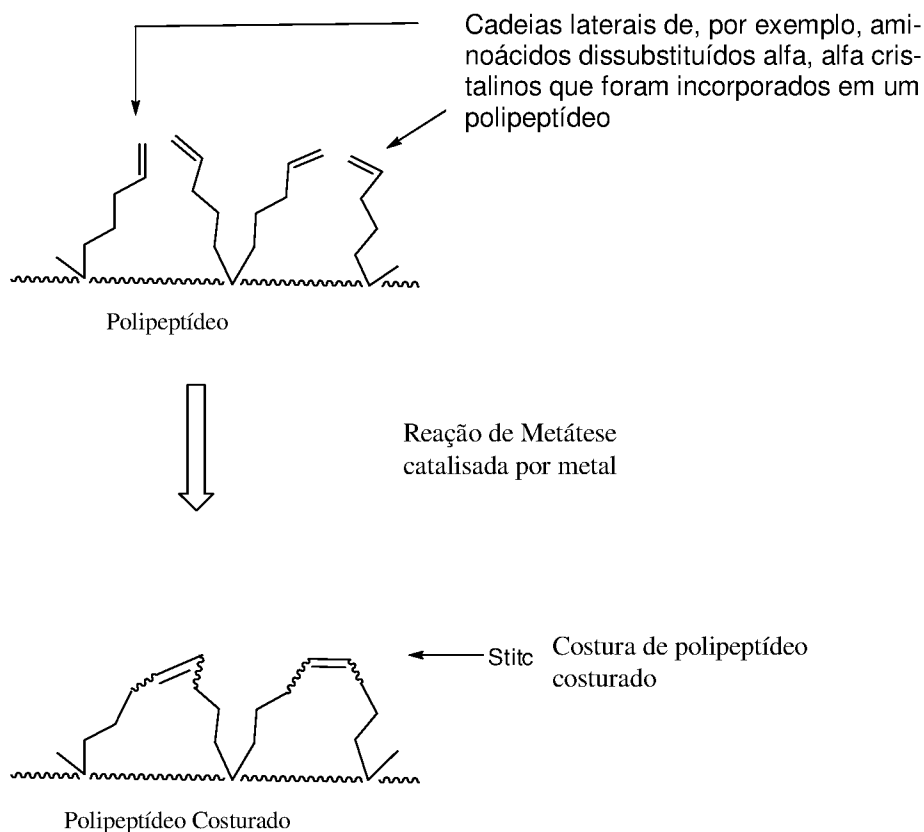
[00163] Por exemplo, dois dos compostos cristalinos e seus sais cristalinos da fórmula (I), podem ser incorporados uma espinha estrutura de polipeptídeo, juntamente com um aminoácido α , α -dissubstituído tendo olefinas terminais em cada uma das suas cadeias laterais, por exemplo, o composto de fórmula (XVI):



(XVI) ,

[00164] como mostrado no esquema IV. Reação de metátese de metal catalisado de olefinas produz um peptídeo costurado.

Esquema IV



[00165] Exemplos de polipeptídeos costurados são encontrados, por exemplo, na Publicação de Pedido Internacional n.º WO2008/121767.

[00166] Métodos para efetuar a formação de macrociclos de peptidomiméticos que são conhecidos na técnica podem ser empregados. Por exemplo, a preparação de macrociclos peptidomiméticos são descritos em Schafmeister *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 122:5891-5892 (2000); Schafmeister & Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* 122:5891(2005); Walensky *et al.*, *Science* 305:1466-1470 (2004); Patente EUA Num. 7,192,713 e Patente Internacional. App. Pub. N.º WO 2008/121767.

[00167] Aqui, a menos que indicado o contrário, o termo "síntese do peptídeo" engloba o acoplamento de dois ou mais aminoácidos, com a ajuda de um reagente de acoplamento. A síntese do peptídeo pode ser realizada em fase "líquida" ou "solução" em que o acoplamento dos aminoácidos é feito em um sistema de solvente. Síntese de peptídeo pode também, ou alternativamente, ser realizada na "fase sólida", em que um aminoácido é anexado a um suporte sólido ou polimérico por uma ligação covalente no terminal N- ou C- de um aminoácido. Peptídeos podem ser feitos, por exemplo, por métodos de síntese química, como os descritos em Fields *et al.*, Capt 3 em Synthetic Peptides: A User's Guide, ed grant, W.H. Freeman & Co, New York, NY, 1992, p.77, e Goodman, M., et al., Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry: Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, Thieme Publishers, Volumes 1-5 (1994). Por exemplo, peptídeos podem ser sintetizados usando técnicas automatizadas de Merrifield de síntese de fase sólida com os grupos amino dos aminoácidos empregados na síntese protegida, por exemplo, por grupos protetores t- Boc ou Fmoc. Um sintetizador de peptídeo automatizado (por exemplo, Applied Biosystems (Foster City, CA), modelo 430A, 431, ou 433) podem ser empregados na produção de peptídeos.

[00168] Neste documento, a menos que indicado o contrário, precursores peptidomimético e macrociclos peptidomiméticos e seus sais aqui descritos podem ser produzidos usando a síntese do peptídeo de fase sólida (SPPS), em que, por exemplo, um aminoácido C-terminal é anexado a uma resina poliestireno reticulada *via* uma ligação ácido ou base lábil com um vinculador. A resina pode ser, por exemplo, insolúvel em solventes utilizados para a síntese, tornando relativamente simples e rápida a lavagem dos subprodutos e reagentes em excesso. O terminal N de cada aminoácido adicionado à cadeia peptídica crescente pode ser protegido, por exemplo, com um grupo Fmoc, que é estável em ácido, mas removível pela base. Grupos funcionais de cadeia lateral podem ser protegidos, conforme necessário ou desejável, por exemplo, com grupos lábeis ácidos de base estáveis.

[00169] Aqui, a menos que indicado o contrário, os precursores peptidomiméticos podem ser feitos, por exemplo, em uma maneira de alta produtividade, combinatória usando, por exemplo, um sintetizador de alta produtividade policanais combinatório (*por exemplo*, sintetizador peptídeo multicanais TETRAS ThuramedCreoSalus, Louisville, KY ou sintetizador de peptídeo multicanais Model Apex 396 de AAPPTec, Inc., Louisville, KY).

[00170] Aqui, a menos que indicado o contrário, síntese do peptídeo de solução pode ser realizada de uma forma em que os reagentes são totalmente ou parcialmente dissolvidos em, por exemplo, um solvente apropriado, por exemplo, um solvente aprótico polar. Em um caso representativo empregando, por exemplo, um aminoácido olefínico protegido N-terminalmente cristalino sólido com um grupo de proteção removível (*por exemplo*, t-Butiloxicarbonila, benziloxicarbonila, Fluorenilmetoxicarbonila) e um aminoácido C-protégido com um éster seletivamente removível (*por exemplo*, metila, benzila, t-butila), os aminoácidos podem ser totalmente ou parcialmente dissolvidos num sol-

vente e um agente de ativação é adicionado para conseguir a formação de ligação peptídica entre os aminoácidos. Síntese do peptídeo de solução também pode utilizar a primeira formação de ésteres ativos de aminoácidos olefínicos N-protegidos (*por exemplo*, N-hidroxissuccinamida, p-nitrofenila, 2, 4, 6-triclorofenila, pentafluorofenila) e em seguida subsequente reação do aminoácido ativado com um aminoácido desprotegido ou C-protegido. Os ésteres ativos de aminoácidos olefínicos podem ser preparados, por exemplo, ao reagir-se um aminoácido olefínico N-protegido sólido com um álcool apropriado com a ajuda do agente de condensação (*por exemplo*, dicitclohexilcarbodi-imida). Estes mesmos procedimentos também podem ser usados, por exemplo, quando um ou ambos os aminoácidos a serem reagidos são parte de e incorporados, respectivamente, por exemplo, em um ou dois peptídeos.

[00171] A formação dos aminoácidos olefínicos protegidos C-terminalmente facilmente pode ser facilitada pela reação de aminoácido(s) olefínico(s) sólido(s) seco(s) com um álcool apropriado (*por exemplo*, metila, etila, benzílico) sob, por exemplo, condições anidras. A formação de um peptídeo em que aminoácido olefínico situa-se na posição C-terminal pode ser realizada, por exemplo, de forma semelhante. Métodos de solução de preparação de peptídeo podem ser facilmente adaptados à escala de processo. As matérias-primas e reagentes usados neste documento na preparação de qualquer composto neste documento e como acima-e-abixo divulgadas, a menos que indicado o contrário, por exemplo, podem ser disponíveis de fontes comerciais como Aldrich, Sigma ou Bachem ou podem ser preparadas por métodos conhecidos àqueles versados na técnica seguindo procedimentos estabelecidos, por exemplo, em referências tais como: Reagents for Org, de Fieser e Fieser, para Org. Syn Vol. 1-17, Organic Reactions vol.1-40, Advanced Organic Synthesis, de March, Compre-

hensive Organic Transformations, de Larock, The Practice of Peptide Synthesis, de Bodansky e Bodansky, Protective Groups in Organic Synthesis, de Greene, Wei, Q., *et al.*, *Tetrahedron*: 56:2577-2582(2000), Belokon, Y.N., *et al.*, *Tetrahedron:Asymmetry* 9: 4249-4252 (1998), Belokon, Y., *Pure & App. Chem.* 64(12): 1917-1924 (1992), Ueki, H., *et al.* *J.Org. Chem.* 68:7104-7107(2003).

[00172] Esses esquemas neste documento são ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos e seus sais (que podem ser cristalinos) podem ser sintetizados, e várias modificações para esses esquemas podem ser feitas e serão sugeridas para um versado na técnica tendo referido esta descrição.

[00173] As matérias-primas e intermediários das reações de qualquer modalidade neste documento, neste documento e como acima divulgado, a menos que indicado o contrário, podem ser isoladas e purificadas se desejado usando técnicas convencionais, incluindo, mas não se limitando a filtração, destilação, cristalização, cromatograma, cromatografia rápida, HPLC, MPLC, Chromatotron®, cromatografia de troca iônica, cristalização com ácidos Mosher ou ésteres Mosher e afins. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo construções físicas e dados espectrais, por exemplo, próton RMN, carbono RMN, espectroscopia IV, polarimetria, absorção atômica, análise elementar, espectroscopia UV, espectroscopia FTIR e semelhantes. Em qualquer modalidade descrita aqui e acima, a menos que indicado o contrário, a cromatografia pode ser excluída ao fazer-se qualquer um dos compostos ou seus sais.

[00174] A menos que especificado o contrário, as reações aqui descritas podem ocorrer, por exemplo, de cerca de 0,001 a cerca de 100 atmosferas (atm), por exemplo, cerca de 0,001 atm, cerca de 0,01 atm, cerca de 0,1 atm, cerca de 1 atm, cerca de 2 atm, cerca de 3 atm, cerca de 4 atm, cerca de 5 atm, cerca de 10 atm, cerca de 20 atm,

cerca de 50 atm, ou cerca de 100 atm.

[00175] Reações em qualquer modalidade neste documento, a menos que indicado o contrário, podem ser executadas, a menos que indicado o contrário, por exemplo, abertura para a atmosfera, ou sob uma atmosfera de gás inerte como, por exemplo, nitrogênio ou argônio.

[00176] Reações em qualquer modalidade neste documento, a menos que indicado o contrário, podem ser executadas, a menos que indicado o contrário, por exemplo, a temperaturas de cerca de -78°C a cerca de 150°C, por exemplo, de cerca de -78°C, cerca de -50°C, cerca de -20°C, cerca de 0°C, cerca de 10°C, cerca de 20°C, cerca de 23°C, cerca de 25°C, cerca de 27°C, cerca de 30°C, cerca de 40°C, cerca de 50°C, cerca de 100°C, cerca de 125°C, cerca de 150°C, a cerca de temperatura ambiente, ou a cerca de temperatura do cômodo.

[00177] Reações neste documento, a menos que indicado o contrário, podem ter um rendimento, a menos que explicitamente indicado o contrário, baseado no rendimento teórico, por exemplo, variando de cerca de 1% a cerca de 99%. O rendimento pode ser, por exemplo, cerca de 99%, cerca de 98%, cerca de 97%, cerca de 96%, cerca de 95%, cerca de 90%, cerca de 85%, cerca de 80%, cerca de 75%, cerca de 70%, cerca de 65%, cerca de 60%, cerca de 55%, cerca de 50%, cerca de 45%, cerca de 40%, cerca de 35%, cerca de 30%, cerca de 25%, cerca de 20%, cerca de 15%, cerca de 10%, ou cerca de 5%.

[00178] Reações neste documento, a menos que indicado o contrário, podem ser executadas, a menos que indicado o contrário, por exemplo, por um tempo na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 96 horas, ex., por cerca de 1 hora, cerca de 2 horas, cerca de 3 horas, cerca de 4 horas, cerca de 5 horas, cerca de 6 horas, cerca de 7 horas, cerca de 8 horas, cerca de 9 horas, cerca de 10 horas, cerca de 11 horas,

cerca de 12 horas, cerca de 13 horas, cerca de 14 horas, cerca de 15 horas, cerca de 16 horas, cerca de 17 horas, cerca de 18 horas, cerca de 19 horas, cerca de 20 horas, cerca de 21 horas, cerca de 22 horas, cerca de 23 horas, cerca de 24 horas, cerca de 48 horas, cerca de 72 horas ou cerca de 96 horas,

Usos seletivos de Macrociclos Peptidomiméticos Reticulados (peptídeos costurados e grampeados)

[00179] Macrociclos Peptidomiméticos Reticulados (peptídeos costurados e grampeados), feitos com por exemplo, pelo menos um dos compostos cristalinos e seus sais cristalinos de fórmula (I), incluindo os compostos cristalinos e seus sais de fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa) e (IIIb), assim como os, opcionalmente, compostos cristalinos e seus, opcionalmente, sais cristalinos de fórmula (IV), podem ser usados para tratar ou prevenir doenças. Por exemplo, os Macrociclos Peptidomiméticos Reticulados (peptídeos costurados e grampeados) podem ser usados para tratar ou prevenir câncer. Exemplos selecionados de cânceres incluem, por exemplo, fibrossarcoma, mioossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, sarcoma de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, câncer gástrico, câncer de esôfago, câncer retal, câncer pancreático, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de útero, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pele, câncer cerebral, carcinoma de células escamosas, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, sarcoma de Wilm, câncer cervical, câncer testicular, carcinoma do pulmão de células pequenas, carcinoma pulmonar de células não pequenas, carcinoma da bexiga, carcinoma

epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, ou sarcoma de Kaposi.

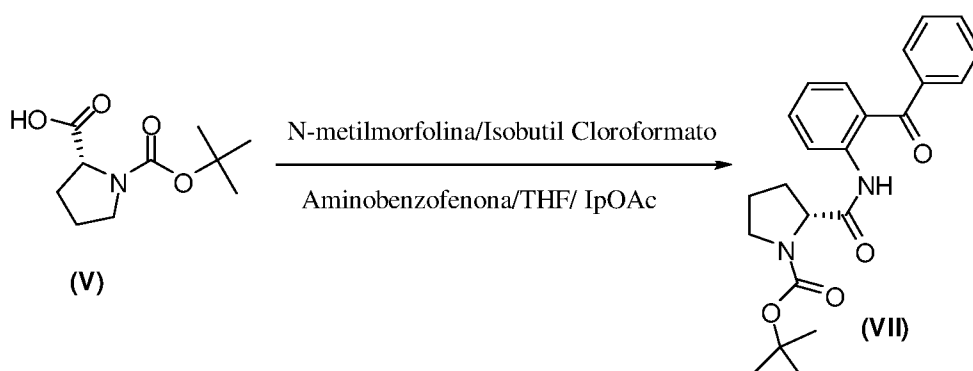
[00180] Doenças que podem ser tratadas por peptídeos costurados ou grampeados podem ser encontradas, por exemplo, no pedido internacional n.º PCT/US2004/038403 ("o pedido '403") e no pedido de publicação internacional n.º WO2008/121767 ("a publicação '767").

[00181] Embora várias modalidades inventivas tenham sido mostradas e descritas neste documento, será óbvio para aqueles versados na técnica que tais modalidades são fornecidas a título de exemplo apenas. Inúmeras variações, alterações, e substituições ocorrerão agora para aqueles versados na técnica sem se afastar da descrição inventiva deste documento. Os exemplos a seguir são ilustrativos e não devem ser interpretados como limitantes.

Exemplos

Exemplo 1: Preparação do ácido N-Fmoc-(R)- α -metil- α -aminodec-9-enoico cristalino

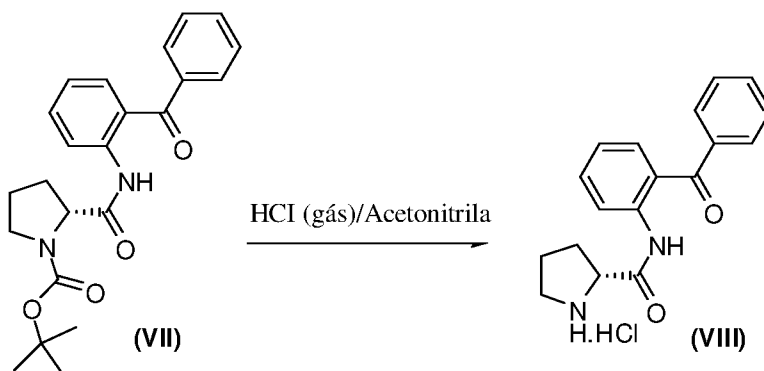
Exemplo 1a: Preparação de (R)-2-[N-(N'-Boc-prolil)amino] benzofenona-



[00182] Tetra-hidrofurano e 9,6 kg (1,0 equiv.) de Boc-D-prolina (V) foram adicionados a um reator e resfriados a -5°C. 5,3 kg (1,15 equiv.) de N-metilmorfolina foram carregados seguidos por uma adição lenta de 6,1 kg (1,0 equiv.) de cloroformiato de isobutílica em tetra-

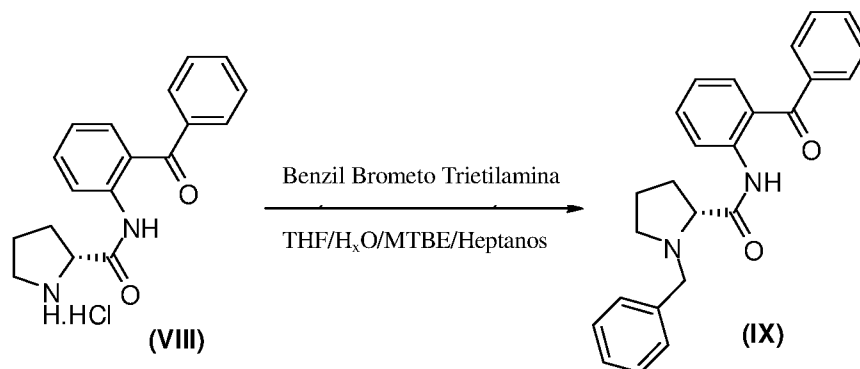
hidrofurano, mantendo a temperatura interna em $< 5^{\circ}\text{C}$. A mistura foi deixada a agitar a $20-25^{\circ}\text{C}$ durante 45-60 minutos e em seguida foi analisada pelo TLC para conclusão. Uma solução de 8,2 kg (0,9 equiv.) de 2-aminobenzofenona/tetra-hidrofurano foi carregada e a mistura foi deixada a agitar a $20-25^{\circ}\text{C}$ até que a reação seja considerada completa. A mistura foi concentrada a $\frac{1}{2}$ volume e acetato de isopropila foi carregado. A camada de produto orgânico foi então lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 5%, água foi carregada e, em seguida, o pH foi ajustado para 2,0-2,5 com ácido sulfúrico a 25%. As camadas foram divididas e a camada de produto orgânico foi lavada novamente com água. A solução do produto orgânico foi então concentrada e cristalizada a partir de acetato de isopropila e lavada com éter de metil terc-butila. Produto (VII) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 12 kg, 66,7%.

Exemplo 1b: Preparação de amida D-prolina-2-Aminobenzofenona

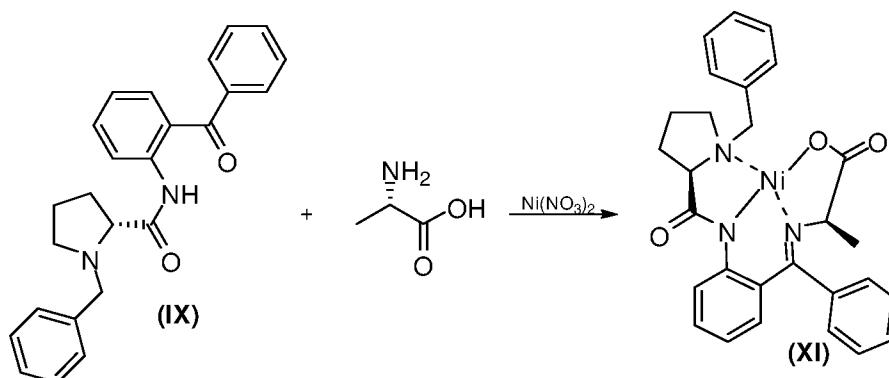


[00183] 12,0 kg (1,0 equiv.) de Boc-D-prolina-2-aminobenzofenona (VII) amida foi dissolvida em acetonitrila. 2,2 kg (2,0 equiv.) de gás de cloreto de hidrogênio então foram carregados/borbulhado na solução. A mistura resultante foi então deixada a agitar a $20-25^{\circ}\text{C}$ até que a reação foi completa. Éter de metil terc-butila foi adicionado e o produto sólido foi isolado fora da solução de reação e lavado com éter de metil *terc*-butila adicional. O produto (VIII) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 9,1 kg, 100%.

Exemplo 1c: Preparação de (R)-2-[N-(N'-benzilprolil)amino] benzo-

fenona (D-BPB)

[00184] 9,1kg (1,0 equiv.) de amida D-prolina-2-aminobenzofenona HCl (VIII) foi dissolvido em água e tetra-hidrofurano. 8,1 kg (2,4 equiv.) de trietilamina foi então carregada, seguido por uma adição lenta de 7,9 kg (1,4 equiv) de brometo de benzila. A mistura foi então deixada a agitar a 20-25°C até que a reação foi completa. Éter de metil *terc*-butila e água foram adicionados e a solução resultante teve seu pH ajustado para 2,0-2,5 com uma solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi concentrada para remover todo o tetra-hidrofurano. A lama de produto foi então isolada e lavada com éter de metil *terc*-butila. O produto (IX) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 10,5 kg, 82,7%.

Exemplo 1d: Preparação de(R)-Ala-Ni-BPB

[00185] 10,5 kg (1,0 equiv.) de D-BPB (IX), 14,1 kg (1,78 equiv.) nitrato hexa-hidrato de níquel (II) 4,9 kg (2,0 equiv.) de L-alanina e metanol foram carregados em um reator. A mistura foi aquecida a 40°C e uma solução de 12,2 kg (8,0 equiv.) de hidróxido de potás-

sio/metanol foi adicionado lentamente, mantendo a temperatura interna de $< 50^{\circ}\text{C}$. A mistura de reação foi então aquecida até 60°C e deixada a agitar em temperatura até que a reação foi completa. A mistura foi então resfriada a $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ e 8,2 kg (5,0 equiv.) de ácido acético foram carregados lentamente, mantendo uma temperatura interna de $< 35^{\circ}\text{C}$. A solução de reação foi concentrada a um sólido. Tetra-hidrofurano e acetato de isopropila em seguida foram adicionados para dissolver o(s) sólido(s) e a camada de produto orgânico foi lavada 2x com água. A solução foi então concentrada e novamente o material foi posteriormente cristalizado a partir de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila. O produto foi isolado, lavado com éter de metil terc-butila adicional e analisado para pureza. Para melhorar a pureza, o produto (XI) foi recristalizado a partir de álcool isopropílico e então isolado, e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 6,8 kg, 48,6%.

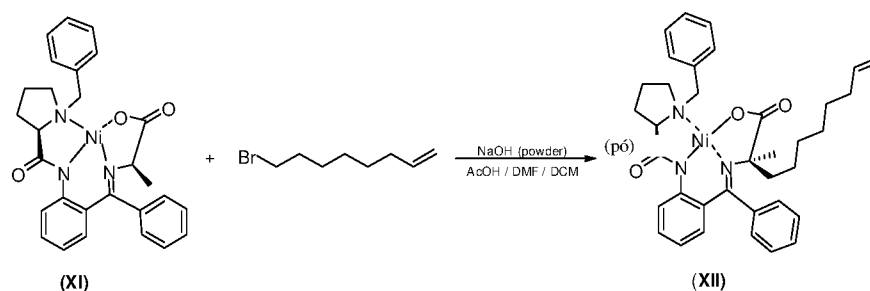
Procedimento de Recristalização

[00186] THF foi adicionado ao produto bruto (15 mL por 10 g de matéria-prima (D-BPB)) e a mistura resultante foi aquecida a 50°C . A mistura foi mantida a 50°C , durante 1 h e, em seguida, éter de metil terc-butila foi adicionado (50 mL por 10 g de matéria-prima (D-BPB)). A mistura foi mantida a 50°C por 1h adicional após a qual ela foi resfriada a 35°C . A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com éter de metil terc-butila (20 mL por 10 g de matéria-prima (D-BPB)) para obter o produto cristalino XI.

Procedimento alternativo de recristalização

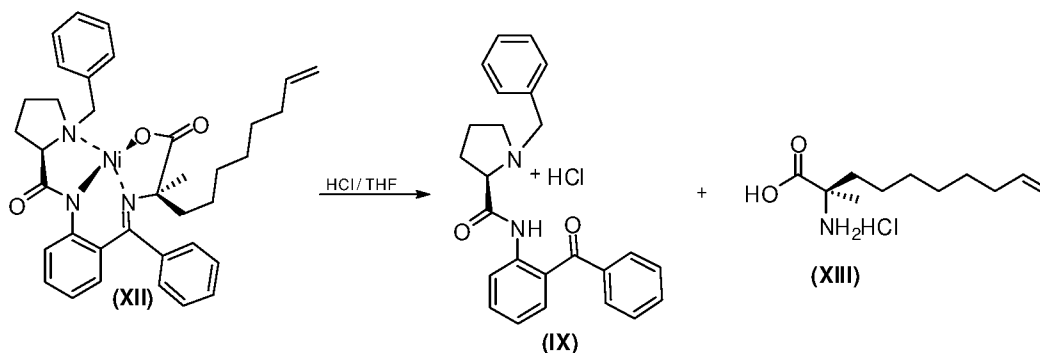
[00187] Acetato de isopropilaa foi adicionado ao produto bruto (40 mL por 4 g de matéria-prima (D-BPB)) e a mistura resultante foi mantida em temperatura ambiente por 30 min. Então, a mistura foi filtrada para obter o produto cristalino XI.

Exemplo 1e: Preparação de R8-Ni-BPB



[00188] 6,8 kg (1,0 equiv.) de (R)-Ala-Ni-BPB (XI) foi carregada a um reator e dissolvida em dimetilformamida e refrigerada a 10°C. 1,4 kg (2,5 equiv.) de hidróxido de sódio (pó) foi então carregado no mesmo reator e a mistura foi aspergida com nitrogênio e agitada até que uma solução formada a 10°C. 5,2 kg (2,0 equiv.) de 8-bromo-1-octeno foi carregada ao reator, mantendo uma temperatura interna < 20°C. A mistura foi então deixada a agitar a 20-25°C até que a reação foi completa. Uma vez que a reação foi completa, a solução foi resfriada a 10°C e 0,5 kg (0,6 equiv.) de ácido acético foi carregado mantendo a temperatura interna < 25°C. Água foi então carregada seguida por éter de metil *terc*-butila e a camada orgânica foi lavada. A camada orgânica foi então lavada 2 vezes com água e em seguida, concentrada. O óleo de produto foi então codespojado com cloreto de metileno e dissolvido em cloreto de metileno adicional. A solução de produto (XII) foi levada para a próxima etapa de processamento.

Exemplo 1f: Preparação de ácido (R)-2-Amino-2-metil-dec-9-enoico



[00189] A solução DCM R8-Ni-BPB (XII)/foi carregada a um reator de 50-L de vidro químico e despojada a um óleo. Tetra-hidrofurano,

em seguida, foi adicionado e a mistura foi agitada em 20-25°C até que uma solução se formou. 7,8 kg (5,0 equiv.) de 32% ácido clorídrico foi carregado lentamente, mantendo uma temperatura interna < 30°C. A mistura foi então deixada a agitar durante 6 – 8 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se então a mistura para remover tetra-hidrofurano para render uma lama. Água adicional foi adicionada e a lama foi agitada à temperatura ambiente por 1-2 horas. Os sais sólidos BPB foram isolados por filtração e lavados com água adicional seguida de éter de metil *terc*-butila. Os filtrados de produto foram então recarregados ao reator produzindo uma solução trifásica. A camada mais baixa foi dividida das duas camadas superiores. As duas camadas orgânicas combinadas foram então lavadas 3 x com água e concentradas a um óleo. Acetonitrila, em seguida, foi adicionado e a mistura foi aquecida a 70°C durante 30 minutos. A mistura foi então resfriada a 25-30°C e o produto sólido foi isolado. A torta de filtro sólida foi lavada com acetonitrila e éter de metil *terc*-butila, então analisada para pureza. O produto foi então refeito em lama a partir de acetonitrila adicional e lavado com acetonitrila e éter de metil *terc*-butila. O material (XIII) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 1,55 kg, 48%.

Procedimento de Recristalização

[00190] Acetonitrila (23 mL por 10 g de matéria-prima (óleo de (R)-Ala-Ni-BPB (XI))) foi adicionado ao produto bruto e a mistura resultante foi aquecida a 70°C por 30 min após o qual ela foi resfriada a 20°C. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com acetonitrila (5 mL) e éter de metil- *terc*-butila (8,5 mL) para obter o produto cristalino XIII.

Procedimento de recristalização alternativo para preparar XIII-I

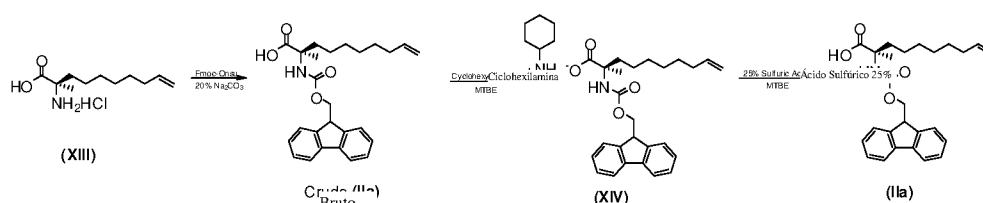
[00191] Acetonitrila (30 mL por 10 g de matéria-prima (óleo de (R)-Ala-Ni-BPB (XI))) foi adicionada ao produto bruto e a mistura resultante

foi aquecida a 60°C por 30 min após o qual ela foi resfriada a 30°C. A mistura foi filtrada e lavada com acetonitrila (5 mL) para obter o produto cristalino XIII.

Procedimento de recristalização alternativo para preparar XIII-II

[00192] Acetonitrila (23 mL por 10 g de matéria-prima (óleo de (R)-Ala-Ni-BPB (XI))) foi adicionada ao produto bruto e a mistura resultante foi aquecida a 40°C por 30 min, seguida de resfriamento à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e lavada duas vezes com 5 mL de acetonitrila para obter o produto cristalino XIII.

Exemplo 1g de: Preparação de ácido N-Fmoc-(R)- α -metil- α -aminodec-9-enoico cristalino



[00193] 1,55 kg (1.0 equiv.) de ácido 2-amino-2-metil-dec-9-enoico HCl (XIII) foi suspenso em água e polido filtrado para remover vestígios de D-BPB HCl da solução. Éter de metil *terc*-butila foi adicionado e a camada de produto aquosa foi extraída de uma vez com éter de metil *terc*-butila. A camada de produto aquosa foi recarregada e tetra-hidrofurano foi adicionado. Uma solução aquosa de carbonato de sódio a 20% (2,75 equiv.) foi carregada para a mistura seguida de Fmoc-OSu (0,89 equiv.). A mistura foi deixada a reagir a 20-25°C, mantendo o pH entre 8,5 – 9,0 com quantidades adicionais de solução de carbonato de sódio a 20% até que a reação foi completa. A mistura teve seu pH ajustado até pH 2,0 – 2,5 com o ácido clorídrico HCL. Tetra-hidrofurano foi retirado por destilação e éter de metil *terc*-butila foi carregado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada mais 3 vezes com água adicional. A camada orgânica foi então concentrada sob vácuo e codespojada com éter de metil *terc*-butila. O

petróleo bruto resultante foi redissolvido em éter de metil terc-butila e ciclo-hexilamina (1.10 equiv.) foi adicionada lentamente para obter uma faixa de pH de 8,5 – 9,0. A lama foi agitada à temperatura ambiente (20 a 25°C) por 3 horas e o sal de produto sólido (XIV) foi isolado por filtração. Os sólidos foram enxaguados duas vezes com éter de metil terc-butila adicional e a torta úmida sólida foi recarregada em um reator limpo. A torta úmida foi recristalizada a partir de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila para melhorar a pureza. O sal sólido foi suspenso em éter de metil terc-butila água e o pH ajustado para 2,0-2,5 com 25% de ácido sulfúrico. A camada de produto orgânico foi lavada com água até que toda a ciclo-hexilamina foi removida. A camada de produto orgânico foi concentrada e codespojada com hexanos para um óleo solto. O produto (IIa) foi então cristalizado a partir de clorofórmio e hexanos e seco a < 0% sob uma varredura de nitrogênio de 1,0 cfm. Rendimento: 1,12 kg, 41,5%

Procedimento de Recristalização

[00194] Éter de metil terc-butila (800 mL por 36 gramas de matéria-prima XIII) foi adicionado ao produto bruto e o pH da mistura resultante foi ajustado para 8-9 usando CHA a 20°C. A mistura foi misturada a 20°C, e depois de 1h, cristais começaram a se formar. Éter de metil terc-butila adicional foi adicionado (200 mL) e a lama resultante foi misturada por 18 h. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi lavado duas vezes com éter de metil-terc-butila (200 mL e 8,5 mL) para obter o produto cristalino XIII. O produto foi analisado para pureza quiral e se os resultados foram menos de 95% Fmoc-R8 vs Fmoc-S8, então foi executada cristalização para melhorar a pureza quiral dissolvendo-se FmocR/S (50 g) seco em THF (50 mL). Uma vez que FmocR/S foi dissolvido, éter de metil terc-butila foi adicionado (900 mL) e a mistura foi misturada a 20°C por 18 h. A mistura foi então filtrada e lavada duas vezes com éter de metil terc-butila (100ml cada). A pureza quiral re-

sultante do produto cristalino XIV foi cerca de 97,8%

Procedimento de recristalização alternativo para XIV-I

[00195] Éter de metil-terc-butila (1500 mL por 47 g de matéria-prima XIII) foi adicionado ao produto bruto e o pH da mistura resultante foi ajustado para 8-9 usando CHA a 20°C. A mistura foi misturada nesta temperatura por 3h, depois ela foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com éter de metil terc-butila (250 mL).

Procedimento de recristalização alternativo para XIV-II

[00196] Éter de metil-terc-butila (400 mL por 20 g de matéria-prima XIII) foi adicionado ao produto bruto e o pH da mistura resultante foi ajustado para 8-9 usando CHA a 20°C. Mais 200mL de éter metil terc-butila foi adicionado e a mistura foi misturada nesta temperatura por 2h, depois ela foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com éter de metil terc-butila (10 mL).

Procedimento de recristalização alternativo para XIV-III

[00197] Éter de metil terc-butila (50 mL por 4 g de matéria-prima XIII) foi adicionado ao produto bruto e o pH da mistura resultante foi ajustado para 8-9 usando CHA a 20°C. A mistura foi misturada nesta temperatura por 45min, depois ela foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com éter de metil terc-butila (10 mL).

Procedimento de recristalização para IIa

[00198] Clorofórmio (70 mL) foi adicionado ao produto bruto (25 g) e a mistura resultante foi resfriada a 0°C. Hexanos (210 mL) em seguida foram adicionados lentamente a fim de manter a temperatura a 0°C. A mistura adicionalmente foi mantida nesta temperatura por 1h, depois foi filtrada refrigerada e o sólido resultante foi secado sob vácuo a 0°C.

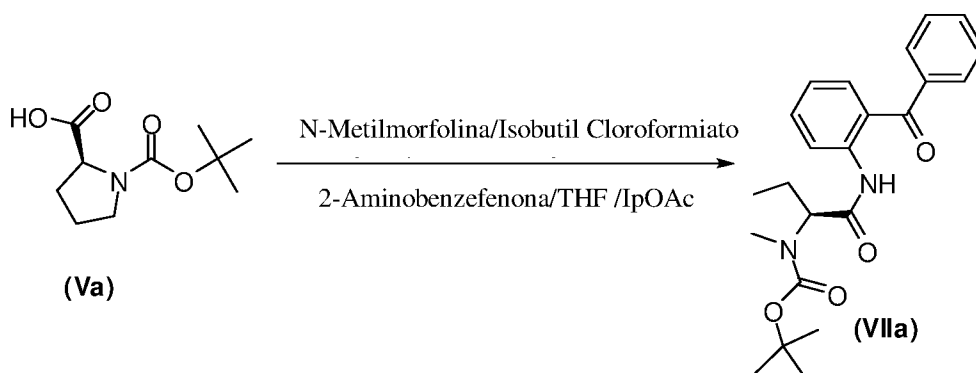
Procedimento de recristalização alternativo para IIa-I

[00199] O clorofórmio (2200 mL) foi adicionado ao produto bruto (1100g). Hexanos (6600 L) em seguida foram adicionados lentamente e a mistura resultante foi resfriada a menos de 0°C. A mistura foi

misturada adicionalmente em temperatura abaixo de 0°C por 1h, após a qual ela foi filtrada em menos de 0°C e o sólido resultante foi secado sob vácuo a temperatura abaixo de 0°C.

Exemplo 2: Preparação do ácido N-Fmoc-(S)- α -metil- α -aminodec-6-enoico cristalino

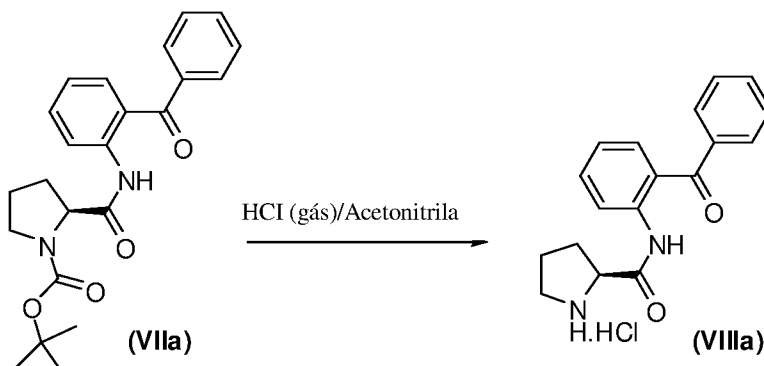
Exemplo 2a: Preparação de (S)-2-[N-(N'-Boc-proil)amino] benzofenona-



[00200] Tetra-hidrofurano e 7,5 kg (1,0 equiv.) de Boc-L-prolina (Va) foram adicionados a um reator e a solução resultante foi resfriada a -5°C. 4,2 kg (1,05 equiv.) de N-metilmorfolina foram carregados seguidos por uma adição lenta de 5,3 kg (1,0 equiv.) de cloroformiato de isobutila em tetra-hidrofurano, mantendo a temperatura interna de < 5°C. A mistura foi deixada a agitar a 20-25°C durante 45-60 minutos e em seguida foi analisada pelo TLC para conclusão. Uma solução de 6,2 kg (0,9 equiv.) de 2-aminobenzofenona/tetra-hidrofurano foi carregada e a mistura foi deixada a agitar a 20-25°C até que a reação foi mostrada completa pelo TLC. A mistura foi concentrada a 1/2 volume e acetato de isopropila foi carregado. A camada de produto orgânico foi então lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 5%, água foi carregada e, em seguida, o pH foi ajustado para 2,0-2,5 com 25% ácido sulfúrico. Camadas foram divididas e a camada de produto orgânico foi lavada novamente com água. A solução/camada do produto orgânico foi então concentrada e cristalizada a partir de acetato de isopropila e lavada com éter de metil terc-butila. Produto (VIIa) foi

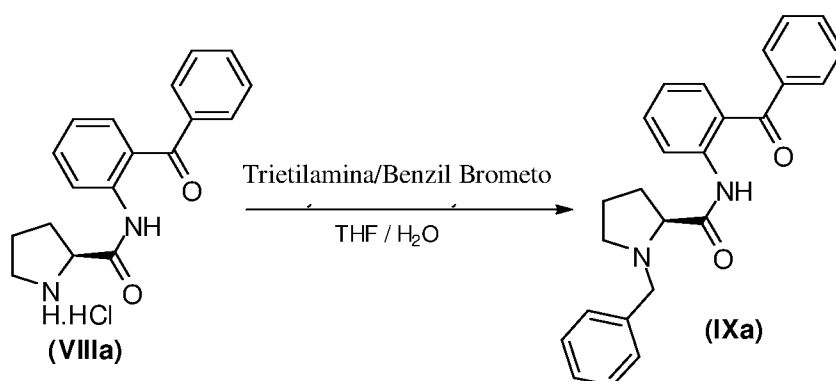
então isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 9,3 kg, 75%.

Exemplo 2b: Preparação de amida L-prolina-2-Aminobenzofenona



[00201] 9,4 kg (1,0 equiv.) de Boc-L-prolina-2-aminobenzofenona (VIIa) amida foi dissolvida em acetonitrila. 1,7 kg (2,0 equiv.) de gás de cloreto de hidrogênio então foi carregado/borbulhado na solução. A mistura foi então deixada a agitar a 20-25°C até que a reação foi demonstrada completa pelo TLC. Éter de metil terc-butila foi adicionado e um produto sólido foi isolado fora da solução de reação e lavado com éter de metil terc-butila adicional. O produto (VIIIa) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 7,0 kg, 100%.

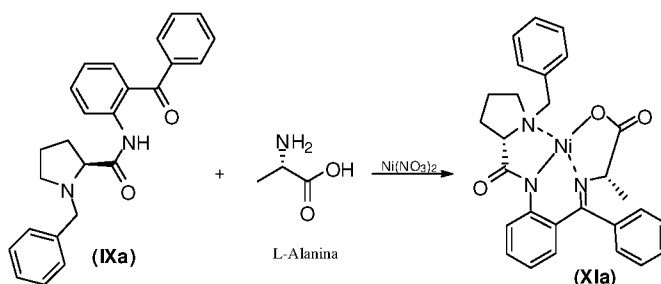
Exemplo 2c: Preparação de (S)-2-[N-(N'-benzilproil)amino] benzofenona (L-BPB)



[00202] 7,1 kg (1,0 equiv.) de amida L-prolina-2-aminobenzofenona HCl (VIIIa) foi dissolvido em água e tetra-hidrofurano. 5,8 kg (2,4 equiv.) de trietilamina foram então carregados, seguido por uma adição lenta de 5,9 kg (1,4 equiv) de brometo de benzila. A mistura foi então deixada a agitar a 20-25°C até que a reação foi completa. Éter

de metil terc-butila e água foram adicionados e a solução resultante teve seu pH ajustado para 2,0-2,5 com uma solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi concentrada para remover todo o tetra-hidrofurano. A lama de produto foi então isolada e lavada com éter de metil terc-butila. O produto (IXa) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 7,7 kg, 84,0%.

Exemplo 2d: Preparação de(S)-Ala-Ni-BPB



[00203] 7,9 kg (1,0 equiv.) de L-BPB (IXa), 12,1 kg (1,78 equiv.) nitrato hexa-hidrato de níquel (II) 3,7 kg (2,0 equivs) de L-alanina e metanol foram carregados em um reator. A mistura foi aquecida a 40°C e uma solução de 8,2 kg (8,0 equiv.) de hidróxido de potássio/metanol foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura interna de < 50°C. A mistura de reação foi então aquecida até 60°C e deixada a agitar em temperatura até que a reação foi completa. A mistura foi subsequente resfriada a 20-25°C e 8,9 kg (5,0 equiv.) de ácido acético foi carregado lentamente, mantendo a temperatura interna de < 35°C. A solução de reação foi então concentrada a um sólido. Tetra-hidrofurano e acetato de isopropila em seguida foram adicionados para dissolver sólidos e a camada de produto orgânico foi lavada 2x com água. A solução foi então concentrada e novamente e material foi posteriormente cristalizado a partir de tetra-hidrofurano e éter de metil terc-butila. O produto foi isolado, lavado com éter de metil terc-butila adicional e analisado para pureza. Para melhorar a pureza, o produto (XIa) foi recristalizado a partir de álcool propílico e então isolado, e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 6,0 kg, 56,0%.

Procedimento de recristalização para Xla

[00204] Éter de metil terc-butila (550 mL por 50 g de matéria-prima L-BPB) foi adicionado ao produto bruto (S) - Ala - Ni- BPB e lama foi então aquecida a 50°C antes de refrigerá-la a 20°C. A mistura foi misturada a 20°C, durante 16 h. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com éter de metil terc-butila (100 mL) para obter o produto cristalino Xla.

Procedimento de recristalização alternativo para Xla-I

[00205] Éter de metil terc-butila (600 mL por 50 g de matéria-prima L-BPB) foi adicionado ao produto bruto (S) - Ala - Ni- BPB e lama foi então aquecida de 50-60°C e mantida a esta temperatura durante 1h. A mistura foi então filtrada a 35°C e lavada com éter metil-terciário-butil (100 mL) para obter o produto cristalino Xla.

Procedimento de recristalização alternativo para Xla-II

[00206] Éter de metil terc-butila (500 mL por 50 g de matéria prima L-BPB) foi adicionado ao produto bruto (S) - Ala - Ni- BPB e lama foi então aquecida a 45-50°C e mantida a esta temperatura durante 1h. A mistura foi então filtrada a 35°C e lavada com éter de metil terc-butila (100 mL) para obter o produto cristalino Xla.

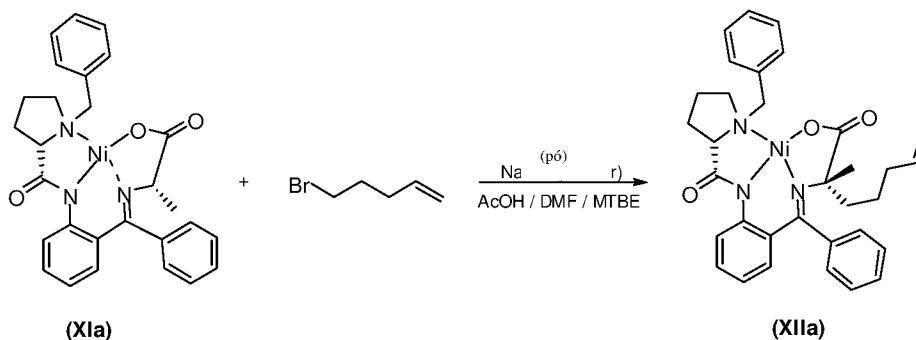
Procedimento alternativo de recristalização-III

[00207] Éter de metil terc-butila (2000 mL por 280 g de matéria prima L-BPB) foi adicionado ao produto bruto (S) - Ala - Ni- BPB e a lama foi então aquecida a 45-50°C e mantida a esta temperatura durante 30min. A mistura foi então resfriada a 20°C e misturada a esta temperatura por 8h O sólido resultante foi então filtrado e lavado com éter de metil terc-butila (100ml).

[00208] (S) - Ala - Ni-BPB (300 g) foi recristalizada, ao dissolver-se em THF (450 mL). A mistura foi aquecida para 50°C, durante 1 h, seguida pela adição de éter de metil terc-butila (1500 mL) a 50°C. A mistura resultante foi misturada a esta temperatura por 1h adicional. A

lama foi então resfriada a 20°C e misturada a 20°C, durante 1 h. A mistura foi então filtrada e lavada com éter de metil terc-butila (300 mL) para obter o produto cristalino XIa.

Exemplo 2e: Preparação de S5-Ni-BPB



[00209] 5,8 kg (1,0 equiv.) de (S)-Ala-Ni-BPB (XIa) foi carregada a um reator e dissolvida em dimetilformamida e refrigerada a 10°C. 1,2 kg (2,5 equiv.) de hidróxido de sódio (pó) foi então carregado no mesmo reator e a mistura foi aspergida com nitrogênio e agitada até que uma solução formada a 10°C. 3,3 kg (2,0 equiv.) de 5-bromo-1-penteno foi carregada ao reator, mantendo uma temperatura interna < 20°C. A mistura foi então deixada a agitar a 20-25° C até que a reação foi completa. Uma vez que a reação foi completa, a solução foi resfriada a 10°C e 0,4 kg (1,5 equiv.) de ácido acético foi carregado mantendo a temperatura interna de < 25°C. Água foi então carregada seguida por éter de metil terc-butila e a camada orgânica foi lavada. A camada orgânica foi então lavada 2 vezes com água e em seguida, concentrada. O produto (XIIa) foi cristalizado a partir de acetato de isopropila isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 2,2 kg, 32,4%.

Procedimento de Recristalização

[00210] Acetato de isopropila (200 mL por 12,5 g de matéria-prima XIa) foi adicionado ao produto bruto S5-Ni-BPB e a mistura foi misturada a 20°C por 30 min, em seguida, foram adicionados hexanos (500 mL). A mistura foi adicionalmente mixada por 30 min e após isso,

ela foi filtrada para obter o produto cristalino XIIa.

Procedimento alternativo de recristalização-I

[00211] Acetato de isopropila (80 mL por 39 g de matéria-prima XIa) foi adicionado ao produto bruto S5-Ni-BPB e a mistura foi misturada a 20°C por 2h. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de isopropila (35 mL). O filtrado e o lavado foram combinados e heptano (170 mL) foram adicionados. A lama resultante foi misturada por 1h, então filtrada e lavada com heptano (360 mL) para obter o produto cristalino XIIa.

Procedimento alternativo de recristalização-II

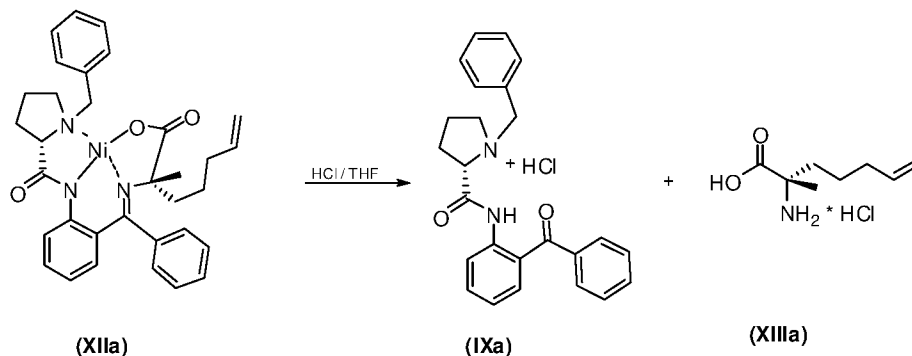
[00212] Acetato de isopropila (1000 mL por 205 g de matéria-prima XIa) foi adicionado ao produto bruto S5-Ni-BPB e a mistura foi dissolvida a 70-80°C. A solução foi resfriada a 20°C e a mistura foi misturada nesta temperatura por 1h, durante a qual nenhuma cristalização foi observada. A mistura foi filtrada por celite e o solvente foi removido sob vácuo a 40°C. Éter de metil terc-butila (1000 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60°C e depois resfriada a 20°C e misturada por 24 h. O sólido foi então filtrado e lavado com éter de metil terc-butila (300 mL) para obter o produto cristalino XIIa.

Procedimento alternativo de recristalização-III

[00213] Acetato de etila (100 mL por 12,5 g de matéria-prima XIa) foi adicionado ao produto bruto S5-Ni-BPB e a mistura foi misturada a 20°C por 30 min. Hexanos (500 mL) foram adicionados e a lama resultante foi misturada por mais 30 min, sendo depois filtrada para obter o produto cristalino XIIa.

Procedimento alternativo de recristalização-IV

[00214] Éter de metil terc-butila (100 mL por 12,5 g de matéria-prima XIa) foi adicionado ao produto bruto S5-Ni-BPB e a mistura foi aquecida a 45-50°C. Heptanos (400 mL) foram adicionados a 45-50°C. A lama resultante foi resfriada a 20°C e filtrada para obter o produto cristalino XIIa.

Exemplo 2f: Preparação de ácido (S)-2-Amino-2-metil-hept-6-enoico

[00215] 2,2 kg (1,0 equiv.) de S5-Ni-BPB (XIIa) foi carregado a um reator de vidro químico de 15-L. Tetra-hidrofurano foi adicionado e a mistura agitada a 20-25°C, até que uma solução formou-se. 1,8 kg (4,5 equiv.) de 32% ácido clorídrico foi carregado lentamente, mantendo uma temperatura interna < 30°C. A mistura foi então deixada a agitar durante 6 – 8 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se então a mistura para remover tetra-hidrofurano para render uma lama. Água adicional foi adicionada e a lama foi agitada à temperatura ambiente por 1-2 horas. Os sais sólidos BPB foram isolados por filtração e lavados com água adicional seguida de éter de metil terc-butila. Os filtrados de produto foram então recarregados ao reator produzindo uma solução trifásica. A camada mais baixa foi dividida das duas camadas superiores. As duas camadas orgânicas combinadas foram então lavadas 3 x com água e concentradas a um óleo. Acetonitrila foi adicionada e a mistura foi aquecida a 70°C durante 30 minutos. A mistura foi então resfriada a 25-30°C e o produto sólido foi isolado. A torta de filtro sólida foi lavada com acetonitrila e éter de metil terc-butila, então analisada para pureza. O produto foi então re-feito em lama a partir de acetonitrila adicional e lavado com acetonitrila e éter de metil terc-butila. O material (XIIIa) foi isolado e seco sob calor e vácuo. Rendimento: 0,585 kg, 80,0%

Procedimento de recristalização para XIIIa

[00216] Acetonitrila (100 mL por 20 g de matéria-prima S5-Ni-BPB (XIIa)) foi adicionado ao produto bruto e a mistura foi misturada a 20°C, durante 1 h. A mistura foi então filtrada e lavada com acetonitrila (40mL) para obter o produto cristalino XIIIa.

Procedimento de recristalização alternativo para XIIIa-I

[00217] Acetonitrila (500 mL por 185g de matéria-prima XIIa) foi adicionada ao produto bruto S5-Ni-BPB e a lama foi dissolvida em 45-50°C. O solvente foi removido sob vácuo a 45-50°C, 500 mL de acetonitrila foi adicionada e a mistura resultante foi aquecida a 45-50°C. A mistura foi então resfriada a 35°C, filtrada e lavada com acetonitrila (50 mL) para obter o produto cristalino XIIIa.

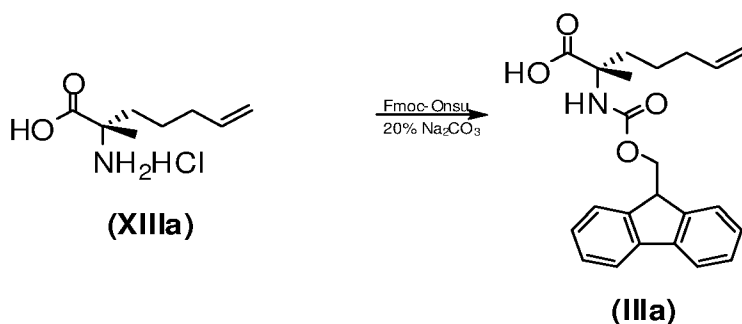
Procedimento de recristalização alternativo para XIIIa-II

[00218] Acetonitrila (270 mL por 35 gramas de matéria-prima XIIa) foi adicionada e a lama foi aquecida a 45-50°C. A mistura foi então resfriada a 20°C e misturada a esta temperatura durante 2 h. A mistura foi então filtrada e lavada com acetonitrila (50mL) e éter metil terciário butil (50mL) para obter o produto cristalino XIIIa.

Procedimento de recristalização alternativo para XIIIa-III

[00219] Acetato de isopropila (60 mL por 15 g de XIIIa) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 70°C. Acetonitrila (180 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi resfriada a 20°C. A mistura foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com acetonitrila (50 mL) para obter o produto cristalino XIIIa.

Exemplo 2g: Preparação de ácido N-Fmoc-(S)- α -metil- α -aminohept-6-enoico



[00220] 0,585 kg (1.0 equiv.) de ácido 2-amino-2-metil-hept-6-enoico HCl (XIIIa) foi suspenso em água e polido filtrado para remover vestígios de L-BPB · HCl da solução. Éter metil *terc*-butil foi adicionado e a camada de produto aquosa foi extraída uma vez com éter de metil *terc*-butila. A camada de produto aquosa foi recarregada e tetra-hidrofurano foi adicionado. Uma solução aquosa de carbonato de sódio a 20% (2,75 equiv.) foi carregada para a mistura seguida de Fmoc-OnSu (0,95 equiv.). A mistura foi deixada a reagir a 20-25°C, mantendo o pH entre 8,5 – 9,0 com quantidades adicionais da solução de carbonato de sódio a 20% até que a reação foi completa. A mistura teve seu pH ajustado até pH 2,0 – 2,5 com o ácido clorídrico HCL. Tetra-hidrofurano foi retirado por destilação e éter de metil *terc*-butila é carregado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada mais 3 vezes com água adicional. A camada orgânica foi então concentrada sob vácuo e codespojada com éter de metil *terc*-butila. A camada de produto orgânico foi concentrada e codespojada com hexanos para um óleo solto. O produto (IIIa) foi então cristalizado a partir de clorofórmio e hexanos e seco a < 0° sob uma varredura de nitrogênio de 1,0 cfm. Rendimento: 0,831 kg, 76.0 %.

Procedimento de recristalização para IIIa

[00221] Clorofórmio (30 mL por 9 gramas de matéria-prima XIIIa) foi adicionado ao produto bruto. Hexanos (100 mL) foram adicionados e a mistura foi resfriada a 0°C. O sólido resultante foi filtrado a 0°C e lavado com hexanos frios para obter o produto cristalino IIIa.

Processo de recristalização para sal ciclo-hexilamina de IIIa

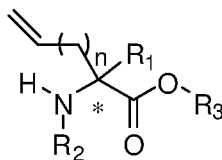
[00222] Acetonitrila (300ml por 19,04 gramas de matéria-prima XIIIa) foi adicionada ao produto bruto e o pH foi ajustado para 8-9 usando ciclo-hexilamina a 20°C. A mistura resultante foi misturada a 20°C, durante 2 h e então filtrada e lavada com acetonitrila (50 mL) para obter o sal ciclo-hexilamina cristalino de IIIa.

Processo alternativo de recristalização para sal ciclo-hexilamina de IIIa-I

[00223] Éter metil terc-butila (200ml por 5 gramas de matéria-prima XIIIa) foi adicionado ao produto bruto e o pH foi ajustado para 8-9 usando ciclo-hexilamina a 20°C. A mistura resultante foi misturada a 20°C, durante 1h e então filtrada e lavada com Éter metil terc-butila (50 mL) para obter o sal ciclo-hexilamina cristalino de IIIa.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto cristalino, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I) ou seu sal cristalino:



Formula (I)

na qual:

R₁ é C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ deuteroalquila, ou C₁-C₃ haloalquila;

* é um estereocentro;

n é um número inteiro de 1 a 20;

R₂ é – H ou um grupo protetor de nitrogênio; e

R₃ é – H ou um grupo protetor ou ativador.

2. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

(i) R₁ é C₁-C₃ alquila;

(ii) n é um número inteiro de 3 a 11;

(iii) R₂ é selecionado do grupo consistindo em:

- H

9-Fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc),

Tritila (Trt),

4-Metoxitritila (Mmt),

2-(3,5-Dimetoxifenil) propano-2-iloxicarbonila (Ddz),

2-(p-Bifenilil)-2-propiloxicarbonila (Bpoc),

2-(4-Nitrofenilsulfonil) etoxicarbonila (NSC),

(1,1-Dioxobenzo [b] tiofeno-2-il) metiloxicarbonila (Bsmoc),

(1,1-Dioxonafto [1,2-b] tiofeno-2-il) Metiloxicarbonila (α -Nsmoc),

1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hex-1-ilideno)-3-metilbutila (ivDde),

2-Di-terc-butil-Fmoc (Fmoc*),

2-Fluoro-Fmoc (Fmoc(2F)),

2-Monoisooctyl-Fmoc (mio-Fmoc),

2,7-Diisooctil-Fmoc (dio-Fmoc),

2-[Fenil(metil)sulfônio]etiloxicarbonil tetrafluoroborato (Pms),

Etanosulfoniletoxicarbonila (Esc),

2-(4-Sulfofinilsulfonil) carbonil etóxi (Sps),

Tert-butiloxicarbonila (Boc),

Benziloxicarbonila (Z),

Alliloxicarbonila (Alloc),

2,2,2-Tricloroetiloxicarbonila (Troc),

p-Nitrobenziloxicarbonila (pNZ),

Propargiloxicarbonila (Poc),

o-Nitrobenzenossulfonila (oNBS),

2,4-Dinitrobenzenossulfonila (dNBS),

Benzotiazol-2-sulfonila (Bts),

o-Nitrobenziloxicarbonila (oNz),

4-Nitroveratrilocarbonila (NVCO),

2-(2-nitrofenil) propiloxicarbonila (NPPOC),

2,(3,4-Metiletendioxi-6-nitrofenil) propiloxicarbonila (MNPPOC),

9-(4-Bromofenil)-9-fluorenila (BrPhF),

Azidometoxicarbonila (Azoc),

Hexafluoroacetona (HFA),
 2-Clorobenziloxicarbonila (Cl-Z),
 4-Metiltritila (Mtt),
 Trifluoroacetila (tfa),
 (Metilsulfonil)etoxicarbonila (Msc),
 Fenildisulfaniletiloxicarbonila (Phdec),
 2-Piridildissulfaniletiloxicarbonila (Pydec), e
 o-Nitrobenzenossulfonila (O-NBS); e

(iv) R3 é selecionado do grupo consistindo de:

-H,
 terc-butila (^tBu),
 2-Clorotritila (2-Cl-Trt),
 2,4-Dimetoxibenzila (DMB),
 Benzila (Bn),
 2-Fenilisopropila (2-PhⁱPr),
 5-fenil-3,4-etilenodioxitenila,
 9-Fluorenilmetila (Fm),
 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)-3-metilbutil]-amino) benzila (Dmab),
 Metila (Me),
 Etila (Et),
 Carbamoilmetila (Cam),
 Alila (Al),
 Fenacila (Pac),
 p-Nitrobenzila (pNB),
 2-Trimetilsililetila (TMSE),
 (2-Fenil-2-trimetilsilil)etila (PTMSE),
 2-(trimetilsilil) isopropila (Tmsi),
 Trimetilsilila (TMS),
 2,2,2-Tricloroetila (Tce),

p-Hidroxifenacila (pHP),
 4,5-dimetóxi-2-nitrobenzila (Dmnb),
 1,1-dimetilalila (Dma),
 Cobalto de penta-amina (III),
 Succinimida,
 p-nitrofenila,
 Pentafluorofenila, e
 2,4, 5-triclorofenila.

3. Composto cristalino de acordo a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

- (i) R_1 é C_1 - C_3 alquila;
- (ii) n é um número inteiro de 3 a 11;
- (iii) R_2 é selecionado do grupo consistindo em:
 - 9-Fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc),
 - 4-Metoxitritila (Mmt),
 - 2-(3,5-dimetoxifenil)propano-2-iloxycarbonila (Ddz),
 - 2-(p-bifenilil)-2-propiloxycarbonila (*Bpoc*),
 - Terc-butiloxycarbonila (Boc),
 - Benziloxycarbonila (Z),
 - Alililoxycarbonila (Alloc),
 - 2,2,2-Tricloroetiloxycarbonila (Troc),
 - o-Nitrobenzenosulfonila (oNBS),
 - Tritila (Trt),
 - 4-Metiltritila (Mtt), e
 - o-Nitrobenzenosulfonila (O-NBS); e

- (iv) R_3 é -H.

4. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

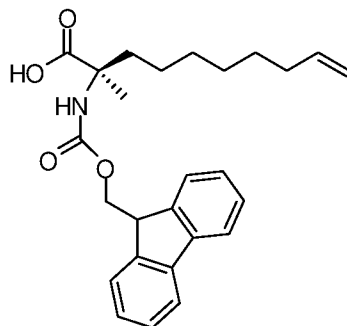
- (i) R_1 é metila;
- (ii) R_2 é 9-Fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc);

(iii) R_3 é $-H$; e

(iv) n é selecionado de um grupo consistindo em: 3 e 6.

5. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que apresenta:

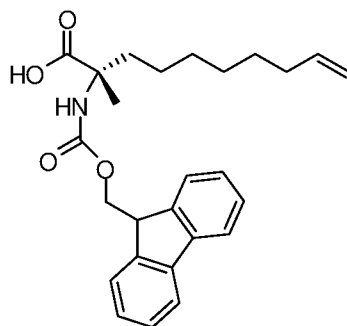
(i) a fórmula (IIa):



(IIa)

que, opcionalmente, tem um excesso enantiomérico de cerca de 95% a 100%; ou

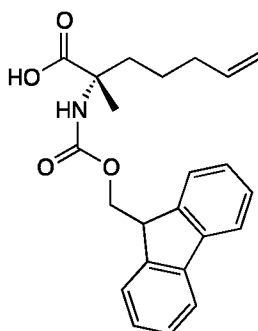
(ii) a fórmula (IIb):



(IIb)

que, opcionalmente, tem um excesso enantiomérico de cerca de 95% a 100%; ou

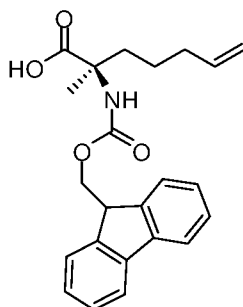
(iii) a fórmula (IIIa):



(IIIa)

que, opcionalmente, tem um excesso enantiomérico de cerca de 95% a 100%; ou

(iv) a fórmula (IIIb):



(IIIb)

que, opcionalmente, tem um excesso enantiomérico de cerca de 95% a 100%.

6. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que não é o sal.

7. Sal, caracterizado pelo fato de que é um sal cristalino do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

8. Sal, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é um sal amino orgânico. 9. Sal, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é um sal amina orgânico e a amina é uma amina cíclica.

10. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que tem um grau de pureza química, na faixa de cerca de 90% a 100%.

11. Composto cristalino, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que tem um excesso enantiomérico, na faixa de cerca de 95% a 100%.

12. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o composto cristalino ou seu sal cristalino, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, um composto alcano e um composto haloalcano.

13. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o composto cristalino ou seu sal cristalino, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, um composto alcano e um composto haloalcano,

sendo que o composto alcano é haxano e o composto haloalcano é clorofórmio.

14. Método para preparar um polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende: (i) reagir o composto cristalino de Fórmula (I) ou o seu sal cristalino, como definido na reivindicação 1, com um bloco de construção de aminoácido, na presença de um agente de acoplamento, desta forma, formando assim uma ligação peptídica;

(ii) reagir o composto cristalino de Fórmula (I) ou o seu sal cristalino, como definido na reivindicação 1, com um bloco de construção de aminoácido, na presença de um agente de acoplamento, formando assim uma ligação peptídica, em que o polipeptídeo compreende uma α -hélice; ou

(iii) reagir o composto cristalino de Fórmula (I) ou o seu sal cristalino, como definido na reivindicação 1, com um bloco de construção de aminoácido, na presença de um agente de acoplamento, formando assim uma ligação peptídica; e que compreende ainda reticular um par de cadeias laterais de alquenos terminais de pelo menos dois aminoácidos do peptídeo; ou

(iv) reagir o composto cristalino de Fórmula (I) ou o seu sal cristalino, como definido na reivindicação 1, com um bloco de construção de aminoácido, na presença de um agente de acoplamento, formando assim uma ligação peptídica; e que compreende ainda reticular um par de cadeias laterais de alquenos terminais de pelo menos dois aminoácidos do peptídeo, em que a reticulação compreende uma reação de metátese de olefinas catalisada por metal.

15. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações

ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, produto ou processo, ou uso, dentre outros, por exemplo, composto cristalino, seu sal cristalino, composição e método para preparar um polipeptídeo, ou qualquer outro tipo de reivindicação englobada pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

Coluna Usada: Chiralpak AD-H QC#167

Recipiente: 73 Injeção: 1

Volume de Injeção: 5.00 µl

Concentração de Amostra: 48.0mg/25mL DS

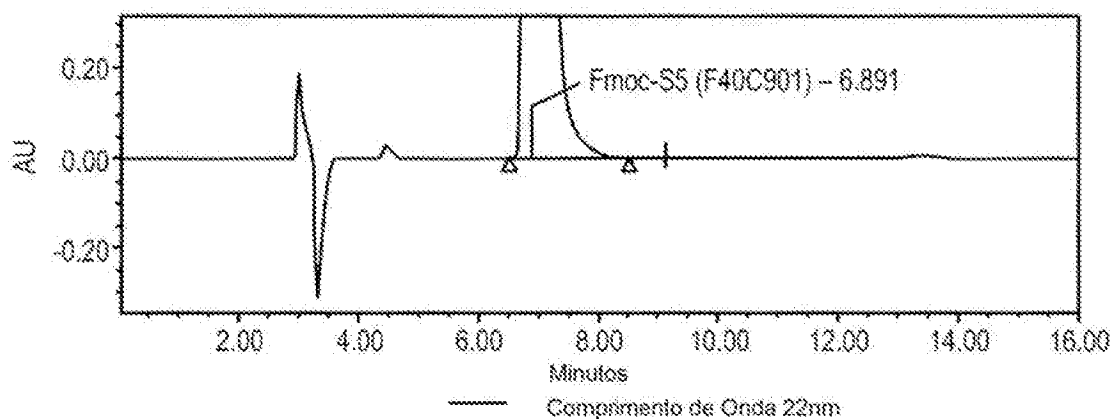
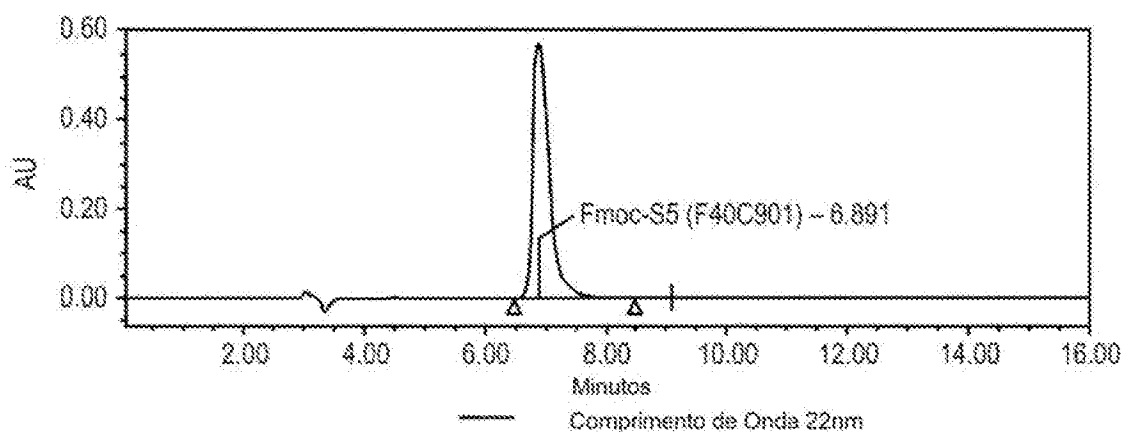
Concentração de Amostras Adicional: Produto Terminado

Solvente A: 90%Hex.anes/10%IPA/0.1%TFA

Solvente B: 90%Hex.anes/10%IPA

Solvente C: IPA

Solvente C: EtOH



Resultados processados por 220nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %		Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-S5 (F40C901)	6.891	9858806	100.00	2	Fmoc-S5 (F40C902)	9.100		

Nome de Usuário: System

Data Atual: 19/12/2011 14:19:54

1 de 1

FIG. 1

Coluna Usada: Chiralpak AD-H QC#167

Recipiente: 74 Injeção: 1

Volume de Injeção: 5.00 μ l

Concentração de Amostra: 48.0mg/25mL DS + 0.5% R5

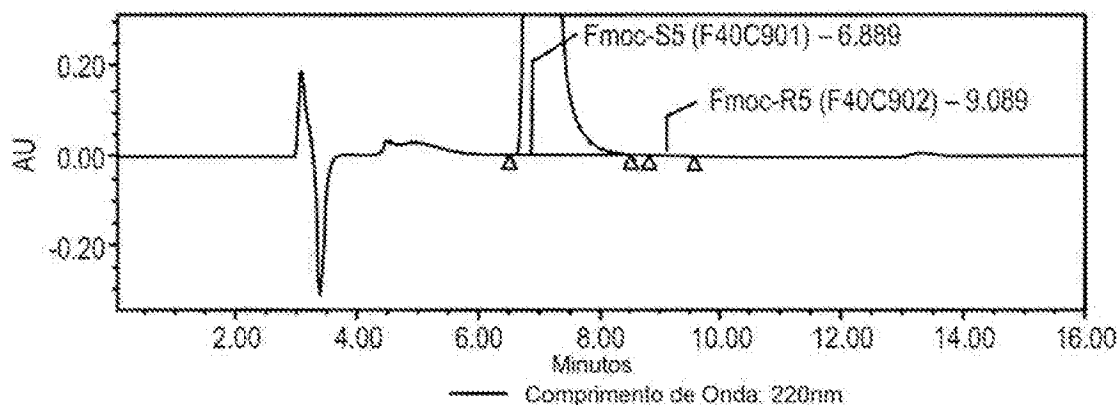
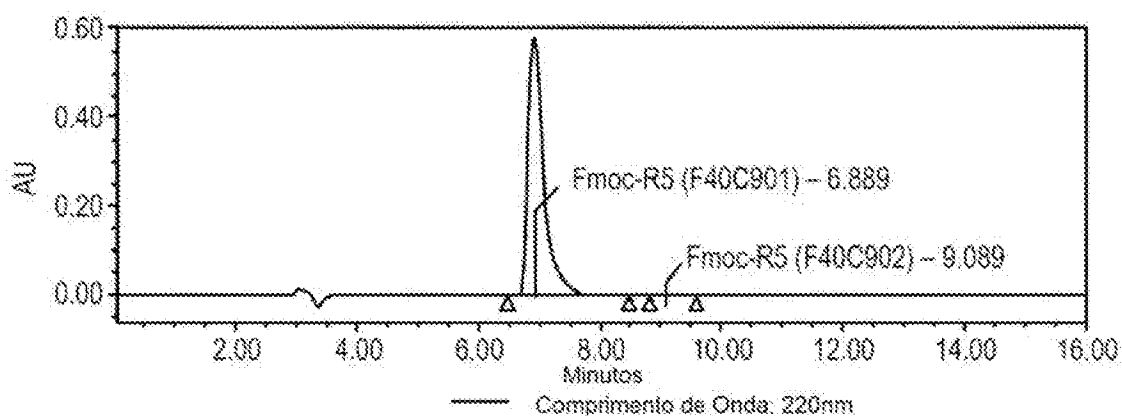
Informação de Amostra Adicional: Amostra+0.5% R5

Solvente A: 90%Hex.anes/10%IPA/0.1%TFA

Solvente B: 90%Hex.anes/10%IPA

Solvente C: IPA

Solvente C: EtOH



Resultados processados por 220nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %		Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-S5 (F40C901)	6.889	9847318	99.83	2	Fmoc-R5 (F40C902)	9.089	16328	0.17

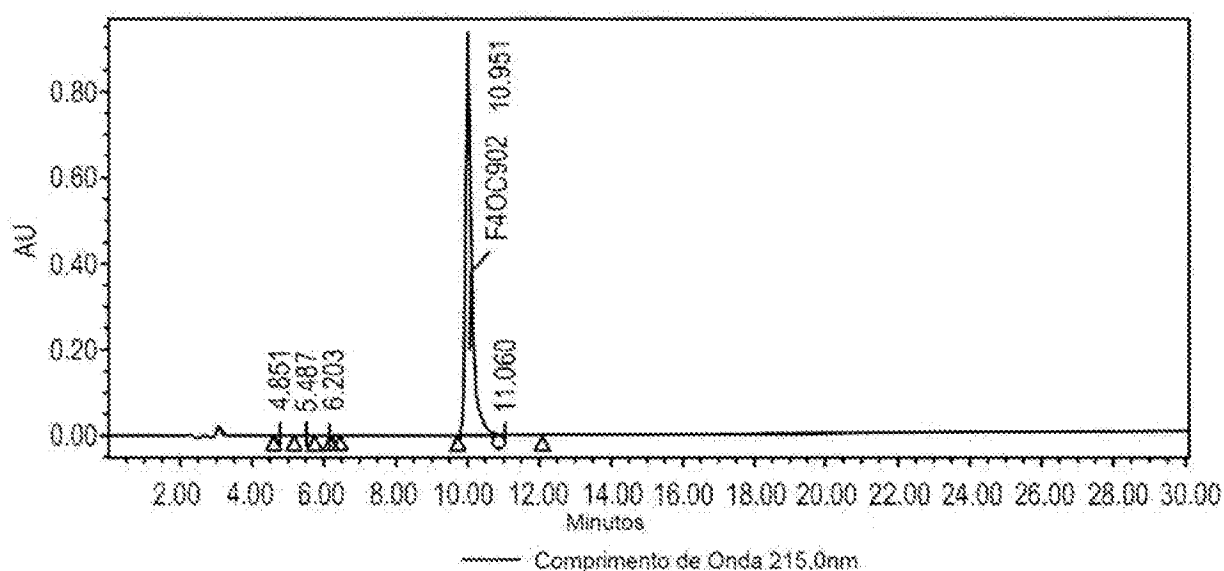
Nome de Usuário: System

Data Atual: 19/12/2011 14:41:41

1 de 1

FIG. 2

Método de Acq Ajustado F40C902_60a80em25min
 Coluna Usada: Waters Spherisorb ODS2#131 Data Adquirida: 20/12/2011 13:53:06
 Recipiente: 35 Injeção: 1 Método de Processamento F40C902_60a80em25min
 Volume de Injeção: 5.00 µl Data Processada: 20/12/2011 15:21:49
 Concentração de Amostra: 26.1mg/25mL DS
 Informação de Amostra Adicional: Amostra



Dados do Cromatograma 215nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Altura (µV)	%Altura	Área de Pico	Área de Pico %
1		4.851	3099	0.33	24138	0.20
2		5.487	1580	0.17	21810	0.18
3		6.203	6569	0.71	62741	9.52
4	F40C902	10.054	925370	98.56	11863328	98.49
5		11.060	2192	0.23	73331	0.61

FIG. 3

Coluna Usada: Waters Spherisorb ODS2#131

Data Adquirida: 20/12/2011 13:53:06

Recipiente: 35 Injeção: 1

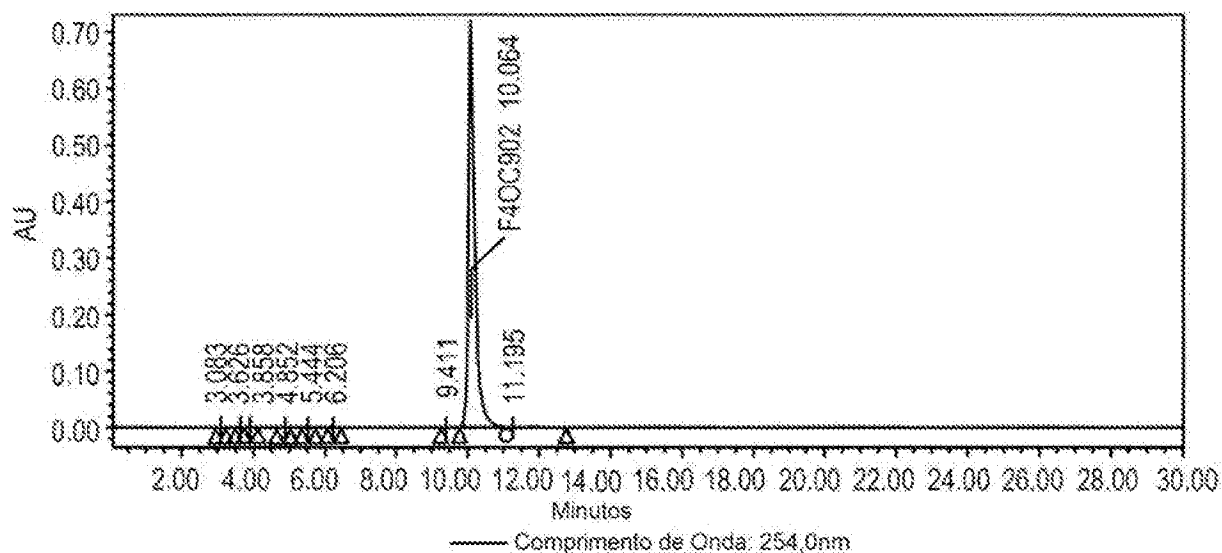
Método de Processamento: F40C902_60a80em25min

Volume de Injeção: 5.00 µl

Data Processada: 20/12/2011 15:19:31

Concentração de Amostra: 26.1mg/25mL DS

Informação de Amostra Adicional: Amostra



Dados do Cromatograma 254nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Altura (µV)	Altura %	Área de Pico	Área de Pico %
1		3.083	914	0.13	5380	0.06
2		3.626	379	0.05	2548	0.03
3		3.858	612	0.09	7057	0.08
4		4.852	2303	0.32	17314	0.19
5		5.484	967	0.14	8412	0.09
6		6.206	2206	0.31	20714	0.23
7		9.411	1420	0.20	14463	0.16
8	F40C902	10.054	698574	98.50	8845126	98.36
9		11.195	1818	0.26	71822	0.80

FIG. 4

Coluna Usada: Waters Spherisorb ODS2 #131

Data Adquirida: 20/12/2011 14:44:05

Recipiente: 36 Injeção: 1

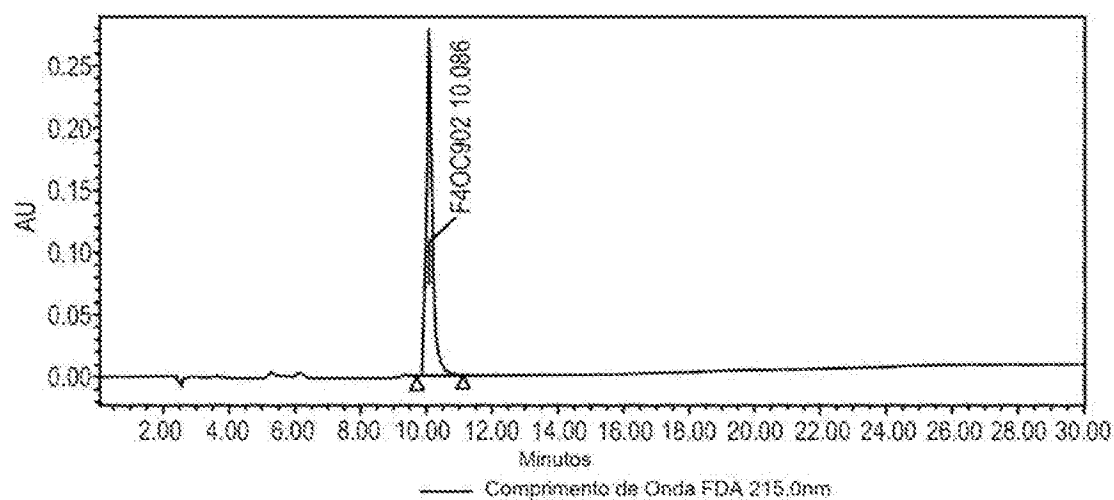
Método de Processamento: F40C902_60a80em25min

Volume da Injeção: 5.00 ul

Data Processada: 20/12/2011 15:24:26

Concentração de Amostra: 0.5mg/25mL DS

Informação de Amostra Adicional: Controle de Cliente



Dados do Cromatograma 215nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Altura (µV)	Altura %	Área de Pico	Área de Pico %
1	F40C902	10.086	273598	100.00	3582385	100.05

FIG. 5

Coluna Usada: Chiralpak AD-H QC#167

Recipiente: 86 Injeção: 1

Volume de Injeção: 20.00 μ l

Concentração de Amostra: 25.5mg (N2 Dried)/25mL IPA

Informação de Amostra Adicional:

Ácido N-Fmoc-(R)- α -Me- α -Aminodec-9-Enóico; Amostra: 100%

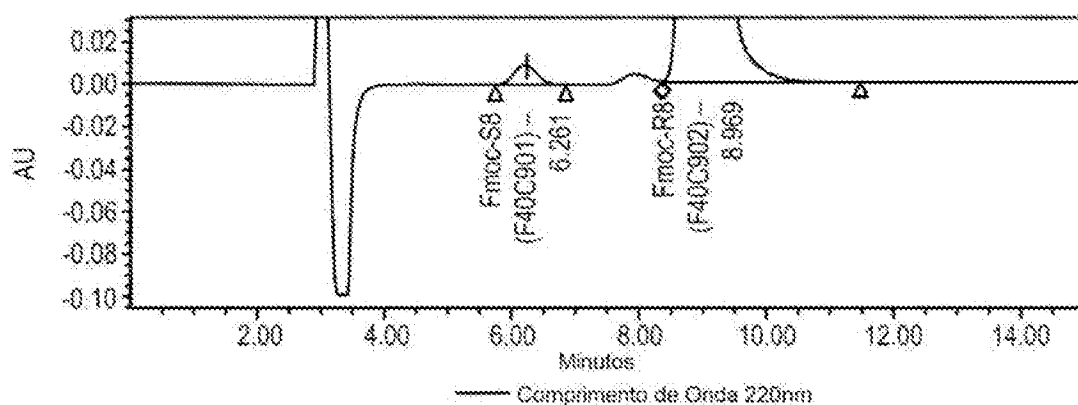
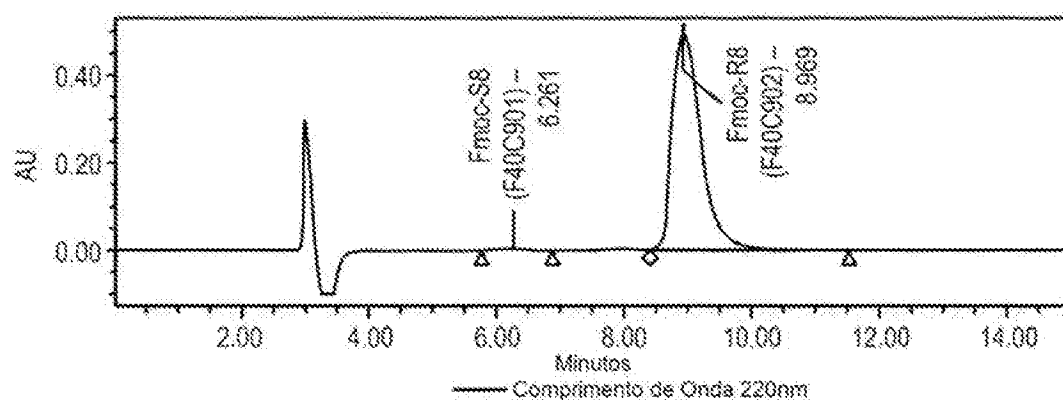
MP-A: 1.0mL/min; 25 C; 730 psi;

Solvente A: 90% Hexanos /10% IPA/0.1% TFA

Solvente B: 90% Hexanos /10% IPA

Solvente C: IPA

Solvente D: EtOH



Resultados Processados por 220nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %		Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-S8 (F40C901)	6.261	215326	1.37	2	Fmoc-S8 (F40C902)	8.969	15530958	98.63

FIG. 6

Coluna Usada: Chiralpak AD-H QC#167

Recipiente: 87 Injeção: 1

Volume de Injeção: 20.00 µl

Concentração de Amostra: 50µL S8 RSTD/10mL Sx Soln.

Informação de Amostra Adicional:

Acido N-Fmoc(R)-α-Me-α-Aminodec-9-Enóico; Amostra: 100%

MP-A; 1.0mL/min; 25 C; 730 psi;

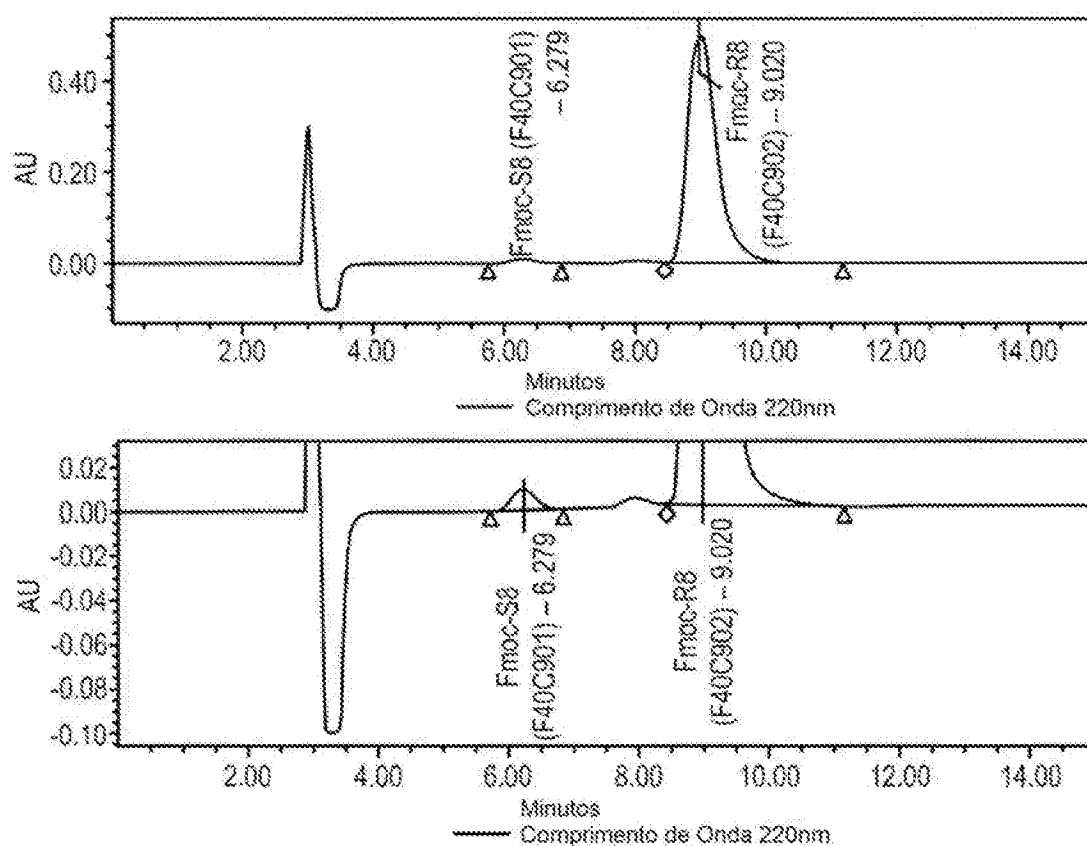
Data Processada: 17/11/2011 7:38:20

Solvente A: 90%Hexanos /10%IPA/0.1%TFA

Solvente B: 90%Hexanos /10%IPA

Solvente C: IPA

Solvente D: EtOH



Resultados Processados por 220nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %		Nome de Pico	Tempo de Retenção	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-S8 (F40C901)	6.279	236343	1.48	2	Fmoc-S8 (F40C902)	9.020	15717883	98.52

Nome de Usuário: System

Data Atual: 17/11/2011 19:38:49

1 de 1

FIG. 7

Coluna Usada: Waters Spherisorb ODS2 #131

Data Processada: 16/11/2011 19:19:45

Recipiente: 46 Injeção: 1

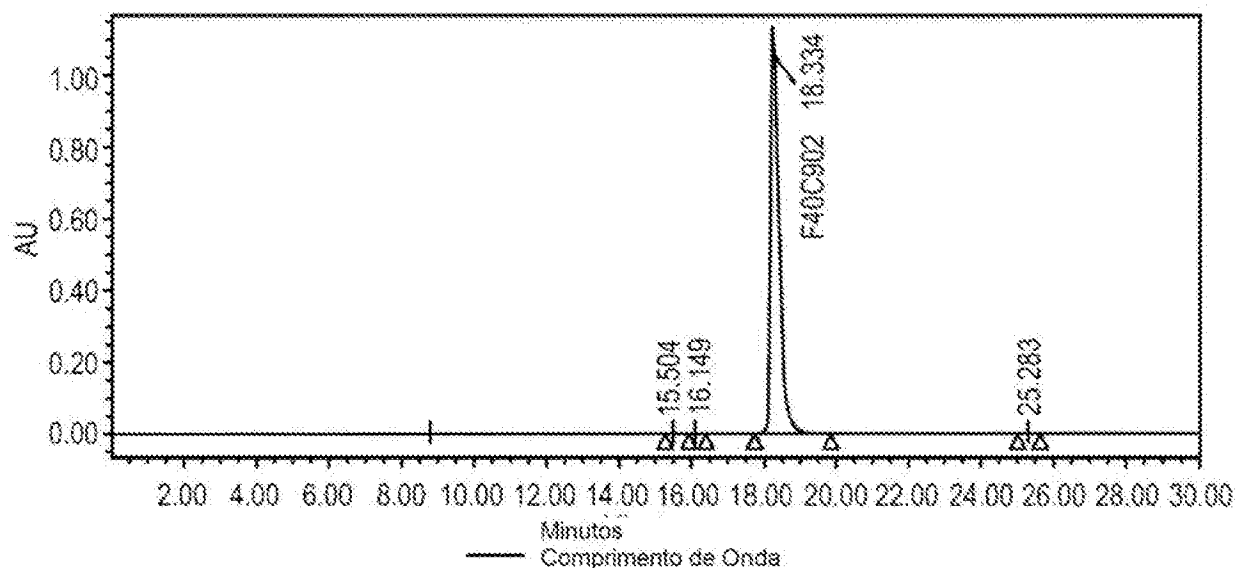
Método de Processamento: F40C902_60a80em25min

Volume de Injeção: 5.00 µl

Data Processada: 17/11/2011 16:04:32

Concentração de Amostra: 4.6mg/10mL DS

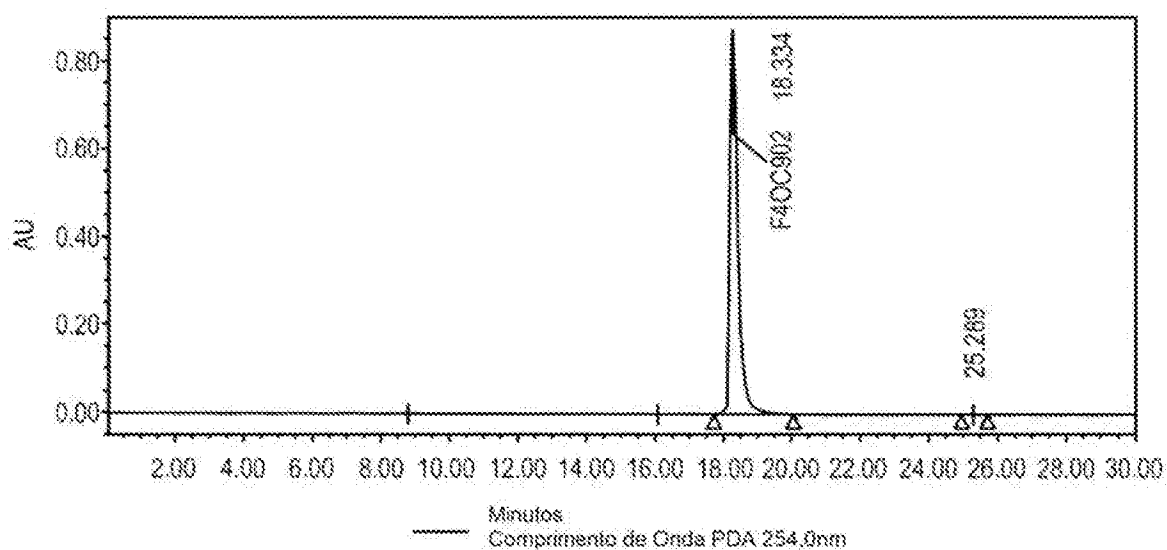
Informação de Amostra Adicional: Ácido N-Fmoc(R)-α-Me-α-Aminodec-9-Enóico



	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Altura (µV)	Altura %	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-OnSu	8.800				
2		15.504	494	0.04	9432	0.05
3	40C902	16.100				
4		16.149	1013	0.09	13695	0.08
5	F40C902	18.334	1106791	99.81	17679588	99.82
6		25.283	552	0.05	8025	0.05

FIG. 8

Coluna Usada: Waters Spherisorb ODS2 #131
 Recipiente: 46 Injeção: 1
 Volume de Injeção: 5,00 µl
 Data Adquirida: 16/11/2011 19:19:45
 Método de Processamento: F40C902_60a80em25min
 Data Processada: 17/11/2011 18:11:21
 Concentração de Amostra: 14,6mg/10mL DS
 Informação de Amostra Adicional:
 Ácido N-Fmoc-(R)-α-Me-Aminodec-9-enóico; FP



Dados do Cromatograma 254nm

	Nome de Pico	Tempo de Retenção	Altura (µV)	Altura %	Área de Pico	Área de Pico %
1	Fmoc-OnSu	8.800				
2	40C902	16.100				
3	F40C902	18.334	856815	99.96	13404558	99.95
4		25.289	382	0.04	7053	0.05

FIG. 9

RESUMO**"COMPOSTO CRISTALINO, SEU SAL, COMPOSIÇÃO E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO".**

A invenção refere-se a aminoácidos cristalinos α , α -dissubstituídos e seus sais cristalinos contendo um alceno terminal em uma de suas cadeias laterais, bem como, opcionalmente, análogos halogenados e deuterados cristalinos dos aminoácidos cristalinos α , α -dissubstituídos e seus sais; métodos de fazer estes e os métodos de utilizá-los.