



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718988-5 A2



(22) Data de Depósito: 22/11/2007
(43) Data da Publicação: 11/02/2014
(RPI 2249)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 239/96
C07C 233/51
C07C 237/40
C07C 265/12
C07C 271/22
C07C 271/28
C07C 275/42

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR UM
DERIVADO DE FENILALANINA, E, COMPOSTO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/11/2006 JP 2006-315837

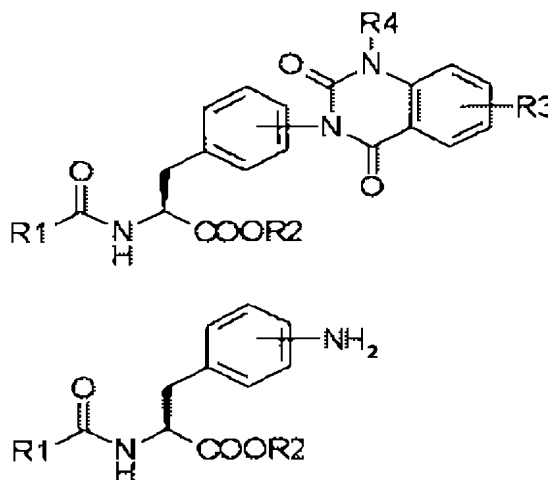
(73) Titular(es): Ajinomoto Co., INC.

(72) Inventor(es): Akinori Tatara, Koichi Fujita, Kotaro Okado,
Masayuki Sugiki, Noriyasu Kataoka, Tamotsu Suzuki, Tatsuhiro
Yamada, Tatsuya Okuzumi

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007072615 de 22/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/062859de
29/05/2008



“MÉTODO PARA PREPARAR UM DERIVADO DE FENILALANINA, E, COMPOSTO”

Campo Técnico Da Invenção

5 A presente invenção diz respeito a um método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona, que é um composto altamente usado como um medicamento tendo uma atividade inibitória de α -4-integrina e como um intermediário do derivado.

Fundamentos Da Técnica

10 Recentemente, existem estudos avançados de doenças inflamatórias, em que o processo de adesão dependente de α -4-integrina acontece na patologia deste, tais como artrite reumatóide, eritrite inflamatória eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, asma, psoríase, alergia, diabetes, doenças cardiovasculares, esclerose arterial, restenose, hiperplasia tumorigênica, metástase tumoral e rejeição a implante e,
15 desta maneira, espera-se que um composto tendo uma ação inibitória de α -4-integrina deva ser desenvolvido e usado como um agente terapêutico ou um agente profilático.

Foi desenvolvido nesta uma invenção um derivado de fenilalanina inédito que tem uma atividade inibitória de α -4-integrina e que
20 seria considerado altamente usado como um agente para tratar ou prevenir uma doença inflamatória, em que o processo de adesão dependente de α -4-integrina acontece em parte na patologia deste e já foi depositado um pedido de patente (ver documento patente 1 especificado a seguir). Neste pedido de patente, foi reportado, como um método para preparar um derivado de
25 fenilalanina como este tendo um esqueleto de quinazolinodiona, um que compreende as etapas de aplicar um derivado de fenilalanina em uma fase sólida de uma resina para, assim, construir um esqueleto de quinazolinodiona por meio do uso de um intermediário de amida (ver documento patente 1 especificado a seguir).

Além disso, o requerente desta invenção igualmente observou um método de produção industrialmente favorável de um derivado como este e já depositou um pedido de patente (ver documento patente 2 especificado a seguir). Neste pedido de patente, foi reportado um método que compreende as etapas de reagir um derivado de ácido antranílico cujo grupo carboxila é protegido por uma ligação éster com um derivado de fenilalanina e finalmente derivando um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona.

Além disso, foi observado um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona inédito, que mostra um ação inibitória de α -4-integrina e já depositou um pedido de patente (documento patente 3 especificado a seguir). Neste pedido de patente, foi reportado, como um método de produção, um método sintético de fase líquida linear para constituir seu esqueleto em sucessão.

Entretanto, ainda desejou-se o desenvolvimento de um método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona, que é industrialmente favorável, bem como uma via sintética adicional que ainda não é conhecida. Mais especificamente, desejou-se o desenvolvimento de um método para preparar o mesmo, realizando ao mesmo tempo uma variedade de méritos, por exemplo, a via sintética sendo convergente; o método requerendo um pequeno número de etapas para a preparação de um composto final começando de um material de partida; o método requerendo um pequeno período de tempo para a formação do produto final; e o método permitindo a produção do composto final em um maior rendimento; e o composto final resultante sendo altamente puro.

Documento patente 1: WO 02/16329;

Documento patente 2: WO 2004/74264;

Documento patente 3: WO 2005/61466

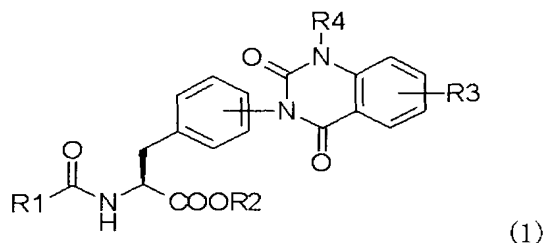
Descrição Da Invenção

Desta maneira, é um objetivo da presente invenção fornecer um método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona, que pode produzir industrialmente de forma favorável o composto pretendido em um maior rendimento.

5 É um outro objetivo da presente invenção fornecer um método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona, que ainda não é conhecido e que pode vantajosamente ser industrializado.

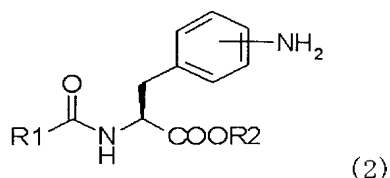
10 É ainda um objetivo adicional da presente invenção fornecer um intermediário para uso na preparação de um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona.

A presente invenção, assim, fornece um método (um primeiro método de produção) para preparar um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1) ou um sal
15 farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



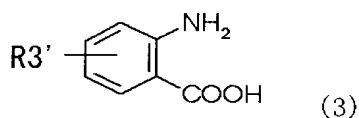
em que R1 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R2 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R3 representa um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído
20 com um grupo monoalquilamino ou um grupo alquila substituído com um grupo amino; e R4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

(a) reagir um derivado de acil fenilalanina representado pela
25 seguinte fórmula (2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:

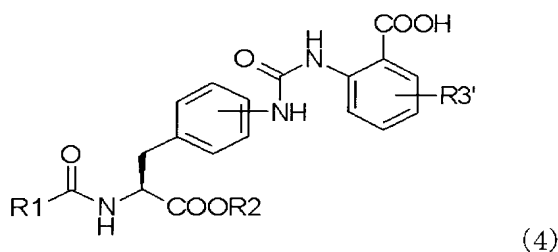


em que R1 e R2 são os mesmos definidos anteriormente,

com um reagente que introduz grupo carbonila e um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:

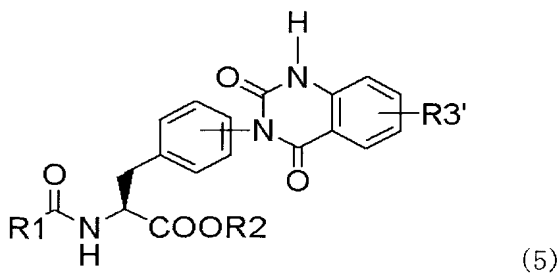


5 em que R3' representa um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor ou um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, para assim formar um derivado de uréia carbóxi-assimétrico representado pela seguinte
10 fórmula (4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



em que R1, R2 e R3' são os mesmos definidos anteriormente;

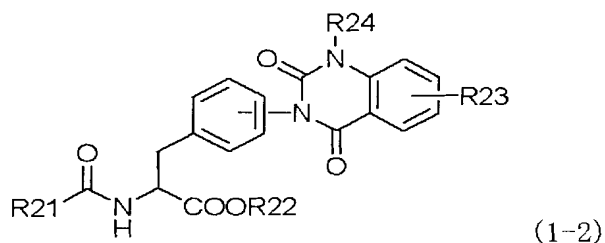
(b) converter o derivado de uréia carbóxi-assimétrico da
fórmula (4) em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte
fórmula (5) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na presença de
15 um grupo agente que ativa carboxila:



em que R1 a R3' são os mesmos definidos anteriormente; e

(c) se desejado, substituindo um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio anexado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R3' é protegido.

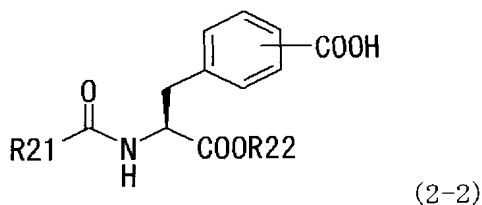
Além disso, a presente invenção adicionalmente fornece um método (um segundo método de produção) para a preparação de um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1-2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende as seguintes etapas (a), (b), (c) e (d):



em que R21 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R22 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R23 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; R24 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

(a) converter um derivado de acil fenilalanina representado

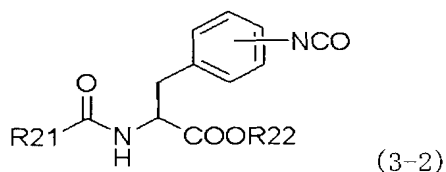
pela seguinte fórmula (2-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



em que R21 e R22 são os mesmos definidos anteriormente,

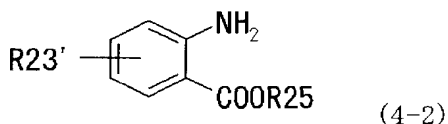
em um derivado de isocianato e then converter o grupo carboxila deste em um grupo isocianila;

- 5 (b) reagir o composto resultante representado pela seguinte fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



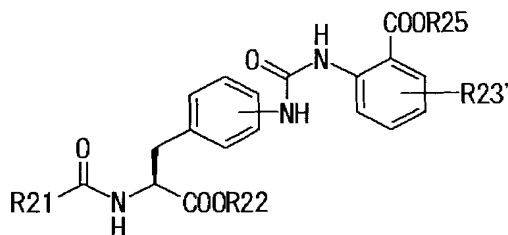
em que R21 e R22 são os mesmos definidos anteriormente,

com um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



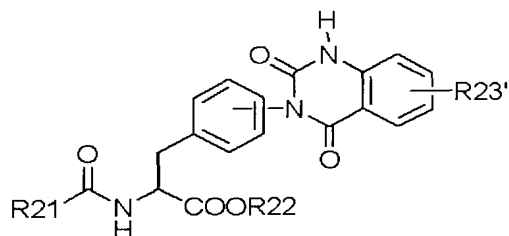
- 10 em que R23' representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; e R25 representa um átomo de
- 15
- 20 hidrogênio, ou um grupo alquila que pode ter um substituinte;

(c) converter o derivado de uréia assimétrico resultante representado pela seguinte fórmula (5-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



(5-2)

em que R21, R22, R23' e R25 são os mesmos definidos anteriormente, em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (6-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:

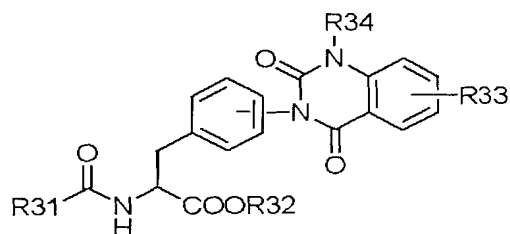


(6-2)

em que R21 a R23' são os mesmos definidos anteriormente, na presença de um grupo agente que ativa carboxila quando R25 é um átomo de hidrogênio, ou na presença de um base quando R25 é um grupo alquila;

(d) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio anexado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R23' é protegido.

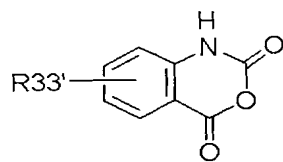
De acordo com a presente invenção, é adicionalmente fornecido um método (um terceiro método de produção) para a preparação de um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona, representado pela seguinte fórmula (1-3) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



(1-3)

em que R31 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R32 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R33 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; R34 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

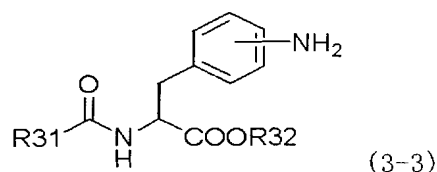
(a) reagir um derivado de um anidrido isotóico representado pela seguinte fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



(2-3)

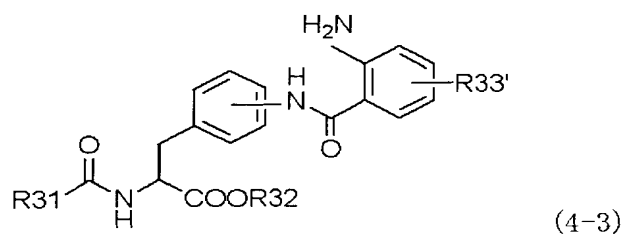
em que R33' representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo

alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio, com um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (3-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:

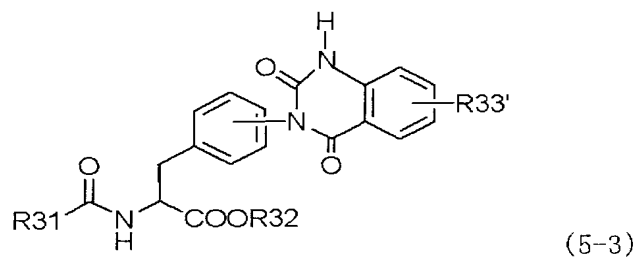


em que R31 e R32 são os mesmos definidos anteriormente;

(b) reagir o derivado de amida resultante representado pela seguinte fórmula (4-3):



em que R31, R32 e R33' são os mesmos definidos anteriormente, com um reagente que introduz grupo carbonila para assim formar um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (5-3):

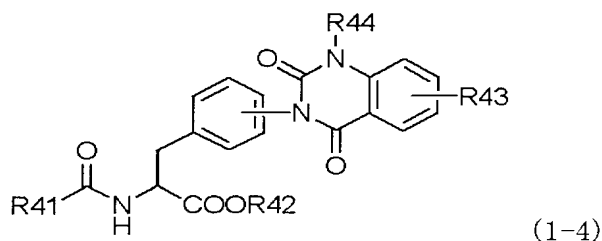


em que R31 a R33' são os mesmos definidos anteriormente; e

(c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio anexado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-3) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante,

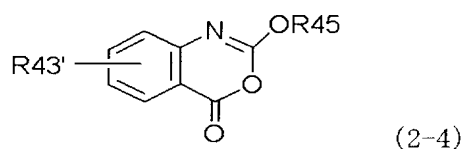
quando o substituinte R33' é protegido.

De acordo com a presente invenção, é adicionalmente fornecido um método (um quarto método de produção) para preparar o derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1-4) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



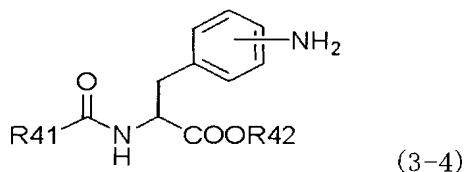
em que R41 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R42 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R43 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; R44 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

(a) reagir um derivado de benzoxazina representado pela seguinte fórmula (2-4):



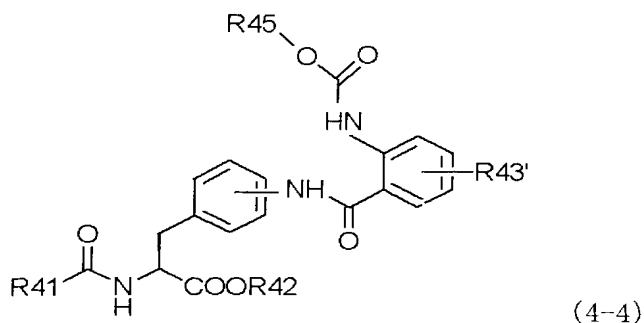
em que R43' representa um grupo dialquilamino, um grupo

monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; e R45 representa um grupo alquila ou um grupo fenila que pode ter um substituinte, com um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (3-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



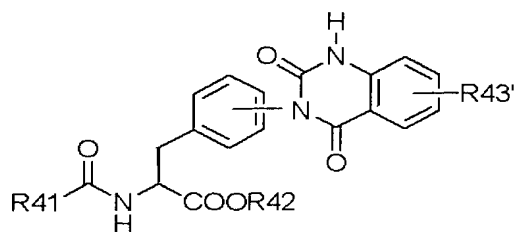
em que R41 e R42 são os mesmos definidos anteriormente;

(b) converter o derivado de amida-carbamato resultante representado pela seguinte fórmula (4-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



em que R41, R42, R43' e R45 são os mesmos definidos anteriormente;

em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (5-4) na presença de um base:



(5-4)

em que R41 a R43' são os mesmos definidos anteriormente; e

- (c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio anexado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-4) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R43' é protegido.

MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

Na presente invenção, o anel de grupo quinazolinadiona que aparece na fórmula s (1), (1-2), (1-3), e (1-4) pode ser posicionado na posição o-, m- ou p- no anel de benzeno da fenilalanina, mas o grupo do anel está preferivelmente presente na posição p- entre outras.

Na presente invenção, os substituintes do grupo fenila que pode ter um substituinte e os do grupo piridila que pode ter um substituinte, representados por R1, R21, R31 e R41 podem ser, por exemplo, átomos de halogênio, grupos alquila, grupos halogenoalquila (incluindo grupos perfluoralquila), grupos alcóxi, grupos halogenoalcóxi (incluindo grupos perfluoralcóxi), grupos alquiltio, grupo nitro, grupos alquil-sulfonilamino, e grupo tetrazolina. Com relação a isto, os grupos alquila como os componentes destes substituintes são preferivelmente os que tem 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferivelmente 1 a 3 átomos de carbono. Adicionalmente, o número de substituintes precedentes varia de 1 a 5, preferivelmente 1 a 3 e eles podem ser os mesmos ou diferentes. Preferivelmente usados aqui como os substituintes R1, R21, R31 e R41 são grupos fenila substituídos com átomos de halogênio e/ou grupos alquila e exemplos específicos destes incluem grupo 2,6-diclorofenila, grupo 2,6-dimetilfenila, grupo 2-cloro-6-

metilfenila, grupo 2-clorofenila, grupo 2-metifenila, grupo 2,4,6-tri-clorofenila, grupo 2,4,6-trimetilfenila, e grupo 2,6-dicloro-4-metilfenila.

Na presente invenção, os grupos alquila dos grupos alquila substituídos ou não substituídos precedentes representados por R2, R22, R32 e R42 são preferivelmente os que tem 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferivelmente os que tem 1 a 3 átomos de carbono.

Em R2, R22, R32 e R42 cada um tendo um substituinte, os substituintes podem ser, por exemplo, grupos alquil-carbonilóxi inferiores substituídos ou não substituídos, grupos alcóxi-carbonilóxi inferiores substituídos ou não substituídos, grupos alcóxi inferiores substituídos ou não substituídos, grupos alcóxi inferiores, átomos de halogênio, grupos arila substituídos ou não substituídos, grupos heteroarila substituídos ou não substituídos e grupos carbamoíla substituídos ou não substituídos.

Com relação a isto, quando os substituintes são grupos alquil-carbonilóxi inferiores, grupos alcóxi-carbonilóxi inferiores, e grupos alcóxi inferiores, os grupos alquila e alcóxi deste são preferivelmente os que tem 1 a 6 átomos de carbono e eles incluem cadeias cíclicas, retas e ramificadas.

Além disso, quando os substituintes são grupos arila, o grupo arila pode ser um grupo hidrocarboneto aromático monocíclico a dicíclico tendo 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos destes incluem grupos fenila e grupos naftila. Além do mais, quando os substituintes são grupos heteroarila, eles podem ser grupos heteroaromáticos monocíclicos a tricíclicos de 5 a 8 membros do anel incluindo 1 a 4 heteroátomos, como os átomos que formam anel, selecionados de átomo de oxigênio, átomo de enxofre e átomo de nitrogênio. Exemplos específicos destes incluem grupo piridila, grupo piridazinila, grupo pirimidila, grupo pirazinila, grupo furila, grupo tienila, grupo pirrolila, grupo isoxazolila, grupo oxazolila, grupo isotiazolila, grupo tiazolila, grupo pirazolila, grupo imidazolila, grupo tetrazolina, grupo indolila, grupo benzimidazolila, grupo quinolila e grupo isoquinolila. Com relação a

isto, os substituintes para os grupos arila e heteroarila podem ser, por exemplo, átomos de halogênio, grupos alcóxi, grupos alquila, grupo hidroxila, grupos halogenoalquila, e grupos halogenoalcóxi. Entre eles, preferivelmente usados aqui são grupo piridila, grupo furila e grupo tienila.

5 Neste meio tempo, se os substituintes de R2, R22, R32 e R42 forem grupos alquil-carbonilóxi inferiores ou grupos alcóxi-carbonilóxi inferiores, os substituintes destes podem ser, por exemplo, grupos alquila inferiores, grupo alquenilas inferiores, grupos alcóxi inferiores, grupo hidroxila, grupos amino, e grupos amino cada um substituído com um grupo
10 alquila inferior (incluindo os mono-e di-substituídos). Preferivelmente usados na presente invenção são grupos metila e grupo etila entre outros.

 Além disso, se os substituintes de R2, R22, R32 e R42 forem grupos amino, os substituintes destes podem ser, por exemplo, grupos alquila inferiores, grupos alcóxicarbonila inferiores, e grupos alquilsulfonila
15 inferiores. Entre eles, preferidos são grupos metila e grupo etila. Alternativamente, dois substituintes podem ser ligados para formar um anel e estes dois grupos podem ser interrompidos por átomos de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre quando eles formam um anel. Por exemplo, o grupo amino substituído inclui um grupo amino tipo anel, tais como grupo 1-piperidinila ou
20 grupo 4-morfolinila; um grupo amino tipo anel, tal como grupo 2-oxo-1-pirrolidinila; e um grupo uréia tipo anel, tais como grupo 2-oxoimidazolin-1-ila ou grupo 2-oxoimidazolidin-1-ila.

 Além do mais, se os substituintes de R2, R22, R32 e R42 forem grupos arila ou heteroarila, os substituintes destes podem ser, por
25 exemplo, átomos de halogênio, grupos alcóxi, grupos alquila, grupo hidroxila, grupos halogenoalquila, e grupos halogenoalcóxi.

 Adicionalmente, se os substituintes de R2, R22, R32 e R42 forem grupos carbamoíla, os substituintes destes podem ser, por exemplo, grupos alquila inferiores, e grupo fenila, e eles incluem os mono-e di-

substituídos.

Além disso, se R2, R22, R32 e R42 tiverem substituintes, tais substituintes preferivelmente usados aqui podem ser, por exemplo, grupos alquil-carbonilóxi inferiores, átomo de cloro, grupo piridila, grupo furila, grupo tienila, e grupos dialquil-carbamoíla inferiores.

Na presente invenção, R3 é preferivelmente um grupo monoalquil-aminoalquila; R23, R33 e R43 são preferivelmente grupos dialquilamino, átomo de hidrogênio, átomos de halogênio, grupos monoalquilamino, grupos alquila substituído com grupos dialquilamino, grupos alquila substituído com grupos monoalquilamino, grupos alquila substituído com grupos alquinila, grupos alquila substituído com grupos amino, grupo carboxila, grupos alcoxycarbonila, e grupos alquiltio e particularmente preferido R23, R33 e R43 são grupos dialquilamino, grupos monoalquilamino, grupos alquila substituído com grupos dialquilamino, grupos alquila substituído com grupos monoalquilamino, grupos alquila substituído com grupos amino, grupos alquila substituído com grupos alquinila, grupo carboxila, grupos alcoxycarbonila, e grupos alquiltio.

Além disso, na presente invenção, R3', R23', R33' e R43' são os mesmos representados por R3, R23, R33 e R43, respectivamente ou grupos capazes de ser convertidos nos mesmos representados pelo último durante os processos de produção, respectivamente. Os grupos protetores presentes em R3', R23', R33' e R43' são preferivelmente os atualmente usados para a proteção de grupos amino (Protective Groups in Organic Synthesis (3^a edição), T.W. Green, P.G.M. Wootz, JHON WILEY & SONS, INC., 1999), grupos formila, grupos alquilcarbonila, e grupos alcoxycarbonila, em que os grupos alquila e grupos alcóxi são preferivelmente os que tem 1 a 3 átomos de carbono. Preferivelmente usados aqui incluem os resistentes às condições básicas e capazes de ser facilmente desprotegidos em condições ácidas e mais especificamente grupos formila e grupo t-butoxycarbonila são preferivelmente

usados aqui.

O grupo dialquilamino aqui significa um grupo amino substituído com dois grupos alquila cada um tendo 1 a 6 átomos de carbono (inclusive de grupos amino cíclicos), preferivelmente um grupo amino ou um grupo amino cíclico tendo 2 a 6 átomos de carbono, que é substituído com dois grupos alquila cada um tendo 1 a 3 átomos de carbono e exemplos específicos destes são grupo di-metilamino, grupo di-etilamino, grupo metiletilamino, grupo pirrolidinila, grupo piperidinila, grupo di-propilamino, grupo metil-propilamino, e grupo etil-propilamino.

O grupo monoalquilamino aqui significa um grupo amino substituído com um único grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono (inclusive de grupos amino que carregam um grupo alquila cíclico), preferivelmente um grupo amino substituído com um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono e exemplos específicos destes incluem grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, e grupo ciclopropil-metilamino.

O grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino aqui usado significa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído pelo mesmo grupo dialquilamino descrito anteriormente, preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e substituído pelo mesmo grupo dialquilamino descrito anteriormente, e exemplos específicos destes são grupos metila, etila e propila cada um substituído com um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo metiletilamino, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo di-propilamino, um grupo metil-propilamino, ou um grupo etil-propilamino. Particularmente preferivelmente usados aqui são grupos dimetilaminometila, grupos dietilaminometila, e grupos metiletilaminometila.

O grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino aqui usado significa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e

substituído pelo mesmo grupo monoalquilamino descrito anteriormente, preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e substituído pelo mesmo grupo monoalquilamino descrito anteriormente, e exemplos específicos destes são grupos metila, etila e propila cada um substituído com um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo isopropilamino, um grupo butilamino, ou um grupo ciclopropil-metilamino. Particularmente preferivelmente usados aqui são grupos metilaminometila, grupos etilaminometila, grupos metilaminoetila, e grupos etilaminoetila.

O grupo alquila substituído com um grupo amino aqui usado significa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com um grupo amino, preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e substituído com um grupo amino, e exemplos específicos destes são aminogrupos metila, aminogrupos etila e grupo aminopropila.

O grupo alquila substituído com um grupo alquenila aqui usado significa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com um grupo alquenila tendo 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e substituído com um grupo alquenila tendo 2 a 4 átomos de carbono, e exemplos específicos destes são $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,

O grupo alquila substituído com um grupo alquinila aqui usado significa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono e substituído com um grupo alquinila tendo 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e substituído com um grupo alquinila tendo 2 a 4 átomos de carbono, e exemplos específicos destes são $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

O grupo alcóxicarbonila aqui usado significa um grupo alcóxicarbonila tendo 2 a 7 átomos de carbono, preferivelmente um grupo alcóxicarbonila tendo 2 a 4 átomos de carbono, e exemplos específicos destes incluem grupo metóxicarbonila, grupo etóxicarbonila, e grupo propilóxi-

carbonila.

O grupo alquiltio aqui usado significa um grupo tio substituído com um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente um grupo tio substituído com um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono e
 5 exemplos específicos destes incluem grupo metiltio, grupo etiltio e grupo propiltio.

O grupo ariltio aqui usado inclui, por exemplo, grupos feniltio e naftiltio.

Mais especificamente, R3 preferivelmente representa grupos
 10 metil-aminometila e etil-aminometila; R23, R33 e R43 preferivelmente representam grupos dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, pirrolidinila, piperidinila, metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropil-metilamino, dimetil-aminometila, dietil-aminometila, dimetil-aminoetila, dietil-aminoetila, metil-aminometila, etil-aminometila, propil-aminometila, metil-aminoetila,
 15 etil-aminoetila, propil-aminoetila, $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2$, carboxila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, metiltio e etiltio, entre outros.

Além do mais, na presente invenção, R3, R23, R33, R43, R3', R23', R33' e R43' são preferivelmente situados na posição p-com relação ao o átomo de nitrogênio correspondente ao grupo amino do ácido antranílico.

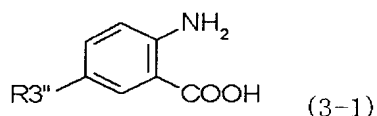
Na presente invenção, R4, R24, R34 e R44 cada um preferivelmente representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila. Com relação a isto, o grupo alquila é preferivelmente um tendo 1 a 3 átomos de carbono. Adicionalmente, os substituintes para o grupo benzila podem ser, por exemplo, grupos alquila, grupos alcóxi e átomos de halogênio, mas
 25 preferido é um grupo benzila sem nenhum substituinte.

O substituinte R25 preferivelmente representa um grupo alquila entre outros. Neste contexto, o grupo alquila preferivelmente representa um tendo 1 a 3 átomos de carbono.

O substituinte R45 pode ser, por exemplo, um grupo alquila e

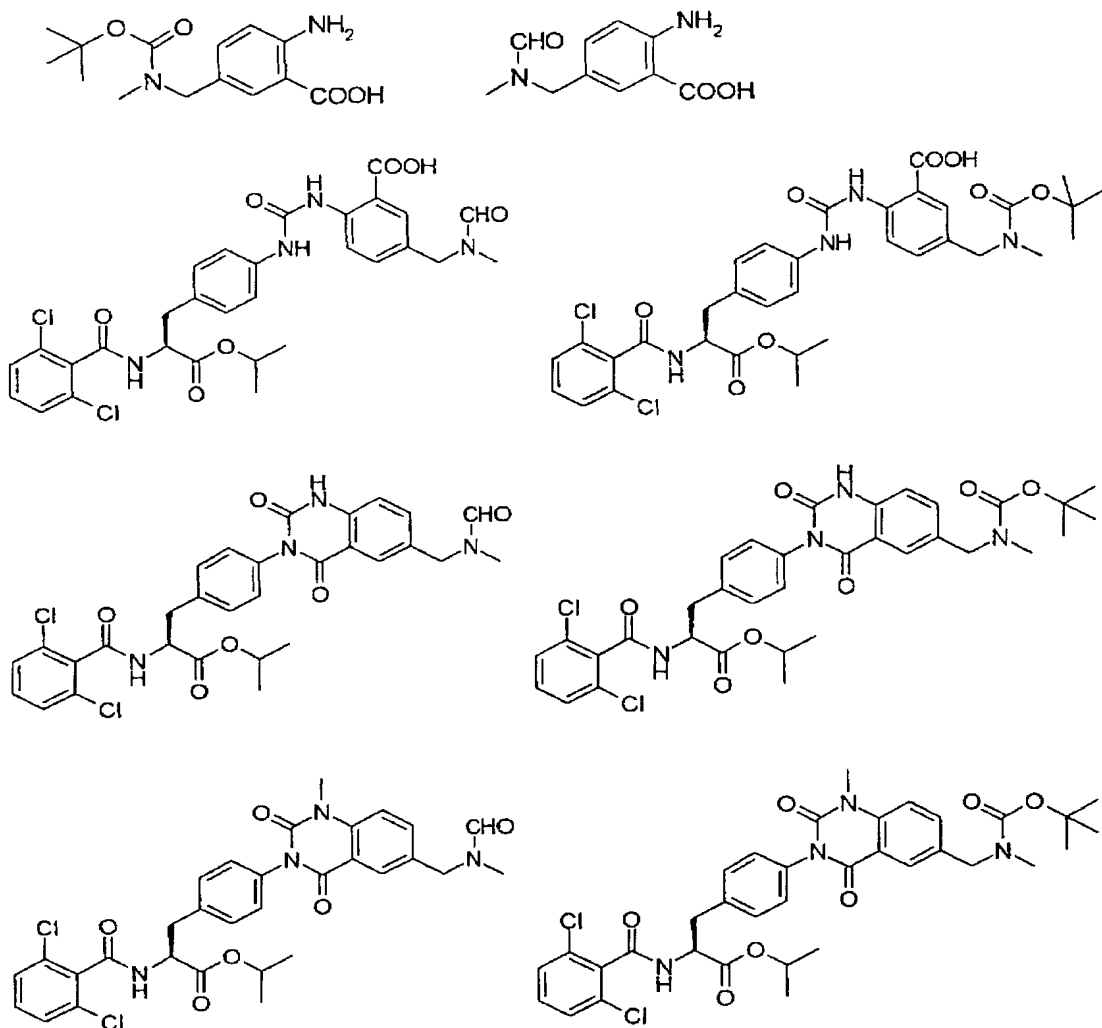
um grupo fenila que pode ter um substituinte, mas preferivelmente usados aqui incluem grupos alquila cada um tendo 1 a 3 átomos de carbono, entre outros. Com relação a isto, os substituintes presentes no grupo fenila podem ser, por exemplo, grupos alquila, grupos alcóxi e átomos de halogênio, mas
5 preferido é um grupo fenila sem nenhum substituinte.

De acordo com a presente invenção, é fornecido, no primeiro método de produção, um composto representado pela seguinte fórmula (3-1) como um intermediário para uso na preparação de derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona:

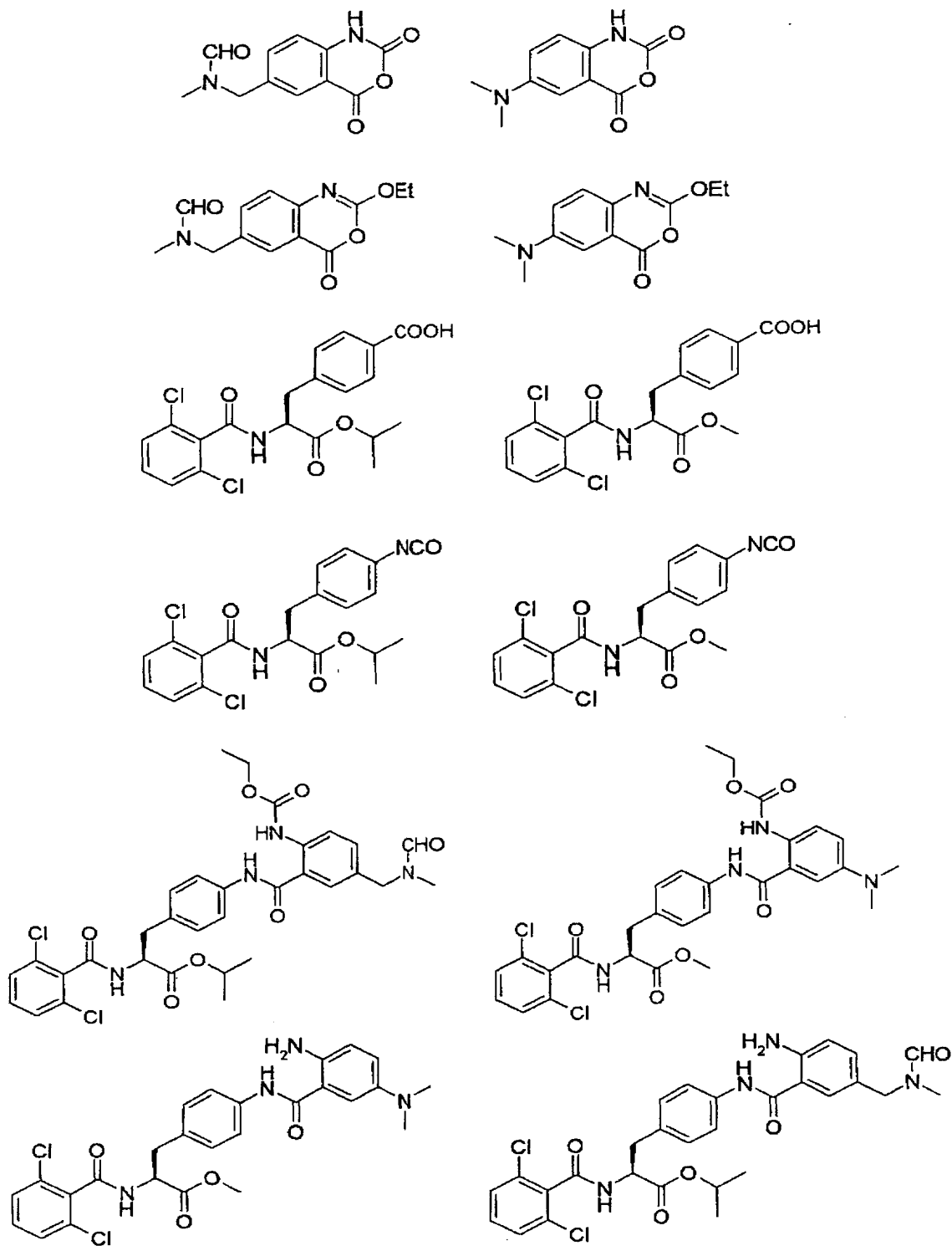


10 em que R3'' representa um membro selecionado do grupo que consiste em grupos dialquilamino, grupos alquila cada um substituído com um grupo monoalquilamino, grupo N-alkil-N-formil-aminoalquila, grupos N-alkil-N-alkilcarbonil-aminoalquila, e grupos N-alkil-N-alcóxicarbonil-aminoalquila].

15 Além disso, são fornecidos, no primeiro método de produção, os compostos representados pelas seguintes fórmulas ou sais quimicamente aceitáveis do mesmo, como intermediários para uso na preparação de derivado de fenilalaninas cada um tendo um esqueleto de quinazolinodiona:



Além do mais de acordo com a presente invenção, são fornecidos, no segundo ao quarto métodos de produção, os compostos representados por um grupo das seguintes fórmulas ou sais quimicamente aceitáveis do mesmo, como intermediários para uso na preparação de derivado de fenilalaninas cada um tendo um esqueleto de quinazolinodiona:



Em seguida, o primeiro método de produção de acordo com a presente invenção será aqui descrito em mais detalhe.

O primeiro método de produção de acordo com a presente invenção foi completo com base no seguinte preceito: Se um composto tendo

um grupo carboxila (grupo COOH) sem nenhuma ligação éster é usado como um material de partida para a preparação de um derivado de ácido antranílico representado pela fórmula (3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, em que R3' representa um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, ou um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, o rendimento da reação pode significativamente melhorar comparado com a realizada usando um composto cujo grupo carboxila terminal forma uma ligação éster como um material de partida.

De acordo com o primeiro método de produção, um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo primeiramente reage com um reagente que introduz grupo carbonila e um derivado de ácido antranílico representado pela fórmula (3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, na etapa (a). Com relação a isto, o derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo pode ser, por exemplo, preparado de acordo com o método descrito no documento patente 2 ou 3, enquanto que o derivado de ácido antranílico representado pela fórmula (3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo pode igualmente ser obtido, por exemplo, pela hidrólise de um derivado de éster descrito no documento patente 2,

Neste contexto, o termo “reagente que introduz grupo carbonila” significa uma forma que somente o grupo carbonila no grupo atômico do anel de quinazolinadiona é derivado. Exemplos destes incluem 1,1'-carbonil-diimidazol (um exemplo sintético deste é descrito em Organic Syntheses Collective Volume V, pp. 201-204, Wiley, Nova Iorque, 1973), e um éster de cloroformiato. Estes compostos são tanto conhecidos quanto colocados no mercado e, desta forma, são comercialmente disponíveis.

Além disso, é possível usar os obtidos substituindo um outro

grupo abandonador heteroarila pelo grupo imidazolila de 1,1'-carbonil-diimidazol, tal como 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (neste reagente, um grupo imidazolila é substituído com um triazoila e o reagente pode ser comercialmente disponível). Os substituintes não são restritos aos grupos imidazolila e triazoila e qualquer grupo abandonador heteroarila a não ser os especificados anteriormente pode ser usado.

Além disso, também usado na presente invenção inclui carbonato de N,N'-disuccinimidila (DSC) (este reagente é um reagente que introduz grupo carbonila em que o grupo N-hidróxi-succinimida serve como um grupo abandonador e que pode ser comercialmente disponível).

Exemplos de tais ésteres de cloroformiato incluem, mas sem limitações, os que tem 2 a 10 átomos de carbono, tais como cloroformiato de fenila, cloroformiato de nitrofenila, cloroformiato de metóxi-fenila, cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, cloroformiato de isobutila, cloroformiato de octila, e cloroformiato de benzila.

Além disso, usado aqui como o reagente que introduz grupo carbonilas também inclui, por exemplo, fosgênio e análogos de fosgênio (tal como tri-fosgênio).

O reagente que introduz grupo carbonila particularmente preferivelmente usado aqui é 1,1'-carbonil-diimidazol. Em particular, usando 1,1'-carbonil-diimidazol, subprodutos são produzidos durante a reação somente em uma pequena quantidade e o uso deste é excelente em que a reação forneceria um derivado de uréia assimétrico pretendido em um alto rendimento.

Neste meio tempo, o reagente que introduz grupo carbonila é preferivelmente usado em uma quantidade que varia de 0,8 a 1,5 mol equivalentes por unidade de mol do composto da fórmula (2).

A concentração do reagente na reação precedente é adequadamente aplicável a um processo industrial, por exemplo, na faixa de

0,1 a 10 M e desejavelmente em torno de 1,3 M usando DMF como um solvente de reação, levando ao mesmo tempo em consideração as propriedades de fluxo da solução de reação e a solução de recristalização encontrada na agitação.

5 A reação do composto da fórmula (2) com um reagente que introduz grupo carbonila (tal como 1,1'-carbonil-diimidazol) para formar um derivado de imidazo-carbonila é realizada a uma temperatura preferivelmente que varia de cerca de -40°C ao ponto de ebulição do solvente de reação usado e a temperatura de reação mais preferivelmente varia de cerca de 0°C a 20°C,
10 do ponto de vista industrial. Além disso, na formação de um derivado de alcóxicarbonila usando um éster de cloroformiato, a reação é preferivelmente realizada a uma temperatura que varia de cerca de -40°C ao ponto de ebulição do solvente de reação usado e a reação é mais preferivelmente realizada a uma temperatura que varia de cerca de 0°C a 40°C, do ponto de vista
15 industrial. Neste caso, a quantidade do reagente a ser usada preferivelmente varia de 1,0 a 1,1 equivalentes.

Além do mais, prefere-se usar o composto da fórmula (3) em uma quantidade que varia de 0,8 a 1,2 mol equivalentes por unidade de mol do composto da fórmula (2).

20 Adicionalmente, o uso de um éster de cloroformiato como o reagente que introduz o grupo carbonila, a reação é preferivelmente realizada na coexistência de uma base orgânica. Exemplos de tais bases orgânicas preferivelmente usadas aqui são trietilamina, diisopropil-etilamina e piridina.

Os solventes de reação usados nesta reação são, por exemplo,
25 solventes orgânicos que têm uma capacidade apropriada de solubilizar o composto da fórmula (2) (por exemplo, metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-amino-L-fenilalanina) e exemplos destes usados aqui incluem N,N-dimetilformamida (DMF), dimetóxi-etano (DME), sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetil acetamida (DMA), acetonitrila, tetraidrofurano

(THF) ou mistura de solventes destes. O uso de N,N-dimetilformamida é particularmente preferido. O tempo de reação preferivelmente varia de cerca de 1 a 5 horas.

A reação de condensação subsequente do composto da fórmula (2) convertido em um derivado de imidazo-carbonila ou um derivado de alcóxicarbonila com um ácido 2-aminobenzóico substituído da fórmula (3) é realizada a uma temperatura preferivelmente que varia de 0 ao ponto de ebulição do solvente de reação usado. Em particular, a reação é preferivelmente realizada a uma temperatura próxima de 50°C, uma vez que a reação que forma uréia pode ser completa em um tempo de reação que varia de cerca de 2 a 3 horas para assim resultar em um derivado de uréia assimétrico carboxila da fórmula (4) em um alto rendimento.

Com relação a isto, entretanto, a temperatura de reação e o tempo de reação não são restritos a estas faixas especificadas anteriormente, o tempo de reação é determinado em correlação com a temperatura de reação e assim prefere-se gerenciar ou controlar a solução de reação por meios analíticos, tal como técnica de HPLC, do ponto de vista industrial.

Na reação precedente, a ordem da introdução do material de partida e o reagente não se restringe a nenhuma específica, mas prefere-se que o composto da fórmula (2) primeiramente reage com um reagente que introduz grupo carbonila para assim converter o formador no derivado de imidazo-carbonila ou no derivado de alcóxicarbonila deste e que o último então reage com um composto da fórmula (3), uma vez que este método permite a obtenção de um maior rendimento do produto pretendido e a redução da quantidade de subprodutos, comparada ao método em que o composto da fórmula (3) é primeiramente convertida no seu derivado de imidazo-carbonila ou seu derivado de alcóxicarbonila. No método de produção de acordo com a presente invenção, entretanto, o composto da fórmula (3) pode primeiramente ser convertido no seu derivado de imidazo-

carbonila, ou no composto da fórmula (2), um reagente que introduz o grupo carbonila e o composto da fórmula (3) podem reagir simultaneamente.

Na etapa subsequente (b), o derivado de uréia assimétrico carbóxi resultante da fórmula (4) é tratado com um grupo agente que ativa carboxila em um solvente de reação apropriado para assim formar um anel de quinazolinadiona e para assim formar um derivado de quinazolinadiona da fórmula (5).

O termo “grupo agente que ativa carboxila” aqui usado significa um agente para ativar o grupo carboxila derivado de ácido antranílico até certo ponto, ou um mais, que o grupo carboxila pode reagir com o átomo de nitrogênio derivado de uréia intramolecular para assim formar um anel de quinazolinadiona. Mais especificamente, exemplos de tais “grupos de agente que ativa carboxila” incluem os reagentes listados anteriormente, com 1,1’-carbonil-diimidazol sendo preferivelmente usado aqui.

Adicionalmente, a etapa precedente (b) pode igualmente ser realizada depois de isolar o derivado de uréia assimétrico carbóxi representado pela fórmula (4) da solução de reação por meio da técnica de separação usual, tal como cristalização, mas prefere-se, do ponto de vista industrial, continuamente realizar estas etapas (ou a etapa (b) é realizada sem isolar o intermediário da fórmula (4)).

Depois de completar a reação que forma o anel de quinazolinadiona precedente, um solvente de álcool pode ser adicionado ao sistema de reação para assim decompor o excesso de 1,1’-carbonil-diimidazol (CDI) ou éster de cloroformiato ou similares. Como um solvente de álcool como este a ser adicionado, metanol e álcool isopropílico são preferivelmente usados. Além disso, no caso do produto ter uma fração de éster na molécula, a adição de um solvente de álcool pode induzir a ocorrência de uma reação de transesterificação e, desta forma, o solvente de álcool deve preferivelmente

ser selecionado em consideração ao tipo de éster.

Então, na etapa (c), o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona de um derivado de quinazolinadiona da fórmula (5) é, se desejado, substituído com um grupo N-
5 alquila usando um agente de N-alquilação e quando R3' é protegido, o grupo protetor é removido.

Em outras palavras, um derivado de quinazolinadiona em que R4 na fórmula (1) é um grupo alquila ou um grupo benzila substituído ou não substituído pode ser derivado agindo um agente de N-alquilação no derivado
10 de quinazolinadiona da fórmula (5) na presença de um base.

Nesta especificação, o termo “agente de N-alquilação” significa um reagente que pode introduzir um grupo alquila em um composto no seu átomo de nitrogênio e exemplos destes incluem um halo-alcano, sulfonato de alquila, um haleto de benzila que pode ter um substituinte.

15 Com relação a isto, tais halo-alcanos e sulfonatos de alquila são preferivelmente os que tem 1 a 10 átomos de carbono. Adicionalmente, eles são mais preferivelmente os que tem 1 a 6 átomos de carbono e, em particular, os que tem 1 a 3 átomos de carbono são preferidos. Exemplos de halo-alcanos são iodeto de metila, e iodeto de etila; e exemplos de sulfonatos
20 de alquila são metanossulfonato de metila, metanossulfonato de etila, etanossulfonato de metila, etanossulfonato de etila, p-toluenossulfonato de metila, e p-toluenossulfonato de etila. Além do mais, exemplos de haletos de benzila são cloreto de benzila, e brometo de benzila e os substituintes destes podem ser, por exemplo, grupos alquila, grupos alcóxi e átomos de halogênio.
25 Mais preferivelmente, o agente de N-alquilação é um membro selecionado do grupo que consiste em p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila e cloreto de metila.

Por exemplo, no preparo de um composto da fórmula (1) em que R4 representa um grupos metila, p-toluenossulfonato de metila é

adequadamente usado como o agente de N-alquilação do ponto de vista industrial. Em outras palavras, p-toluenossulfonato de metila tem um alto ponto de ebulição comparado ao iodeto de metila volátil e, desta forma, pode ser facilmente manuseado a temperatura ambiente. Além disso, p-toluenossulfonato de metila é preferido do ponto de vista das propriedades de fluxo da solução de reação resultante comparado ao metanossulfonato de metila e, desta maneira, é favorável nos processos industriais que é associado pelas operações que transportam líquido.

É suficiente que o solvente de reação usado nesta etapa pode dissolver o composto representado pela fórmula (5) e que é um solvente orgânico que é estável durante a reação. Exemplos de tais solventes incluem N,N-dimetilformamida, e sistemas de mistura de solvente compreendendo N,N-dimetilformamida e álcoois, com N,N-dimetilformamida sendo preferivelmente usado aqui.

A quantidade do agente de N-alquilação a ser usado adequadamente varia de 1 a 2 mol equivalentes e preferivelmente 1,0 a 1,2 mol equivalentes com base no composto da fórmula (4) ou fórmula (5), mas a quantidade do reagente a ser adicionada pode ser maior ou menor em consideração do progresso da reação.

Exemplos das bases precedentes incluem bases inorgânicas e bases orgânicas. Neste contexto, tais bases inorgânicas podem ser, por exemplo, sais de metal alcalino (tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio, metóxido de sódio e etóxido de sódio) e sais de metal alcalino terroso (tais como carbonato de cálcio, e carbonato de magnésio). Além do mais, exemplos de bases orgânicas incluem trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, diciclo-hexilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undeca-7-eno (DBU), e N,N-diisopropil-N-etilamina (DIPEA). Preferivelmente, a base é uma base inorgânica, carbonato de potássio sendo preferivelmente usado aqui, entre outros.

A quantidade da base a ser usada preferivelmente varia de 1 a 2 mol equivalentes e mais preferivelmente cerca de 1,5 mol equivalentes, mas a quantidade deste não se restringe a uma faixa específica como esta e pode ser maior ou menor em consideração do progresso da reação.

5 Além disso, se R3' for protegido, a desproteção deste pode ser facilmente realizada de acordo com o método usual, tal como um método que faz uso de condições ácidas ou a técnica de redução catalítica.

Se o grupo protetor for um grupo formila, um grupo t-butoxicarbonila, ou um grupo acila (tais como um grupo acetila ou benzoíla),
10 um grupo protetor como este pode ser removido em condições ácidas. Grupo formila e grupo t-butoxicarbonila podem imediatamente ser removidos em condições ácidas e, desta maneira, eles são preferivelmente usados como grupos protetores. Exemplos de tais ácidos usados aqui incluem ácido clorídrico, cloreto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico,
15 ácido p-toluenossulfônico, ácido bromídrico, e brometo de hidrogênio. Qualquer ácido apropriado pode ser selecionado dependendo do sal do composto finalmente preparado. Por exemplo, se o sal do composto final pretendido for cloridrato, prefere-se usar ácido clorídrico ou cloreto de hidrogênio, tal como um ácido. Os solventes de reação usados aqui incluem,
20 por exemplo, dimetilformamida, acetato de isopropila, acetato de metila, álcool isopropílico e metanol, mas uma reação de transesterificação pode ser induzida na fração éster de um medicamento original e, desta forma, o álcool correspondente ou um solvente de acetato de alquila é preferivelmente usado.

Além disso, no caso de tais grupos como grupo benzilóxi,
25 grupo benzila e grupo benzilóxi-carbonila, a desproteção destes pode ser realizada de acordo com, por exemplo, a técnica de redução catalítica.

O derivado de fenilalanina resultante representado pela fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser isolado pela técnica de separação usual.

No primeiro método de produção, o substituinte R3 que aparece na fórmula (1) é preferivelmente um grupo metil-aminometila, um grupo etil-aminometila, um grupo dimetil-aminometila ou um grupo dietilaminometila e R3' que aparece como nas fórmulas (3) a (5) é preferivelmente um grupo metila substituído com um grupo metilamino que carrega um grupo protetor, um grupo metila substituído com um grupo etilamino que carrega um grupo protetor, um grupo dimetil-aminometila ou um grupo dietilaminometila.

Além do mais, também prefere-se que R1 que aparece nas fórmulas (1) a (5) representa um grupo 2,6-diclorofenila, um grupo 2-cloro-6-metilfenila, um grupo 2-cloro-6-fluorofenila, um grupo 2,6-difluorofenila, ou um grupo 2-flúor-6-metilfenila; R4 representa um grupo metila, ou um grupo etila; e o substituinte no anel de benzeno de fenilalanina é posicionado na posição p-.

Além disso, prefere-se que um composto da fórmula (2) em que R1 da fórmula (2) é um grupo 2,6-diclorofenila e R2 é um grupo isopropila, reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um agente que introduz o grupo carbonila e um composto da fórmula (3) em que R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila para assim formar ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxocarbonoetil]fenil}ureído)-5-(N-formil-N-metil-aminometil)benzóico da fórmula (4) em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila, e R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; então o composto resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um grupo agente que ativa carboxila para assim converter o formador em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]-diona-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (5) em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila e R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; subseqüentemente N-alquilação do produto resultante é realizada usando p-

toluenossulfonato de metila para assim converter o produto em isopropil éster de N^{α} -(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]-diona-3-il}-L-fenilalanina; e finalmente o produto N-alquilado é tratado com cloreto de hidrogênio para assim desproteger o grupo formila deste para assim resultar em isopropil éster de N^{α} -(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]-diona-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1) ou um cloridrato do mesmo, em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila, R3' é um grupo N-metil-aminometila e R4 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em condições básicas.

Então, o segundo método de produção da presente invenção será descrito a seguir em detalhe.

O segundo método da presente invenção para a preparação de um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela fórmula (1-2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo foi completo com base em um preceito tal que um derivado de uréia assimétrico pode fácil e simplesmente ser derivado sem usar nenhum reagente que introduz grupo carbonila convertendo, em um isocianato, um derivado de acil fenilalanina em que um grupo carboxila é ligado ao grupo fenila deste e representado pela fórmula (2-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo como um material de partida em vez de um derivado de acil fenilalanina tendo um grupo amino ligado ao grupo fenila deste, seguido pela conversão do grupo carboxila em um grupo isocianila e então reagindo o derivado de isocianila resultante com um derivado de ácido antranílico tendo um grupo alquil éster e representado pela fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo.

No segundo método de produção, um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (2-2) ou um sal quimicamente

aceitável do mesmo é, na etapa (a), primeiramente submetido a uma reação de conversão de isocianato para a conversão do grupo carboxila no seu grupo isocianila para assim formar um composto da fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo; então o composto resultante da fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, na etapa (b), reage com um derivado de ácido antranílico da fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo para assim resultar em um derivado de uréia assimétrico da fórmula (5-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo; adicionalmente na etapa (c), o derivado de uréia assimétrico resultante da fórmula (5-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo é tratado com um grupo agente que ativa carboxila quando R25 é um átomo de hidrogênio ou com uma base quando R25 é um grupo alquila para dar um derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo; então na etapa (d), o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) é, se desejado, substituído com um grupo N-alquila usando um reagente de N-alquilação; e no caso onde R23' é protegido, o substituinte é desprotegido.

Neste contexto, a N-alquilação precedente com um reagente de N-alquilação é preferivelmente realizada em condições básicas.

Com relação a isto, o derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (2-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo pode facilmente ser sintetizado, por exemplo, reagindo uma fenilalanina halogenada (preferivelmente 4-iodo-L-fenilalanina) com, por exemplo, cloreto de 2,6-diclorobenzoíla em uma condição alcalina para assim formar fenilalanina N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-halogenada, subsequentemente convertendo-a em um alquil éster de acordo com o método usual, e então converter o halogênio na fenilalanina halogenada em um grupo carboxila de acordo com o método usual. Então, este composto pode reagir com um agente

de conversão de isocianato, tal como um composto de azida (preferivelmente difenil-fosforil azida (DPPA)) para a conversão do grupo carboxila no composto da fórmula (2-2) em um grupo isocianila para assim resultar em um composto da fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo.

5 Neste estágio, prefere-se que o agente de conversão de isocianato seja usado em uma quantidade de 1 a 2 mole por unidade de mol do derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (2-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo e o último composto é submetido a uma reação de conversão de isocianato em um solvente orgânico, tal como 1,2-dimetóxi-
10 etano na coexistência de uma amina, tal como trietilamina a uma temperatura que varia de 70 a 95°C por cerca de uma a 5 horas para assim converter o grupo carboxila no composto da fórmula (2-2) em um grupo isocianila. Além disso, no lugar deste método, também é possível adotar um método como este em que o grupo carboxila presente no composto da fórmula (2-2) em um
15 cloreto ácido e então o cloreto ácido reage com azida de sódio para assim realizar uma reação de conversão de isocianato desejada.

Por outro lado, usado aqui como o derivado de ácido antranílico representado pela fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo inclui, por exemplo, derivados de éster, tais como os descritos no
20 documento patente 2.

Na presente invenção, um composto da fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo então reage com um derivado de ácido antranílico representado pela fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo. Neste estágio, o composto da fórmula (4-2) é desejavelmente
25 usado em uma quantidade que varia de 0,8 a 1,2 mol equivalente por unidade de mol do composto da fórmula (3-2).

Esta reação é preferivelmente realizada em um solvente orgânico tendo uma capacidade apropriada de dissolver o composto da fórmula (3-2), tais como N,N-dimetil-formamida (DMF), dimetóxi-etano

(DME), sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetil-acetamida (DMA), acetonitrila, tetraidrofurano (THF) ou um solvente de mistura destes. Dimetóxi-etano é particularmente preferido, tal como um solvente orgânico. Esta reação é preferivelmente realizada na presença de uma base orgânica, tais como trietilamina, diisopropil-etilamina ou piridina, ou um composto de azida (preferivelmente difenil-fosforil azida (DPPA)). A reação é preferivelmente realizada por um tempo de reação que varia de cerca de 1 a 5 horas a uma temperatura de reação que varia de 70 a 95°C.

Na presente invenção, a etapa (b) pode ser realizada depois do isolamento do composto da fórmula (3-2) da solução de reação de acordo com a técnica de separação atualmente usada, tal como a cristalização, mas prefere-se, do ponto de vista industrial, continuamente realizar estas etapas (ou a etapa (b) é realizada sem isolar o intermediário da fórmula (3-2)).

Então, na etapa (c), o derivado de uréia assimétrico resultante da fórmula (5-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo é tratado na presença de um grupo agente que ativa carboxila no caso onde R25 é um átomo de hidrogênio ou na presença de uma base no caso onde R25 é um grupo alquila para formar um anel de quinazolinadiona e para assim derivar um derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo. Com relação a isto, o grupo agente que ativa carboxila e a base usada nesta etapa de reação pode ser a mesma listada com relação ao primeiro método de produção. Entre eles, preferivelmente usados como tal grupos agentes que ativam carboxila incluem, por exemplo, 1,1'-carbonil-diimidazol, ésteres de cloroformiato, cloretos de ácido alquilsulfônico, N,N'-dicicloexil-carbodiimida (DCC), e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Além do mais, preferivelmente usadas aqui como tais bases incluem, por exemplo, carbonato de potássio e metóxido de sódio. As quantidades do grupo agente que ativa carboxila e da base, bem como as condições para usá-las descritas anteriormente com relação ao primeiro

método de produção podem igualmente ser adotadas neste segundo método de produção.

Na presente invenção, a etapa (c) pode ser realizada depois de isolar o composto da fórmula (5-2) da solução de reação de acordo com a técnica de separação atualmente usada, tal como a cristalização, mas prefere-se, do ponto de vista industrial, continuamente realizar estas etapas (ou a etapa (c) é realizada sem isolar o intermediário da fórmula (5-2)).

Depois da reação precedente para formar o anel de quinazolinadiona, um solvente de álcool pode ser adicionado ao sistema de reação para assim decompor o excesso de grupo agente que ativa carboxila presente nele. Exemplos de solvente de álcool preferido a ser adicionado incluem, por exemplo, metanol ou álcool isopropílico. Além disso, no caso do produto ter uma fração éster na molécula, a adição de um solvente de álcool pode induzir a ocorrência de uma reação de transesterificação e, desta forma, o solvente de álcool deve preferivelmente ser selecionado em consideração ao tipo do éster.

Então, na etapa (d), o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) pode, se desejado, ser substituído com um grupo N-alquila usando um agente de N-alquilação e quando R23' é protegido, o grupo protetor pode ser removido. Estas etapas podem ser realizadas de acordo com os mesmos procedimentos usados na etapa (c) do primeiro método de produção. Neste estágio, preferivelmente usado aqui como o agente de N-alquilação inclui p-toluenossulfonato de metila, metil metano sulfonante, iodeto de metila, brometo de metila, e cloreto de metila.

Com relação a isto, a substituição de N-alquila com um agente de N-alquilação é preferivelmente realizada em uma condição básica.

No segundo método de produção, R23 que aparece na fórmula (1-2) é preferivelmente tanto um grupo dimetilamino quanto um grupo metil-

aminometila; e R23' que aparece nas fórmulas (4-2) a (6-2) é preferivelmente um de grupos N-formil-N-metil-aminometila, grupos N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-aminometila, grupos N-acetil-N-metilaminometila e grupo dimetilamino.

5 Além disso, prefere-se, no segundo método de produção, que ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxocarbonoetil]fenil} ureído)-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzóico da fórmula (5-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo isopropila, R23' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila, e R25 é um átomo de hidrogênio seja
10 preparado reagindo um composto da fórmula (3-2), em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila e R22 é um grupo isopropila, com um composto da fórmula (4-2), em que R23' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila e R25 é um átomo de hidrogênio; o ácido benzóico resultante é regido com 1,1'-carbonildiimidazol com um agente de ativação do grupo carboxila para assim
15 converter o ácido benzóico em um isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina representado pela fórmula (6-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo isopropila e R23' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; então o isopropil éster é submetido a N-alquilação usando
20 p-toluenossulfonato de metila para assim converter o mesmo em isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e o grupo formila do isopropil éster de fenilalanina é desprotegido em uma condição ácida usando ácido clorídrico para assim resultar em isopropil éster de N^α-
25 (2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo isopropila, R23 é um grupo N-metil-aminometila e R24 é um grupo metila, ou um cloridrato do mesmo.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-

toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

Além disso, prefere-se, no segundo método de produção, que metil éster do ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metilcarboniletil] fenil} ureído)-5-(dimetilamino)-benzóico da fórmula (5-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo metila, R23' é um digrupo metilamino, e R25 é um grupo metila seja preparado reagindo um composto da fórmula (3-2), em que R21 é um grupo 2,6-dicloro-fenila e R22 é um grupo metila, com um composto da fórmula (4-2), em que R23' é um grupo dimetilamino e R25 é um grupo metila; o metil éster do ácido benzóico resultante é reagido com carbonato de portássio para assim converter o metil éster do ácido benzóico em metil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (6-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo metila, R23 é um digrupo metilamino; então a N-alquilação do metil éster resultante é realizada usando p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo metila, R23 é um grupo dimetilamino e R24 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

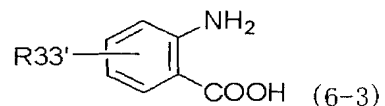
Então o terceiro método de produção de acordo com a presente invenção será descrito a seguir em mais detalhe.

O terceiro método de produção de acordo com a presente invenção foi completo com base em um preceito tal que a quantidade do subproduto peculiar e algumas vezes produzido pelo primeiro método de produção possa ser reduzida quando um derivado de um anidrido isatóico

representado pela fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo como um material de partida reage com um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (3-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo para assim obter um derivado de amida da fórmula (4-3), seguido pelo
 5 preparo de um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela fórmula (1-3) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um composto alvo final, por meio do derivado de amida.

Comumente sabe-se que a reação de condensação entre anidrido isatóico e uma amina resulta na formação de um derivado de amida correspondente deste (ver Science of Synthesis, Vol. 16, p. 658). Na presente
 10 invenção, entretanto, um derivado de amida como este da fórmula (4-3) é sintetizado pela reação de um derivado de anidrido isatóico específico representado pela fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo como um material de partida com um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (3-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo.
 15

Com relação a isto, o derivado de anidrido isatóico representado pela fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo pode ser preparado pela reação de um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (6-3) e que carrega um grupo carboxila
 20 desprotegido e um grupo amino ou um sal quimicamente aceitável do mesmo com um reagente que introduz grupo carbonila:



em que R33' é o mesmo definido anteriormente.

Com relação a isto, o anidrido isatóico representado pela fórmula (2-3) pode ser derivado da reação de um derivado de ácido antranílico da fórmula (6-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo com
 25 N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) ou um equivalente deste (representado pela fórmula: R-CO-R', em que R e R' representa os grupos abandonadores e

podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um de R e R' representa, por exemplo, um imidazol, triazol, grupo succinimidila ou um átomo de halogênio). Neste estágio, prefere-se mais usar N,N'-carbonil-diimidazol (CDI).

5 Neste contexto, o grupo agente que ativa carboxila e as condições para usar o mesmo descrito anteriormente com relação ao primeiro método de produção podem ser adotadas neste terceiro método de produção, mas prefere-se, no terceiro método, usar 1,1'-carbonil-diimidazol, 1,1'-carbonil-triazol ou um éster de cloroformiato.

10 Os grupos protetores para o substituinte de R₃₃' que aparece na fórmula (6-3) são desejavelmente os capazes de retirar a condição básica e capazes de ser desprotegidos em uma condição ácida e mais preferivelmente usados aqui são, por exemplo, grupo formila e grupo t-butoxicarbonila. Além disso, o grupo dialquilamino usado aqui é mais preferivelmente grupo
15 dimetilamino.

 O solvente orgânico usado no terceiro método de produção inclui, por exemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetil-acetamida (DMA), acetonitrila, e tetraidrofurano (THF) e ele é selecionado de solventes orgânicos que são
20 muito fracamente reativos com N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), com DMF sendo mais preferidos entre outros.

 A reação para formar anidrido isatóico da fórmula (2-3) é desejavelmente realizada a uma temperatura que varia de 0 a 40°C e particularmente preferivelmente 0 a 20°C.

25 O anidrido isatóico da fórmula (2-3) pode ser isolado da solução de reação e, neste caso, o anidrido isatóico pode ser isolado de acordo com a técnica de separação usual, por exemplo, pela extração com um solvente orgânico e a subsequente concentração do extrato até secura. A solução de reação pode diretamente ser usada na reação de condensação

subsequente sem isolar o anidrido isatóico e, por exemplo, um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (3-3) é adicionado à solução de reação contendo o anidrido isatóico da fórmula (2-3) e então a mistura resultante é aquecida para assim resultar em um derivado de amida representado pela fórmula (4-3).

Do ponto de vista industrial, estas etapas são preferivelmente continuamente realizadas sem isolar o anidrido isatóico para assim reduzir o número de etapas necessárias, mas a presente invenção não se restringe a esta modalidade específica.

O derivado de amida representado pela fórmula (4-3) também pode ser isolado da solução de reação de acordo com a técnica de separação atualmente usada, mas a solução de reação contendo o derivado de amida da fórmula (4-3) reage diretamente com um reagente que introduz grupo carbonila para assim derivar um derivado de quinazolinadiona representado pela fórmula (5-3). Do ponto de vista industrial, estas etapas são preferivelmente continuamente realizadas, mas a presente invenção não se restringe a esta modalidades específica.

Na reação de condensação do anidrido isatóico da fórmula (2-3) com o derivado de acil fenilalanina da fórmula (3-3), exemplos de solventes de reação usados aqui são N,N-dimetilformamida (DMF), dimetóxi-etano (DME), sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetil-acetamida (DMA), acetonitrila, e tetraidrofurano (THF) da forma descrita anteriormente e ele é selecionado de solventes orgânicos que são muito fracamente reativos com N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), com DMF sendo mais preferido entre outros. A temperatura de reação desejavelmente varia de 10 a 100°C e particularmente preferivelmente 50 a 80°C. Com relação a isto, entretanto, a temperatura de reação deve ser determinada, levando ao mesmo tempo em consideração a taxa de produção do produto alvo (a taxa de desaparecimento do material de partida) e a formação dos subprodutos e, desta maneira, a

temperatura de reação não se restringe à faixa específica precedente. O tempo de reação, no geral, varia de cerca de 1 a 12 horas, mas o grau do progresso da reação é gerenciado ou controlado pela técnica de HPLC atualmente empregada para assim determinar o tempo de reação, levando e o mesmo tempo em consideração a taxa de condensado-produção e a taxa de consumo do material de partida e, desta forma, o tempo de reação não se restringe à faixa específica precedente.

Com relação a isto, da forma descrita anteriormente com relação ao primeiro método de produção, o reagente que introduz grupo carbonila é preferivelmente 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, ou cloroformiato de fenila e particularmente preferido reagente que introduz grupo carbonila é 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

Então, na etapa (c), o átomo de hidrogênio anexado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona resultante da fórmula (5-3) pode, se desejado, ser substituído com um grupo N-alquila usando um agente de N-alquilação e quando R33' é protegido, o grupo protetor pode ser removido. Estas etapas podem ser realizadas de acordo com os mesmos procedimentos usados na etapa (c) do primeiro método de produção. Neste estágio, preferivelmente usados aqui como os agentes de N-alquilação incluem p-toluenossulfonato de metila, sulfonato de metil metano, iodeto de metila, brometo de metila, e cloreto de metila.

No terceiro método de produção, R33 que aparece na fórmula (1-3) é preferivelmente tanto um grupo metil-aminometila quanto um grupo dimetilamino; e R33' que aparece nas fórmulas (2-3), (4-3) e (5-3) é preferivelmente um de grupos N-formil-N-metil-aminometila, grupos N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-aminometila, grupos N-acetil-N-metil-aminometila e grupo dimetilamino.

Além disso, prefere-se, na invenção, que um composto da fórmula (3-3) em que R31 que aparece na fórmula (3-3) é grupo 2,6-diclorofenila e R32 é um grupo isopropila reage com um composto da fórmula (2-3) em que R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila para assim formar propil éster de 4-{2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina da fórmula (4-3) em que R31 é grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo isopropila, e R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; o isopropil éster resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um reagente que introduz o grupo carbonila para assim converter o isopropil éster em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenil-alanina da fórmula (5-3) em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo isopropila e R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; subsequentemente o isopropil éster da fórmula (5-3) é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o éster em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e então o grupo formila é submetido a uma operação de desproteção usando cloreto de hidrogênio para assim resultar em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-3) ou o cloridrato do mesmo, em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo isopropila e R33 é um grupo N-metil-aminometila e R34 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

Além disso, prefere-se, na presente invenção, que um composto da fórmula (3-3) em que R31 que aparece na fórmula (3-3) é um

grupo 2,6-diclorofenila, e R32 é um grupo metila reage com um composto da fórmula (2-3) em que R33' é um grupo dimetilamino para assim resultar em metil éster de 4-{2-amino-5-dimetilamino-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina da fórmula (4-3) em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo metila e R33' é um grupo dimetilamino; o metil éster resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um reagente que introduz grupo carbonila para assim converter o metil éster em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4 [1H,3H] -dion-3-il}-L-fenil-alanina da fórmula (5-3) em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo metila e R33' é um grupo dimetilamino; então o metil éster resultante da fórmula (5-3) é submetido a N-alquilação com p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-3) em que R31 é um grupo 2,6-di-clorofenila, R32 é um grupo metila, R33 é um grupo dimetilamino e R34 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

Então o quarto método de produção de acordo com a presente invenção será descrito a seguir em mais detalhe.

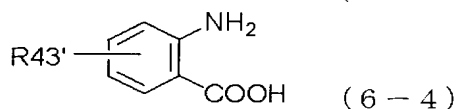
O quarto método de produção de acordo com a presente invenção foi completo com base em um preceito tal que a quantidade do subproduto peculiar e algumas vezes produzido pelo primeiro método de produção possa ser reduzido quando um derivado de benzoxazina representado pela fórmula (2-4) como um material de partida reage com um derivado de acil fenilalanina representado pela fórmula (3-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, então uma base reage com o derivado de carbamato de amida resultante da fórmula (4-4) ou um sal quimicamente

aceitável do mesmo para assim resultar em um derivado de quinazolinadiona representado pela fórmula (5-4), seguido pelo preparo de um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona e representado pela fórmula (1-4) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um composto

5 alvo final, por meio do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-4).

O derivado de benzoxazina representado pela fórmula (2-4) como o material de partida pode ser facilmente preparado pela reação de um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (6-4) ou um

10 haloformiato de fenila que pode ter um substituinte de acordo com o método descrito na literatura (Heterocycle, 1999, 51(7): 1543-1561):



em que R43' é o mesmo definido anteriormente.

Preferivelmente usados como um haloformiato de alquila

15 como este são ésteres de cloroformiato e exemplos específicos destes aqui usados são cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, cloroformiato de fenila, cloroformiato de isopropila e cloroformiato de benzila, com cloroformiato de etila sendo mais preferivelmente usado aqui. Além disso, preferivelmente usados aqui são ésteres de cloroformiato que nunca são

20 acompanhados por nenhuma reação lateral, tal como transesterificação. Como o substituinte no grupo fenila do haloformiato de fenila que pode ter um substituinte, podem ser listados, por exemplo, grupos alquila, grupos alcóxi e átomos de halogênio, mas preferivelmente usado aqui é um grupo fenila sem nenhum substituinte. O haloformiato de fenila que pode ter um substituinte é

25 preferivelmente cloroformiato de fenila.

Os solventes de reação adequadamente usados aqui incluem, por exemplo, piridina, N-metil-morfolina, N,N-dimetilformamida (DMF) e acetonitrila e mais preferivelmente um solvente de piridina. Além disso,

usando DMF ou acetonitrila como um solvente como este, é possível usar um solvente de mistura ao qual uma base orgânica ou piridina é adicionada como uma base.

5 O derivado de benzoxazina da fórmula (2-4) preparado pela reação de um derivado de ácido antranílico da fórmula (6-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo com um haloformiato de alquila pode ser usado na etapa subsequente sem isolar o derivado de benzoxazina da solução de reação, mas o derivado pode ser isolado de acordo com a técnica de separação usual. Do ponto de vista industrial, estas etapas são vantajosamente
10 realizadas continuamente.

Na reação de condensação de um derivado de benzoxazina da fórmula (2-4) com um derivado de acil fenilalanina da fórmula (3-4), o derivado de acil fenilalanina da fórmula (3-4) pode ser adicionado à solução de reação contendo o derivado de benzoxazina da fórmula (2-4) para assim
15 formar um derivado de carbamato de amida correspondente da fórmula (4-4).

Usados aqui como solventes de reação são, por exemplo, DMF, acetonitrila, e piridina. A temperatura de reação preferivelmente varia de 0 a 80°C e mais preferivelmente cerca de 10 a 30°C, mas não se restringe à faixa especificada anteriormente na presente invenção. Depois que o
20 progresso da reação é confirmado, por exemplo, pela técnica de HPLC, o produto ou o derivado de carbamato de amida da fórmula (4-4) pode ser isolado de acordo com a técnica de separação comumente usada, tal como a adição de um solvente fraco.

Um anel de quinazolinadiona pode ser formado tratando o
25 derivado de carbamato de amida da fórmula (4-4) em uma condição básica para assim derivar um derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-4). Os solventes de reação usados aqui incluem, por exemplo, DMF, N-metil-pirrolidona, acetonitrila, e um solvente de mistura de DMF/álcool. Como tais bases usadas aqui, podem ser listadas, por exemplo, bases orgânicas, tais

como trietilamina e diisopropil-etilamina, sais de ácido carbônico de metais alcalinos, tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio. Entre eles, preferivelmente usadas aqui como uma base como esta incluem carbonato de potássio ou metóxido de sódio.

A temperatura de reação preferivelmente varia de 10 a 80°C e mais preferivelmente cerca de 20 a 40°C, mas a temperatura de reação deve ser determinada, levando em consideração ainda a taxa de produção do produto alvo (a taxa do desaparecimento do material de partida) e a formação de subprodutos e, desta maneira, a temperatura de reação não se restringe à faixa específica precedente.

Então, na etapa (c), o átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-4) é, se desejado, substituído com um grupo N-alquila usando um agente de N-alquilação e quando R43' é protegido, o grupo protetor pode ser removido. Estas etapas podem ser realizadas de acordo com os mesmos procedimentos usados na etapa (c) do primeiro método de produção. Neste estágio, preferivelmente usados aqui como os agentes de N-alquilação incluem p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila, e cloreto de metila.

No quarto método de produção de acordo com a presente invenção, prefere-se que, R43 que aparece na fórmula (1-4) seja tanto um grupo metil-aminometila quanto um grupo dimetilamino, e R43' que aparece nas fórmulas (2-4), (4-4) e (5-4) é um grupo N-formil-N-metil-aminometila, um grupo N-(t-butoxicarbonil)-N-metilaminometila, um grupo N-acetil-N-metil-aminometila ou um grupo dimetilamino. Com relação a isto, a substituição de N-alquila precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

Além do mais, prefere-se que um composto da fórmula (3-4), em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila e R42 é um grupo isopropila, reajacom um composto da fórmula (2-4) em que R43' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila e R45 é um grupo etila para assim formar isopropil éster

5 N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{2-etoxicarbonil-amino-5-(N-formil -N-metilaminometil)benzoilamino}-L-fenilalanina da fórmula (4-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo isopropila, R43' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila e R45 é um grupo etila; então o isopropil éster da fórmula (4-4) reage com carbonato de potássio para assim converter o éster

10 em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)quinazolina -2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (5-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo isopropila e R43' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; subsequentemente o isopropil éster é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o éster em isopropil éster de N^α-(2,6-

15 diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e finalmente o grupo formila do isopropil éster resultante é desprotegido com cloreto de hidrogênio para dar isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metil-aminometil)-

20 quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina ou cloridrato do mesmo, em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo isopropila, R43 é um grupo N-metil-aminometila e R44 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição

25 básica.

Também prefere-se, na invenção, que um composto da fórmula (3-4), em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila e R42 é um grupo metila, reaja com um composto da fórmula (2-4) em que R43' é um grupo dimetilamino e R45 é um grupo etila para assim formar metil éster de N^α-(2,6-

diclorobenzoil)-4-{2-etoxicarbonil-amino-4-dimetil-amino -benzoilamino}-L-fenilalanina da fórmula (4-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo metila, R43' é um grupo dimetilamino e R45 é um grupo etila; o metil éster resultante reage com carbonato de potássio para assim converter o

5 éster em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetil-amino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (4-5) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo metila e R43' é um grupo dimetilamino; e então o metil éster é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-

10 diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-dimetil-amino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo metila, R43 é um grupo dimetil-aminometila e R44 é um grupo metila.

Com relação a isto, a N-alquilação precedente com p-

15 toluenossulfonato de metila é preferivelmente realizada em uma condição básica.

A presente invenção será aqui descrita em mais detalhe com referência aos seguintes exemplos.

EXEMPLO

20 Primeiramente, o seguinte é uma explicação dos métodos de análise adotados nos seguintes exemplos e materiais de partida usados aqui.

1, Condições para análise ou similares

(1) Análises espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C foram realizadas usando AVANCE 400 MHz NMR Analysis Device disponível da

25 Briker Company ou GEMINI 300 MHz NMR Analysis Device disponível da Varian Company, usando ao mesmo tempo o pico observado para o solvente usado para a medição como uma referência.

(2) A análise de HPLC foi realizada usando LC Series disponível da Shimadzu Corporation e os dados foram processados usando

software para análises cromatográficas. Os seguintes são condições para análise de HPLC:

Solução de eluição: Solução A: 0,1 % de solução aquosa contendo ácido trifluoracético; Solução B: 0,1 % de solução de acetonitrila contendo ácido trifluoracético;

Condições gradientes: (Solução A/Solução B) = Inicialmente (90/10) – Depois de 25 minutos (10/90) – Depois de 30 minutos (10/90);

Vazão: 1,0 mL/min;

Coluna usada: coluna de gel de sílica ODS de fase reversa (ODS-2 disponível da GL Science Company); Tamanho da coluna: $\phi 4,6$ mm (diâmetro interno) $\times$ 150 mm (de comprimento);

Temperatura da coluna: 40°C; Quantidade de amostra injetada: 10 μ L.

(3) A cromatografia de troca iônica foi realizada usando DIONEX (DX-120) disponível da Dionex Company, e os dados foram analisados usando software para análises cromatográficas. A solução de eluição usada foi uma solução mista de Na_2CO_3 1 M/ NaHCO_3 1 M = 9/1,

(4) O ponto de fusão foi determinado usando um analisador calorimétrico por varredura diferencial (DSC) (DSC6200 disponível da Seiko-EpoLead Company). O recipiente usado foi um recipiente selável SUS ou um recipiente selável simplificado de uma bacia de alumínio.

(5) Na medição espectroscópica de massa (MS), foi usado Thermo Quest TSQ700 disponível da Seiko-EpoLead Company.

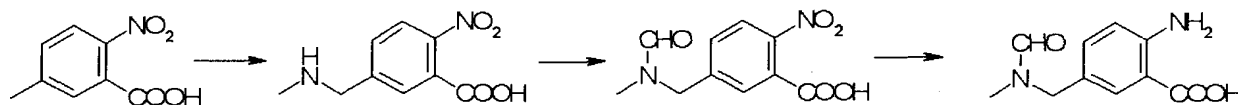
(6) A análise espectroscópica de massa de alta resolução (HRMS) foi realizada usando MS700V disponível da JEOL Ltd.

2. Materiais de partida ou similares:

Os solventes e materiais de partida usados nos seguintes exemplos foram os comercialmente disponíveis e eles foram usados sem nenhum pré-tratamento, a menos que de outra forma especificado. Metil éster

de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina foi sintetizado de acordo com o método descrito no documento patente 2,

(Exemplo 1): Síntese de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzóico:



5 Etapa 1: Síntese de ácido 5-(N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico:

(Método 1): Síntese de ácido 5-(N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico usando DBH/AIBN e Isolamento por cristalização pela adição de 2-propanol

10 A 100 mL de clorobenzeno, foram adicionados 50 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzóico e 36,66 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (DBH) para assim formar uma suspensão. A suspensão resultante foi aquecida para 40°C em uma atmosfera de gás de argônio, 1,263 g de azobis(2-metilpropionitrila) (AIBN) foi adicionado à suspensão e então a mistura foi

15 aquecida para 80°C. Depois de passar uma hora, o líquido de reação foi uma vez resfriado para 40°C, então foram novamente adicionados, ao líquido de reação, 18,33 g de 1,3-di-bromo-5,5-dimetil-hidantoína e 1,263 g de azobis (2-metilpropionitrila), e a mistura resultante foi novamente aquecida para

20 80°C. Depois de 2 horas, o líquido de reação foi resfriado para 10°C, ao mesmo tempo com agitação durante toda a noite, o sólido insolúvel assim separado foi filtrado e o último foi lavado com 40 mL de clorobenzeno. O filtrado e o líquido de lavagem foram combinados e a mistura resultante foi adicionada gota-a-gota a 260 mL de um 40 % de solução de metilamina/metanol previamente resfriada para 10°C durante 80 minutos, ao

25 mesmo tempo tomando cuidado de prevenir a ocorrência de qualquer excesso de geração de calor. Subsequentemente, a temperatura do líquido de reação foi aumentada para 25°C, seguido por agitação. Depois da confirmação do

progresso da reação de acordo com HPLC, o líquido de reação resultante foi submetido a destilação em pressão reduzida (temperatura do banho de água: 50°C) para assim concentrar o líquido à metade e 150 mL de 2-propanol e cristais de semente foram adicionados ao líquido concentrado. A mistura foi continuamente agitada a 50°C e 100 mL de 2-propanol foram adicionados a ela depois que o produto desejado foi separado. A lama resultante foi novamente submetida a destilação em pressão reduzida para assim concentrar a lama, a lama concentrada foi agitada a 50°C por uma hora, resfriada para 9°C e então maturada por 4 horas. Os cristais assim formados foram filtrados da lama e os cristais no seu estado úmido foram lavados com 100 mL de 2-propanol. Os cristais no seu estado úmido foram então secos a 60°C em pressão reduzida para assim resultar em 42,18 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 52%).

RMN ^1H (400MHz, D_2O): δ 7,98 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,50 (1H, dd, $J=8,4, 1,9\text{Hz}$), 7,44 (d, 1H, $J=1,7\text{Hz}$), 4,20 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); RMN ^{13}C (100MHz, D_2O): δ 173,89, 145,56, 137,84, 136,83, 130,64, 129,07, 125,37, 51,56, 32,92; Ponto de fusão (DSC): Nenhum ponto de fusão foi observado, mas o composto foi decomposto (temperatura de decomposição-iniciação: 239,6°C); MS (ESI+): m/z 210,8 (MH^+), 421,1 (2MH^+); HRMS (FAB): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$, m/z 211,0719 (MH^+), Encontrado m/z : 211,0723 (MH^+).

(Método 2): Síntese de ácido 5-(N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico por bromação pelo uso de NBS/BPO e separação de cristal pela adição de cloreto de hidrogênio/acetato de etila:

Foram suspensos, em 25 mL de benzeno, 6,12 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzóico e então 6,72 g de N-bromo-succinimida (NBS) e 280 mg de um 25 % de peróxido de benzoíla contendo água (BPO) foram adicionados à suspensão. A atmosfera do sistema de reação foi substituída com uma atmosfera de gás de argônio e então a mistura resultante foi agitada

a 80°C por 3 horas. Daí em diante, o líquido de reação foi resfriado para 10°C, o líquido de reação foi adicionado gota-a-gota a 32 mL de uma solução de 40 % de metilamina em metanol e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante toda a noite. O líquido de reação foi submetido a destilação em pressão reduzida para reduzir o líquido de reação para cerca da metade, e então 23,5 mL de cloreto de hidrogênio/acetato de etila (3M) foram adicionado ao líquido de reação. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com 50 mL de acetato de etila. Então o sólido foi seco em pressão reduzida para assim resultar em 8,08 g do composto título na forma de um sólido cristalino (na forma de uma mistura com cloridrato de metilamina). As propriedades físicas determinadas foram quase idênticas às observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese precedente.

Etapa 2: Síntese de ácido 5-(N-formil-N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico:

A um frasco em forma de berinjela de 100 mL de volume, foram adicionados 4,0 mL de ácido fórmico e 2,7 mL de anidrido acético e a mistura foi agitada a temperatura ambiente. Subsequente a isto, 0,65 g de formiato de sódio e 5,58 g (teor: 71,7 % em peso) de ácido 5-(N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico foram adicionados à mistura precedente em duas porções e então a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. Depois da confirmação do progresso da reação por HPLC, 32 mL de água foram adicionados a ela para separar cristais e para formar uma lama e então resfriada para 9°C e agitada durante toda a noite. O sólido separado do líquido de reação foi filtrado, lavado com água, seco em pressão reduzida para assim obter 3,95 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 87%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,32 e 8,19 (dois s, 1H), 8,02 e 7,99 (dois d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$), 7,74 e 7,67 (dois d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,65 e 7,59 (dois dd, 1H, $J=8,3, 1,9\text{Hz}$), 4,62 e 4,58 (dois s, 2H), 2,90 e 2,66 (dois s, 3H);

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 166,11, 166,05, 163,39, 163,32, 147,63, 147,33, 143,18, 143,01, 131,37, 131,23, 128,99, 128,85, 128,08, 128,06, 124,50, 124,41, 51,31, 46,26, 34,18, 29,18; Ponto de fusão (DSC): 174,8°C; MS (ESI $^{+}$): m/z 239 (MH^{+}), 477,1 (2MH^{+}); HRMS (FAB): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$, m/z 239,0688 (MH^{+}), Encontrado m/z: 239,0667 (MH^{+}).

Etapa 3: Síntese de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil) benzóico:

Ao frasco em forma de berinjela de 100 mL de volume de dois pescoços, foram adicionados 6,98 g (teor: 85,9%) de ácido 5-(N-formil-N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico e 48 mL de metanol a temperatura ambiente para assim resultar em uma suspensão e então 3,5 mL de uma solução de hidróxido de sódio aquosa 6 M foram adicionados à suspensão para assim formar uma solução (pH: 5,6). Depois da adição de 1,028 g (0,9 mol % com relação ao material de partida) de 5 % de paládio em carbono (produto úmido) foi adicionado à solução em uma atmosfera de gás de argônio, a fase gasosa foi substituída com gás hidrogênio e a mistura foi aquecida para 40°C. Depois de 5 horas, o progresso da reação foi confirmado por HPLC (o desaparecimento do material de partida), o catalisador foi filtrado e o catalisador remanescente no filtro foi lavado com 18 mL de metanol. O filtrado resultante e o líquido de lavagem foram combinados, o solvente foi destilado em pressão reduzida a 40°C até que a concentração alcançasse 2 L/kg e então 48 mL de água foram adicionados. Ao concentrado resultante, foi adicionado 11,0 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 M a temperatura ambiente para assim separar cristais (pH: 2 a 3). A lama resultante foi resfriada para 9°C, os cristais foram filtrados depois de agitação da lama durante toda a noite e então os cristais foram lavados com 24 mL de água. Os cristais resultantes foram secos em pressão reduzida a 60°C para assim resultar em 4,84 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 92%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (bs, 2H), 8,25 e 8,08 (dois s, 1H), 7,60 e 7,59 (dois d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,14 e 7,10 (dois dd, 1H, $J=8,5, 2,3\text{Hz}$), 6,76 e 6,72 (dois d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 4,27 (s, 2H), 2,77 e 2,58 (dois s, 3H); RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 169,55, 169,52, 162,67, 162,62, 151,24, 151,00, 134,03, 133,65, 131,01, 130,76, 122,60, 122,54, 117,01, 116,88, 109,49, 109,48, 51,75, 46,14, 33,48, 28,60; Ponto de fusão (DSC): $174,2^\circ\text{C}$; MS (ESI $^+$): m/z 231,3 (MH^+), 417,2 (2MH^+); HRMS (FAB): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, m/z 209,0926 (MH^+), Encontrado m/z : 209,0950 (MH^+).

(Exemplo 2): Síntese de ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico

(Método 1): Síntese do composto título começando de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzóico em condições básicas de acordo com a redução catalítica:

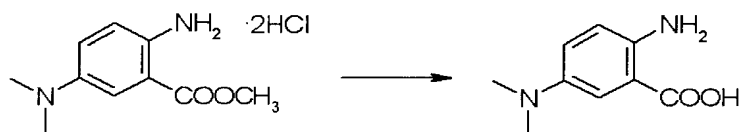


A 1,0 g de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzóico, foram adicionados 16 mL de metanol e 0,79 mL de uma solução de hidróxido de sódio aquosa 6 M, então a mistura foi aquecida para 40°C para dar uma solução uniforme. Subsequentemente, 0,21 g de 5 % de paládio em carbono (produto úmido) foi adicionado à solução em uma atmosfera de gás de argônio, e gás hidrogênio foi introduzido na mistura para assim reagir com ela. Depois de passadas 5 horas, o progresso da reação foi confirmado por HPLC, então o catalisador foi filtrado em pressão reduzida e lavado com 10 mL de metanol. O filtrado combinado e líquido de lavagem foram neutralizados pela adição de 0,79 mL de uma solução aquosa 6 M de ácido clorídrico (pH: 5,5), e então o solvente foi destilado em pressão reduzida para assim precipitar o sólido. À suspensão resultante, foram adicionados 10 mL de água e a mistura foi agitada a 10°C por uma hora. Os cristais assim

formados foram separados por meio de filtração em pressão reduzida, lavados com 10 mL de água, e então secos a 60°C por 12 horas em pressão reduzida para assim resultar em 0,56 g do composto título na forma de um sólido.

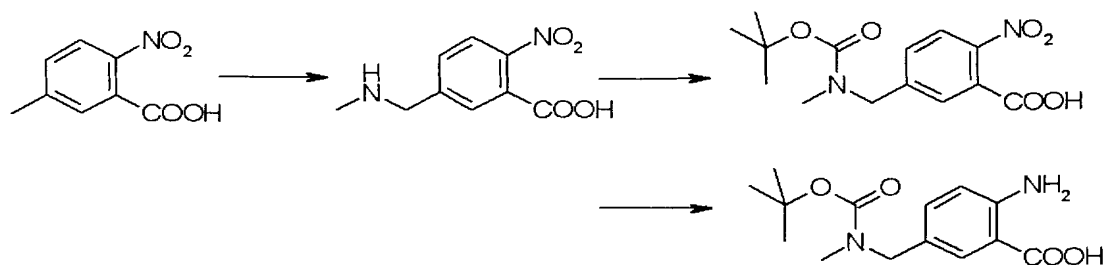
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (bs, 3H), 7,10 (d, 1H, $J=2,8\text{Hz}$), 6,97 (dd, 1H, $J=9,1, 2,8\text{Hz}$), 6,70 (d, 1H, $J=9,1\text{Hz}$), 2,72 (s, 6H);
 5 RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 168,89, 144,55, 141,61, 123,29, 117,90, 114,78, 110,11, 41,95; MS (ESI+): m/z 181,3 (MH^+), (ESI-): m/z 179,2 (MH^-).

(método 2): O composto título foi preparado começando de
 10 dicloridrato de metil éster do ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico por meio de hidrólise em uma condição básica:



A 5,0 g de dicloridrato de metil éster do ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico foram adicionados 15 mL de água e 15,6 mL de uma solução aquosa 6 M de hidróxido de sódio e a mistura resultante foi aquecida
 15 para 40°C por 2 horas. Depois da confirmação do progresso da reação de acordo com HPLC, o sistema de reação foi resfriado a temperatura ambiente, uma solução aquosa 6 M de ácido clorídrico foi adicionado gota-a-gota ao sistema de reação para assim neutralizar o mesmo e para separar cristais (pH 4,9) e então o sistema de reação foi agitado a 10°C por 2 horas. O sólido
 20 assim obtido foi isolado por meio de filtração em pressão reduzida, lavado com 30 mL de água e então seco em pressão reduzida a 60°C por 14 horas para assim obter 3,14 g do composto título na forma de um sólido de cor cinza. As propriedades físicas determinadas foram quase idênticas às observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese
 25 precedente.

(Exemplo 3): Síntese de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil -N-metil-aminometil) benzóico:



Etapa 1: Síntese de cloridrato de ácido 5-metil-aminometil-2-nitrobenzóico

A 260 mL de benzeno, foram adicionados 29,52g de ácido 5-metil-2-nitrobenzóico, 31,10g de N-bromo-succinimida e 1,00g de peróxido de benzoíla e a mistura resultante foi aquecida, com agitação, a 70°C durante toda a noite. Depois da confirmação do progresso da reação de acordo com HPLC, a solução de reação foi resfriada para uma temperatura próxima da temperatura ambiente e então concentrada usando um evaporador. Ao resíduo remanescente depois da concentração, foram adicionados 300 mL de água e 300 mL de acetato de etila para assim extrair o produto na fase orgânica. A fase orgânica foi lavada três vezes com 200 mL de água, uma pequena quantidade de sulfato de magnésio foi adicionado à fase orgânica para desidratar o mesmo e então a fase orgânica foi concentrada por um evaporador. O produto oleoso resultante foi dissolvido em 200 mL de uma solução de acetonitrila e a solução foi adicionada gota-a-gota a 400 mL de uma solução de metilamina 2 M em THF em um banho de gelo. Depois de completar a adição gota-a-gota, a mistura foi concentrada por um evaporador, 300 mL de acetato de etila foi adicionado ao resíduo resultante e então 250 mL de uma solução de cloreto de hidrogênio 4 M em acetato de etila foi adicionada a ela. Os cristais resultantes foram filtrados e então secos em pressão reduzida para assim resultar em 33,57 g de uma mistura do composto título e cloridrato de metilamina (razão=1:3). Esta mistura foi adicionada a 500 mL de 2-propanol, aquecida a 70°C com agitação, então gradualmente resfriada de temperatura ambiente para 10°C e os precipitados resultantes foram coletados.

Etapa 2: Síntese de ácido 5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico:

A 25 mL de acetonitrila, foram adicionados 2,46 g de cloridrato de ácido 5-metil-aminometil-2-nitrobenzóico na etapa 1 precedente e 2,40 g de dicarbonato de di-terc-butila e então 3,5 mL de trietilamina foram adicionados e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a temperatura ambiente. Depois da confirmação do progresso da reação, a mistura foi concentrada por um evaporador, o resíduo resultante foi diluído pela adição de 100 mL de acetato de etila e foram então adicionados, ao resíduo diluído, 100 mL de água e 10 mL de uma solução de hidróxido de sódio 2 M. O produto pretendido foi extraído com água, a fase aquosa foi fracamente acidificada pela adição de acetato de etila e uma solução de ácido clorídrico 2 M para assim extrair o produto desejado na fase orgânica. Depois que a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de sal comum saturada, a fase orgânica foi submetida a um tratamento de desidratação com sulfato de sódio, então concentrada até secura usando um evaporador e seco em pressão reduzida para assim resultar em 2,214g do composto título na forma de um sólido amarelo claro (rendimento: 71%).

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J=7,5\text{Hz}$), 4,55 (s, 2H), 2,90 (bs, 3H), 1,48 (s, 9H).

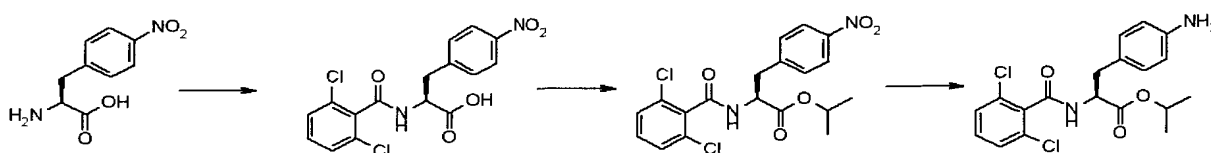
Etapa 3: Síntese de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil -aminometil)-benzóico:

A 80 mL de metanol, foram adicionados 8,3 g de ácido 5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil-aminometil)-2-nitrobenzóico preparado na etapa 2 precedente e 500 mg de 10 % de Pd/C (produto úmido), então gás hidrogênio foi introduzido na dispersão resultante e a mistura foi então agitada a temperatura ambiente. Depois de 1,5 horas, mais 500 mg de 10 % de Pd/C foram ainda adicionados à mistura e o último foi agitado por 7 horas em

uma atmosfera de gás hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração através de celite e o celite foi lavado com metanol. O filtrado foi concentrado até secar para assim resultar em o composto título.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,62 (bs, 1H), 7,11 (d, 1H, $J=6,6\text{Hz}$), 6,80 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 4,18 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES $^+$): m/z 281,0 (MH^+).

(Exemplo 4): Síntese de isopropil éster de 4-amino- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina:



Etapa 1: Síntese de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina:

A 13 mL de acetona, foram adicionados 10,04 g de p-nitro-L-fenilalanina e 28 mL de água para assim formar uma suspensão e o último foi resfriado em um banho de gelo. A esta suspensão, foram alternativamente adicionados gota-a-gota 18,4 mL de uma solução de hidróxido de sódio 6 M e 10,05 g de cloreto de 2,6-diclorobenzoila de uma maneira tal que o valor do pH da suspensão fosse mantido a um nível de não menos que 13 a uma temperatura de não mais que 15°C. Depois de completar a adição gota-a-gota, a suspensão foi adicionalmente agitada por 2 horas com resfriamento em um banho de gelo, então o progresso da reação foi confirmado por HPLC e 36 mL de uma solução de ácido clorídrico 2 M foram adicionados gota-a-gota, ao mesmo tempo tomando cuidado de prevenir qualquer excesso de geração de calor. A suspensão contendo matéria sólida separada foi agitada a 10°C durante toda a noite, os precipitados foram isolados por filtração e então secos em pressão reduzida a 60°C para assim obter 17,32 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 95%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,13 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$), 8,16

(m, 2H), 7,59 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,42 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 172,08, 163,56, 146,50, 146,00, 136,18, 131,33, 131,19, 130,88, 128,19, 123,37, 93,39, 52,98, 36,55; Ponto de fusão (DSC): 220,6°C; MS (ESI+, m/z): 383,0 (MH^+), 385,1 (MH^+).

5 Etapa 2: Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina:

 (Método 1): Reação de esterificação com ácido metanossulfônico e isolamento/secagem:

10 A 359 mL de 2-propanol, foram suspensos 35,90g de N^α -(2,6-dicloro-benzoil)-4-nitro-L-fenilalanina preparada no método precedente e 6,0 mL de ácido metanossulfônico foram adicionados à suspensão. Depois de agitar a suspensão a 60°C por 19 horas, ela foi resfriada a temperatura ambiente e os cristais resultantes foram recuperados por filtração. Os cristais úmidos resultantes foram secos em pressão reduzida a 60°C para assim
15 resultar em 38,29 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 96%).

 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (d, 1H, J=8,1Hz), 8,16 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,60 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,46-7,38 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,22 (d, 3H, J=6,2Hz), 1,18 (d, 3H, J=6,2Hz);
20 RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 170,05, 163,50, 146,54, 145,63, 136,03, 131,31, 131,28, 130,91, 128,22, 123,38, 68,67, 53,13, 36,38, 21,71, 21,65; Ponto de fusão (DSC): 188,2°C; MS (ESI+, m/z): 425,1 (MH^+), 427,0 (MH^+).

 (Método 2): Conexão da reação de esterificação com ácido
25 metanossulfônico com subsequente etapa por meio da eliminação da etapa de secagem:

 A 150 mL de 2-propanol, foram adicionados 14,92 g de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina a temperatura ambiente para assim resultar em uma suspensão. À suspensão, foram adicionados 2,5 mL de ácido

metanossulfônico, a mistura resultante foi aquecida, com agitação, a 65°C durante 16 horas. Depois da confirmação do progresso da reação de acordo com HPLC, a solução de reação foi resfriada a temperatura ambiente e o sólido precipitado foi isolado por filtração. Os cristais foram lavados com 75 mL de 2-propanol para assim resultar em o composto título na forma de cristais úmidos brancos. Os cristais úmidos foram usados na etapa subsequente (uma reação de redução do grupo nitro) sem secar os mesmos.

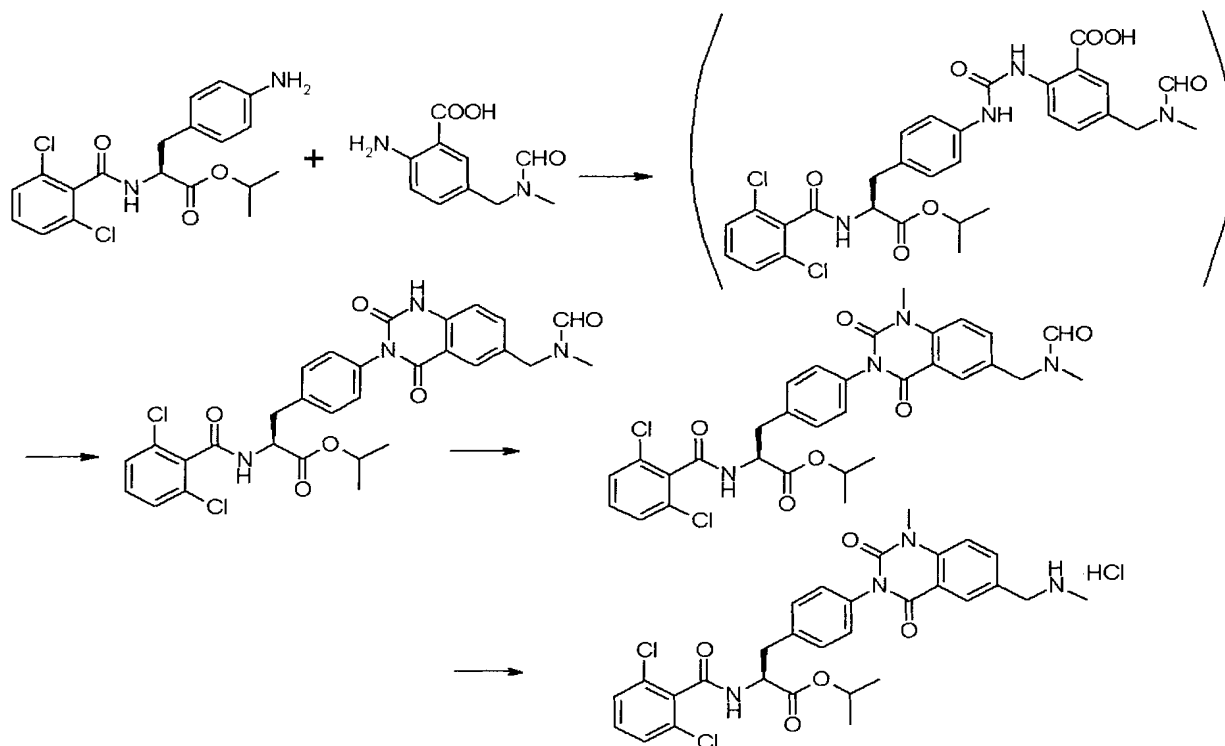
Etapa 3: Síntese de isopropil éster de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina:

A 80 mL de tetraidrofurano, foram adicionados 31,3 g (teor: cerca de 50% em peso) dos cristais úmidos de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina a temperatura ambiente em uma atmosfera de gás nitrogênio e a mistura foi então agitada. À mistura, foram adicionados 80 mL de 2-propanol e 0,86 g de 3 % de Pt-S/C (produto úmido, obtido aplicando platina em carbono e então envenenando o mesmo com enxofre), gás hidrogênio foi então introduzido no sistema de reação e o sistema de reação foi agitado em pressão normal. O sistema de reação foi agitado a temperatura ambiente durante toda a noite, e então o catalisador foi removido da solução de reação por filtração através de celite depois da confirmação do progresso da reação de acordo com HPLC. O filtrado resultante (quantidade inicial de 178g) foi concentrado destilando o solvente em pressão reduzida até que a quantidade do filtrado alcançasse 91g e 40 mL de 2-propanol foram adicionados ao concentrado para assim ajustar a concentração do condensado. A este líquido cuja concentração foi ajustada, foram adicionados gota-a-gota 150 mL de água a temperatura ambiente para assim separar um sólido cristalino e a suspensão resultante foi mantida a uma temperatura de não mais que 10°C durante toda a noite. Os cristais resultantes foram filtrados, lavados com 100 mL de água e os cristais resultantes úmidos foram secos a 60°C em pressão reduzida para assim resultar em 13,16g do

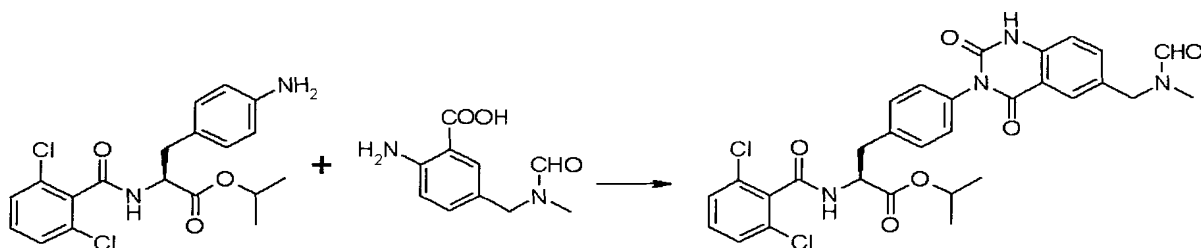
composto título na forma de um sólido cristalino branco (o rendimento global destas duas etapas: 86%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$), 7,47-7,38 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$), 6,46 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$), 4,95-4,80 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$), 1,12 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$); RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 170,63, 163,54, 147,33, 136,33, 131,47, 131,12, 129,77, 128,15, 123,76, 113,90, 68,09, 54,57, 36,39, 21,75, 21,61; Ponto de fusão (DSC): 115,3°C; MS (ESI+, m/z): 395,0 (MH^+), 397,1 (MH^+).

(Exemplo 5): Síntese de cloridrato de isopropil éster N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina por meio de intermediário usando grupo formila como grupo protetor:



Etapa 1: Síntese de isopropil éster N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:

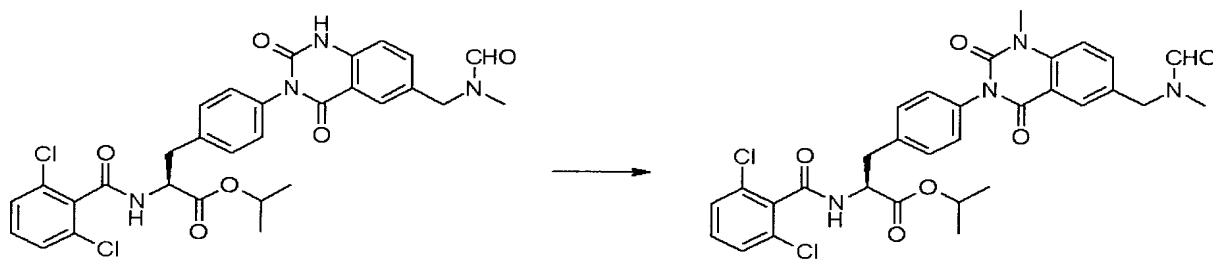


- A 7,6 L de N,N-dimetilformamida, foi adicionado 1,74 kg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) em uma corrente de gás nitrogênio e a mistura foi resfriada para 5°C. Foram introduzidos, nesta solução, 4,00 kg de isopropil éster de 4-amino-N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-L-fenilalanina em três porções, ao mesmo tempo tomando cuidado de prevenir qualquer excesso de geração de calor. Subsequentemente, a mistura resultante foi agitada a uma temperatura que varia de 5 a 10°C pr 1,5 horas, 2,11 kg de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzóico foram então adicionados à mistura, seguido pela agitação com aquecimento a 60°C por uma hora. Depois da confirmação do progresso da reação que forma ligação de uréia por HPLC, o líquido de reação foi resfriado para 15°C, 1,99 kg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foi adicionado em três porções, ao mesmo tempo tomando o cuidado de prevenir a ocorrência de qualquer formação de espuma e a mistura resultante foi agitada a 60°C. Depois da confirmação do progresso da reação que forma anel de quinazolinadiona por HPLC, 32 L de 2-propanol foram adicionados gota-a-gota ao líquido de reação a 50°C e então 2 g de cristais de semente foram adicionados a ele. A suspensão resultante contendo o produto foi resfriada para 25°C e mais 40,01 L de 2-propanol foram adicionalmente adicionados gota-a-gota.
- Depois que a suspensão foi amadurecida a uma temperatura que varia de 10 a 15°C durante toda a noite, o sólido cristalino assim formado foi separado por filtração usando uma centrífuga e a torta resultante foi lavada com 8 L de 2-propanol. A torta foi seca a 70°C em pressão reduzida para assim obter 5,45 kg do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 88%).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,53 (bs, 1H), 9,24 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 8,33 e 8,15 (dois s, 1H), 7,86 e 7,81 (dois d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$), 7,61 e 7,56 (dois dd, 1H, $J=8,3, 1,9\text{Hz}$), 7,48-7,36 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,95 (septet, 1H, $J=6,2\text{Hz}$), 4,76 (ddd, 1H, $J=9,8, 8,2, 5,4\text{Hz}$), 4,50 e 4,48 (dois s, 2H), 3,18 (dd, 1H, $J=5,2, 14,0\text{Hz}$), 3,01 (dd, 1H, $J=14,0, 9,9\text{Hz}$), 2,83 e 2,62 (dois s, 3H), 1,23 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$), 1,19 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$); RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 170,51, 163,67, 162,99, 162,92, 162,21, 150,29, 139,52, 139,25, 137,12, 136,25, 135,14, 134,95, 134,27, 131,61, 131,32, 131,23, 131,14, 129,75, 128,93, 128,13, 126,98, 126,96, 115,92, 115,82, 114,53, 114,48, 68,51, 53,77, 51,52, 46,12, 36,44, 33,71, 28,80, 21,76, 21,68; Ponto de fusão (DSC): 185,8°C; MS (ESI+): m/z 611 (MH^+) e 633,1 ($\text{M}+\text{Na}$); (ESI-): m/z 609,1 (MH^-); MS (FAB): m/z 611,0 (MH^+); HRMS (FAB): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, m/z 611,1464 (MH^+), Encontrado m/z : 611,1461 (MH^+).

Com relação a isto, o derivado de uréia assimétrico que não é isolado nesta etapa pode ser isolado de acordo com o método descrito em um outro exemplo.

Etapa 2: Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



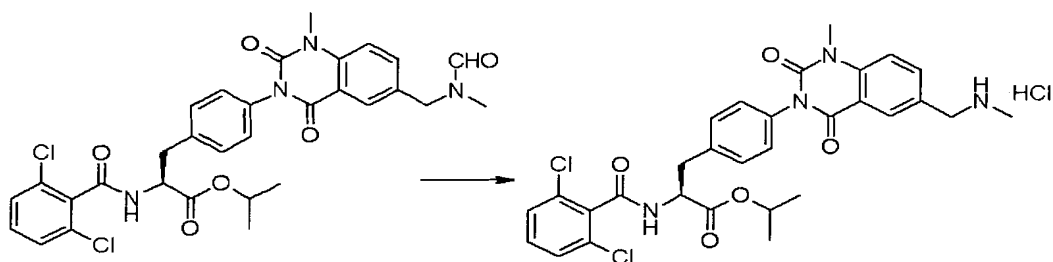
Foram adicionados, a 21,26 L de N,N-dimetilformamida (DMF), 5,445 kg de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina, a mistura resultante foi agitada a 23°C e em uma corrente de gás

nitrogênio para dissolver o composto isopropil éster. Então, 2,46 kg de carbonato de potássio e 2,491 kg de p-toluenossulfonato de metila foram adicionados à solução resultante e a mistura foi agitada com aquecimento a 55 a 65°C. Depois da confirmação do progresso da reação de N-metilação por HPLC, 2,14 kg de ácido acético foram adicionados à mistura e subsequentemente a mistura foi agitada com aquecimento a 50°C por uma hora. À solução de reação, foi adicionado gota-a-gota 10,9 L de água, seguido pela adição de 6 g de cristais de semente e agitação da mistura a 50°C por 2 horas. À lama resultante, foram ainda adicionados 10,9 L de água, a mistura foi resfriada para 25°C e agitada durante toda a noite. Os precipitados assim obtidos foram recuperados por filtração usando uma centrífuga e a torta resultante foi lavada com 21,8 kg de água. Os cristais resultantes úmidos foram secos em pressão reduzida a 60°C para assim resultar em 5,235 kg do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 94%).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ9,25 (d, 1H, J=8,0Hz), 8,36 e 8,16 (dois s, 1H), 7,97 e 7,92 (dois d, 1H, J=2,2Hz), 7,73 e 7,67 (dois dd, 1H, J=8,6, 2,2Hz), 7,53 e 7,50 (dois d, 1H, J=8,7Hz), 7,47-7,37 (m, 5H), 7,20 (dd, 2H, J=8,4, 2,4Hz), 4,95 (septet, 1H, J=6,2Hz), 4,77 (ddd, 1H, J=9,9, 8,1, 5,2Hz), 4,55 e 4,53 (dois s, 2H), 3,53 e 3,52 (dois s, 3H), 3,19 (dd, 1H, J=14,1, 5,2 Hz), 3,02 (dd, 1H, J=14,2, 10,0 Hz), 2,84 e 2,63 (dois s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=6,2Hz), 1,19 (d, 3H, J=6,2Hz); RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆): δ170,54, 163,71, 163,02, 162,94, 161,38, 150,57, 140,47, 140,20, 137,20, 136,27, 135,30, 135,13, 134,82, 131,64, 131,61, 131,54, 131,12, 129,84, 128,75, 128,10, 127,34, 127,30, 115,65, 115,59, 115,40, 115,28, 68,54, 53,75, 51,31, 45,97, 36,47, 33,77, 30,93, 30,90, 28,84, 21,75, 21,68; Ponto de fusão (DSC): 118,1°C; MS (ESI): m/z 625,1 (MH⁺); MS (FAB): m/z 625,1 (MH⁺) □ HRMS (FAB): Calculado para C₃₁H₃₁Cl₂N₄O₆, m/z 625,1635 (MH⁺), Encontrado m/z: 625,1621 (MH⁺).

Etapa 3: Síntese de cloridrato de isopropil éster de N^α-(2,6-

diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-
dion-3-il}-L-fenilalanina:

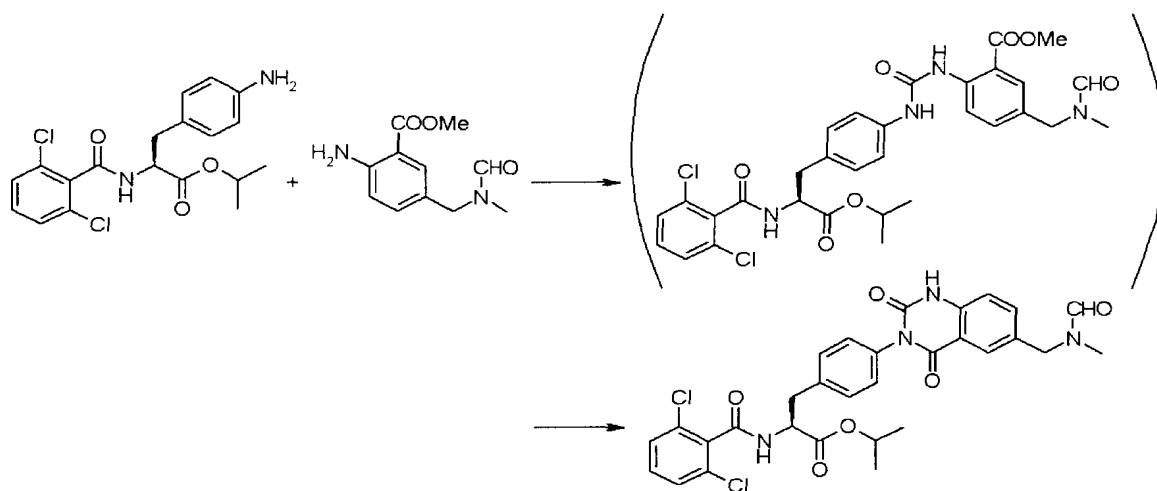


A 61,67 L de 2-propanol, foram adicionados 5,226 kg de isopropil éster N^a-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina para assim formar uma suspensão e a suspensão resultante foi resfriada para 10°C e agitada em uma corrente de gás nitrogênio. Cloreto de acetila (10,00 kg) foi adicionado gota-a-gota a esta suspensão por uma hora, ao mesmo tempo tomando cuidado de prevenir qualquer excesso de geração de calor, então 37,67 L de acetato de isopropila foram adicionados à suspensão e a mistura resultante foi aquecida com agitação a 70°C por 24 horas. Depois da confirmação do progresso da reação por HPLC, a lama foi resfriada para 25°C e agitada durante 19 horas. Os precipitados resultantes foram recuperados por filtração usando uma centrífuga e a torta resultante foi lavada com 20,90 L de 2-propanol. Os cristais resultantes úmidos foram secos em pressão reduzida a 75°C para assim resultar em 5,159 kg do composto título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento: 95%).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ9,45 (bs, 2H), 9,26 (d, 1H, J=8,0Hz), 8,23 (d, 1H, J=2,1Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,0, 8,7Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,21 (d, 2H, J=8,3Hz), 4,95 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H, J=5,2, 14,1Hz), 3,02 (dd, 1H, J=10,0, 14,0Hz), 2,52 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=6,2Hz), 1,19 (d, 3H, J=6,2Hz);
RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆): δ170,54, 163,71, 161,26, 150,59, 141,17, 137,45, 137,25, 136,22, 134,75, 131,60, 131,19, 130,09, 129,88, 128,73,

128,13, 126,68, 115,47, 115,27, 68,55, 53,76, 50,18, 36,44, 31,94, 31,05, 21,77, 21,70; Ponto de fusão (DSC): 254-258°C; MS (ESI): m/z 597,2 (MH⁺); MS (FAB): m/z 597,1 (MH⁺) □ HRMS (FAB): Calculado para C₃₀H₃₁Cl₂N₄O₅, m/z 597,1672 (MH⁺), Encontrado m/z: 597,1691 (MH⁺).

- 5 (Exemplo comparativo 1): Síntese de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina (Reação usando um éster de ácido antranílico substituído):



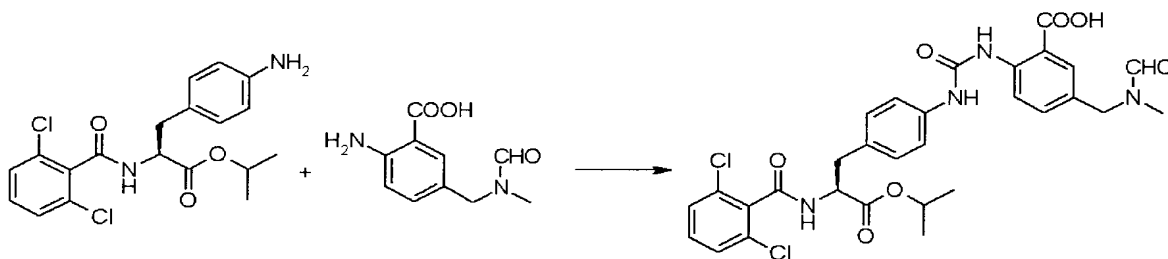
- A 3,6 mL de N,N-dimetilformamida, foi adicionado 0,79 g de
- 10 N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) em uma corrente de gás nitrogênio para formar uma lama e o último foi resfriado para 5°C. A este líquido dissolvido, foi adicionado 1,8 g de isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-amino-L-fenilalanina em duas porções, ao mesmo tempo tomando cuidado de prevenir qualquer excesso de geração de calor. Então a mistura resultante foi agitada a
- 15 10°C por uma hora, 1,01 g de 2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoato de metila foi adicionado a ela e a mistura foi agitada a 60°C por 6 horas. Depois de confirmar o desaparecimento do material de partida por HPLC, o líquido de reação foi resfriado para 50°C, 14,4 mL de 2-propanol foram adicionados a ela, cristais de semente também foram adicionados a ela
- 20 para assim precipitar o produto desejado. A esta lama, foram adicionados gota-a-gota 18 mL de 2-propanol, a mistura foi resfriada para 10°C e agitado

durante toda a noite.

O sólido assim formado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 3,6 mL de 2-propanol, e então seco a 60°C em pressão reduzida para assim resultar em 1,52 g (rendimento: 55%) do composto título na forma de um sólido cristalino branco. Observou-se que as propriedades físicas do composto resultante estão de acordo com as observadas para o composto preparado na etapa 1 do exemplo 5.

(Exemplo 6): Síntese de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:

Etapla 1: Síntese de ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropóxi-carbonil-etil] fenil} ureído)-5-(N-formil-N-metilamino -metil)-benzóico:

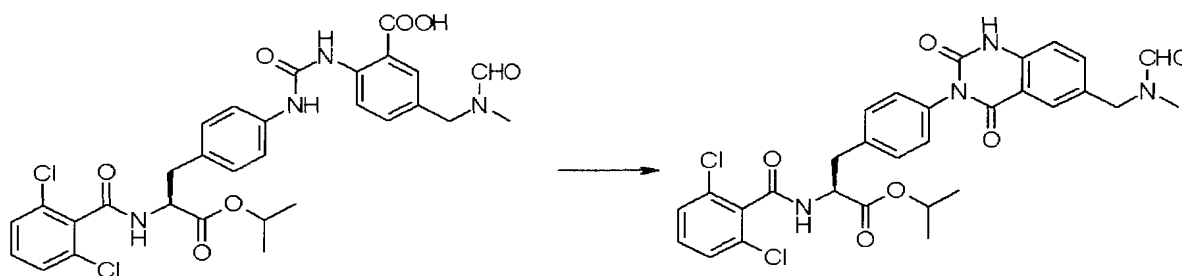


Foi suspenso, em 3,8 mL de N,N-dimetilformamida, 0,86 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a lama resultante foi resfriada para 10°C. Foi introduzido, nesta lama, 1,90 g de isopropil éster de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenil-alanina, a mistura resultante foi agitada a 10°C por uma hora, 1,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil) benzóico foi adicionado à mistura, seguido por agitação a 60°C por 2 horas. Daí em diante, foram adicionados, à mistura, 7,6 mL de água, 1,0 mL de uma solução aquosa 6 M de ácido clorídrico e 1,0 mL de uma solução aquosa 6 M de hidróxido de sódio a temperatura ambiente. Esta solução foi gradualmente adicionada gota-a-gota a um outro frasco em forma de berinjela carregado com 3,8 mL de água e 1,1 mL de uma solução aquosa 6 M de ácido clorídrico para assim separar matéria sólida e o sólido assim formado foi separado por

filtração por sucção. Depois que o sólido foi lavado com 10 mL de água, ele foi seco em pressão reduzida a 70°C por 2 horas para assim resultar em 3,02 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 10,41 e 10,37 (dois s, 1H), 9,76 e 9,74 (dois s, 1H), 9,17 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 8,46-8,31 (m, 1H), 8,31 e 8,14 (dois s, 1H), 7,84 e 7,82 (dois d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,19 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$), 4,92 (septet, 1H, $J=6,2\text{Hz}$), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,43 e 4,41 (dois s, 2H), 3,04 (dd, 1H, $J=5,7$ e $14,2\text{Hz}$), 2,90 (dd, 1H, $J=9,2$, $14,0\text{Hz}$), 2,83 e 2,63 (dois s, 3H), 1,21 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$), 1,15 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$); MS (ESI-): m/z 629,2 (MH $^+$).

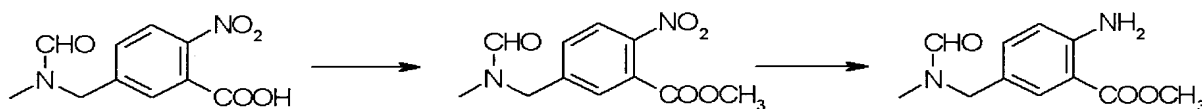
Etapa 2: Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



Foi adicionado 0,63 mL de N,N-dimetilformamida a 500 mg de ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropóxi-carboniletil]fenil} ureído)-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico para dar uma solução uniforme, então 287 mg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foram adicionados à solução, a mistura resultante foi aquecida para 60°C e agitada por 3 horas. Depois que a solução de reação foi resfriada para 50°C, 3,15 mL de 2-propanol foram adicionados e então cristais de semente foram adicionados a ela para assim separar o sólido. Além disso, 2,52 mL de 2-propanol foram adicionados gota-a-gota à lama, seguido pelo resfriamento do mesmo a 10°C e a agitação deste durante toda a noite. O sólido assim separado foi removido por filtração em pressão reduzida, a torta resultante foi

lavada com 2 mL de 2-propanol e então seco a 70°C em pressão reduzida para assim resultar em 375 mg do produto desejado na forma de um sólido branco. Observou-se que as propriedades físicas do composto resultante estão de acordo com as observadas para o composto preparado na etapa 1 do exemplo 5.

(Exemplo 7): Síntese de metil éster do ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico:



Etapa 1: Síntese de metil éster do ácido 5-(N-formil-N-metilamino-metil)-2-nitrobenzóico:

Foram dissolvidos, em 6,8 mL de N,N-dimetilformamida, 3,40 g de ácido 5-(N-formil-N-metilamino-metil)-2-nitrobenzóico, daí em diante 3,94 g de carbonato de potássio e 1,77 mL de iodeto de metila foram adicionados à solução e então a solução foi agitada a uma temperatura que varia de 20 a 30°C por 4 horas. Depois da confirmação do desaparecimento do material de partida por HPLC, 20,5 mL de água e 34 mL de acetato de etila foram adicionados à solução de reação. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, seguido pela concentração deste para dar 4,47 g do composto pretendido na forma de um produto bruto (estado oleoso).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 e 8,19 (dois s, 1H), 8,11 e 8,08 (dois d, 1H, J=8,2Hz), 7,78-7,61 (m, 2H), 4,63 e 4,58 (dois s, 2H), 3,86 e 3,85 (dois s, 3H), 2,89 e 2,65 (dois s, 3H).

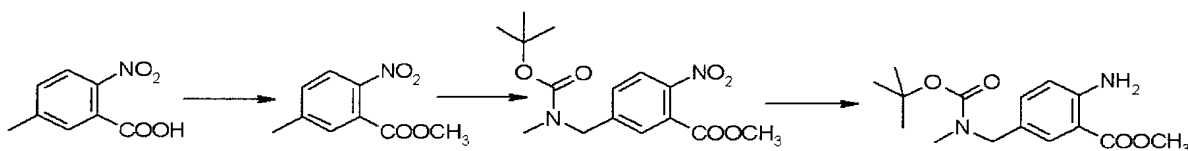
Etapa 2: Síntese de metil éster do ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico:

Foram dissolvidos, em 34 mL de metanol, 4,47 g do produto bruto de metil éster do ácido 5-(N-formil-N-metilamino-metil)-2-nitrobenzóico, preparado na etapa 1, 5 % de Pd/C (produto úmido) foi

adicionado à solução em uma atmosfera de gás de argônio e então gás hidrogênio foi introduzido no recipiente de reação. O sistema de reação foi agitado a uma temperatura de reação de 40°C por 8 horas, o gás hidrogênio foi substituído com gás argônio, 14 mL de metanol foram então adicionados ao sistema de reação e a temperatura deste foi aumentada até 55°C. O catalisador Pd/C foi removido por filtração em pressão reduzida, o catalisador foi lavado com 25 mL de metanol e o filtrado resultante e o líquido de lavagem foram mantidos a uma temperatura de 40°C. Água (31 mL) foi adicionada gota-a-gota a ele para assim separar sólido e a lama resultante foi agitada a 10°C durante toda a noite. O sólido resultante foi separado da lama por filtração em pressão reduzida, lavado com 7 mL de água e então seco em pressão reduzida a 70°C por 5 horas para dar 2,53 g do composto título na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 e 8,10 (dois s, 1H), 7,62 e 7,60 (dois d, 1H, $J=2,2\text{Hz}$), 7,17 e 7,14 (dois dd, 1H, $J=2,2, 8,6\text{Hz}$), 6,80 e 6,77 (dois d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 6,71 e 6,67 (dois bs, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 e 3,79 (dois s, 3H), 2,78 e 2,59 (dois s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z 223,3 (MH^+), 245,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

(Exemplo 8): Síntese de metil éster do ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino-metil) benzóico:



Etapa 1: Síntese de metil éster do ácido 5-metil-2-nitrobenzóico:

Foram dissolvidos, em 200 mL de N,N-dimetilformamida, 20,0 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzóico, 22,9 g de carbonato de potássio e então 8,2 mL de iodeto de metila foram adicionados à solução resultante e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Ao líquido de reação,

foram adicionados 400 mL de água e 200 mL de uma solução de ácido clorídrico 1 M, então extraído com 900 mL de acetato de etila, o extrato foi lavado com 200 mL de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e 200 mL de uma solução de sal comum saturada e o solvente foi então
5 destilado em pressão reduzida para assim resultar em 20,6 g do composto título na forma de um produto bruto.

MS (ESI+): m/z 196 (MH⁺).

Etapa 2: Síntese de metil éster do ácido 5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino-metil)-2-nitrobenzóico:

10 A 1,0 g do produto bruto de metil éster do ácido 5-metil-2-nitrobenzóico sintetizado na etapa 1 precedente, foram adicionados 1,4 g de N-bromo-succinimida, 0,5 g de peróxido de benzoíla e 30 mL de benzeno, a mistura resultante foi refluxada com agitação por 4 horas e o solvente foi destilado em pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em 30 mL
15 de acetonitrila, esta solução foi adicionada a 36 mL de uma solução de metilamina 2 M em THF e a mistura foi adicionalmente agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. O solvente foi destilado em pressão reduzida, então acetato de etila foi adicionado, seguido pela lavagem deste quatro vezes com uma solução de ácido clorídrico 1 M. A fase de acetato de etila resultante foi
20 lavada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e uma solução de sal comum saturada e o solvente foi destilado em pressão reduzida. O produto bruto assim preparado foi dissolvido em 30 mL de acetonitrila, 1,1 g de di-terc-butil-dicarbonato e 1,1 mL de trietilamina foram adicionados à solução e a mistura resultante foi agitada a temperatura
25 ambiente durante toda a noite. O solvente foi destilado em pressão reduzida, acetato de etila foi adicionado a ele, a matéria insolúvel foi então removida por filtração e o filtrado assim obtido foi concentrado em pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (hexano: acetato de etila=90:10→80:20) para assim resultar em 0,71 g do

composto título. MS (ESI⁺): m/z 325 (MH⁺).

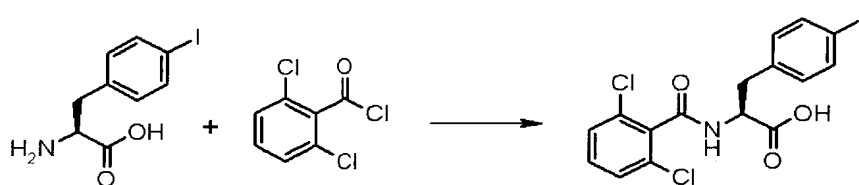
Etapa 3: Síntese de metil éster do ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil-aminometil) benzóico:

Foram dissolvidos, em 50 mL de metanol, 2,5 g de metil éster do ácido 5-(N-terc-butóxi-carbonil-N-metilamino-metil)-2-nitrobenzóico preparado na etapa 2 precedente, 230 mg de 10 % de Pd/C foram adicionados à solução e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas em uma atmosfera de gás hidrogênio. O líquido de reação foi filtrado através de celite, lavado com metanol e então o solvente foi destilado em pressão reduzida para assim resultar em 2,26 g do composto título.

MS (ESI⁺): m/z 295 (MH⁺).

(Exemplo 9): Síntese de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-isocianato -L-fenilalanina:

Etapa 1: Síntese de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-iodo-L-fenilalanina:

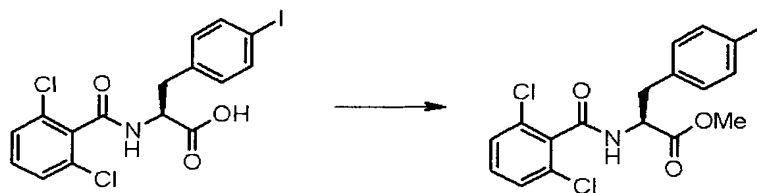


Água (21 mL), acetona (9,80 mL) e uma solução de hidróxido de sódio aquosa 6 M (5,20 mL) foram adicionados a 7,50 g de 4-iodo-L-fenilalanina e a mistura resultante foi agitada a 10°C para assim resultar em uma solução uniforme. A esta solução, foram alternativamente adicionados 4,05 mL de cloreto de 2,6-diclorobenzoíla e 4,50 mL de uma solução de hidróxido de sódio aquosa 6 M, ao mesmo tempo tomando o cuidado de manter o valor do pH de não menos que 13 e a temperatura de não mais que 15°C. Depois de confirmar a finalização da reação, 6,50 mL de uma solução aquosa 6 M de ácido clorídrico foram adicionados ao sistema de reação para assim precipitar o produto desejado. O sólido assim separado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 15 mL de água e seco a 70°C por 4

horas em pressão reduzida para assim resultar em 12,42 g do produto pretendido.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,06 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$), δ 7,63 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$), δ 7,48-7,35 (m, 3H), δ 7,11 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$), δ 4,68 (ddd, 1H, $J=10,0, 8,4, 4,8\text{Hz}$), δ 3,11 (dd, 1H, $J=14,0, 4,8\text{Hz}$), δ 2,87 (dd, 1H, $J=14,0, 10,0\text{Hz}$); MS (ESI+): m/z 463,9 (MH^+) e 485,9 ($\text{M}+\text{Na}$), (ESI-): m/z 461,8 (MH^-).

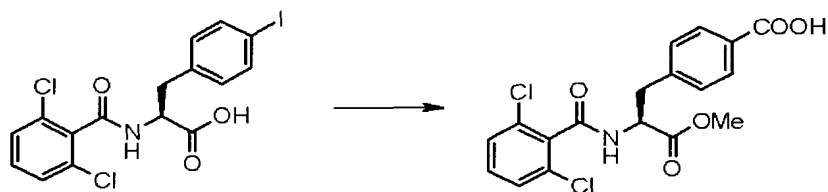
Etapa 2: Síntese de metil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-iodo-L-fenilalanina



Metanol (40 mL) e 0,98 mL de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados a 8,0 g de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-iodo-L-fenilalanina e a reação foi realizada por 4 horas, aquecendo ao mesmo tempo o sistema de reação a 40°C . Depois de confirmar a finalização da reação, o sistema de reação foi resfriado a 10°C e 20 mL de água foi adicionada gota-a-gota para separar o sólido. O sólido assim precipitado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 40 mL de água e então seco a 70°C em pressão reduzida para assim resultar em 7,40 g do produto desejado na forma de um sólido.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,18 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,64 (d, 2H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,11 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$), 4,75 (ddd, 1H, $J=10,0, 8,1, 4,9\text{Hz}$), 3,67 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, $J=14,1, 5,1\text{Hz}$), 2,90 (dd, 1H, $J=14,0, 10,2\text{Hz}$); MS (ESI+): m/z 478,0 (MH^+), (ESI-): m/z 475,9 (MH^-).

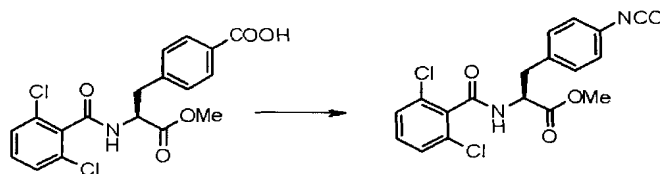
Etapa 3: Síntese de metil éster de 4-carboxil- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina



Foram combinados 0,5 mL de DMF, 122 mg de formiato de sódio, 206 μ L de diisopropil etilamina e 113 μ L de anidrido acético em um tubo de teste fornecido com uma capa de parafuso e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Então foram adicionados, à mistura resultante, 288 mg de metil éster de N ^{α} -(2,6-diclorobenzoyl)-4-iodo-L-fenilalanina, 32 mg de 10 % de Pd/C, 76 mg de cloreto de lítio e 0,4 mL de DMF, a mistura resultante foi adicionalmente agitada aumentando a temperatura até 80°C, foram ainda adicionados, à mistura, 41 mg de formiato de sódio e 57 μ L de anidrido acético, seguido por agitação adicional. Depois de confirmar a finalização da reação, o Pd/C foi removido por filtração e lavado com 0,6 mL de uma solução de ácido clorídrico 6 M, 0,3 mL de água e 1,3 mL de DMF. Água (3,5 mL) foi adicionada gota-a-gota ao líquido de reação a temperatura ambiente, cristais de semente foram ainda adicionados ao líquido de reação para assim separar sólido e a suspensão resultante foi resfriada para 10°C. Os precipitados resultantes foram isolados por filtração em pressão reduzida, lavados com 3 mL de água e então secos a 60°C em pressão reduzida para assim resultar em 217 mg de um produto rudemente purificado na forma de um sólido. Subsequentemente, o produto bruto foi recristalizado a partir de acetonitrila para assim resultar em 71 mg do produto desejado purificado.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,86 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,48-7,35 (m, 5H), 4,81 (ddd, 1H, J=10,2, 8,3, 5,1Hz), 3,67 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, J=14,0, 4,9Hz), 3,02 (dd, 1H, J=14,0, 10,2Hz); MS (ESI⁺): m/z 396,1 (MH⁺), 418,1 (M+Na); MS (ESI⁻): m/z 394,1 (M⁻H).

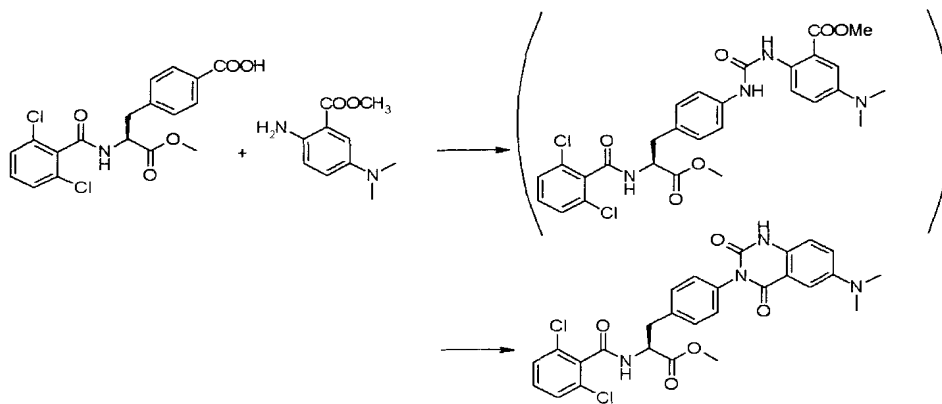
Etapa 4: Síntese de metil éster de N ^{α} -(2,6-diclorobenzoyl)-4-isocianato-L-fenilalanina:



Foram adicionados 2 mL de 1,2-dimetóxi-etano (desidratado), 54 μ L de trietilamina e 55 μ L de difenil-fosforil azida (DPPA) a 100 mg de metil éster de 4-carboxil- N^{α} -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. Então a temperatura da mistura foi aumentada a um nível que varia de 80 a 90°C, agitado por 3 horas e então o solvente foi removido por meio de destilação em pressão reduzida. O produto bruto oleoso assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash de gel de sílica (éter dietílico/ n-hexano=1/1 $\rightarrow$ éter dietílico puro) e o solvente foi destilado em pressão reduzida para assim resultar em o produto desejado.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,23 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,31 (bd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$), 5,16 (dt, 1H, $J=8,0, 5,8\text{Hz}$), 3,76 (s, 3H), 3,27 (dd, 1H, $J=14,2, 5,7\text{Hz}$), 3,23 (dd, 1H, $J=14,2, 5,7\text{Hz}$); MS (ESI+): m/z 393,0, 415,0 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ESI-): m/z 391,1 (M^-H); IR (KBr), cm^{-1} : 2268,1(s), 1743,5(m), 1654,8(m), 1581,5(m), 1539,1(m), 1519,8(m).

(Exemplo 10): Síntese de metil éster de N^{α} -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



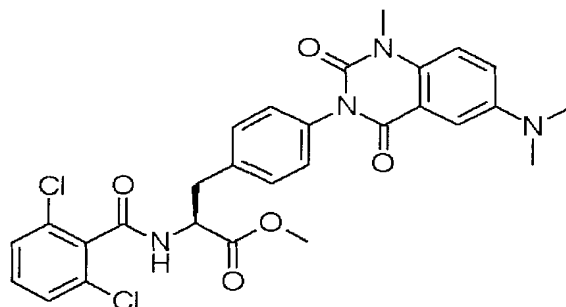
20

Dimetóxi-etano (DME, 1 mL), trietilamina (53 μ L) e difenil-

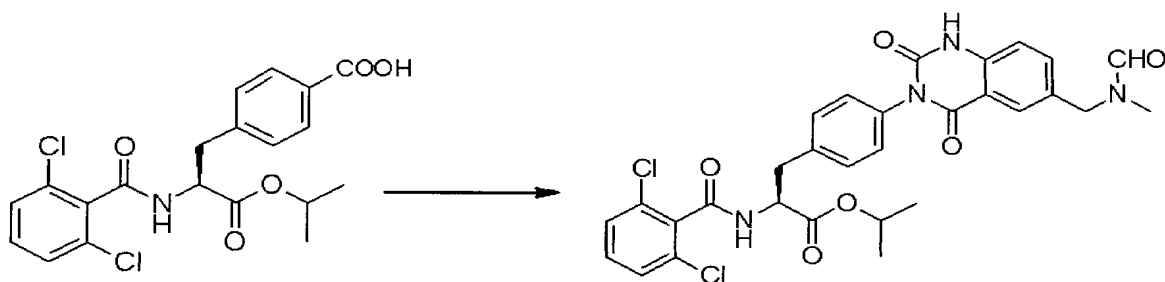
fosforil azida (DPPA, 55µl) foram adicionados a 100 mg de metil éster de 4-carboxil-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina, a mistura resultante foi aquecida para 40°C e agitada durante pelo menos uma hora. A este líquido de reação, foram adicionados 63,7 mg de dicloridrato de metil éster do ácido 2-amino-5-dimetilamino benzóico, 71 µL de trietilamina e 0,5 mL de DME para formar uma lama, e a lama resultante foi agitada por não menos que 3 horas, ao mesmo tempo aquecendo o mesmo a uma temperatura que varia de 80 a 90°C. O líquido de reação foi concentrado, então 5 mL de água foram adicionados a ele e o líquido de reação foi extraído duas vezes com 5 mL cada de acetato de etila. A fase orgânica resultante foi concentrada até secar, 0,4 mL de N,N-dimetilformamida para dar uma dispersão uniforme, 2 mL de metanol foram então adicionados à dispersão para assim separar o sólido e a mistura foi agitada a 10°C durante toda a noite. O sólido separado foi recuperado por filtração em pressão reduzida, lavado com 5 mL de metanol e então seco em pressão reduzida a 70°C por 6 horas para assim resultar em 75 mg do composto desejado na forma de um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s, 1H), 9,28 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,27 (dd, 1H, J=9,0, 2,8Hz), 7,21-7,09 (m, 4H), 4,80 (ddd, 1H, J=10,0, 8,1, 4,9Hz), 3,69 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H, J=4,6, 14,2Hz), 3,02 (dd, 1H, J=10,2, 13,8Hz), 2,91 (s, 6H); RMN ¹³C (400MHz, DMSO-d₆): δ 171,70, 163,99, 162,75, 150,18, 146,83, 137,15, 136,34, 134,80, 131,78, 131,36, 131,15, 129,84, 129,18, 128,32, 122,05, 116,48, 115,03, 108,50, 53,70, 52,29, 40,93, 36,36; MS (ESI⁺): m/z 555,1 (MH⁺) e 577,2 (M+Na); MS (ESI⁻): m/z 553,2 (MH⁻).

Neste contexto, o composto preparado aqui pode ser submetido a N-metilação de acordo com o método descrito no documento patente 2 (WO 2004/ 74264) para assim derivar um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



(Exemplo 11): Síntese de isopropil éster de N^a-(2,6-diclorobenzoyl)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



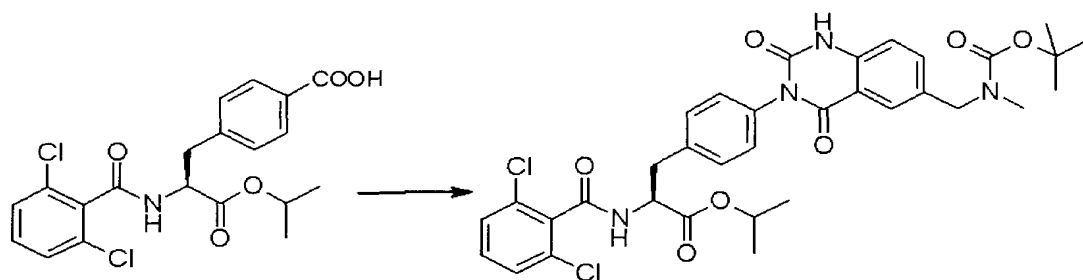
Acetonitrila (80 mL), trietilamina (4,93 mL) e difenil-fosforil
 5 azida (DPPA, 1,52 mL) foram adicionados a 3,0 g de isopropil éster de 4-carboxil-N^a-(2,6-diclorobenzoyl)-L-fenil-alanina e a mistura resultante foi agitada por uma hora, ao mesmo tempo aquecendo-a a 60°C. Foi adicionado, a este líquido de reação, 1,47 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico e então a mistura foi agitada por não menos que 12 horas, ao
 10 mesmo tempo aquecendo o mesmo a 90°C. Subsequentemente, 2,29 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foram adicionados à mistura, seguido pela agitação do mesmo por não menos que 1,5 horas. Depois de finalizada a reação, o líquido de reação foi concentrado, seguido pela adição de 500 mL de acetato de etila e 500 mL de uma solução de ácido clorídrico 1 M e a
 15 separação por meio de extração. A fase orgânica assim obtida foi em ordem lavada com um líquido de mistura contendo 500 mL de água e 100 mL de uma solução de bicarbonato de sódio saturada, 300 mL de uma solução de bicarbonato de sódio saturada, e então 300 mL de uma solução de cloreto de sódio saturada, e então seca sobre sulfato de sódio anidro. Daí em diante, a

fase orgânica foi concentrada até secura, a lama resultante foi lavada com éter dietílico, o sólido obtido foi isolado por filtração em pressão reduzida e então lavado com éter dietílico. Então o sólido foi seco em pressão reduzida para assim obter 3,25 g do produto pretendido na forma de um sólido branco.

5 Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese precedente.

(Exemplo 12): Síntese de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-terc-butoxi-carbonil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:

10



Foram adicionados, a 250 mg de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-carboxil-L-fenil-alanina, 20 mL de acetonitrila, 411 µL de trietilamina e 127 µL de difenil-fosforil azida (DPPA), e a mistura resultante foi agitada por uma hora, ao mesmo tempo aquecendo o mesmo a 60°C. Ao

15 líquido de reação, foram adicionados 165 mg de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino-metil) benzóico e então a mistura foi agitada por 2 horas, ao mesmo tempo aquecendo o mesmo a 90°C. Então 96 mg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foram adicionados, seguido pela agitação do mesmo durante toda a noite. Depois de finalizada a reação, o líquido de

20 reação foi submetido a isolamento e purificação de acordo com a cromatografia em coluna de fase reversa para assim obter 229 mg do produto pretendido na forma de um sólido. MS (ESI): m/z 683 (MH⁺).

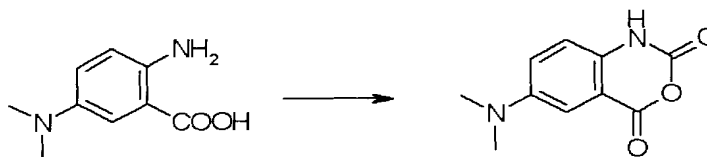
(Exemplo 13): Síntese de 5-(N-formil-N-metilamino-metil) anidrido isatóico:



Foram suspensos, em 15,2 mL de N,N-dimetilformamida, 3,82 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a suspensão resultante foi resfriada para 5°C. A esta lama, foram adicionados 4,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico em duas porções, seguido pela agitação do mesmo por uma hora. Depois da confirmação do desaparecimento do material de partida por HPLC, cristais de semente foram adicionados à lama, adicionando ao mesmo tempo gota-a-gota 40,3 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M para separar sólido e o sólido resultante foi isolado por filtração em pressão reduzida. Depois de lavar o sólido com 120 mL de água, ele foi seco a 70°C por 13 horas em pressão reduzida para assim resultar em 3,20 g do composto título na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,82 (bs, 1H), 8,32 e 8,15 (dois s, 1H), 7,84 e 7,78 (dois d, 1H, $J=1,7\text{Hz}$), 7,65 e 7,60 (dois dd, 1H, $J=2,0, 8,4\text{Hz}$), 7,17 e 7,15 (dois d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 4,49 e 4,47 (dois s, 2H), 2,84 e 2,62 (dois s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z 235 (MH^+), (ESI $^-$): m/z 233,1 (M^-).

(Exemplo 14): Síntese de 5-dimetilamino anidrido isatóico:

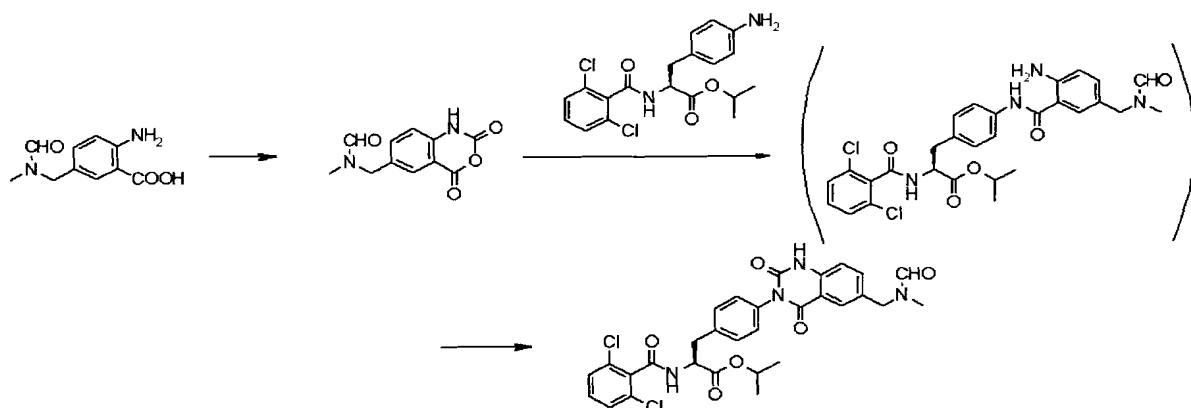


Foram suspensos, em 0,76 mL de N,N-dimetilformamida, 144 mg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a suspensão resultante foi resfriada para 5°C. A esta lama, foram adicionados 200 mg de cloridrato do ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico, seguido pela agitação do mesmo por uma hora ou mais, ainda a adição de 0,76 mL de N,N-dimetilformamida e 66 mg de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a agitação deste por mais uma hora. O sólido separado da suspensão foi isolado por filtração em pressão reduzida,

lavado com 2 mL de metanol e então seco a 60°C em pressão reduzida para assim resultar em 91 mg do produto desejado na forma de um sólido amarelo.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (bs, 1H), δ 7,28 (dd, 1H, $J=9,1, 3,0\text{Hz}$), 7,05 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 7,04 (d, 1H, $J=3,2\text{Hz}$), 2,91 (s, 6H);
 5 MS (ESI $^+$): m/z 207,2 ($M+H^+$) e 248,2 ($M+\text{MeCN}$) e 270,2 ($M+\text{MeCN}+\text{Na}$);
 (ESI $^-$): m/z 205,1 (MH^-)

(Exemplo 15): Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il} -L-fenilalanina (Método 1: Método contínuo realizado
 10 sem o isolamento de um intermediário de amida):



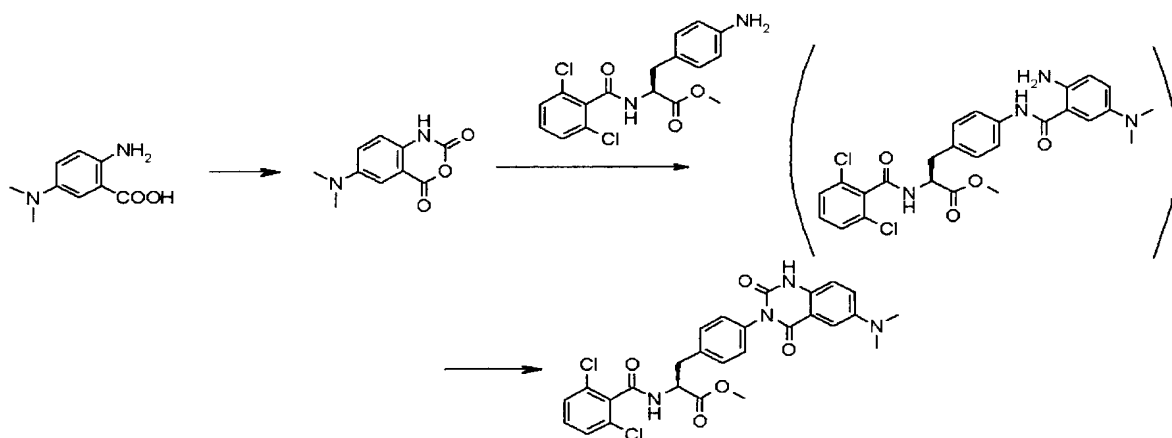
Foi suspenso, em 7,6 mL de N,N-dimetilformamida, 1,64 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a suspensão foi resfriada para 10°C. A esta suspensão, foram adicionados 2,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil) benzóico e a mistura foi agitada at 10°C. Depois da
 15 confirmação da formação de anidrido isotóico por HPLC, 3,80 g de isopropil éster de 4-amino- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina para assim realizar amidação a 60°C. Depois da confirmação da finalização da reação por HPLC, o sistema de reação foi resfriado a 25°C, 1,96 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foi adicionado a este e a mistura foi novamente aquecida para 60°C.
 20 Depois de passadas 2 horas e a confirmação da finalização da reação por HPLC, o sistema de reação foi resfriado a uma temperatura que varia de 50 a 40°C, cristais de semente foram adicionados a este, ao mesmo tempo

adicionando gota-a-gota 30,4 mL de 2-propanol para assim precipitar o produto pretendido. Adicionalmente, mais 38,0 mL de 2-propanol foram adicionados gota-a-gota ao sistema de reação, a mistura resultante foi agitada a 9°C durante toda a noite, o sólido separado foi isolado por filtração em
5 pressão reduzida e lavado com 11,4 mL de 2-propanol.

Daí em diante, o sólido foi seco a 60°C por 3 horas para assim resultar em 3,51 g do composto título na forma de um sólido cristalino branco. Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese
10 precedente.

Com relação a isto, o intermediário de amida que não é isolado nesta etapa pode igualmente ser isolado de acordo com um método separadamente descrito em um outro exemplo.

(Exemplo 16): Síntese de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina (Método 1: Método contínuo realizado sem o isolamento de um
15 intermediário de amida):

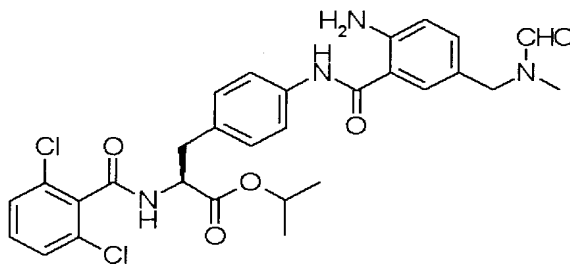


Foi suspenso, em 32 mL de N,N-dimetilformamida, 1,89 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a suspensão foi resfriada para 10°C. A esta
20 lama, foi adicionado 1,96 g de ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico e ela foi então agitada a uma temperatura que varia de 10 a 25°C por 2 horas. Então 4,00 g de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-amino-L-fenilalanina foram

adicionados à mistura e o último foi agitado a 60°C por 2 horas. A esta solução, foram adicionados 2,16 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), a mistura foi agitada a 60°C durante toda a noite, e cristais de semente foram adicionados à mistura a uma temperatura que varia de 60 a 10°C, ao mesmo tempo adicionando gota-a-gota 160 mL de metanol a esta para assim separar o sólido. A lama resultante foi agitada a 10°C durante toda a noite, o sólido foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 16 mL de metanol e então seco a 70°C por 5 horas em pressão reduzida para assim resultar em 1,84 g do composto pretendido na forma de um sólido amarelo claro. Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese precedente.

(Exemplo 17): Síntese de isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il} -L-fenilalanina (Método 2 em que um intermediário de amida é isolado):

Etapas 1: Síntese de isopropil éster 4-{2-amino-5-(N-formil-N-metilamino de -metil)-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina:

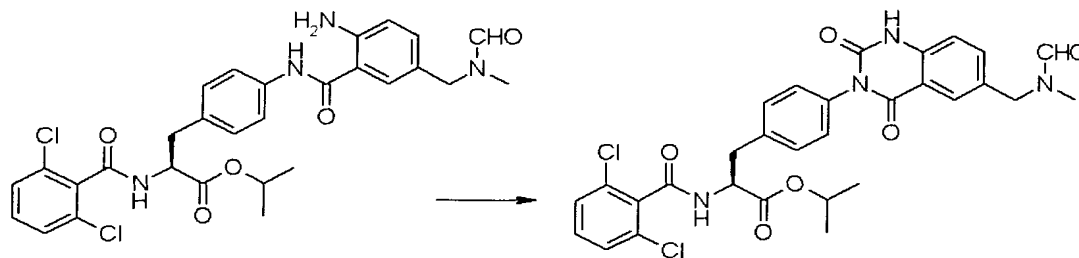


Foi suspenso, em 7,6 mL de N,N-dimetilformamida, 1,67 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e a suspensão foi resfriada para 5°C. A esta lama, foram adicionados 2,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzóico para assim realizar uma reação para formar um derivado do anidrido isotóico a 5°C. Depois da confirmação da finalização da reação por HPLC, 3,80 g de isopropil éster de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-

fenilalanina foram adicionados ao sistema de reação para assim realizar amidação a 60°C durante toda a noite. Depois da confirmação da finalização da reação por HPLC, o sistema de reação foi resfriado a uma temperatura que varia de 25 a 50°C seguido pela adição de 3 mL de água. Esta solução foi lentamente adicionada gota-a-gota a um outro frasco em forma de berinjela ao qual 29 mL de água foram previamente adicionados para assim formar um sólido material e então o sólido separado foi isolado por filtração em pressão reduzida. Depois de lavar o sólido com 20 mL de água, ele foi seco em pressão reduzida para assim resultar em 5,50 g de um produto bruto do composto pretendido. A este produto bruto, foram adicionados 5,5 mL de acetonitrila para obter uma dispersão uniforme, 137,5 mL de 2-propanol e cristais de semente foram adicionados a este para precipitar um sólido material e a lama foi agitada a 20°C por 2 horas. O sólido assim separado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 20 mL de 2-propanol e então seco em pressão reduzida para assim resultar em 2,60 g do produto pretendido na forma de um sólido cristalino branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,97 e 9,95 (dois s, 1H), 9,19 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 8,27 e 8,10 (dois s, 1H), 7,65-7,35 (m, 6H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 1H), 6,35 e 6,27 (dois bs, 2H), 4,92 (septet, 1H, $J=6,2\text{Hz}$), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,32 e 4,29 (dois s, 2H), 3,07 (dd, 1H, $J=14,0, 5,7\text{Hz}$), 2,94 (dd, 1H, $J=14,0, 9,2\text{Hz}$), 2,81 e 2,64 (dois s, 3H), 1,21 (d, 3H, $J=6,4\text{Hz}$), 1,16 (d, 3H, $J=6,4\text{Hz}$); MS (ESI $^+$): m/z 585,0 (MH^+), (ESI $^-$): m/z 583,2 (M^-).

Etapa 2: Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil) quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



25

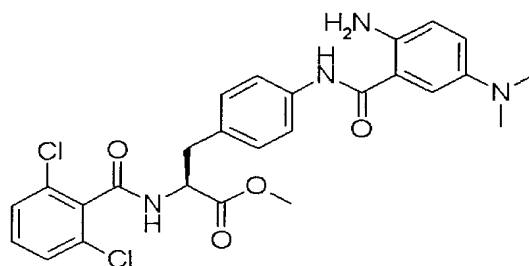
Foi adicionado 1,34 mL de N,N-dimetilformamida a 1,0 g de

isopropil éster de 4-{2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenil-alanina para assim formar uma dispersão uniforme, então 0,34 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foi adicionado à dispersão e a mistura resultante foi aquecida a 60°C com
5 agitação por não menos que uma hora.

Depois que a mistura foi resfriada para 50°C, 6,7 mL de 2-propanol foram adicionados e cristais de semente foram adicionados para separar um material sólido. Adicionalmente, 5,36 mL de 2-propanol foram adicionados gota-a-gota à lama assim obtida e então resfriados para 10°C com
10 agitação durante toda a noite. O sólido separado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 2 mL de 2-propanol e então seco em pressão reduzida a 70°C para assim resultar em 0,85 g do composto título na forma de um sólido branco. Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo
15 de síntese precedente.

(Exemplo 18): Síntese de metil éster de 4-{2-amino-6-dimetilamino-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina (Método 2 em que um intermediário de amida é isolado):

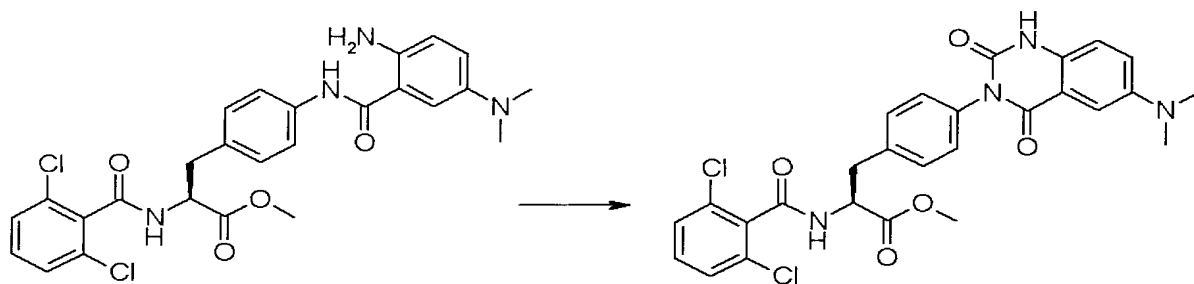
Etapa 1: Síntese de metil éster de 4-{2-amino-5-dimetilamino-benzoilamino}-N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-L-fenilalanina:
20



O composto título foi sintetizado reagindo metil éster de 4-amino-N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-L-fenilalanina com o anidrido isatóico formado por meio da reação de ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico com 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,96 (s, 1H), 9,22 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 7,61 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$), 6,95 (d, 1H, $J=2,7\text{Hz}$), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 5,62 (bs, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,79 (s, 6H); RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ 36,46, 42,13, 52,20, 54,11, 113,86, 117,09, 118,04, 120,32, 120,78, 128,37, 129,55, 131,39, 131,65, 132,21, 136,36, 138,17, 141,80, 142,25, 163,90, 168,33, 171,65; MS (ESI): m/z 529 ($\text{M}+\text{H}^+$).

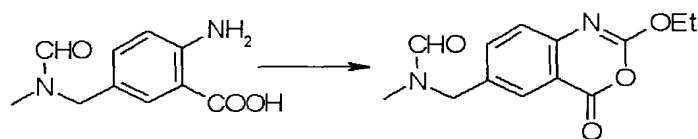
Etapa 2: Síntese de metil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4-[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



Foram suspensos, em 480 mL de acetonitrila, 47,1 g de metil éster de 4-{2-amino-5-di-metilamino-benzoilamino}- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina sintetizado na etapa 1 precedente, então 15,9 g de 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) foram adicionados à suspensão e então a mistura foi aquecida a uma temperatura que varia de 55 a 60°C por 2,5 horas com agitação. Depois de finalizada a reação, a mistura foi resfriada para 5°C e os cristais resultantes foram filtrados para assim resultar em 35,6 g de cristais primários. O filtrado e o líquido de lavagem foram concentrados até a metade, então 200 mL de água foram adicionados a este para assim separar cristais, ao lama resultante foi filtrada e os cristais resultantes foram secos para assim resultar em 6,35 g de cristais secundários. Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo de síntese precedente.

(Exemplo 19): Síntese de 2-etóxi-6-(N-formil-N-metilamino-

metil)-3,1-benzoxazin-4-ona:



A 6,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzóico, foram adicionados 30 mL de piridina e então 11,1 mL de cloroformiato de etila foram adicionados gota-a-gota à mistura, resfriando ao mesmo tempo em gelo o mesmo. Depois de passada uma noite, 20 mL de água foram adicionados gota-a-gota à mistura para separar um sólido material, o sólido foi então isolado por filtração em pressão reduzida e lavado com 20 mL de água. Então o sólido assim separado foi seco em pressão reduzida para dar 3,97 g do composto pretendido na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 8,33 e 8,19 (dois s, 1H), 7,98 e 7,96 (dois bs, 1H), 7,65 e 7,57 (dois dd, 1H, $J=2,2, 8,4\text{Hz}$), 7,44 e 7,40 (dois d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$), 4,59 e 4,47 (dois s, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 2,90 e 2,79 (dois s, 3H), 1,50-1,43 (m, 3H); MS (ESI $^+$): m/z 263 (MH^+) e 285,1 ($\text{M}+\text{Na}$).

(Exemplo 20): Síntese de 6-dimetilamino-2-etóxi-3,1-benzoxazin-4-ona:



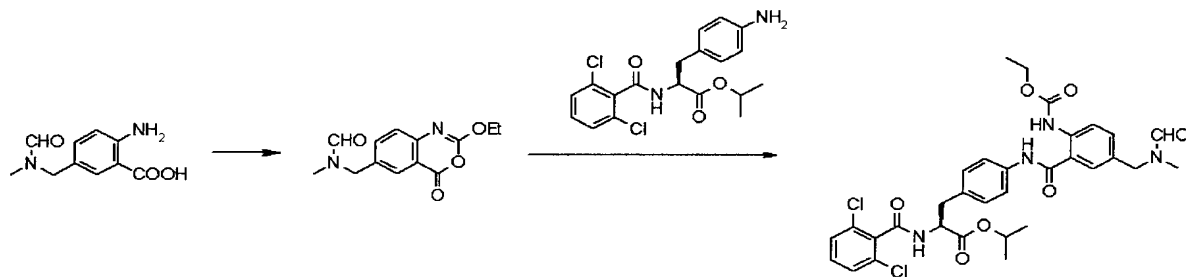
A 2,0 g de 2-amino-5-dimetilamino-benzóico ácido, foram adicionados 10 mL de acetonitrila e 4,49 mL de piridina e a solução foi aquecida a 20°C. A esta solução, foram gradualmente adicionados 3,19 mL de cloroformiato de etila e então agitado por não menos que uma hora. Depois da confirmação da finalização da reação, 20 mL de água foram adicionados gota-a-gota à solução, permitindo ao mesmo tempo a separação de um material sólido e a mistura foi resfriada para 10°C. Depois da separação do sólido

assim separado por filtração em pressão reduzida, ele foi lavado com 20 mL de água e então seco em pressão reduzida a 70°C para assim resultar em 2,35 g do produto pretendido na forma de um sólido amarelo.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,31 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 4,40 (q, 2H, $J=7,1\text{Hz}$), 2,96 (s, 6H), 1,35 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$); MS (ESI $^+$): m/z 235,1 ($M+H^+$), 276,2 ($M+\text{MeCN}$) e 298,2 ($M+\text{MeCN}+\text{Na}$).

(Exemplo 21): Síntese de isopropil éster de N^{α} -(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:

Etapa 1: Síntese de isopropil éster de N^{α} -(2,6-diclorobenzoil)-4-{2-etoxicarbonilamino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoilamino}-L-fenilalanina:

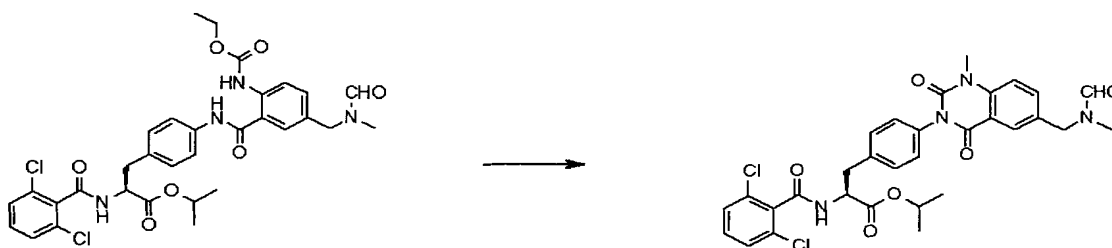


A 2,0 g de 2-amino-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzóico ácido, foram adicionados 10 mL de acetonitrila e 3,9 mL de piridina para formar uma lama e o último foi resfriado para 10°C. A esta lama, foram adicionados gota-a-gota 2,76 mL de cloroformiato de etila durante 5 minutos e então agitado por uma hora. Depois da confirmação do desaparecimento do material de partida por HPLC, 1,46 mL de 2-propanol foi adicionado ao líquido de reação de maneira tal que o cloroformiato de etila não reagido fosse assim decomposto a 25°C. A este líquido de reação, foram adicionados 3,80 g de isopropil éster de 4-amino- N^{α} -(2,6-dicloro-benzoil)-L-fenilalanina e a mistura resultante foi agitada durante toda a noite. Subsequentemente, 30 mL de 2-propanol foram adicionados gota-a-gota à mistura, seguido pela agitação da mistura a 10°C por 3 horas. O sólido separado foi isolado por

filtração em pressão reduzida, lavado com 10 mL de 2-propanol e então seco a 60°C por 18 horas em pressão reduzida para assim resultar em 4,35 g do produto pretendido na forma de um sólido cristalino branco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 10,42 (s, 1H), 10,11 e 10,02 (dois s, 1H), 9,20 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$), 8,31 e 8,15 (dois s, 1H), 8,06 e 8,02 (dois d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 7,72 e 7,66 (dois d, 1H, $J=1,7\text{Hz}$), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,93 (septet, 1H, $J=6,4\text{Hz}$), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,47 e 4,46 (dois s, 2H), 4,11 e 4,11 (dois q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$), 3,10 (dd, 1H, $J=14,1, 5,9\text{Hz}$), 2,96 (dd, 1H, $J=9,2, 14,0\text{Hz}$), 2,86 e 2,67 (dois s, 3H), 1,22 e 1,21 (dois t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$), 1,22 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$), 1,17 (d, 3H, $J=6,4\text{Hz}$); MS (ESI $^+$): m/z 657,1 (MH^+), (ESI $^-$): m/z 655,2,

Etapa 2: Síntese de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H] -dion-3-il}-L-fenilalanina:



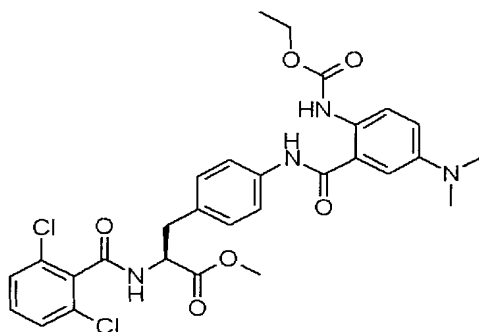
A 17,1 g de isopropil éster de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{2-etoxicarbonilamino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoilamino}-L-fenilalanina preparado na etapa 1 precedente, foram adicionados 68 mL de N,N-dimetilformamida, 6,8 mL de 2-propanol e 7,55 g de carbonato de potássio, e então 5,89 mL de p-toluenossulfonato de metila foi adicionado à mistura resultante, seguido pela agitação da mistura a temperatura ambiente durante toda a noite. Depois de confirmar a finalização da reação por HPLC, 6,25 mL de ácido acético foram adicionados para finalizar a mistura e então 84 mL de água foram adicionados gota-a-gota a esta para separar um material sólido. O sólido separado foi isolado por filtração em pressão reduzida, lavado com 82 mL de água e então seco em pressão reduzida para assim

resultar em 15,80 g do composto pretendido na forma de um sólido cristalino branco. Observou-se que as propriedades físicas do composto estão de acordo com as observadas para o mesmo composto preparado no exemplo sintético precedente.

5 Neste contexto, este composto pode ser submetido a de-
formilação de acordo com o método detalhado na etapa 3 do exemplo 5 para
assim convertê-lo em cloridrato de isopropil éster de N^α-(2,6-di-clorobenzoil)-
4-{1-metil-6-(N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-
fenilalanina.

10 (Exemplo 22): Síntese de isopropil éster de N^α-(2,6-
diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-
il}-L-fenilalanina:

Etapa 1: Síntese de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-
{2-etoxicarbonilamino-5-dimetil-amino-benzoilamino}-L-fenilalanina:

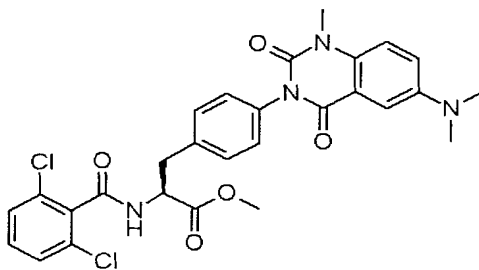


15 A 1,96 g de ácido 2-amino-5-dimetilamino-benzóico, foram
adicionados 12 mL de acetonitrila e 5,29 mL de piridina para formar uma
suspensão e então a suspensão resultante foi resfriada para 4°C. A esta
suspensão foram adicionados gota-a-gota 4,17 mL de cloroformiato de etila
durante 5 minutos e então a mistura foi agitada a 25°C por uma hora. Depois
20 de confirmar o desaparecimento do material de partida por HPLC, 0,7 mL de
etanol foi adicionado à mistura para assim decompor o excesso de
cloroformiato de etila e a mistura foi adicionalmente agitada por mais uma
hora. A este líquido de reação foram adicionados 4,0 g de metil éster de 4-

amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina e 12 mL e a mistura resultante foi agitada durante toda a noite. Subsequentemente, 48 mL de metanol foram adicionados gota-a-gota, a mistura resultante foi agitada a 10°C durante toda a noite e então o sólido separado da mistura foi isolado por filtração em pressão
 5 reduzida. O sólido foi então lavado com 8 mL de metanol e seco a 70°C por 5 horas em pressão reduzida para assim resultar em 5,50 g do composto título na forma de um sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ10,29 (s, 1H), 9,42 (bs, 1H), 9,24 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,73 (bs, 1H), 7,62 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J=9,5, 6,2Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,01 (d, 1H, J=2,7Hz), 6,93 (dd, 1H, J=9,1, 2,9Hz), 4,71 (ddd, 1H, J=9,2, 8,1, 5,7Hz), 4,05 (q, 2H, J=7,0Hz), 3,66 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H, J=14,0, 5,6Hz), 2,96 (dd, 1H, J=14,0, 9,2Hz), 2,93 (s, 6H), 1,18 (t, 3H, J=7,2Hz); MS (ESI⁺): m/z 601,2 (MH⁺) e 623,2 (M+Na), (ESI⁻): m/z 599,1 (M⁻H).

15 Etapa 2: Síntese de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-1-metil-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina:



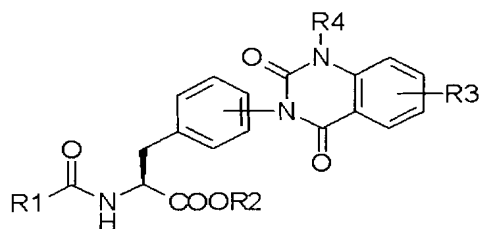
A 2,0 g de metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{2-ethoxycarbonilamino-5-dimetil-amino-benzoilamino}-L-fenilalanina preparado na etapa 1 precedente, foram adicionados 16 mL de N,N-dimetilformamida, 0,8 mL de metanol e 0,91 g de carbonato de potássio, seguido pela agitação da mistura resultante a 25°C durante toda a noite. A
 20 este líquido de reação, foi adicionado 0,75 mL de p-toluenossulfonato de metila para submeter o metil éster a alquilação a uma temperatura que varia de 25 a 40°C. Depois de confirmar o desaparecimento do material de partida

por HPLC, 0,75 mL de ácido acético foi adicionado para finalizar o líquido de reação e então 16 mL de água foram adicionados gota-a-gota a este para separar um material sólido. Adicionalmente, 8 mL de um líquido de mistura 1/1 de N,N-dimetilformamida/água foram adicionados à mistura resultante, seguido pela agitação da mistura a 25°C. Então o sólido assim separado foi isolado por filtração em pressão reduzida e então lavado com 8 mL de água. Daí em diante, o sólido isolado foi seco a 70°C por 4 horas em pressão reduzida para assim resultar em 1,77 g do composto pretendido na forma de um sólido amarelo claro.

10 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,28 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,48-7,36 (m, 6H), 7,31 (dd, 1H, $J=3,0, 9,0\text{Hz}$), 7,24 (d, 1H, $J=3,0\text{Hz}$), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,18 (ddd, 1H, $J=10,2, 8,1, 4,8\text{Hz}$), 3,69 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H, $J=14,1, 4,8\text{Hz}$), 3,02 (dd, 1H, $J=14,2, 10,5\text{Hz}$), 2,94 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z 569,2 (MH^+) e 591,1 ($\text{M}+\text{Na}$), (ESI $^-$): m/z 567,2 (MH^-).

REIVINDICAÇÕES

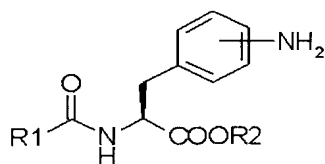
1. Método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um
anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1) ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que
5 compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



(1)

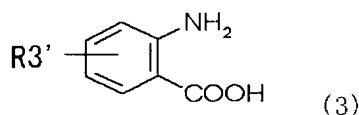
- em que R1 representa tanto um grupo fenila que pode ter um
substituente ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R2 representa
um grupo alquila que pode ter um substituinte; R3 representa um grupo
alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído
10 com um grupo monoalquilamino ou um grupo alquila substituído com um
grupo amino; e R4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou
um grupo benzila que pode ter um substituinte;

(a) reagir um derivado de acil fenilalanina representado pela
seguinte fórmula (2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



(2)

- 15 em que R1 e R2 são os mesmos definidos anteriormente,
com um reagente que introduz grupo carbonila e um derivado
de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (3) ou um sal
quimicamente aceitável do mesmo:

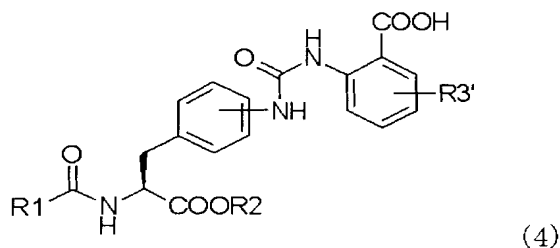


(3)

em que R3' representa um grupo alquila substituído com um

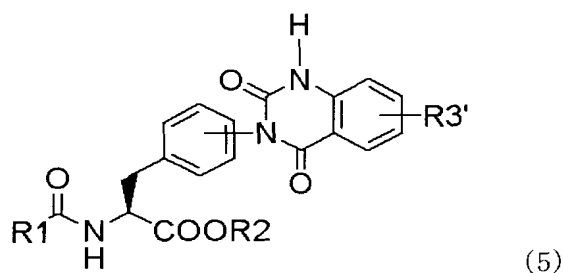
grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor ou um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor,

para assim formar um derivado de uréia carbóxi-assimétrico representado pela seguinte fórmula (4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



em que R1, R2 e R3' são os mesmos definidos anteriormente;

(b) converter o derivado de uréia carbóxi-assimétrico da fórmula (4) em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (5) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na presença de um grupo agente que ativa carboxila:



em que R1 a R3' são os mesmos definidos anteriormente; e

(c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R3' é protegido.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R3 que aparece na fórmula (1) é um grupo metilaminometila, um grupo etilaminometila ou um grupo dimetilaminometila; R3' que aparece nas

fórmulas (3) a (5) é um grupo metila substituído com um grupo metilamino tendo um grupo protetor, um grupo metila substituído com um grupo etilamino tendo um grupo protetor, um grupo dimetilaminometila ou um grupo dietilaminometila.

5 3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que nas fórmulas (1) a (5), R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, um grupo 2-cloro-6-metilfenila, um grupo 2-cloro-6-fluorofenila, um grupo 2,6-difluorofenila ou um grupo 2-flúor-6-metilfenila; R4 representa tanto um grupo metila quanto um grupo etila; e o substituinte presente no anel de benzeno da fenilalanina está presente na posição p- do anel.

 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o reagente que introduz o grupo carbonila é 1,1'-carbonil-diimidazol, 1,1'-carbonil-ditriazol, ou um éster de cloroformiato.

15 5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o agente que ativa grupo carboxila é 1,1'-carbonil-diimidazol, um éster de cloroformiato, um cloreto do ácido alquilsulfônico, N,N'-dicicloexil-carbodiimida (DCC) ou 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida.

20 6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o agente de N-alquilação é p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila, ou cloreto de metila.

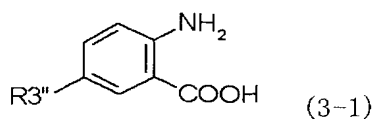
 7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (2) primeiramente reage com o reagente que introduz grupo carbonila e então o produto resultante reage com o composto da fórmula (3).

 8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a subsequente etapa é realizada sem isolar o

composto da fórmula (4).

9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula (2) em que R1 da fórmula (2) é um grupo 2,6-diclorofenila e R2 é um grupo isopropila, reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um reagente que introduz grupo carbonila e um composto da fórmula (3) em que R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila para assim formar ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxocarbonoetil]-fenil}-ureído)-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzóico da fórmula (4) em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila, e R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; então o composto resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um grupo agente que ativa carboxila para assim converter o formador em isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il} -L-fenilalanina da fórmula (5) em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila e R3' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; subsequentemente N-alquilação do produto resultante é realizada usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o produto em isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil -6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e finalmente o produto N-alquilado é tratado com cloreto de hidrogênio para assim desproteger o grupo formila deste para assim resultar em isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilamino-metil)-quinazolina -2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1) ou um cloridrato do mesmo, em que R1 é um grupo 2,6-diclorofenila, R2 é um grupo isopropila, R3' é um grupo N-metil-amino metila e R4 é um grupo metila.

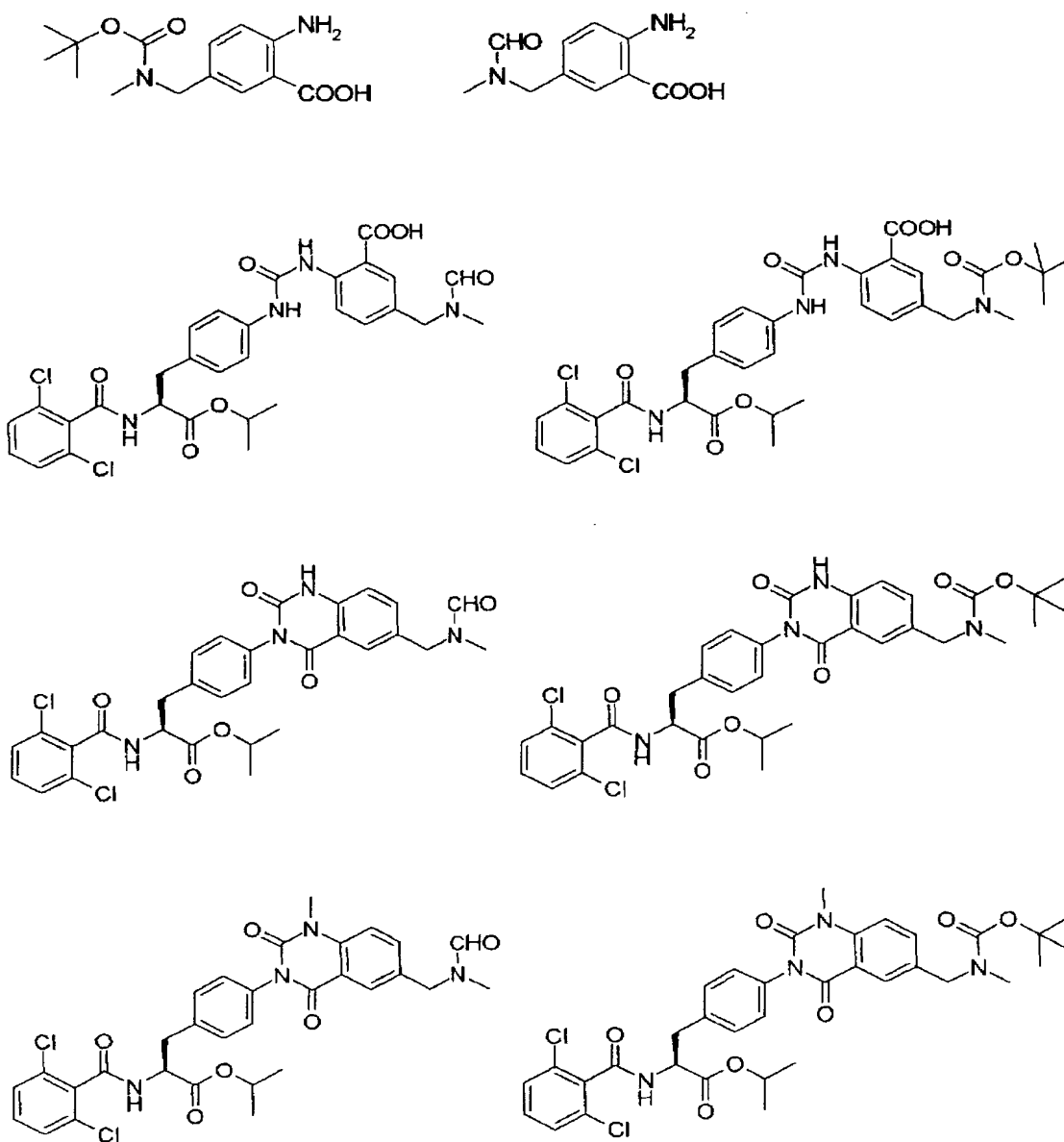
10. Composto ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula (3-1):



e que R3'' representa um membro selecionado do grupo que consiste em grupos N-alkil-N-formil-aminoalkila, grupos N-alkil-N-alkylcarbonil-aminoalkila, e grupos N-alkil-N-alkoxycarbonil-aminoalkila.

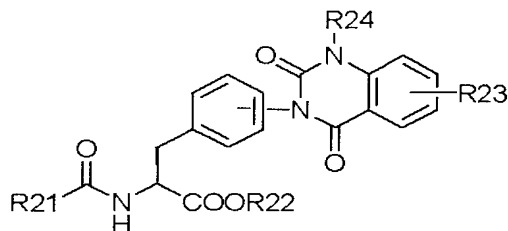
5

11. Composto ou sais quimicamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmulas:



12. Método para preparar um derivado de fenilalanina tendo

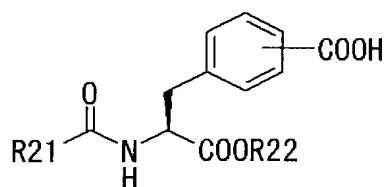
um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1-2) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas (a), (b), (c) e (d):



(1-2)

em que R21 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R22 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R23 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; R24 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

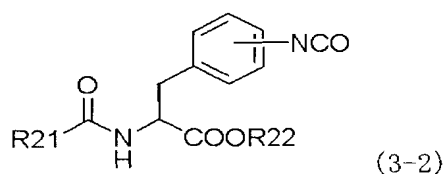
(a) converter um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (2-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



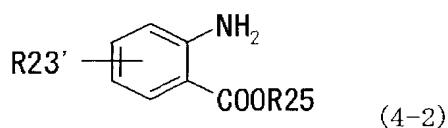
(2-2)

em que R21 e R22 são os mesmos definidos anteriormente, em um derivado de isocianato e então converter o grupo carboxila deste em um grupo isocianila;

(b) reagir o composto resultante representado pela seguinte fórmula (3-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:

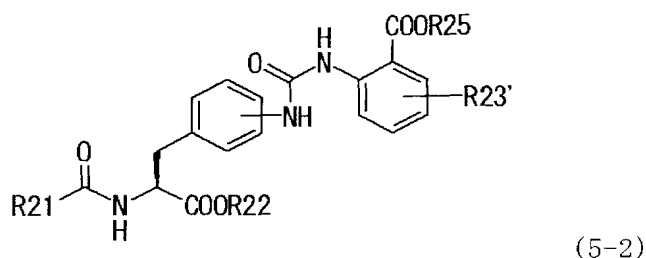


em que R21 e R22 são os mesmos definidos anteriormente,
com um derivado de ácido antranílico representado pela
5 seguinte fórmula (4-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



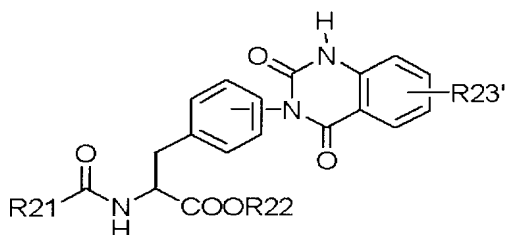
em que R23' representa um grupo dialquilamino, um grupo
monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um
átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo
perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila
10 substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com
um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila
substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo
alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com
um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um
15 grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; e R25 representa um átomo de
hidrogênio, ou um grupo alquila que pode ter um substituinte;

(c) converter o derivado de uréia assimétrico resultante
representado pela seguinte fórmula (5-2) ou um sal quimicamente aceitável do
mesmo:



em que R21, R22, R23' e R25 são os mesmos definidos anteriormente,

em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (6-2) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



(6-2)

em que R21 a R23' são os mesmos definidos anteriormente, na presença de um grupo agente que ativa carboxila quando R25 é um átomo de hidrogênio, ou na presença de um base quando R25 é um grupo alquila;

(d) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (6-2) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R23' é protegido.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R23 que aparece na fórmula (1-2) é tanto um grupo dimetilamino quanto um grupo metilaminometila; e R23' que aparece nas fórmulas (4-2) a (6-2) é um grupo N-formil-N-metilaminometila, um grupo N-(t-butóxi-carbonil)-N-metilaminometila, um grupo N-acetil-N-metilaminometila, ou um grupo dimetilamino.

14. Método de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que a reação de conversão de isocianato é realizada de acordo com um método que compreende a etapa de reagir com azida do ácido difenil-fosfórico, ou um método que compreende as etapas de converter um grupo carboxila em um grupo de cloreto ácido e subsequentemente reagir o cloreto ácido com azida de sódio.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizado pelo fato de que R25 que aparece nas fórmulas (4-2) e (5-2) é um átomo de hidrogênio, e o grupo agente que ativa carboxila é 1,1'-carbonil-diimidazol, um éster de cloroformiato, um cloreto do ácido alquilsulfônico, N,N'-dicicloexil-carbodiimida (DCC), ou 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbo-diimida.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizado pelo fato de que R25 que aparece nas fórmulas (4-2) e (5-2) é um grupo alquila, e o base é carbonato de potássio ou metóxido de sódio.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, caracterizado pelo fato de que o agente de N-alquilação é p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila, ou cloreto de metila.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, caracterizado pelo fato de que as reações são continuamente realizadas sem isolar os compostos representado pela fórmulas (3-2) e/ou (5-2).

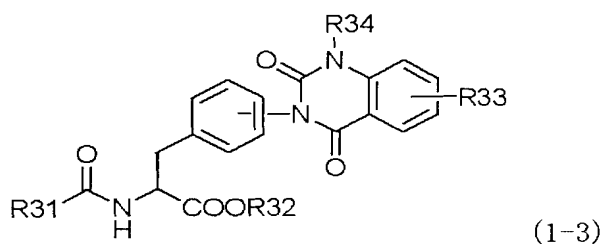
19. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-2-isopropóxi-carboniletil]fenil}ureído)-5-(N-formil-N-metilamino-metil)-benzóico da fórmula (5-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo isopropila, R23' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila, e R25 é um átomo de hidrogênio é preparado reagindo um composto da fórmula (3-2), em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila e R22 é um grupo isopropila, com um composto da fórmula (4-2), em que R23' é um grupo N-formil-N-metil-amino metila e R25 é um átomo de hidrogênio; o ácido benzóico resultante reage com 1,1'-carbonildiimidazol como um grupo agente que ativa carboxila para assim converter o ácido benzóico em um isopropil éster de N^α-

(2,6-dicloro-benzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina representado pela fórmula (6-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo isopropila e R23' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; então o isopropil éster é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o mesmo em isopropil éster de N^α-(2,6-dicloro-benzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e o grupo formila da fenilalanina isopropil éster é desprotegido em uma condição ácida usando ácido clorídrico para assim resultar em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)-quinazolina-2,4-[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-2) em que R21 é um grupo 2,6-di-clorofenila, R22 é um grupo isopropila, R23 é um grupo N-metil-aminometila e R24 é um grupo metila, ou um cloridrato do mesmo.

20. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que metil éster do ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-dicloro-benzoilamino)-2-metilcarboniletil]fenil}ureído)-5-(dimetilamino)-benzóico da fórmula (5-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo metila, R23' é um grupo dimetilamino, e R25 é um grupo metila é preparado reagindo um composto da fórmula (3-2), em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila e R22 é um grupo metila, com um composto da fórmula (4-2), em que R23' é um grupo dimetilamino e R25 é um grupo metila; o metil éster do ácido benzoico resultante é reagido com carbonato de potássio para dessa maneira conveter o metil éster do ácido benzoico em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenil-alanina da fórmula (6-2) em que R21 é um grupo 2,6-diclorofenila, R22 é um grupo metila, e R23 é um grupo dimetilamino; então a N-alquilação do metil éster resultante é realizada usando p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-

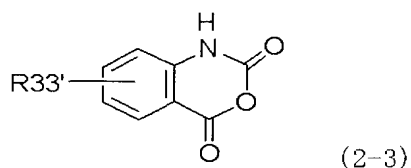
dimetilaminoquinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-2) em que R21 é um grupo 2,6-dicloro-fenila, R22 é um grupo metila, R23 é um grupo dimetilamino e R24 é um grupo metila.

21. Método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona, representado pela seguinte fórmula (1-3) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



em que R31 representa tanto um grupo fenila que pode ter um substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R32 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R33 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; e R34 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

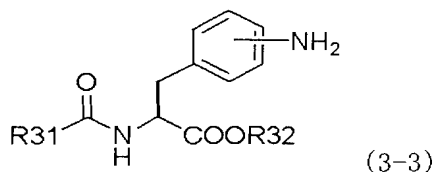
(a) reagir um derivado de um anidrido isotópico representado pela seguinte fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo



em que R33' representa um grupo dialquilamino, um grupo

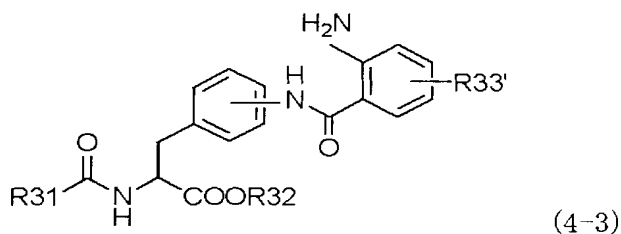
monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio,

com um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (3-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



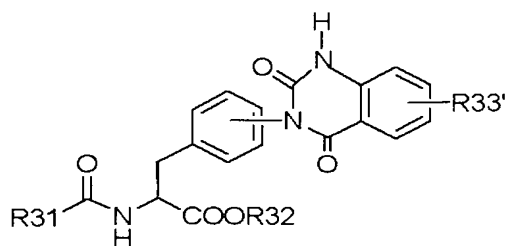
em que R31 e R32 são os mesmos definidos anteriormente;

(b) reagir o derivado de amida resultante representado pela seguinte fórmula (4-3):



em que R31, R32 e R33' são os mesmos definidos anteriormente,

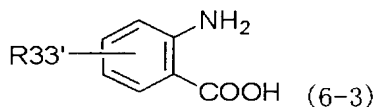
com um reagente que introduz grupo carbonila para assim formar um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (5-3)



em que R31 a R33' são os mesmos definidos anteriormente; e

(c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-3) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R33' é protegido.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o derivado de anidrido isotóico representado pela fórmula (2-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo usado aqui é preparado pela reação de um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (6-3) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo com um reagente que introduz grupo carbonila:



em que R33' é o mesmo definido anteriormente.

23. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R33 que aparece na fórmula (1-3) é tanto um grupo metilaminometila quanto um grupo dimetilamino; e R33' que aparece nas fórmulas (2-3), (4-3) e (5-3) é um grupo N-formil-N-metilaminometila, um grupo N-(t-butoxi-carbonil)-N-metilaminometila, um grupo N-acetil-N-metilaminometila, ou um grupo dimetilamino.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pelo fato de que o reagente que introduz grupo carbonila é 1,1'-carbonil-diimidazol, 1,1'-carbonil-triazol, ou um éster de cloroformiato.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de que o agente de N-alquilação é p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila, ou cloreto de metila.

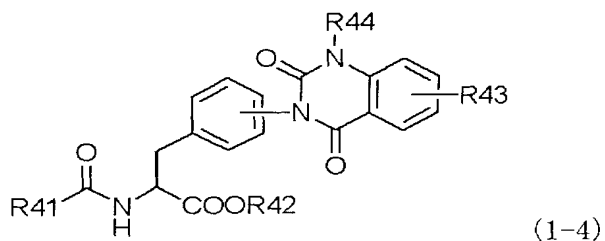
5 26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, caracterizado pelo fato de que a etapa subsequente é realizada sem isolar o composto da fórmula (4-3).

27. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula (3-3) em que R31 que aparece na
 10 fórmula (3-3) é grupo 2,6-diclorofenila e R32 é um grupo isopropila reage com um composto da fórmula (2-3) em que R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila para assim formar isopropil éster de 4-{2-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina da fórmula (4-3) em que R31 é grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um
 15 grupo isopropila, e R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; o isopropil éster resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um reagente que introduz o grupo carbonila para assim converter o isopropil éster em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenil-alanina da fórmula (5-3) em
 20 que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo isopropila e R33' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila; subsequentemente o isopropil éster da fórmula (5-3) é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o éster em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilamino-metil)-quinazolina-
 25 2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e então o grupo formila é submetido a uma operação de desproteção usando cloreto de hidrogênio para assim resultar em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metil-aminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-3) ou o cloridrato do mesmo, em que R31 é um grupo 2,6-dicloro-fenila, R32

é um grupo isopropila, R33 é um grupo N-metil-aminometila e R34 é um grupo metila.

28. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula (3-3) em que R31 que aparece na
 5 fórmula (3-3) é um grupo 2,6-diclorofenila e R32 é um grupo metila reage com um composto da fórmula (2-3) em que R33' é um grupo dimetilamino para assim resultar em metil éster de 4-{2-amino-5-dimetilamino-benzoilamino}-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina da fórmula (4-3) em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo metila e R33' é um
 10 grupo dimetilamino; o metil éster resultante reage com 1,1'-carbonil-diimidazol como um reagente que introduz grupo carbonila para assim converter o metil éster em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H] -dion-3-il}-L-fenil-alanina da fórmula (5-3) em que R31 é um grupo 2,6-diclorofenila, R32 é um grupo metila e
 15 R33' é um grupo dimetilamino; então o metil éster resultante da fórmula (5-3) é submetido a N-alquilação com p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-3) em que R31 é um grupo 2,6-di-clorofenila, R32 é um grupo metila, R33 é um grupo
 20 dimetilamino e R33 é um grupo metila.

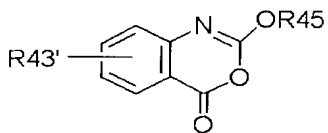
29. Método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1-4) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas (a), (b) e (c):



25 em que R41 representa tanto um grupo fenila que pode ter um

substituinte ou um grupo piridila que pode ter um substituinte; R42 representa um grupo alquila que pode ter um substituinte; R43 representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo amino, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; R44 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo benzila que pode ter um substituinte;

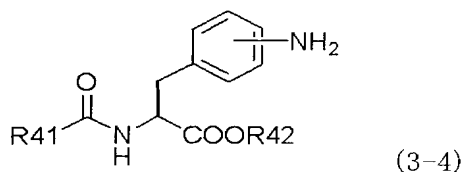
(a) reagir um derivado de benzoxazina representado pela seguinte fórmula (2-4):



(2-4)

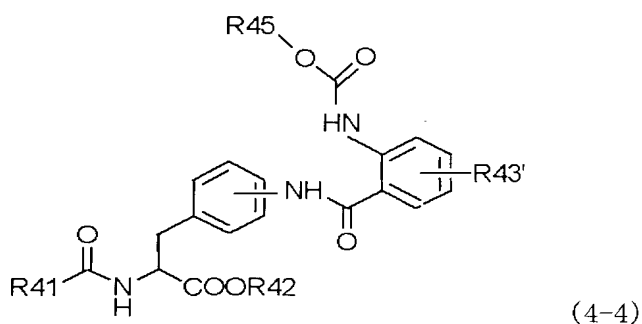
em que R43' representa um grupo dialquilamino, um grupo monoalquilamino, um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila, um grupo perfluoralquila, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo alquila substituído com um grupo dialquilamino, um grupo alquila substituído com um grupo monoalquilamino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo amino que pode ter um grupo protetor, um grupo alquila substituído com um grupo alquenila, um grupo alquila substituído com um grupo alquinila, um grupo carboxila, um grupo alcóxi-carbonila, um grupo alquiltio, ou um grupo ariltio; e R45 representa um grupo alquila ou um grupo fenila que pode ter um substituinte,

com um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (3-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



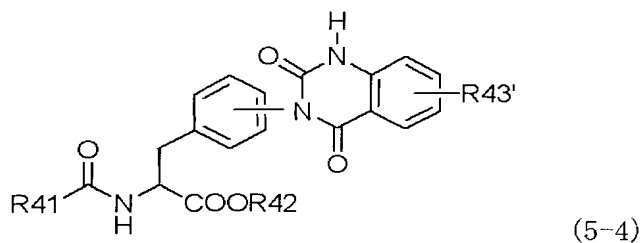
em que R41 e R42 são os mesmos definidos anteriormente;

(b) converter o derivado de amida-carbamato resultante representado pela seguinte fórmula (4-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo:



5 em que R41, R42, R43' e R45 são os mesmos definidos anteriormente;

em um derivado de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (5-4) na presença de um base:

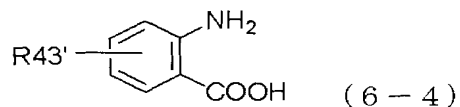


em que R41 a R43' são os mesmos definidos anteriormente; e

10 (c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona da fórmula (5-4) usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R43' é protegido.

15 30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o derivado de benzoxazina representado pela fórmula (2-4)

usado aqui é preparado por um método compreendendo a etapa de reagir um derivado de ácido antranílico representado pela seguinte fórmula (6-4) ou um sal quimicamente aceitável do mesmo com um haloformiato de alquila ou um haloformiato de fenila que pode ter um substituinte:



5 em que R43' é o mesmo definido anteriormente.

31. Método de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que R43 que aparece na fórmula (1-4) é tanto um grupo metilaminometila quanto um grupo dimetilamino; e R43' que aparece nas fórmulas (2-4), (4-4) e (5-4) é um grupo N-formil-N-metilaminometila, um grupo N-(t-butoxi-carbonil)-N-metilaminometila, um grupo N-acetil-N-metil-aminometila, ou um grupo dimetilamino.

10

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizado pelo fato de que a base é carbonato de potássio ou metóxido de sódio.

15 33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizado pelo fato de que o agente de N-alquilação é p-toluenossulfonato de metila, metanossulfonato de metila, iodeto de metila, brometo de metila, ou cloreto de metila.

20 34. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 33, caracterizado pelo fato de que as reações são continuamente realizadas sem isolar os compostos representado pela fórmulas (4-4) e/ou (5-4).

35. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula (3-4), em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila e R42 é um grupo isopropila, reage com um composto da fórmula (2-4) em que R43' é um grupo N-formil-N-metilamino-metila e R45 é um grupo etila para assim formar isopropil éster de N^a-(2,6-diclorobenzoil)-

25

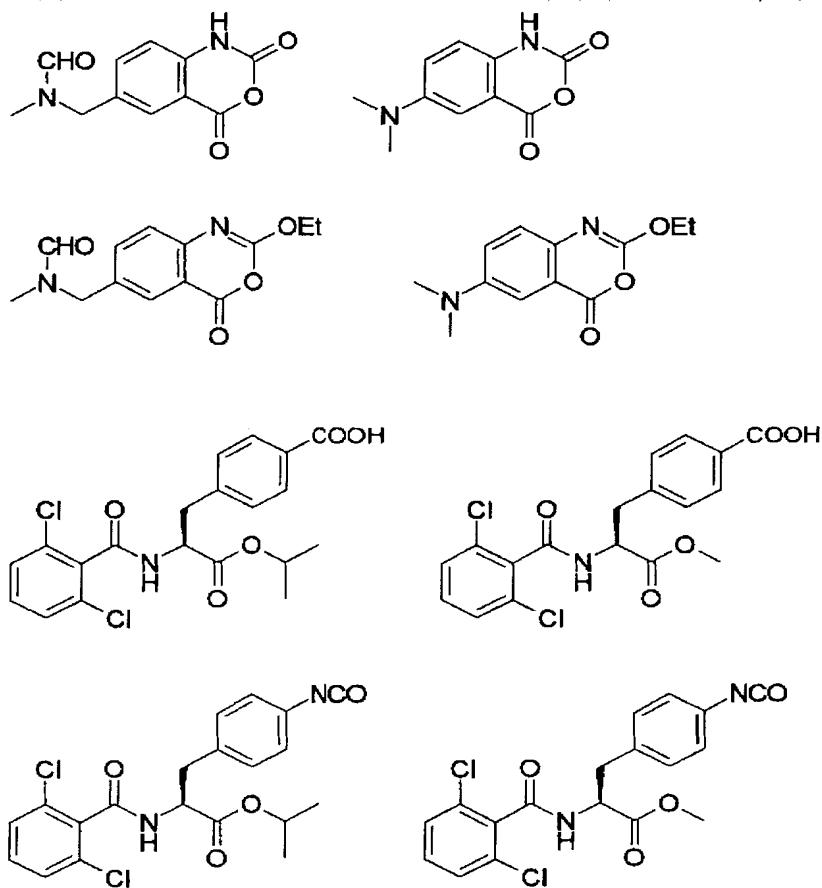
4-{2-etoxicarbonil-amino-5-(N-formil-N-metil-aminometil)-benzoilamino}-
 L-fenil-alanina da fórmula (4-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila,
 R42 é um grupo isopropila, R43' é um grupo N-formil-N-metil-aminometila e
 R45 é um grupo etila; então o isopropil éster da fórmula (4-4) reage com
 5 carbonato de potássio para assim converter o éster em isopropil éster de N^α-
 (2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metil-aminometil)-quinazolina-
 2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (5-4) em que R41 é um
 grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo isopropila e R43' é um grupo N-
 formil-N-metil-aminometila; subsequentemente o isopropil éster é submetido
 10 a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim converter o
 éster em isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-
 metil-aminometil)-quinazolina-2,4 [1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; e
 finalmente o grupo formila do isopropil éster resultante é desprotegido com
 cloreto de hidrogênio para dar isopropil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-
 15 metil-6-(N-metil-amino-metil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-
 fenilalanina ou cloridrato do mesmo, em que R41 é um grupo 2,6-
 diclorofenila, R42 é um grupo isopropila, R43 é um grupo N-metil-
 aminometila e R44 é um grupo metila.

36. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado
 20 pelo fato de que um composto da fórmula (3-4), em que R41 é um grupo 2,6-
 diclorofenila e R42 é um grupo metila, reage com um composto da fórmula
 (2-4) em que R43' é um grupo dimetilamino e R45 é um grupo etila para
 assim formar metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{2-etoxicarbonil-
 amino-4-dimetilamino -benzoilamino}-L-fenilalanina da fórmula (4-4) em
 25 que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo metila, R43' é um
 grupo dimetilamino e R45 é um grupo etila; o metil éster resultante reage com
 carbonato de potássio para assim converter o éster em metil éster de N^α-(2,6-
 diclorobenzoil)-4-{6-dimetilamino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-
 fenilalanina da fórmula (5-4) em que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é

um grupo metila e R43' é um grupo dimetilamino; e então o metil éster é submetido a N-alquilação usando p-toluenossulfonato de metila para assim resultar em metil éster de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-dimetil-amino-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina da fórmula (1-4) em

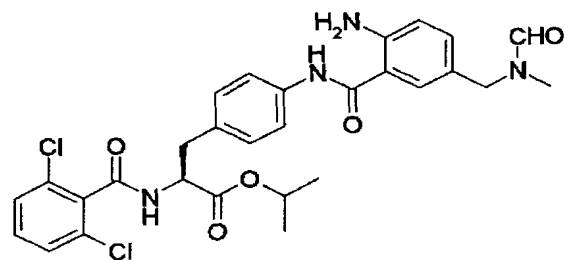
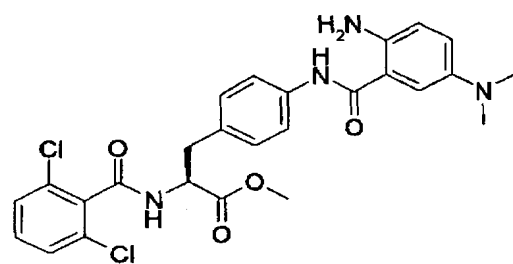
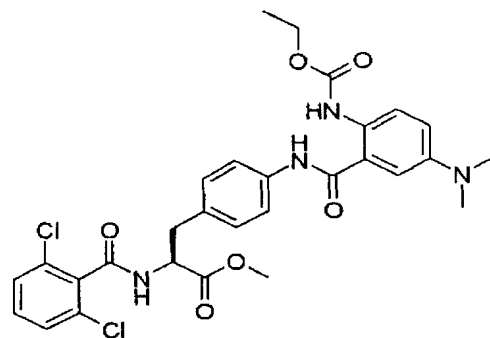
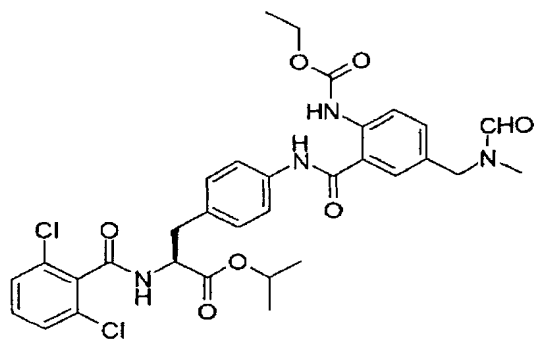
5 que R41 é um grupo 2,6-diclorofenila, R42 é um grupo metila, R43 é um grupo dimetil-aminometila e R44 é um grupo metila.

37. Composto ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste naqueles listados a seguir:



10

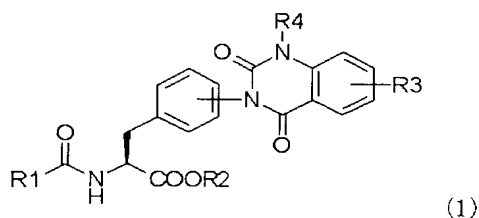
38. Composto ou um sal quimicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste nos listados a seguir:



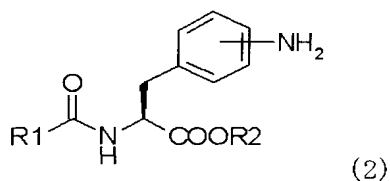
RESUMO

“MÉTODO PARA PREPARAR UM DERIVADO DE FENILALANINA, E, COMPOSTO”

É descrito um método para preparar um derivado de fenilalanina tendo um anel de quinazolinadiona representado pela seguinte fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo as seguintes etapas (a), (b) e (c):



(a) reagir um derivado de acil fenilalanina representado pela seguinte fórmula (2):



com um reagente que introduz grupo carbonila e um derivado específico de ácido antranílico para assim formar o derivado de uréia carbóxi-assimétrico correspondente;

(b) converter o derivado de uréia carbóxi-assimétrico no derivado de quinazolinadiona correspondente na presença de um grupo agente que ativa carboxila:

(c) se desejado, substituir um grupo N-alquila pelo átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio presente no anel de quinazolinadiona do derivado de quinazolinadiona usando um agente de N-alquilação e então desprotegendo o produto resultante, quando o substituinte R3' que é um grupo correspondente a R3 é protegido. De acordo com este método, pode-se obter um derivado de fenilalanina tendo um esqueleto de quinazolinodiona em um rendimento alto favoravelmente industrialmente.