

(11) Número de Publicação: **PT 2414325 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 417/12 (2015.01) **C07D 417/14** (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2010.04.01**

(30) Prioridade(s): **2009.04.03 US 166498 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.02.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.08.26**
212/2015

(73) Titular(es):

GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404
US

(72) Inventor(es):

RICHARD YU **US**
RICHARD POLNIAZEK **US**
STEVEN PFEIFFER **US**
AARON CULLEN **US**
ERIC DOWDY **US**

(74) Mandatário:

JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA
RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO DE PREPARAR UM INIBIDOR DE CITOCHROMO P450 MONOXIGENASE E INTERMEDIÁRIOS ENVOLVIDOS.**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROVIDENCIA MÉTODOS E INTERMEDIÁRIOS QUE SÃO ÚTEIS PARA PREPARAR UM COMPOSTO DA FÓRMULA I: E SAIS DOS MESMOS.

RESUMO

**MÉTODO DE PREPARAR UM INIBIDOR DE CITOCHROMO P450
MONOXIGENASE E INTERMEDIÁRIOS ENVOLVIDOS.**

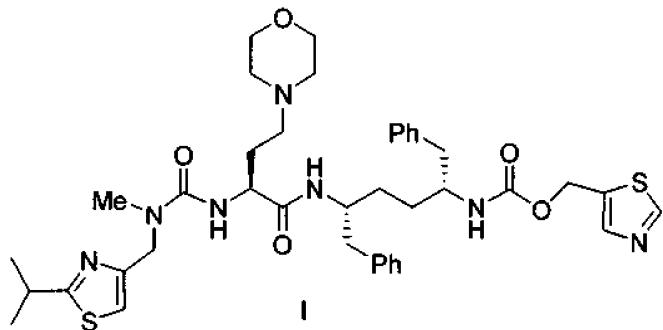
A invenção providencia métodos e intermediários que são úteis para preparar um composto da fórmula I: e sais dos mesmos.

DESCRIÇÃO

MÉTODO DE PREPARAR UM INIBIDOR DE CITOCHROMO P450 MONOXIGENASE E INTERMEDIÁRIOS ENVOLVIDOS

Antecedentes da invenção

A Publicação do Pedido de Patente Internacional Número WO 2008/010921 e Publicação do Pedido de Patente Internacional Número WO 2008/103949 revelam certos compostos que são reportados como úteis para modificar a farmacocinética de um fármaco co-administrado, por exemplo, inibindo a citocromo P450 monoxigenase. Um composto específico identificado nela é um composto da seguinte fórmula **I**:



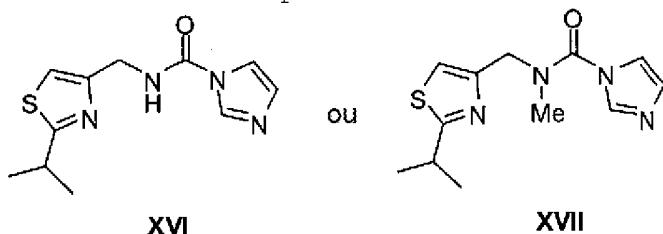
Existe atualmente uma necessidade de métodos sintéticos melhorados e intermediários que possam ser utilizados para preparar o composto da fórmula **I** e seus sais. Também existe uma necessidade de métodos melhorados para preparar compostos intermediários que possam ser utilizados para preparar o composto da fórmula **I** e seus sais. Os métodos melhorados e intermediários podem reduzir o custo, tempo e/ou a quantidade de desperdício associado com os métodos existentes para preparar o composto da fórmula **I** e seus sais.

Sumário da invenção

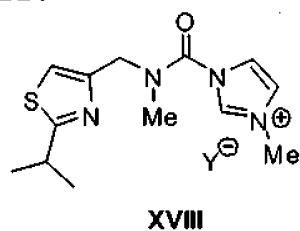
Foi identificada uma via sintética melhorada para preparar o composto da fórmula **I** e seus sais. Esta via sintética melhorada utiliza novos intermediários das

fórmulas **IV**, **V**, **XIV**, **XVI**, **XVII** e **XVIII**, identificados aqui a seguir.

Esta via reduz o custo, o tempo e a quantidade de desperdício associado com a preparação do composto da fórmula **I** e seus sais. Em conformidade numa modalidade, a invenção providencia um composto de fórmula **XVI ou XVII**:

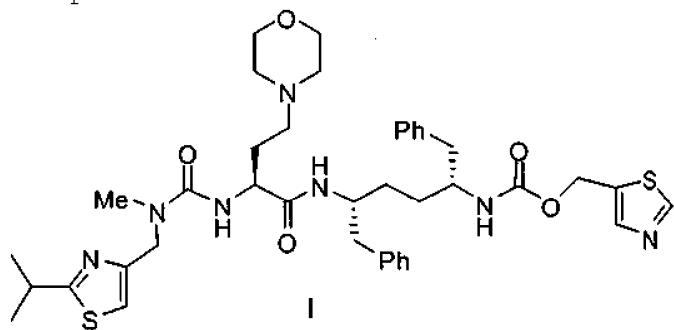


ou um sal do mesmo ou
um sal de fórmula **XVIII**:

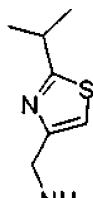


em que Y^- é um contra-íão adequado.

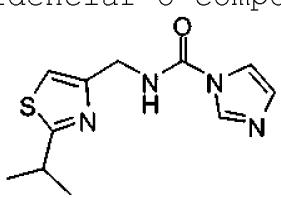
Noutra modalidade, a invenção providencia método para preparar um composto de fórmula **I**:



ou um sal do mesmo, que compreende as etapas de:
A) tratar o composto da fórmula **XV**:

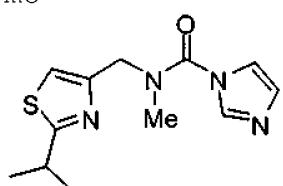


ou um sal do mesmo com carbonildiimidazol, na presença de uma base para providenciar o composto da fórmula **XVI**



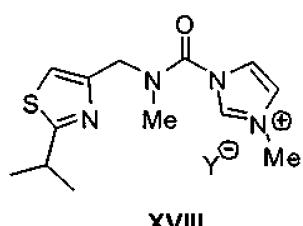
;

B) tratar o composto da fórmula **XVI** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo



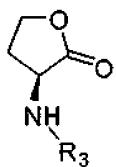
;

C) tratar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar um sal de fórmula **XVIII**:

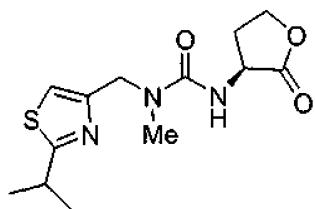


em que Y^- é um contra-íão adequado;

D) tratar um sal da fórmula **XVIII** com um composto de fórmula **XI**:



em que R_3 é H ou um grupo protetor, na presença de uma base e removendo opcionalmente R_3 , se é um grupo protetor, para providenciar o composto da fórmula **XII**:

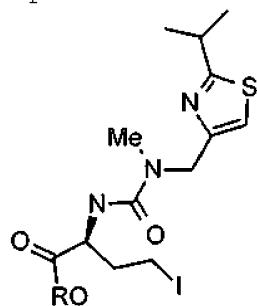


ou um sal do mesmo; e

E) converter o composto da fórmula XII ou um sal do mesmo no composto da fórmula I ou num sal do mesmo.

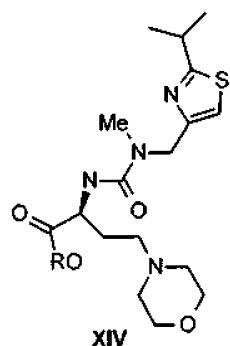
Numa modalidade daquele método, a conversão do composto da fórmula XII ou um sal do mesmo no composto da fórmula I ou num sal do mesmo é realizada:

E1) tratando um composto de fórmula **XII** ou um sal do mesmo com uma fonte de iodeto adequada num solvente aprótico na presença de um álcool ROH para providenciar um composto de fórmula **XIII**



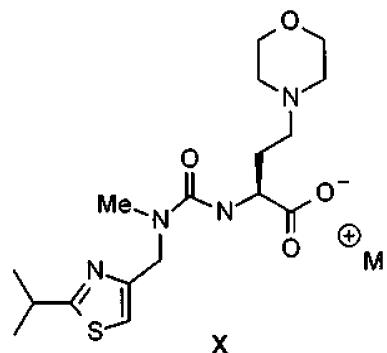
em que R é (C_1-C_8) alquilo;

E2) tratando um composto de fórmula **XIII** com morfolina para providenciar o composto da fórmula **XIV**



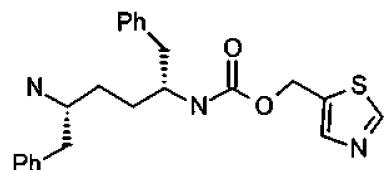
ou um sal do mesmo;

E3) hidrolizando um composto de fórmula **XIV** ou um sal do mesmo para providenciar um composto de fórmula X em que M^+ é um contra-íão



ou um sal do mesmo;

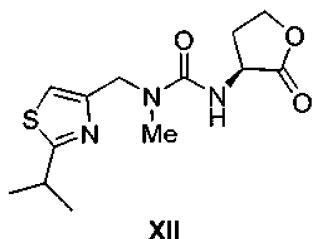
E4) acoplando um composto de fórmula X com uma amina da fórmula **IX**



IX

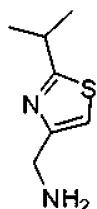
para providenciar o composto da fórmula I ou um sal do mesmo.

De acordo com outra modalidade, a invenção providencia um método de preparar o composto da fórmula **XII**:



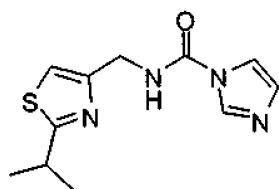
ou um sal do mesmo, que compreende as etapas de:

A) tratar um composto de fórmula **XV**:



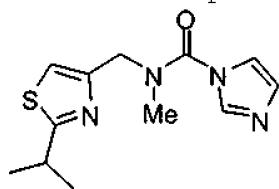
XV

ou um sal do mesmo com carbonildiimidazol, na presença de uma base, para providenciar o composto da fórmula **XVI**



XVI

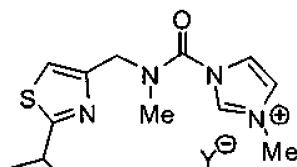
B) tratar o composto da fórmula **XVI** ou um sal do mesmo com um agente metilante adequado na presença de uma base para providenciar o composto da fórmula **XVII**



XVII

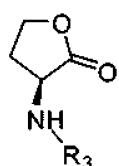
ou um sal do mesmo;

C) tratar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar um sal de fórmula **XVIII**:



em que Y^- é um contra-íão adequado;

D) tratar um sal de fórmula **XVIII** com um composto de fórmula **XI**:

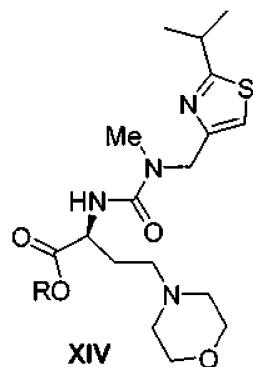
**XI**

em que R_3 é H ou um grupo protetor, com uma base adequada num solvente aprótico.

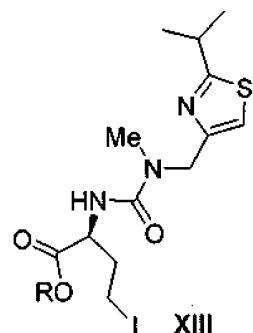
De acordo com uma modalidade daquele método, R_3 é H.

De acordo com uma modalidade adicional daquele método, R_3 é um grupo protetor carbamato, amida ou benzilo e em que R_3 é removido após a reação do composto da fórmula **XI** e o composto da fórmula **XVIII** para providenciar o composto da fórmula **XII**.

O composto da fórmula **XIV**:

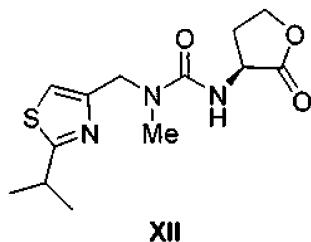


em que R é H ou ($\text{C}_1\text{-C}_8$)alquilo, ou um sal do mesmo é preparado e convertido num composto de fórmula **I**, em que o composto da fórmula **XIV** ou o sal do mesmo é preparado a partir de um composto de fórmula **XIII**:

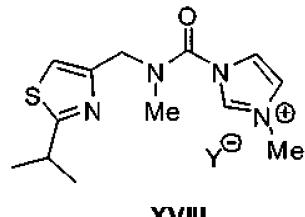


em que R é H ou (C₁-C₈)alquilo ou um sal do mesmo, deslocando o iodeto com um reagente morfolina adequado. Numa modalidade adicional deste método da invenção, R é (C₂-C₈)alquilo no composto da fórmula XIII e XIV.

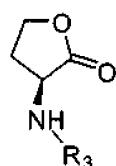
O composto da fórmula XII:



ou um sal do mesmo é preparado e convertido num composto de fórmula I, em que o composto da fórmula XII é preparado a partir de um composto correspondente da fórmula XVIII:



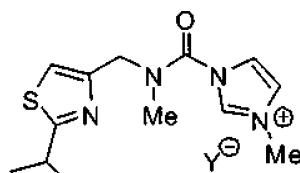
em que Y⁻ é um contra-ião adequado, por tratamento com um composto de fórmula XI:



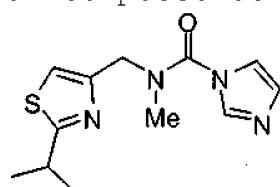
XI

em que R₃ é H ou um grupo protetor na presença de uma base e removendo opcionalmente R₃ se é um grupo protetor para providenciar o composto da fórmula XII.

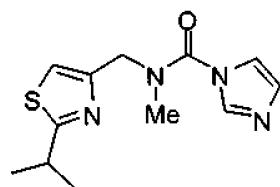
O sal de fórmula XVIII:



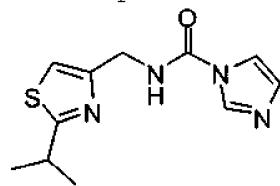
em que Y^- é um contra-ião adequado é preparado e convertido num composto de fórmula **I**, em que o sal de fórmula **XVIII** é preparado a partir de um composto de fórmula **XVII**:

**XVII**

ou um sal do mesmo por tratamento com um agente metilante para providenciar o sal de fórmula **XVIII**. O composto da fórmula **XVII**:

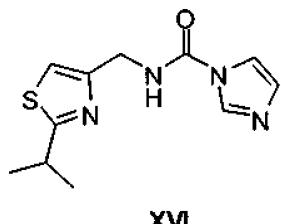
**XVII**

ou um sal do mesmo é preparado e convertido num composto de fórmula **I**, em que o composto da fórmula **XVII** é preparado a partir de um composto correspondente da fórmula **XVI**:

**XVI**

ou um sal do mesmo por tratamento com um agente metilante para providenciar o composto da fórmula **XVII ou** o sal do mesmo.

O composto da fórmula **XVI**:



ou um sal do mesmo é preparado e convertido num composto de fórmula **I**, em que o composto da fórmula **XVI** é preparado a partir de um composto correspondente da fórmula **XV**:



ou um sal do mesmo por tratamento com carbonildiimidazol na presença de uma base para providenciar o composto da fórmula **XVI**.

Descrição detalhada

Conforme utilizados aqui, alquilo, alcoxi, etc. indicam grupos lineares e ramificados; mas referência a um radical individual, tal como propilo abarca apenas o radical de cadeia linear, sendo um isómero de cadeia ramificada, tal como isopropilo, especificamente referenciado. Haloalquilo indica um grupo alquilo que é substituído com um ou mais (por exemplo 1, 2, 3, 4, etc.) grupos halo. Arilo indica um radical fenilo ou um radical carbocíclico bicíclico orto-fundido com cerca de nove a dez átomos de anel no qual pelo menos um anel é aromático.

Valores específicos listados a seguir para radicais, substituintes e intervalos são apenas para ilustração; eles não excluem outros valores definidos ou outros valores dentro dos intervalos definidos para os radicais e substituintes.

Especificamente, (C_1-C_8)alquilo pode ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo,

pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, ou octilo; (C_1-C_8)alcoxi pode ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi ou octiloxi; halo(C_1-C_8)alquilo pode ser fluorometilo, difluorometilo e trifluorometilo; aril-(C_1-C_8)alcoxi pode ser benziloxi; e arilo pode ser fenilo, indenilo ou naftilo.

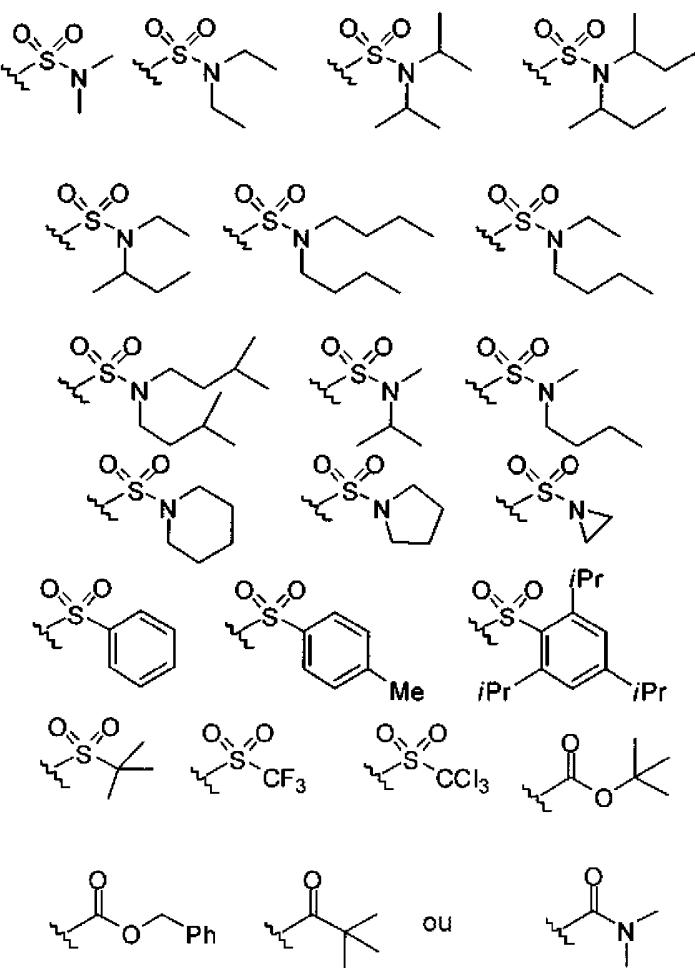
Um valor específico para R_1 é um grupo N,N -aminossulfonilo dissustituído.

Outro valor específico para R_1 é um grupo N,N -dialquil aminossulfonilo.

Outro valor específico para R_1 é $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-S(=O)_2R_c$, $-C(=O)R_c$ ou $-C(=O)NR_aR_b$ em que cada de R_a e R_b é independentemente (C_1-C_8)alquilo; ou R_a e R_b juntamente com o nitrogénio ao qual estão anexados formam um anel saturado com 3 ou 4 membros ou um anel saturado ou parcialmente insaturado com 5, 6 ou 7 membros que compreendem 1 ou 2 heteroátomos (por exemplo aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina ou piperazina); e R_c é arilo, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo (C_1-C_8)alcoxi ou aril-(C_1-C_8)alcoxi, em que qualquer arilo pode opcionalmente ser substituído com um ou mais (C_1-C_8)alquilo. Numa modalidade da invenção R_1 não é tert-butilsulfonilo (por exemplo, para um composto de fórmula V).

Outro valor específico para R_1 é $-S(=O)_2NR_aR_b$ em que cada de R_a e R_b é independentemente (C_1-C_8)alquilo; ou R_a e R_b juntamente com o nitrogénio ao qual estão anexados formam um anel saturado com 3 ou 4 membros ou um anel saturado ou parcialmente insaturado com 5, 6 ou 7 membros que compreendem 1 ou 2 heteroátomos (por exemplo aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina, ou piperazina.)

Outro valor específico para R_1 é:



Outro valor específico para R_1 é $-S(O)_2N(CH_3)_2$.

Outro valor específico para R_1 é benziloxicarbonilo.

Um valor específico para R_2 é um grupo aminossulfônico N,N -dissubstituído.

Outro valor específico para R_2 é um grupo aminossulfônico N,N -dialquilo.

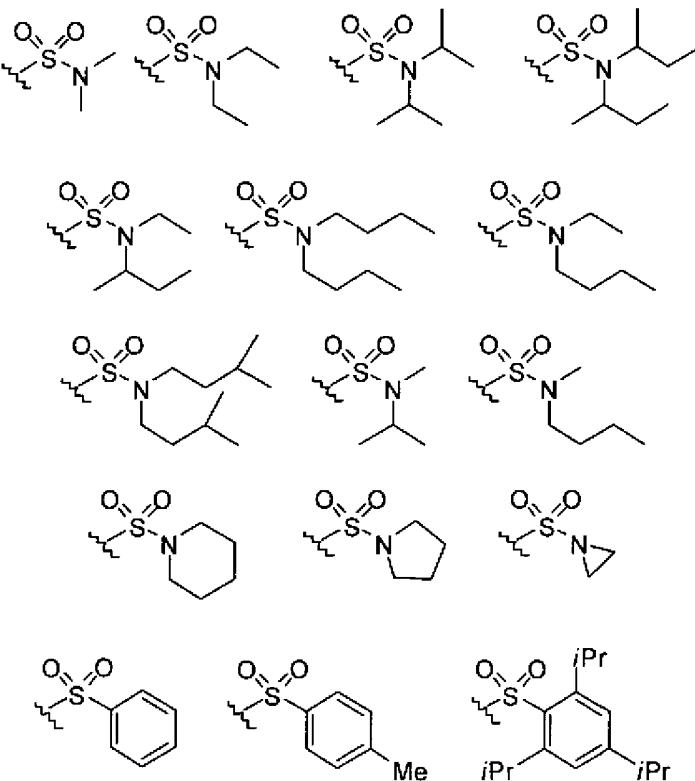
Outro valor específico para R_2 é $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-S(=O)_2R_c$, $-C(=O)R_c$ ou $-C(=O)NR_aR_b$ em que cada de R_a e R_b é independentemente (C_1-C_8)alquilo; ou R_a e R_b juntamente com o nitrogénio ao qual estão anexados formam um anel saturado com 3 ou 4 membros ou um anel saturado ou parcialmente insaturado com 5, 6 ou 7 membros que compreendem 1 ou 2 heteroátomos (por exemplo aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina,

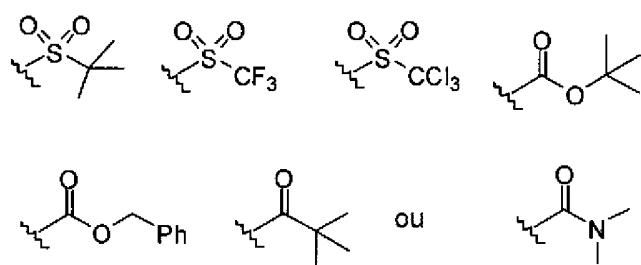
homopiperidina, ou piperazina); e R_c é arilo, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo (C_1-C_8)alcoxi ou aril-(C_1-C_8)alcoxi, em que qualquer arilo pode opcionalmente ser substituído com um ou mais (C_1-C_8)alquilo.

Outro valor específico para R_2 é $-S(=O)_2NR_dR_e$ em que cada de R_d e R_e é independentemente (C_1-C_8)alquilo; ou R_d e R_e juntamente com o nitrogénio ao qual estão anexados formam um anel saturado com 3 ou 4 membros ou um anel saturado ou parcialmente insaturado com 5, 6 ou 7 membros que compreendem 1 ou 2 heteroátomos (por exemplo aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina ou piperazina).

Outro valor específico para R_2 é um grupo de saída, tal como 4-metilfenil-sulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo.

Outro valor específico para R_2 é:

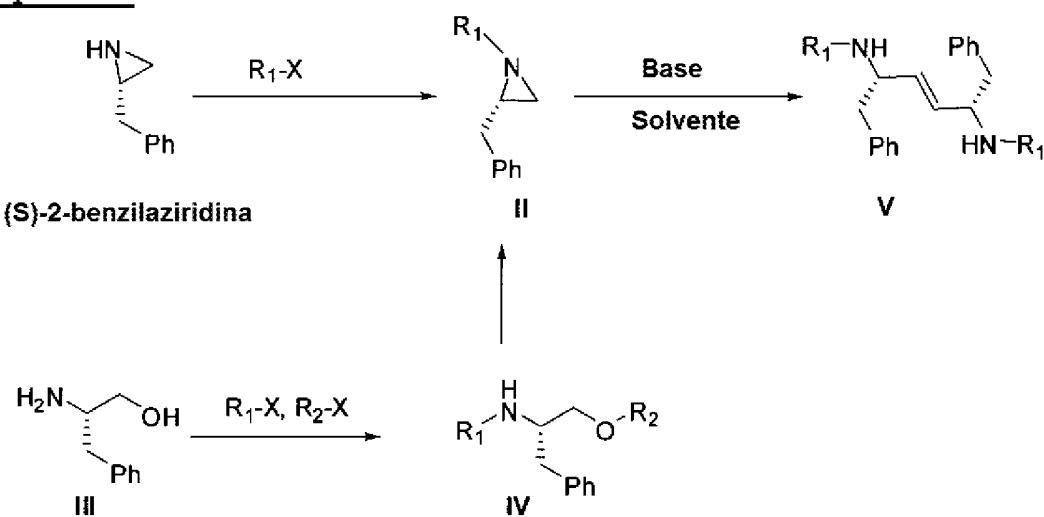




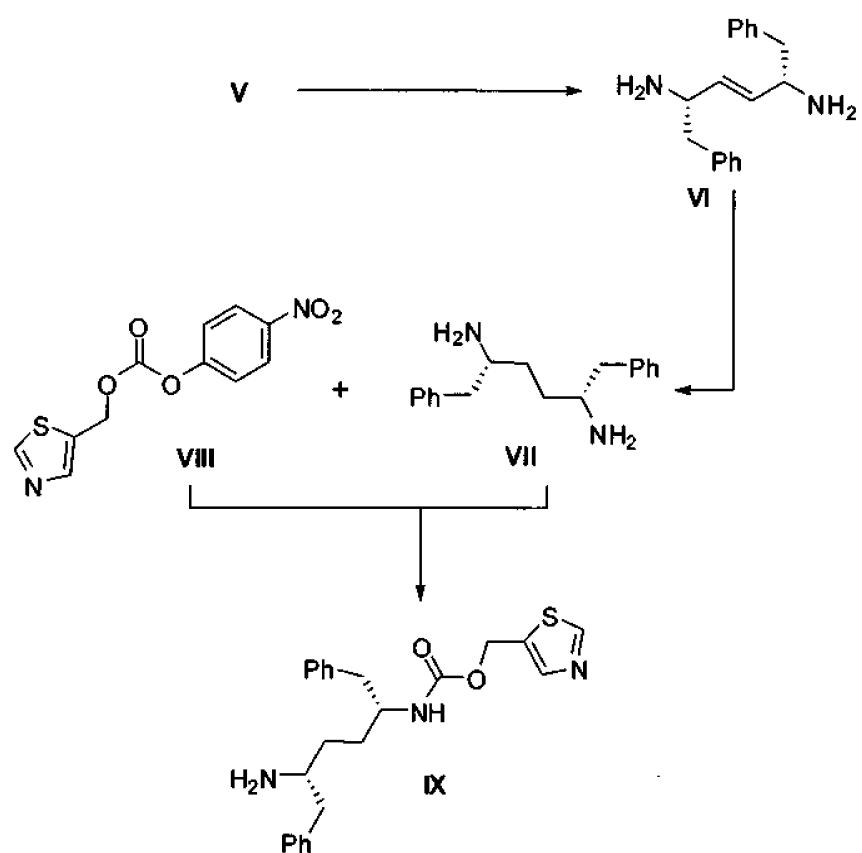
Um valor específico para R^3 é H .

Um composto de fórmula **I ou** um sal do mesmo pode ser preparado conforme ilustrado nos Esquemas 1-4 a seguir.

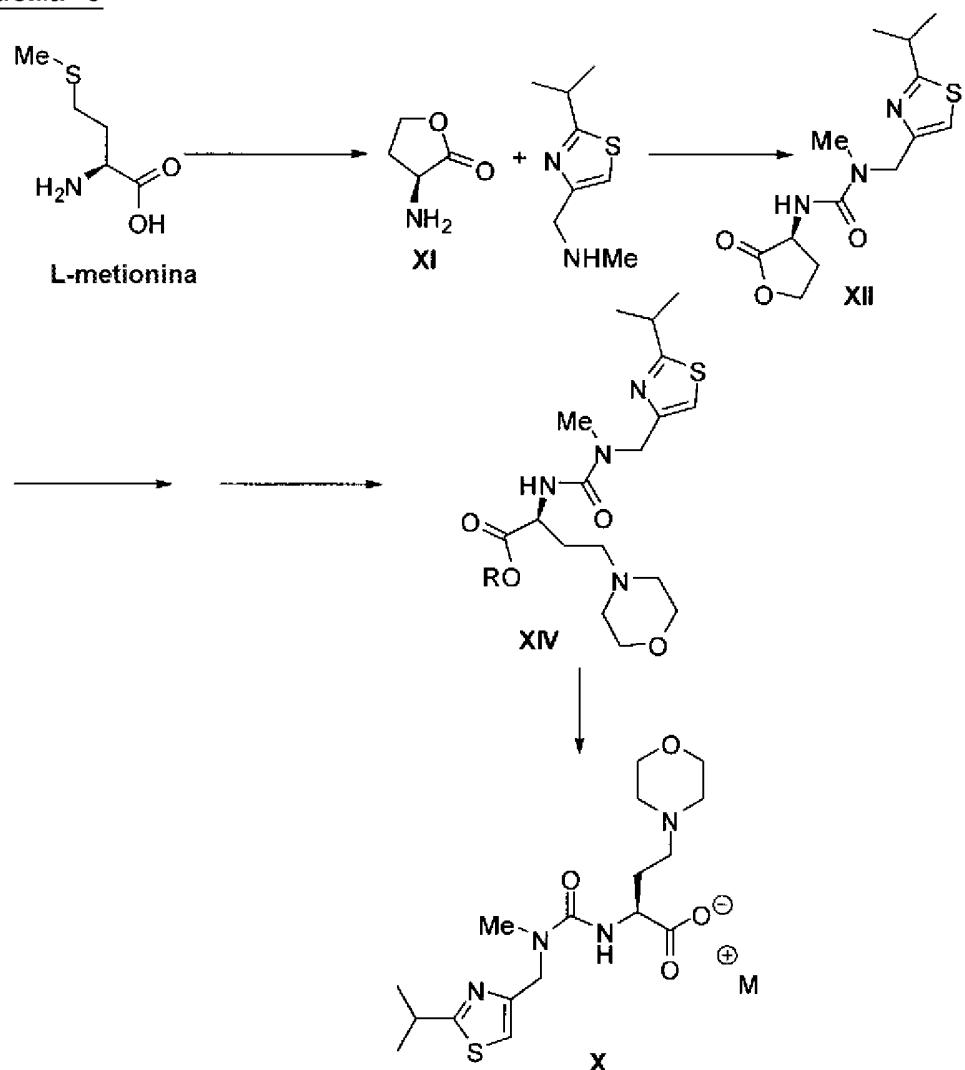
Esquema 1

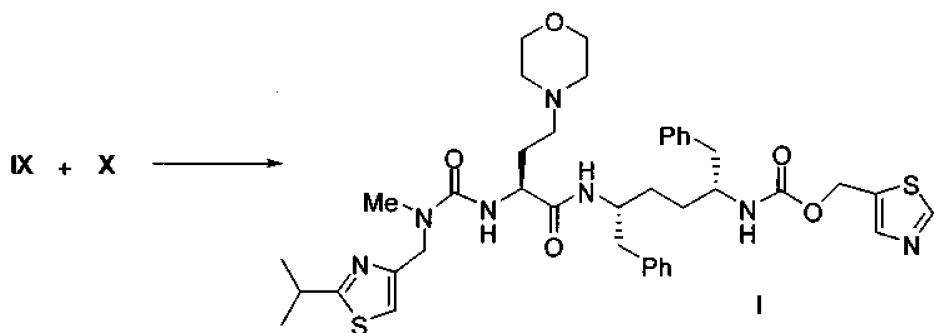
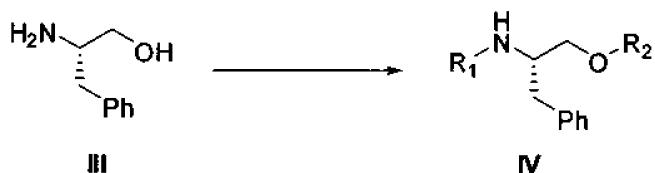


Esquema 2



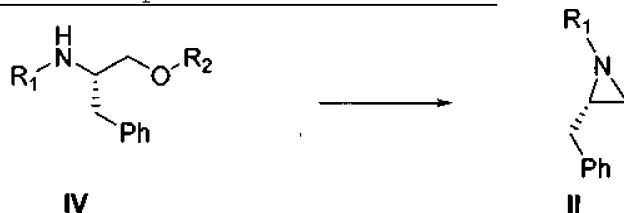
Esquema 3



Esquema 4Preparação de um composto de fórmula IV

Um composto de fórmula **III** pode ser protegido com quaisquer grupos protectores adequados (R_1 e R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes) em condições padrão para providenciar o composto correspondente da fórmula **IV**. Por exemplo, a(s) reacção(ões) pode(m) ser realizada(s) num solvente adequado na presença de uma base. Solventes adequados incluem solventes apróticos, tais como diclorometano, tetrahidrofurano e 2-metiltetrahidrofurano, bem como outros solventes orgânicos apróticos e misturas dos mesmos. Bases adequadas incluem trialquilaminas, tais como trietilamina, diisopropiletilamina e *N*-metil morfolina, bem como bases hidreto, tais como hidreto de sódio. A reacção pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de -20 °C a 40 °C.

Grupos protectores adequados incluem um grupo *tert*-butilsulfonilo (Bus), grupos *N,N*-dialquilsulfamoilo, tais como *N,N*-diisopropilsulfamoilo, *N*-aziridinilsulfamoilo e outros grupos sulfamoilo que contêm um *N*-heterociclo (tais como pirrolidina ou piperidina), bem como grupos *N*-etilo e *N*-metilsulfamoilo e outros grupos *N*-alquilsulfamoilo mistos.

Preparação de um composto de fórmula **II**

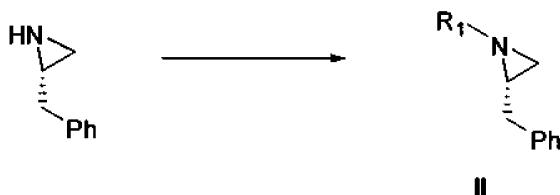
Um composto de fórmula **II** pode ser preparado a partir de um composto de fórmula **IV** por tratamento com uma base num solvente adequado. Bases adequadas incluem hidretos de metal, tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; lítio 2,2,6,6-tetrametilpiperidida; os alcóxidos, tais como tert-butóxido de sódio ou tert-butóxido de lítio, as hexametildisilazidas, tais como hexametildisilazida de lítio e bases de carbonato, tais como carbonato de potássio ou carbonato de césio.

Solventes adequados incluem solventes apróticos, tais como diclorometano, tetrahidrofurano e 2-metiltetrahidrofurano, bem como outros solventes orgânicos apróticos e misturas dos mesmos. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de 0 °C a 22 °C.

Grupos R_1 adequados incluem um grupo *tert*-butilsulfônico (*Bus*), grupos *N,N*-dialquilaulfamôlico, tais como *N,N*-diisopropilaulfamôlico, *N*-aziridinilaulfamôlico e outros grupos sulfamôlico que contêm um *N*-heterociclo (tal como pirrolidina ou piperidina), bem como grupos *N*-etilo e *N*-metilaulfamôlico e outros grupos *N*-alquilaulfamôlico mistos.

O composto resultante da fórmula **II** pode ser purificado por recristalização a partir de um solvente adequado ou de uma mistura de solventes. Por exemplo, combinações de solventes etéreos e não polares, tais como éter isopropílico/heptano, bem como pode ser realizada cristalização das soluções concentradas de solventes puramente etéreos, tais como éter de *tert*-butil metilo.

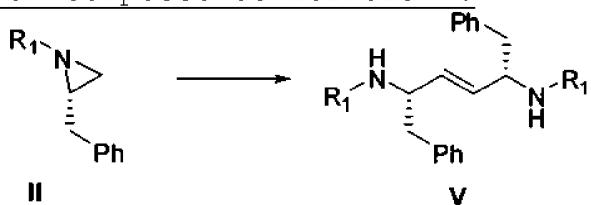
Preparação alternativa de um composto de fórmula **II**



A aziridina de partida pode ser protegida com qualquer grupo protetor adequado (R_1), por exemplo, por tratamento com um composto R_1-X em que X é um grupo de saída, em condições padrão para providenciar o composto correspondente da fórmula **II**. Por exemplo, a reação pode ser realizada num solvente adequado na presença de uma base. Solventes adequados incluem solventes apróticos, tais como diclorometano, tetrahidrofurano, éter etílico, éter de *tert*-butil metilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano e misturas dos mesmos. Bases adequadas incluem trialquilaminas, tais como trietilamina, *N*-metil morfolina, quinuclidina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina e *N*-metil pirrolidina; bem como outras bases fracas, não nucleofílicas, tais como, carbonato de potássio e bicarbonato de sódio. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de -10 °C a 40 °C.

O composto resultante da fórmula **II** pode ser purificado por recristalização a partir de um solvente adequado ou de uma mistura de solventes. Por exemplo, podem ser utilizadas combinações de solventes etéreos e não polares, tais como éter etílico, éter de *n*-butilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano, hexanos, éter de *tert*-butil metilo, heptano, pentano, ciclohexano, tolueno.

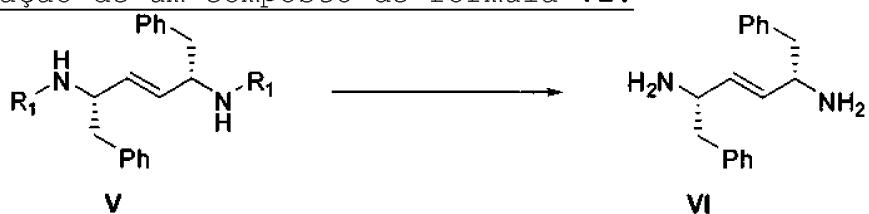
Preparação de um composto de fórmula **V**:



A aziridina de partida pode ser dimerizada por tratamento com uma base amida não nucleofílica num solvente adequado. Solventes adequados incluem éteres, tais como éter etílico, éter de *tert*-butil metilo, éter de *n*-butilo, tetrahidropirano e tetrahidrofurano, bem como hidrocarbonos, tais como hexanos e heptano e misturas dos mesmos. Bases amida não nucleofílicas adequadas incluem diisopropilamida de lítio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de lítio, hexametildisilazida de lítio, hexametildisilazida de sódio, hexametildisilazida de potássio, di-*t*-butilamida de lítio e isopropilciclohexilamida de lítio. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de -78 °C a 22 °C.

O composto resultante da fórmula **V** pode ser purificado por recristalização a partir de um solvente adequado ou de uma mistura de solventes. Por exemplo, podem ser utilizadas combinações de solventes etéreos e não polares, tais como éter etílico, éter de *n*-butilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano e éter de *tert*-butil metilo.

Preparação de um composto de fórmula **VI**:



O composto de partida da fórmula **V** pode ser desprotegido em condições padrão para providenciar o composto correspondente da fórmula **VI**. A reação pode ser realizada num solvente que comprehende uma amina; por

exemplo, uma monoamina, tal como etanolamina, uma diamine, tal como 1,3-diaminopropano, etilenediamina, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilediamina, putresceno ou cadaverina, ou uma poliamina, tal como dietilenetriamina, trietilenetriamina ou polietileneimina. O solvente também pode compreender tolueno, anisol, ou afins, ou misturas dos mesmos. A reação pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de 100 °C a cerca de 140 °C.

Hidrogenação para providenciar um composto de fórmula **VII**

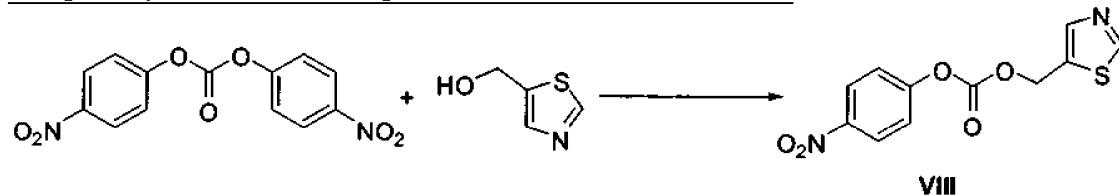


O alqueno de partida **VI** pode ser hidrogenado em condições padrão. Por exemplo, a hidrogenação pode ser realizada utilizando um catalisador contendo metal num solvente alcoólico. Solventes adequados incluem metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, butanol, acetato de etilo, tolueno, dioxano e anisol, e misturas dos mesmos. Catalisadores adequados incluem paládio em carbono, platina em carbono, Níquel Raney, catalisador de Wilkinson e hidróxido de paládio. A reação pode ser realizada convenientemente a uma pressão de cerca de pressão ambiente a cerca de 60 psi.

O composto da fórmula **VII** pode ser convenientemente isolado por tratamento com um ácido num solvente orgânico para providenciar um sal correspondente. Ácidos adequados incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico e ácido sulfúrico. Solventes adequados incluem diclorometano, éter etílico, tetrahidrofurano, éter de *tert*-butil metilo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tolueno e anisol, e misturas dos mesmos. A conversão para o sal pode ser realizada convenientemente a uma temperatura de cerca de -10 °C a

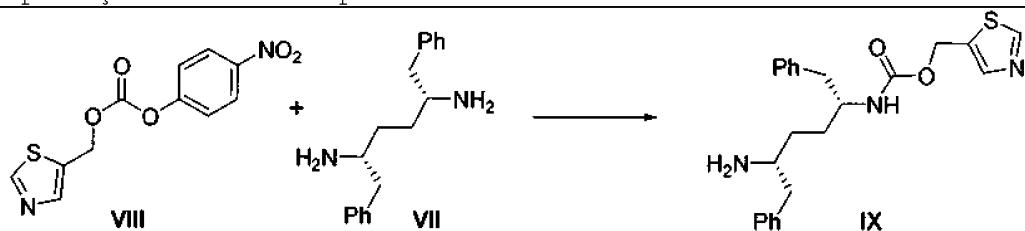
cerca de 40 °C.

Preparação de um composto de fórmula **VIII**:

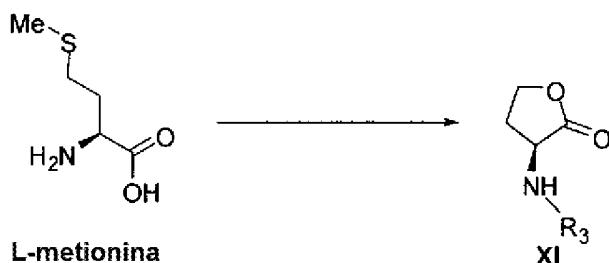


O carbonato misto de fórmula **VIII** pode ser preparado tratando 5-hidroximetiltiazol com um carbonato adequado ou equivalente de carbonato com um grupo de saída adjacente ao carbono carbonilo, tal como fosgene na presença de uma base. Por exemplo, carbonatos adequados incluem bis-(4-nitrofenil)carbonato e disucinimidil carbonato. A reação pode ser realizada convenientemente num solvente orgânico aprótico adequado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano ou dietiléter ou uma mistura dos mesmos. Bases adequadas incluem bases trialquilaminas, tais como diisopropiletilamina, *N*-metil morfolina e trietilamina.

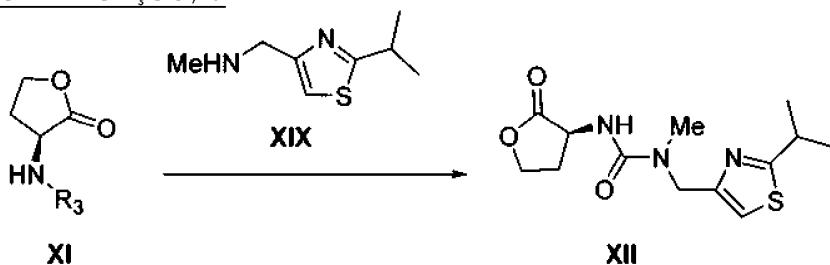
Preparação de um composto de fórmula **IX ou** um sal do mesmo



Um composto de fórmula **IX ou** um sal do mesmo pode ser preparado a partir de um composto de fórmula **VII ou** um sal do mesmo por tratamento com um carbonato de fórmula **VIII ou** um sal do mesmo na presença de uma base adequada num solvente adequado. Bases adequadas incluem bases carbonato (por exemplo, carbonato de potássio) e trialquilaminas (por exemplo, diisopropiletilamina ou *N*-metil morfolina). Solventes adequados incluem solvents, tais como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, isopropilacetato e dietiléter, e misturas dos mesmos.

Preparação de um composto de fórmula XI:

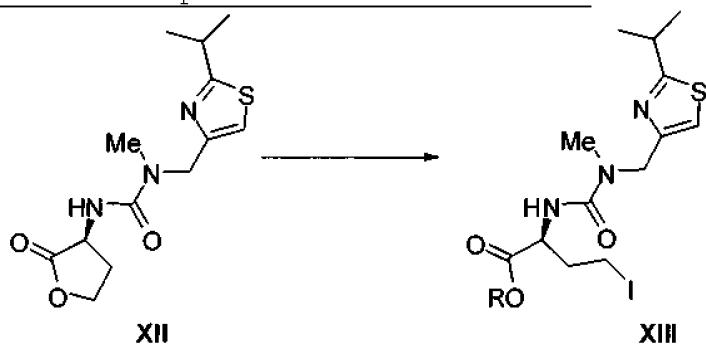
Um composto de fórmula **XI** em que R_3 é H ou um sal do mesmo pode ser preparado tratando L-metionina com um agente alquilante na presença de água e ácido acético. Agentes alquilantes adequados incluem brometos de alquilo (ácido bromoacético), iodetos de alquilo, cloretos de alquilo e sulfato de dimetilo. A reação pode ser realizada convenientemente num solvente que compreende um álcool (por exemplo isopropanol), água e ácido acético. A reação pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 22 °C a cerca de 90 °C. Um composto de fórmula **XI** em que R_3 é um grupo protetor (por exemplo um grupo protetor carbamato, amida ou benzilo) ou um sal do mesmo pode ser preparado protegendo um composto correspondente da fórmula **XI** em que R_3 é hidrogénio para providenciar o composto da fórmula **XI** em que R_3 é um grupo protetor ou o sal do mesmo.

Preparação alternativa de um composto de fórmula XII (não parte da invenção):

Um composto de fórmula **XII** pode ser preparado tratando um composto de fórmula **XI** em que R_3 é H ou um grupo protetor (por exemplo um grupo protetor carbamato, amida ou benzilo), ou um sal do mesmo com um composto de fórmula **XIX** ou um sal do mesmo, num solvente aprótico a uma temperatura

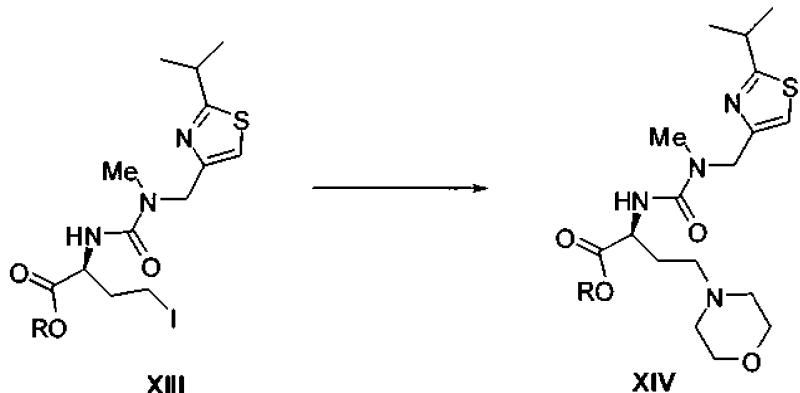
de cerca de 0 °C a cerca de 30 °C na presença de uma base adequada e uma fonte carbonilo, tal como CDI. Quando R₃ é um grupo protetor pode ser subsequentemente removido para providenciar o composto da fórmula **XII ou** o sal do mesmo. Bases adequadas incluem hidretos de metal (por exemplo, hidreto de sódio) e trialquilaminas (por exemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, N-metil morfolina ou DBU). Solventes apróticos adequados incluem tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano e diclorometano, e misturas dos mesmos.

Preparação de um composto de fórmula **XIII:**



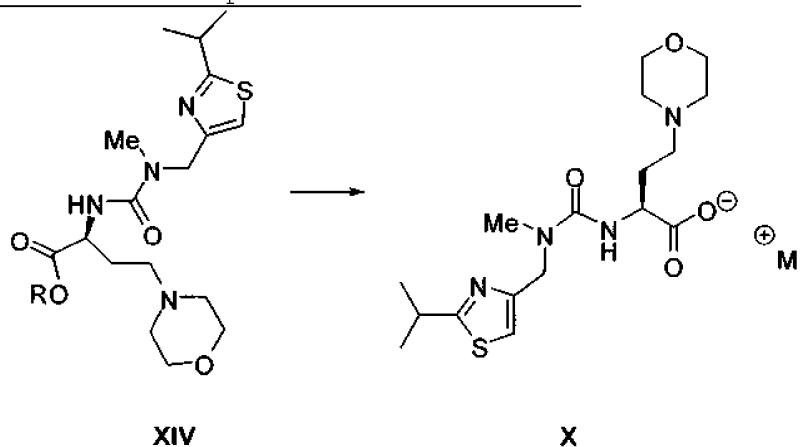
Um composto de fórmula **XIII** pode ser preparado tratando um composto de fórmula **XII ou** um sal do mesmo com uma fonte de iodeto adequada (por exemplo iodeto de trimetilsililo, iodeto de hidrogénio ou iodeto de sódio e cloreto de trimetilsililo) num solvente aprótico na presença de um álcool ROH para providenciar o composto da fórmula **XIII** em que R é (C₁-C₈)alquilo. Solventes apróticos adequados incluem tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano e acetonitrilo, e misturas dos mesmos. A reação pode ser tipicamente realizada a uma temperatura de cerca de 0 °C a cerca de 22 °C.

Preparação de um composto de fórmula **XIV ou** um sal do mesmo:



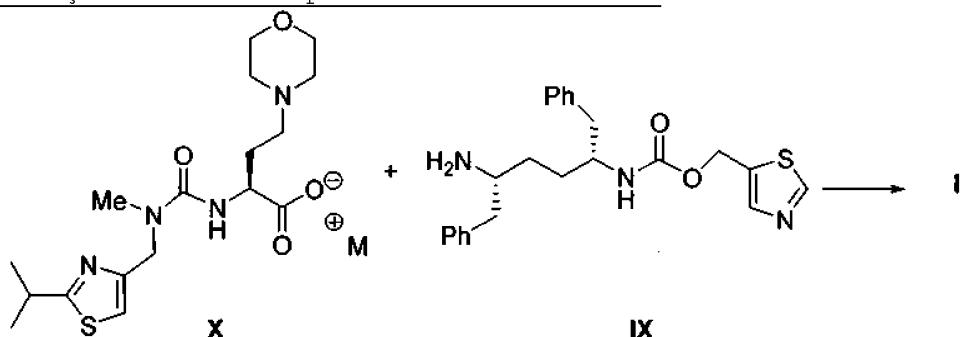
Um composto de fórmula **XIV ou** um sal do mesmo pode ser preparado tratando um composto de fórmula **XIII** em que R é (C_1-C_8) alquilo com morfolina para providenciar o composto da fórmula **XIV ou** o sal do mesmo. O composto resultante da fórmula **XIV** pode ser convertido num sal correspondente por tratamento com um ácido (por exemplo, um ácido orgânico, tal como ácido oxálico, ácido cítrico ou ácido fumárico ou um ácido mineral) num solvente orgânico. Solventes adequados incluem éter de *tert*-butil metilo, cloreto de metileno, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, tolueno, heptanos, acetato de isopropilo, acetato de etilo e alcoóis, e misturas dos mesmos. A formação de sal pode ser tipicamente realizada a uma temperatura de cerca de 22 °C a cerca de 60 °C.

Preparação de um composto de fórmula **X:**



Um composto de fórmula **X** em que M^+ é um contra-ião, ou um sal do mesmo, pode ser preparado hidrolizando um éster de fórmula **XIV** em que R é (C_1-C_8)alquilo ou um sal do mesmo em condições padrão. Por exemplo, a hidrólise pode ser realizada num solvente aquoso (por exemplo, água e diclorometano) na presença de uma base (por exemplo, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio) a uma temperatura de cerca de -10 °C a cerca de 28 °C.

Preparação de um composto de fórmula **I**:



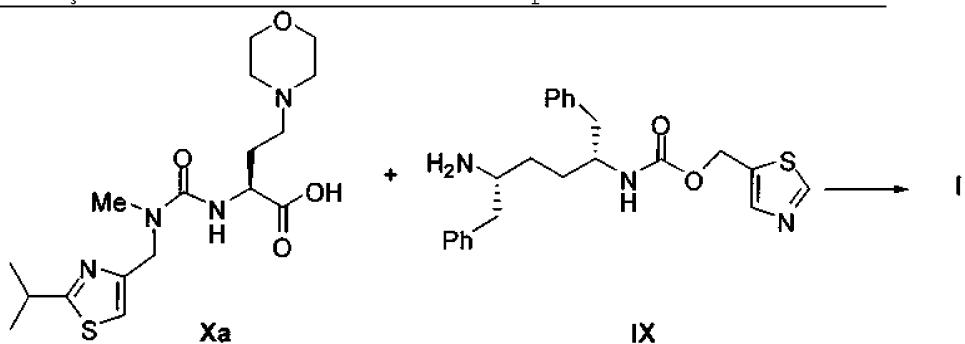
Um composto de fórmula **I** ou um sal do mesmo pode ser preparado acoplando um sal ácido de fórmula **X** em que M^+ é um contra-ião com uma amina da fórmula **IX** para formar a amida correspondente. Esta reação de formação de amida pode ser realizada em condições padrão. Por exemplo, pode ser realizada num solvente orgânico adequado (por exemplo, diclorometano) na presença de um agente acoplador adequado (por exemplo EDC•HCl e HOBT). Outros reagentes e condições de acoplamento de amida adequados são conhecidos no campo. A reação pode ser tipicamente realizada a uma temperatura de cerca de -30 °C a cerca de 20 °C.

Quando realizada em diclorometano ou tolueno ou numa mistura dos mesmos, esta reação de acoplamento providencia de forma inesperada resultados melhorados quando comparados com o acoplamento em tetrahidrofurano que é described na página 254 da publicação do pedido de patente internacional número WO 2008/103949. Em conformidade, numa modalidade, a invenção providencia um processo para preparar um composto de fórmula **I** que comprehende acoplar um sal ácido de fórmula

X com uma amina da fórmula **IX** ou um sal do mesmo em diclorometano ou tolueno ou numa mistura dos mesmos. Esta reação pode ser convenientemente realizada na presença de um agente acoplador (por exemplo, EDC•HCl e HOBr) a uma temperatura de cerca de -30 °C a cerca de 20 °C.

O composto resultante da fórmula **I** pode ser isolado utilizando técnicas convencionais. O composto da fórmula **I** pode ser isolado empregando um material suporte sólido, conforme descrito na Publicação do pedido de patente internacional número WO 2009/135179

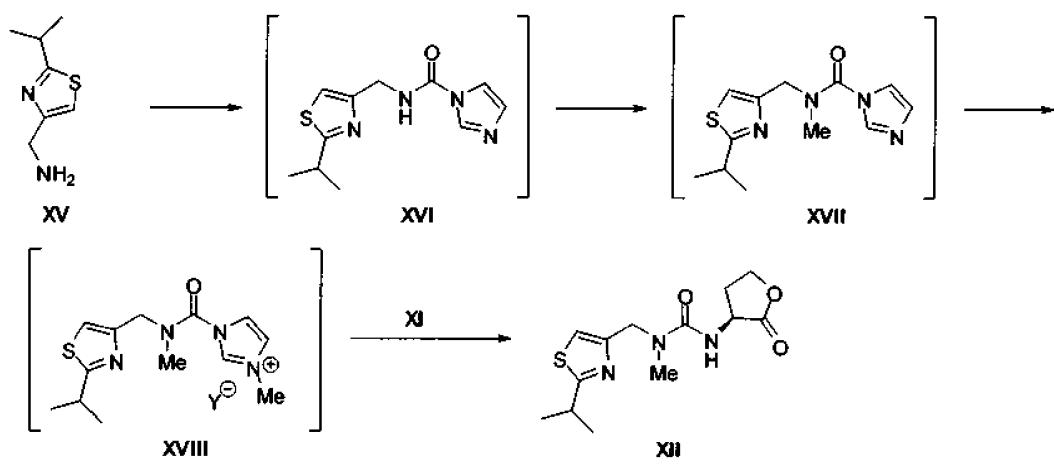
Preparação alternativa de um composto de fórmula **I**:



Um composto de fórmula **I** ou um sal do mesmo pode ser preparado acoplando um ácido de fórmula **Xa** ou um sal do mesmo com uma amina da fórmula **IX** ou um sal do mesmo para formar a amida correspondente. Esta reação de formação de amida pode ser realizada em condições padrão. Por exemplo, pode ser realizada num solvente orgânico adequado (por exemplo, diclorometano) na presença de um agente acoplador adequado (por exemplo, EDC•HCl e HOBr). Outros reagentes e condições de acoplamento de amida adequados são conhecidos no campo. A reação pode ser tipicamente realizada a uma temperatura de cerca de -30 °C a cerca de 20 °C.

Preparação de um composto de fórmula XII de acordo com a invenção

O composto da fórmula **XII** mostrado no Esquema III anterior é preparado conforme ilustrado no Esquema V.

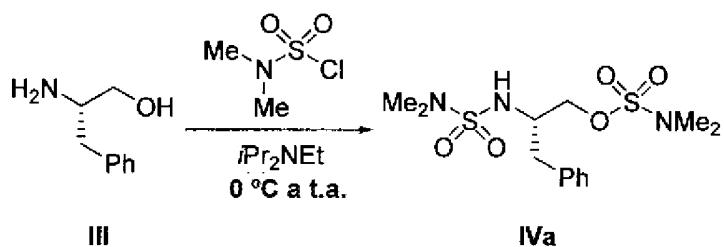
Esquema VPreparação de um composto de fórmula **XII**

A amina de fórmula **XV** ou um sal do mesmo pode ser tratado com carbonildiimidazol, na presença de uma base adequada (por exemplo, uma trialquilamina, tal como trietilamina, N-metil morfolina, diisopropiletilamina ou DBU; uma base hidreto, tal como hidreto de sódio; ou uma base amida, tais como LiHMDS) num solvente aprótico (por exemplo, tetrahidrofurano ou 2-metil-tetrahidrofurano) para providenciar a ureia de fórmula **XVI**. Alquilação da ureia de fórmula **XVI** com um agente metilante adequado (por exemplo, iodeto de metilo) na presença de uma base num solvente aprótico providencia um composto de fórmula **XVII**. Alquilação adicional com um agente metilante adequado (por exemplo, iodeto de metilo) providencia um sal de fórmula **XVIII**. Tratamento do sal de fórmula **XVIII** com uma amina γ -lactona *N*-desprotegida de fórmula **XI** ou com uma amina γ -lactona *N*-desprotegida correspondente (por exemplo, uma amina carbamato, amida ou benzilo) num solvente aprótico adequado (por exemplo, tetrahidrofurano ou 2-metiltetrahidrofurano) na presença de uma base adequada (por exemplo, uma trialquilamina, tal como trietilamina, N-metil morfolina, diisopropiletilamina ou DBU) providencia o composto da fórmula **XII**. Se uma amina γ -lactona *N*-

desprotegida é utilizada na etapa previamente descrita (isto é, R_3 é um grupo protetor), o produto protegido resultante pode ser desprotegido para providenciar o composto da fórmula **XII**.

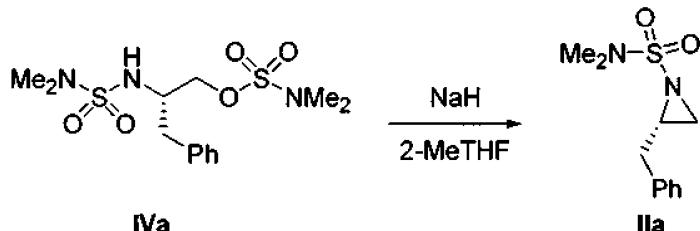
A invenção será agora ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplo 1. Preparação de protegido (*L*)-fenilalaninol **IVa**:



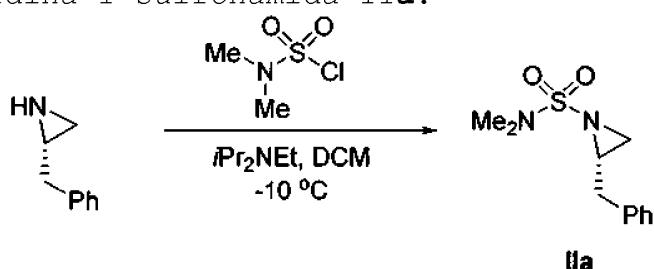
L-fenilalaninol **III** (5,0 g) foi dissolvido em diclorometano (150 mL). A solução resultante foi arrefecida para 0 °C e diisopropiletilamina (21,4 g) foi carregada para a mistura da reação, seguido de cloreto de *N,N*-dimetilsulfamoilo (10 g). A reação foi aquecida para temperatura ambiente e permitida agitar. Após 20 horas, a reação foi extinta com cloreto de amónio aquoso saturado (100 mL) e água (50 mL). As camadas foram depois separadas e a fase orgânica foi lavada com 1 M HCl (2 x 10 volumes) e água (2 x 50 mL). Os orgânicos foram depois secos sobre sulfato de sódio. Os sólidos foram filtrados e os licores foram concentrados em vácuo para produzir 97% do composto **IVa** como um óleo amarelo-laranja. Composto **IVa** foi depois tipicamente utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (m, 5H), 4,94 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 6H).

Exemplo 2. Preparação de (*S*)-2-benzil-*N,N*-dimetilaziridina-1-sulfonamida **IIa**



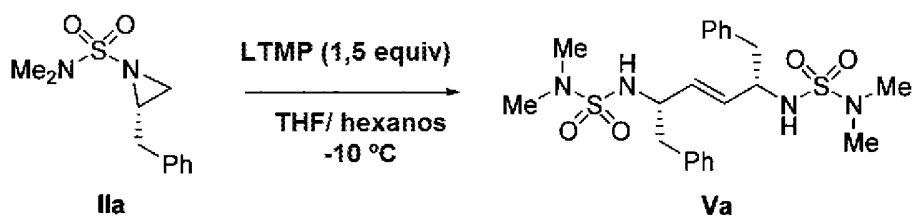
Álcool amina protegido **IVa** (10 g) foi dissolvido em 2-MeTHF (300 mL). A solução resultante foi arrefecida para 0 °C. Hidreto de sódio (2,0 g) foi depois carregado porção a porção. A reação foi depois aquecida para temperatura ambiente e permitida agitar. Após 4,5 horas, a reação foi arrefecida para 0 °C e extinta com solução de cloreto de amónio aquoso saturado (150 mL) e água (100 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 1M HCl (150 mL) seguido de NaCl aquoso saturado (150 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio. Os sólidos foram filtrados e o filtrado concentrado. Purificação adicional pode ser feita ou por cromatografia em coluna eluindo com 100% diclorometano ou por recristalização a partir de MTBE/hexanos, produzindo em ultimo caso 64% do composto **IIa** como um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 2,94 (dd, 1H, $J = 14, 5$ Hz), 2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, $J = 14, 7$ Hz), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 2,14 (d, 1H, $J = 4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 77,6, 77,3, 77,0, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

Exemplo 3. Preparação alternativa de (*S*)-2-benzil-*N,N*-dimetilaziridina-1-sulfonamida **IIa**:



A uma solução arrefecida (-10 °C) de (S)-2-benzilaziridina (100 g, 0,751 mol) e cloreto de *N,N*-dimetilsulfamoilo (84,5 mL, 0,787 mol) em diclorometano (100 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (131 mL, 0,751 mol). A solução amarela resultante foi agitada a -10 °C durante um mínimo de 16 horas. Após este período, uma solução 0,5M de ácido cítrico (500 mL) foi adicionada e as fases foram separadas. A fase orgânica foi depois lavada com solução 1,0 M bicarbonato de sódio (500 mL). A fase orgânica foi depois trocada por solvente em éter de tert-butil metilo (500 mL). A solução foi depois arrefecida para 0 °C e foi adicionado heptano (100 mL) gota a gota ao longo um período de 2 horas. A mistura foi depois envelhecida por mais 2 horas a 0 °C e depois arrefecida (-10 °C), para permitir que o composto **IIa** precipite como um sólido branco, cristalino (27,8 g, 77%). Ensaio Tlc: R_f : 0,53 (SiO_2 ; 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,29 (m, 5H), 2,94 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 4 Hz, 1H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

Exemplo 4. Preparação de Diamina protegida **Va**:

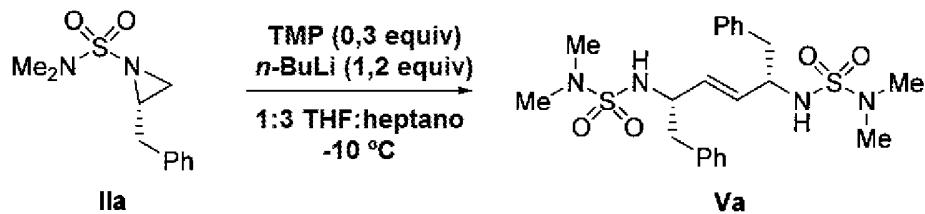


A uma solução arrefecida (0°C) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,5 mL) em tetrahidrofurano (14 mL) foi adicionado *n*-butil lítio (10M em hexanos, 3,1 mL). A solução nebulosa, amarela resultante foi aquecida a $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ e permitida agitar àquela temperatura durante 20 minutos.

q) A uma solução nebulosa arrefecida (-10°C) de **I1a** (5,0 g) em tetrahidrofuran (7 mL) foi adicionado o

tetrametilpiperidida de lítio (LTMP) pré-formado gota a gota através de bomba de seringa (taxa de adição: 40 mL/hora, temperatura LTMP: 22 °C). Durante a adição, a reação gradualmente torna-se uma solução roxo-castanha. A reação foi depois permitida a aquecer lentamente a 0 °C ao longo de 45 minutos. Uma solução 10% (p/v) de ácido cítrico (15 mL) foi depois adicionada à reação fria e a solução amarelo clara resultante foi agitada vigorosamente a 0 °C durante vários minutos. A mistura bifásica foi depois diluída com acetato de etilo (75 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 10% (p/v) ácido cítrico (1 x 15 mL), bicarbonato de sódio saturado (2 x 15 mL) e salmoura (1 x 15 mL). A fase orgânica foi subsequentemente seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um sólido amarelo claro. A mistura crua foi suspensa em éter de tert-butil metilo quente, arrefecida a -16 °C e filtrada para originar **Va** como um pó branco (3,2 g, 64%). Ensaio Tlc: R_f : 0,32 (SiO_2 , 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10–7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95–4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd, $J= 22, 13, 6$ Hz, 4H), 2,59 (s, 12H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

Exemplo 5. Preparação alternativa de Diamina Protegida **Va**:

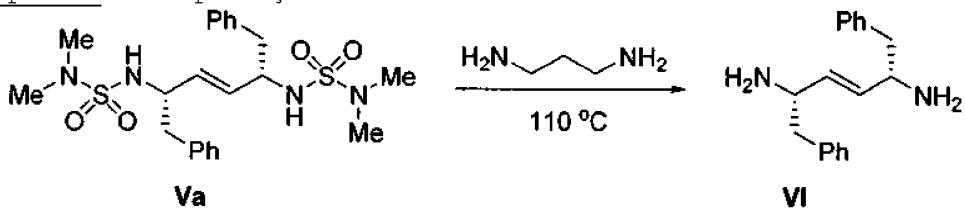


A uma pasta fluída arrefecida (-10 °C) de **IIa** (10,0 g) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,1 mL) em 1:3 tetrahidrofuranô:heptano (30 mL) foi lentamente adicionado *n*-butil lítio (2,6M em hexanos, 19 mL) ao longo de 3 horas. Durante a adição, a reação gradualmente tornou-se uma solução roxo-castanha; após conclusão, o resultante foi

agitado àquela temperatura por mais 20 minutos.

Ácido acético glacial (4,0 mL) foi depois adicionado à reação fria e a suspensão amarelo clara resultante foi agitada vigorosamente a 5 °C durante vários minutos. A mistura foi depois filtrada e o material sólido foi lavado com 3:1 éter de *t*-butil metilo : heptano (2 x 30 mL), água (3 x 30 mL) e de novo com 3:1 éter de *t*-butil metilo : heptano (2 x 30 mL). O bolo húmido foi depois completamente seco para originar **Va** como um pó branco (7,22 g, 72%). Ensaio Tlc: R_f : 0,32 (SiO₂, 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO₄). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10–7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95–4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd, J = 22, 13, 6 Hz, 4H), 2,59 (s, 12H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

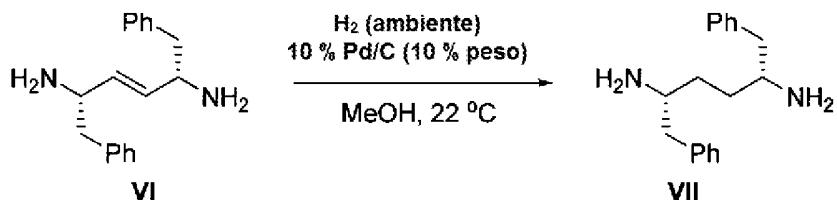
Exemplo 6. Preparação de diamina insaturada **VI**:



Uma solução da diamina protegida **Va** (2,0 g) em 1,3-diaminopropano (4 mL) foi aquecida a 110 °C e agitada àquela temperatura durante 90 minutos. Após arrefecimento a solução amarela a 22 °C, foi adicionada água (16 mL) seguida de diclorometano (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com uma porção adicional de diclorometano (1 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para originar **VI** como um óleo amarelo, espesso (1,1 g, 100%). Este material foi utilizado diretamente na reação seguinte sem purificação adicional. Ensaio Tlc: R_f : 0,61 (SiO_2 , 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ com 5% Et_3N , KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 5,60 (dd, J = 4, 2 Hz, 2H), 3,50-3,60 (br, 2H), 2,85 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H), 2,60 (13, 8 Hz, 2H), 1,15 (br, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139,0, 134,1, 129,7, 128,6,

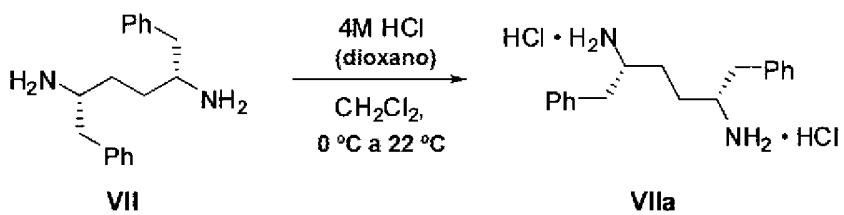
126,5, 54,9, 44,9.

Exemplo 7. Preparação de composto **VII**:



A uma solução de diamina insaturada **VI** (1,1g) em metanol (8,2 mL) foi adicionado 10% paládio em carbono (110 mg, 10 peso%). A suspensão negra resultante foi purgada com gás hidrogénio e mantida sob uma atmosfera de hidrogénio (balão) durante 16 horas. A reação foi depois filtrada através de celite e concentrada sob pressão reduzida para providenciar **VII** como um óleo amarelo, espesso (1,11 g, 100%). Este material foi levado para a reação seguinte sem purificação adicional. Ensaio Tlc: R_f : 0,60 (SiO_2 , 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ com 5% Et_3N , KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15-7,35 (m, 10H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2H), 2,50 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2H), 1,45-1,66 (m, 4H), 1,36 (br, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139,7, 129,5, 128,7, 126,5, 53,2, 45,1, 34,6.

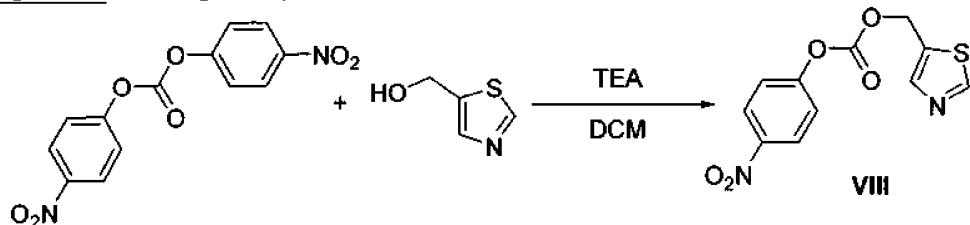
Exemplo 8. Preparação de diamina-cloreto de dihidrogénio **VIIa**:



A uma solução arrefecida (0 °C) de **VII** (1,11 g) em diclorometano (14 mL) foi adicionada uma solução de 4M ácido clorídrico em dioxano (2,6 mL). A suspensão rosa pálido resultante foi permitida aquecer a 22 °C e foi agitada àquela temperatura durante 90 minutos. A mistura foi depois filtrada; o precipitado foi lavado com quantidades copiosas de diclorometano e seco em vácuo para providenciar **VIIa** como um pó rosa pálido (1,32 g, 94% de

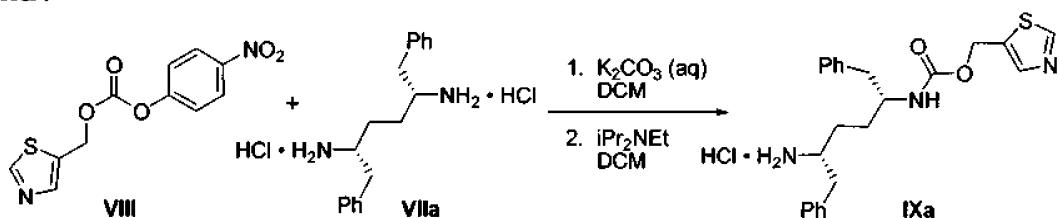
V). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 3,38-3,48 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 14$, 7 Hz, 2H), 2,76 (dd, $J = 14$, 8 Hz, 2H), 1,58-1,74 (m, 4H).

Exemplo 9. Preparação de Carbonato **VIII**.



5-Hidroximetiltiazol (5 kg) foi dissolvido em diclorometano (210 kg). A esta solução foi adicionado bis-(4-nitrofenil)carbonato (15 kg) e trietilamina (7,5 kg). A mistura da reação foi permitida agitar durante a noite. Após conclusão da reação, a mistura da reação foi lavada com solução 1,0 M K_2CO_3 aquoso (50 kg) para remover completamente 4-nitrofenol. A camada orgânica foi depois lavada com 1,0 M ácido cítrico aquoso até o pH da solução orgânica ser inferior a 8. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 . Os sólidos foram depois filtrados e a camada orgânica foi trocada por solvente em acetato de isopropilo e concentrada para um volume de aproximadamente 4 volumes. A esta solução foi adicionado lentamente n-heptano (100 L) e permitida envelhecer durante um período de 5 ou mais horas. Isto suporta **VIII** como um sólido que pode ser subsequentemente isolado por filtração. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 5,51 (s, 2H).

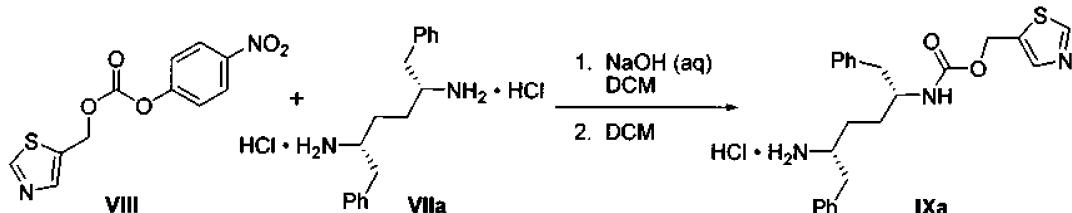
Exemplo 10a. Preparação de cloridrato de mono-carbamato **IXa**.



Diamina-dicloridrato e **VIIa** (2,37 kg), carbonato de potássio aquoso (1M, 27 kg) e diclorometano (68 kg) foram

agitados durante 1 hora a 20 °C. A camada de diclorometano foi separada, seca sobre sulfato de sódio (7,1 kg) e filtrada para suportar a base livre diamina. A esta solução foi carregado diclorometano adicional (66 kg) e carbonato misto **VIII** (1,95 kg). Assim que todos os sólidos se dissolveram, foi adicionada diisopropiletilamina (1,1 kg, 8,3 mol) e a reação monitorizada por ensaio tlc (SiO_2 , 80% etil diclorometano em metanol como eluante, produto $R_f = 0,73$, visualização por UV). Os conteúdos da reação foram lavados com 0,25N NaOH aquoso até à presença de **VIII** residual e 4-nitrofenol não serem detetados por ensaio tlc. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio (7 kg), filtrada, concentrada e dissolvida em acetato de isopropilo (cerca de 50 L) e diluída com diclorometano (47 kg). A esta solução foi carregado HCl (1,88 kg 4N HCl em dioxano, cerca de 8,2 mol HCl) para induzir precipitação. O produto **IXa** foi filtrado e enxaguado com acetato de isopropilo (21 kg) e seco sob vácuo para suportar um pó branco (2,57 kg, rendimento 83%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 4H), ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

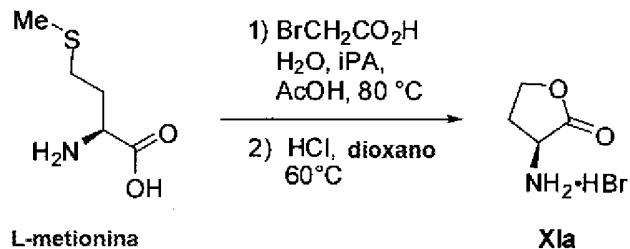
Exemplo 10b. Preparação de cloridrato de mono-carbamato **IXa**.



Diamina-dicloridrato **VIIa** (2,0 g), hidróxido de sódio aquoso (3M, 4,1 g) e diclorometano (13,3 g) foram agitados durante 1 hora a 20 °C. A camada de diclorometano foi separada e subsequentemente lavada com água (10 g) para

suportar a base livre diamina. A esta solução foi carregado diclorometano adicional (26,6 g) e carbonato misto **VIII** (1,72 g). A solução resultante foi aquecida a 40 °C e mantida àquela temperatura até a reação ser considerada completa por HPLC. O solvente foi depois removido *em vácuo*, co-destilado com tetrahidrofurano (17,8 g) e depois rediluído com tetrahidrofurano (35,6 g). A esta solução foi depois adicionado ácido clorídrico concentrado (12M, 0,588 g) para induzir precipitação. O produto **IXa** foi filtrado, enxaguado com 1% H₂O em 1:1 THF:CH₂Cl₂ (2 x 40mL) e seco sob vácuo para suportar um pó branco (2,15 g, rendimento 82%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4–7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5 H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6–2,8 (m, 2H), 1,8–1,4 (m, 4H), ¹³C NMR (CD₃OD) δ 154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

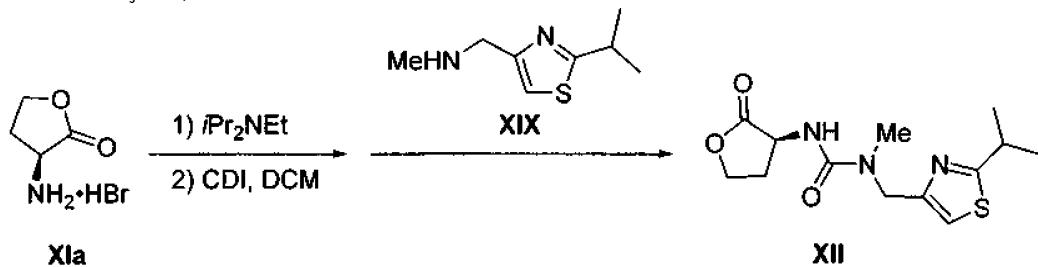
Exemplo 11. Preparação de amino lactona **XIa**:



A uma solução de L-metionina (46 kg) em água (69 kg, à temperatura ambiente foi carregado ácido bromoacético (46,0 kg), 2-propanol (69,0 kg) e ácido acético (69,0 kg). A mistura resultante foi aquecida até refluxo (85 °C a 95 °C) e agitada a esta temperatura até a reação ser considerada completa por ¹H NMR. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e co-evaporada com 2-propanol. 2-Propanol (161,0 kg) foi carregada para a mistura concentrada, seguido de uma adição lenta de 10 peso% solução HCl/dioxano (102 kg) à temperatura ambiente. A pasta fluida resultante foi aquecida a cerca de 60 °C e agitada durante cerca de 4 horas. A temperatura do vaso foi ajustada para cerca de 22

°C e agitada durante cerca de 2 horas. O produto **XIa** foi filtrado, lavado com duas porções de 2-propanol (28 kg cada porção) e seco sob vácuo a 40 °C para suportar sólido branco a esbranquiçado (39,3 kg, rendimento 70%). ¹H NMR (D_2O) δ 4,79 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,49–4,41 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

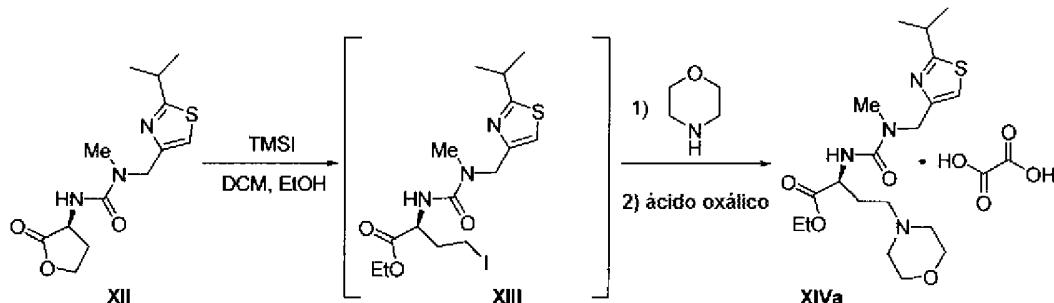
Exemplo 12. Preparação alternativa de ureia **XII** (não parte da invenção):



A uma pasta fluida de (*L*)-amino lactona **XIa** 31,5 kg) em diclorometano (105 kg) foi carregada diisopropiletamina (28,8 kg). A mistura da reação foi arrefecida para cerca de 10 °C e carbonildiimidazol (27,1 kg) foi adicionado porção a porção enquanto a temperatura do conteúdo foi mantida a menos de ou igual a 25 °C. A mistura resultante foi agitada até a reação ser considerada completa. Metil aminometil tiazol **XIX** (21,0 kg) foi carregado mantendo a temperatura do conteúdo a menos de ou igual a 25 °C e agitada. Uma vez completa, a mistura da reação foi lavada com água (63,0 kg), depois duas vezes com 20 peso% solução de ácido cítrico aquoso (63,0 kg). Todas as camadas aquosas foram combinadas e extraídas com diclorometano (63,0 kg). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas uma vez com 8 peso% solução de bicarbonato de sódio aquoso (63,0 kg) e uma vez com água (63,0 kg). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para 3 volumes e co-evaporada com diclorometano. O produto **XII** foi descarregado como uma solução stock em diclorometano (33,4 kg, rendimento 91%). ¹H NMR (CDCl_3) δ 7,02 (s, 1H), 4,55–4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29

(septets, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

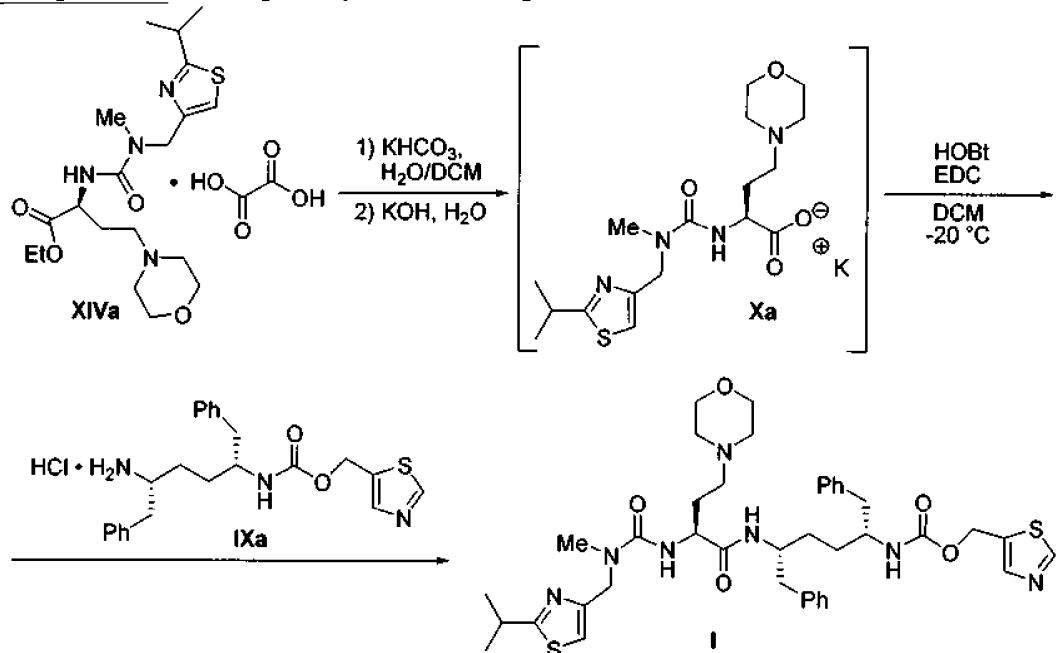
Exemplo 13. Preparação de sal L-tiazol morfolina etil éster oxalato **XIVa**:



A uma solução de (L)-tiazol amino lactona **XII** (33,4 kg) em diclorometano (89,5 kg) foi carregado diclorometano (150 kg) e etanol absoluto (33,4 kg). A temperatura do conteúdo foi depois ajustada para cerca de 10 °C, seguido da adição lenta de TMSI (78,8 kg) enquanto a temperatura do conteúdo foi mantida a menos de ou igual a 22 °C e agitada até a reação ser considerada completa. A temperatura do conteúdo foi ajustada para cerca de 10 °C, seguido da adição lenta de morfolina (49,1 kg) enquanto a temperatura do conteúdo foi mantida a menos de ou igual a 22 °C. Uma vez completa, a mistura da reação foi filtrada para remover morfolina·sal HI e o bolo filtro foi enxaguado com duas porções de diclorometano (33,4 kg). O filtrado foi lavado duas vezes com água (100 kg). A camada orgânica foi concentrada sob vácuo até à secura. Acetona (100 kg) foi depois carregada para o concentrado e a solução foi concentrada sob pressão reduzida até à secura. Acetona (233,8 kg) foi carregada para o concentrado, seguido da adição lenta da solução de ácido oxálico (10 kg) em acetona (100 kg). A pasta fluida resultante foi trazida a refluxo durante cerca de 1 hora antes de arrefecer para cerca de 3 °C para isolamento. O produto **XIVa** foi filtrado e enxaguado com acetona (66,8 kg) e seco sob vácuo a 40 °C para suportar um sólido branco a esbranquiçado (40 kg,

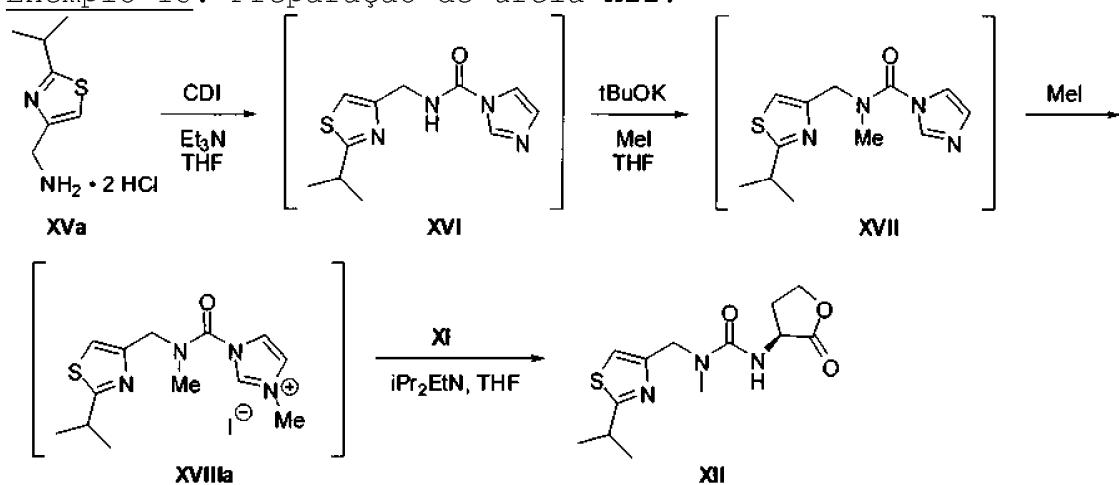
rendimento 71%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,00 (s, 1H), 6,35 (broad s, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,19 (quartetos, 2H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,35-3,10 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,25 (tripletos, 3H).

Exemplo 14. Preparação de composto I:



À solução de sal *L*-tiazol morfolina etil éster oxalato **XIVa** (35,6 kg) em água (66,0 kg) foi carregado diclorometano (264 kg), seguido da adição lenta de 15 peso% solução KHCO_3 (184,8 kg). A mistura resultante foi agitada durante cerca de 1 hora. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (132 kg). A camada orgânica foi concentrada sob vácuo até à secura. Água (26,5 kg) foi carregada e a temperatura do conteúdo foi ajustada para cerca de 10°C , seguido da adição lenta de 45% solução KOH (9,8 kg) enquanto se manteve a temperatura do conteúdo a menos de ou igual a 20°C . A mistura foi agitada a menos de ou igual a 20°C até a reação ser considerada completa por HPLC. A mistura da reação foi concentrada sob vácuo até à secura e co-evaporada cinco vezes com diclorometano (132 kg cada vez) sob pressão reduzida até à secura. Co-evaporação com diclorometano (132 kg) foi continuada até o

conteúdo em água ser < 4% por titulação Karl Fischer. Foi carregado diclorometano adicional (264 kg) e a temperatura do conteúdo foi ajustada para -18 °C a -20 °C, seguido da adição de sal monocarbamato•HCl **IXa** (26,4 kg). A mistura resultante foi agitada a -18 °C a -20 °C durante cerca de 1 hora. HOBt (11,4 kg) foi carregado e a mistura da reação foi de novo agitada a -18 °C a -20 °C durante cerca de 1 hora. Uma solução pré-arrefecida (-20 °C) de EDC•HCl (21,4 kg) em diclorometano (396 kg) foi adicionada à mistura da reação enquanto a temperatura do conteúdo foi mantida a menos de ou igual a -20 °C. A mistura da reação foi agitada a -18 °C a -20 °C até a reação ser considerada completa. A temperatura do conteúdo foi ajustada para cerca de 3 °C e a mistura da reação extinta com uma solução 10 peso% ácido cítrico aquoso (290 kg). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada uma vez com solução 15 peso% bicarbonato de potássio (467 kg) e água (132 kg). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e depois co-evaporada com etanol absoluto. O produto **I** foi isolado como a solução stock em etanol (35,0 kg produto, rendimento 76,1%). ^1H NMR ($^{\text{d}}\text{DMSO}$) δ 9,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25-7,02 (m, 12H), 6,60 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,22 (septetos, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,32 (d, 6H). ^{13}C NMR (CD_3OD) **8** 180,54, 174,, 160,1, 157,7, 156,9, 153,8, 143,8, 140,1, 140,0, 136,0, 130,53, 130,49, 129,4, 127,4, 127,3, 115,5, 67,7, 58,8, 56,9, 55,9, 54,9, 53,9, 51,6, 49,8, 42,7, 42,0, 35,4, 34,5, 32,4, 32,1, 29,1, 23,7.

Exemplo 15. Preparação de ureia **XII**:

Uma ureia de fórmula **XII** também pode ser preparada conforme descrito nas etapas a-d a seguir.

- a. A uma pasta fluida de carbonildiimidazol (8,5 g, 0,052 mol, 1,2 eq.) em tetrahidrofuran (100 g) a cerca de 10 °C foi carregado trietilamina (6,6 g, 0,065 mol, 1,5 eq.) enquanto a temperatura da reação foi mantida a cerca de 10 °C. A pasta fluida resultante foi carregada em porções com amino isopropiltiazol diHCl de partida, (**XVa**, 10 g, 0,044 mol) com a temperatura do vaso mantida a cerca de 10 °C. Depois da adição estar completa, a temperatura do vaso foi permitida aquecer à temperatura ambiente e a mistura da reação foi agitada a esta temperatura até a reação ser considerada completa por HPLC (alvo: material de partida < 1%). Uma vez completa, o sal trietilamina HCl foi filtrado. O bolo filtro húmido foi lavado com THF (80 kg) e o filtrado foi concentrado sob vácuo a cerca de 40 °C e co-evaporado com acetato de etilo (50 kg). A pasta fluida resultante foi carregada com acetato de etilo (20 kg), depois arrefecida a cerca de 0 °C e agitada a esta temperatura durante cerca de 1 hora. O produto foi filtrado e lavado com heptano (20 kg). O bolo filtro foi retirado seco no filtro sob vácuo.

b. O bolo filtro húmido anterior foi convertido em pasta fluida em tetrahidrofurano (80 g) e a temperatura do vaso foi ajustada para cerca de 0 °C. A esta pasta fluida, *tert*-BuOK (6,9 g, 0,061 mol, 1,4 eq.) foi lentamente carregado enquanto a temperatura da reação foi mantida a cerca de 0°C, seguido da adição de iodeto de metilo (8,7 g, 0,061 mol, 1,4 eq.) a cerca de 0°C. Depois da adição estar completa, a mistura da reação foi permitida aquecer até à temperatura ambiente e agitada a esta temperatura até a reação ser considerada completa por HPLC (alvo: produto > 70%). Uma vez completa, a mistura da reação foi ajustada para cerca de 3 °C e agitada a esta temperatura durante cerca de 1 hora. O sal iodeto de potássio foi filtrado e o bolo filtro foi lavado com THF (20 g). O licor mãe que contém o produto foi recolhido e levado para a etapa seguinte.

c. Ao licor mãe anterior, foi carregado iodeto de metilo (18,6 g, 0,131 mol, 3 eq.) e a mistura da reação foi aquecida a cerca de 35 °C e agitada a esta temperatura até a reação ser considerada completa por HPLC (alvo: material de partida < 1%, aproximadamente 24 horas). Uma vez completa, a mistura da reação foi ajustada à temperatura ambiente e filtrada. O produto bolo filtro foi lavado com THF (20 g). O bolo filtro foi retirado seco no filtro sob vácuo.

d. Ao bolo filtro húmido anterior foi carregado THF (80 g), seguido da adição porção a porção de L-amino lactona, **XI** (7 g, 0,038 mol, 0,9 eq.). À mistura resultante, diisopropiletilamina (8,5 g, 0,066 mol, 1,5 eq.) foi carregada lentamente enquanto a temperatura da reação foi mantida abaixo dos 30 °C. Depois da adição estar completa a temperatura da reação foi ajustada para ambiente e agitada até a reação ser considerada completa por HPLC (alvo:

material de partida < 1%, aproximadamente 48 horas). Uma vez completa, a mistura da reação foi concentrada sob vácuo a aproximadamente 3 volumes com a temperatura do banho definida para o máximo (40 °C). O concentrado foi depois ajustado para ambiente e carregado com cloreto de metileno (50 g). A solução orgânica resultante foi lavada com solução 20% ácido cítrico (30 g) e depois água (30 g). As camadas aquosas foram combinadas e retro-extraídas com cloreto de metileno (50 g). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida a cerca de 3 volumes com temperatura do banho definida a < 40 °C. A concentração foi repetida até o limite KF ser atingido (alvo: KF < 0,5%). Assim que o limite KF foi atingido, o produto **XII** foi descarregado como uma solução stock em cloreto de metileno (5,8 g, rendimento 45%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (septets, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

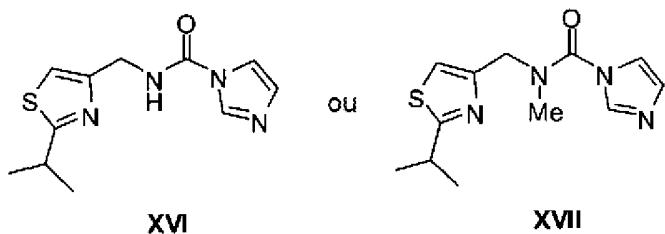
Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2008010921 A [0001]
- WO 2008103949 A [0001] [0066]
- WO 2009135179 A [0067]

Lisboa, 24 de Setembro de 2015

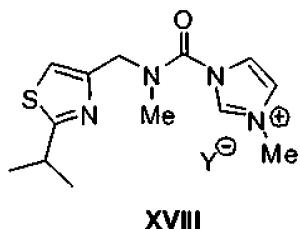
REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula **XVI** ou **XVII**:



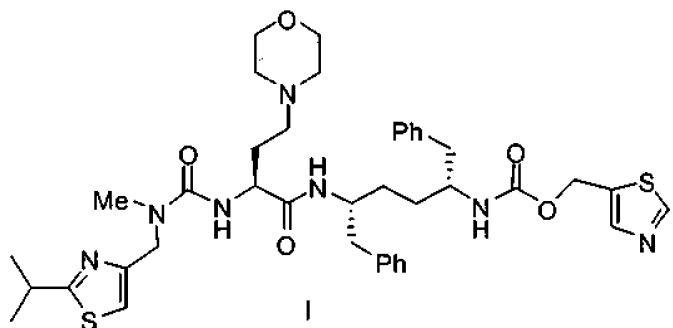
ou um sal do mesmo.

2. Um sal de fórmula **XVIII**:



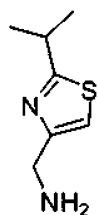
em que Y^- é um contra-íão adequado.

3. Um método para preparar um composto de fórmula I:



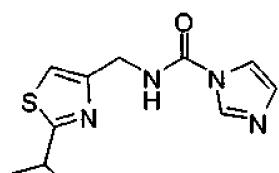
ou um sal do mesmo, que compreende as etapas de:

A) tratar o composto da fórmula XV:



XV

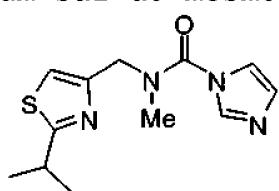
ou um sal do mesmo com carbonildiimidazol, na presença de uma base para providenciar o composto da fórmula **XVI**



XVI

;

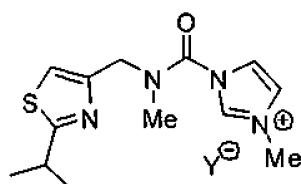
B) tratar o composto da fórmula **XVI** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo



XVII

;

C) tratar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar um sal de fórmula **XVIII**:

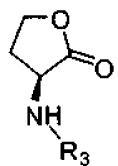


XVIII

em que Y^- é um contra-íão adequado;

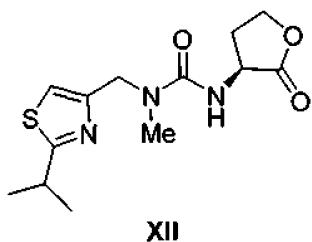
D) tratar um sal de fórmula **XVIII** com um composto de

fórmula **XI**:



XI

em que R_3 é H ou um grupo protetor, na presença de uma base e removendo opcionalmente R_3 , se é um grupo protetor, para providenciar o composto da fórmula **XII**:



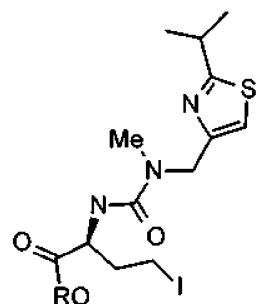
XII

ou um sal do mesmo; e

E) converter o composto da fórmula **XII** ou um sal do mesmo no composto da fórmula **I** ou num sal do mesmo.

4. O método da reivindicação 3, em que a conversão do composto da fórmula **XII** ou um sal do mesmo no composto da fórmula **I** ou um sal do mesmo é realizada:

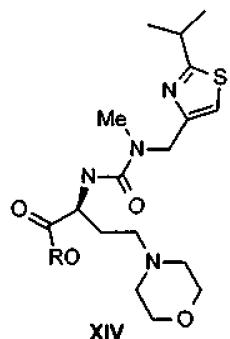
E1) tratando um composto de fórmula **XII ou** um sal do mesmo com uma fonte de iodeto adequada num solvente aprótico na presença de um álcool ROH para providenciar um composto de fórmula **XIII**



XIII

em que R é (C₁-C₈)alquilo;

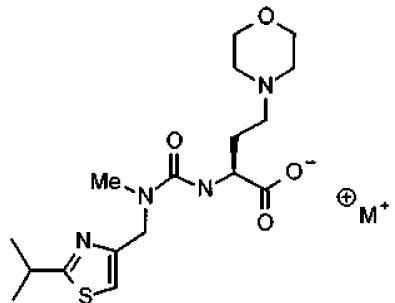
E2) tratando um composto de fórmula **XIII** com morfolina para providenciar o composto da fórmula **XIV**



XIV

ou um sal do mesmo;

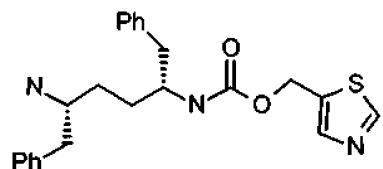
E3) hidrolizando um composto de fórmula **XIV** ou um sal do mesmo para providenciar um composto de fórmula **X** em que M⁺ é um contra-íão



X

ou um sal do mesmo;

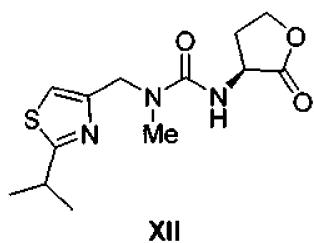
E4) acoplando um composto de fórmula **X** com uma amina da fórmula **IX**



IX

para providenciar o composto da fórmula **I ou** um sal do mesmo.

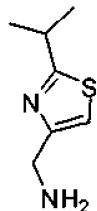
5. Um método de preparar o composto da fórmula **XII**:



XII

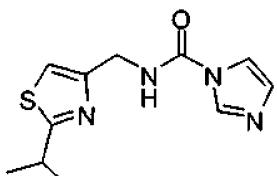
ou um sal do mesmo, que compreende as etapas de:

A) tratar um composto de fórmula **XV**:



XV

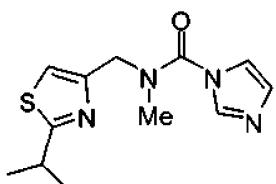
ou um sal do mesmo com carbonildiimidazol, na presença de uma base, para providenciar o composto da fórmula **XVI**



XVI

;

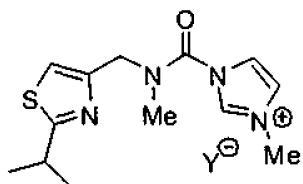
B) tratar o composto da fórmula **XVI** ou um sal do mesmo com um agente metilante adequado na presença de uma base para providenciar o composto da fórmula **XVII**



XVII

ou um sal do mesmo;

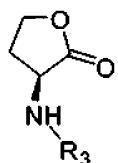
C) tratar o composto da fórmula **XVII** ou um sal do mesmo com um agente metilante para providenciar um sal de formula **XVIII**:



XVIII

em que Y^- é um contra-ião adequado;

D) tratar um sal de fórmula **XVIII** com um composto de fórmula **XI**:



XI

em que R_3 é H ou um grupo protetor, com uma base adequada

num solvente aprótico.

6. O método da reivindicação 5 em que R₃ é H.

7. O método da reivindicação 5 em que R₃ é um grupo protetor carbamato, amida ou benzilo e em que R₃ é removido após a reação do composto da fórmula **XI** e o composto da fórmula **XVIII** para providenciar o composto da fórmula **XII**.

Lisboa, 24 de Setembro de 2015