

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.03.30**

(30) Prioridade(s): **2006.03.31 US 787837 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.01.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.11.04**
003/2016

(73) Titular(es):

SUNOVION PHARMACEUTICALS INC.
84 WATERFORD DRIVE MARLBOROUGH, MA
01752-7010 US

(72) Inventor(es):

ROGER P. BAKALE US
HANG ZHAO US
STEFAN G. KOENIG US
CHARLES P. VANDENBOSSCHE US
SURENDRA P. SINGH US

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO DE AMIDAS AND AMINAS QUIRAIS**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO PROPORCIONA UM MÉTODO CONVENIENTE PARA CONVERTER OXIMAS EM ENAMIDAS. O PROCESSO NÃO REQUER A UTILIZAÇÃO DE REAGENTES METÁLICOS. EM CONFORMIDADE, PRODUZ OS COMPOSTOS DESEJADOS SEM A PRODUÇÃO CONCOMITANTE DE UM GRANDE VOLUME DE DESPERDÍCIOS METÁLICOS. AS ENAMIDAS SÃO PRECURSORES ÚTEIS DE AMIDAS E AMINAS. A INVENÇÃO PROPORCIONA UM PROCESSO PARA CONVERTER UMA ENAMIDA PRÓQUIRAL NA AMIDA QUIRAL CORRESPONDENTE. NUM PROCESSO EXEMPLIFICATIVO, É INTRODUIDO UM CENTRO AMINO QUIRAL DURANTE A HIDROGENAÇÃO ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE UM CATALISADOR DE HIDROGENAÇÃO QUIRAL. EM FORMAS DE REALIZAÇÃO SELECIONADAS, A INVENÇÃO PROPORCIONA MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE AMIDAS E AMINAS QUE INCLUEM A SUBESTRUTURA 1,2,3,4- TETRA-HIDRO-N-ALQUIL-1-NAFTALENAMINA OU 1,2,3,4-TETRAHIDRO- 1-NAFTALENAMINA.

DESCRIÇÃO

"PREPARAÇÃO DE AMIDAS AND AMINAS QUIRAIS"

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a processos adequados para a preparação em larga escala de amidas e aminas quirais enantiomérica ou diastereomericamente enriquecidas preparadas por estes processos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Aminas primárias quirais enantiomericamente enriquecidas são habitualmente utilizadas como agentes de resolução para ácidos racêmicos, como auxiliares quirais para sínteses assimétricas e como ligandos para catalisadores de metais de transição utilizados em catálise assimétrica. Adicionalmente, muitos agentes farmacêuticos, tais como sertralina, contêm frações de amina quiral. Métodos eficazes para a preparação de tais compostos têm muito interesse para a indústria farmacêutica. São particularmente valiosos processos que permitam a preparação de cada enantiómero ou diastereómero, em excesso enantiomérico ou diastereomérico, consoante o apropriado, a partir de materiais de partida pró-quirais ou quirais.

Estão disponíveis métodos para a preparação de aminas enantiomericamente enriquecidas. Por exemplo, a adição de reagentes organometálicos a iminas ou seus derivados é relatada por Watanabe *et al.*, *Tetrahedron Asymm.* (1995) 6: 1531; Denmark *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1987) 109: 2224; Takahashi *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1982) 30: 3160; e a

adição de reagentes organometálicos a oxazolidinas quirais é divulgada por Mokhallalatiet *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1994) 35: 4267. Apesar de alguns destes métodos serem amplamente empregues, poucos são propensos a produção de aminas em larga escala.

Outras abordagens envolvem a resolução ótica de um único enantiómero ou diastereómero a partir de uma mistura. A resolução pode ser conduzida através de biotransformações estereosseletivas ou pela formação de sais diastereoméricos que são separados por cristalização. A utilidade e aplicabilidade de métodos de resolução baseados em recristalização seletiva são muitas vezes limitadas pela falta de disponibilidade de auxiliares quirais apropriados. Adicionalmente, processos de resolução implementados em misturas racémicas proporcionam um rendimento máximo de 50 % para cada estereoisómero. Em consequência, a resolução de misturas racémicas é geralmente considerada um processo ineficiente.

Foi descrita a preparação de uma amina enantiomericamente enriquecida via conversão de uma oxima precursora na enamida correspondente, que é subsequentemente convertida na amina através de hidrogenação assimétrica e desproteção (WO 99/18065 atribuída a Johnson *et al.*). No entanto, os processos não têm aplicabilidade geral numa gama ampla de substratos. Além disso, muitos dos processos reconhecidos requerem um grande excesso de reagente metálico para efetuar a conversão. O resultado é a geração de quantidades significativas de desperdícios metálicos sólidos, uma característica que é indesejável para processos de produção em larga escala.

Em consequência, é necessário um método económico, escalável para a conversão de oximas em enamidas correspondentes, que não se baseie num reagente metálico. A conversão fácil, de alto rendimento de oximas facilmente acessíveis nas enamidas correspondentes sem a utilização de reagentes metálicos é um passo valioso para a síntese em larga escala de amidas e aminas quirais. A presente invenção aborda esta e outras necessidades.

Robin B. Boar *et al.*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-organic Chemistry* (1972-1999), (13), 1975, 1237-1241, divulga que cetoximas são convertidas em enímidas com excelente rendimento por refluxo de anidrido acético em piridina.

RESUMO DA INVENÇÃO

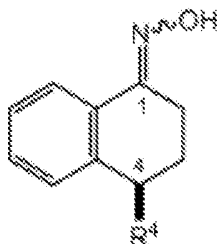
A presente invenção proporciona um método eficiente e conveniente para a conversão de uma oxima na enamida correspondente como definido na reivindicação 1. O método da invenção realiza a conversão desejada sem a utilização de um reagente metálico. O método é apropriado para a síntese em larga escala de enamidas, amidas, aminas e seus derivados.

Assim, num primeiro aspeto, a presente invenção proporciona um método para converter uma oxima numa enamida, em que o método é um método de acordo com a reivindicação 1. O método inclui contactar a oxima com uma fosfina e um dador de acilo, em condições apropriadas para converter a oxima na enamida. O método produz enamidas com altos rendimentos e é geralmente aplicável ao longo de uma gama larga de

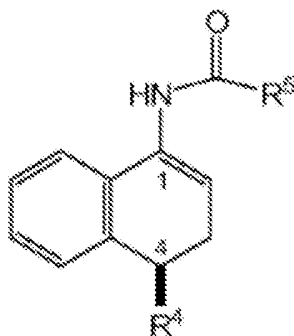
estruturas de oxima. As enamidas são facilmente convertidas nas aminas correspondentes. Numa via exemplificativa, descrita mais pormenorizadamente no presente documento, a enamida é reduzida na amida correspondente, que é subsequentemente desacetilada para proporcionar a amina.

O método é particularmente útil para a síntese em larga escala de espécies bioativas, como as que têm a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alquil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina. Exemplos de compostos bioativos com esta subestrutura incluem sertralina e análogos de sertralina, e os isómeros *trans* de sertralina, norsertralina e respectivos análogos. A sertralina, (1*S*,4*S*)-*cis* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-N-metil-1-naftalenamina, está aprovada para o tratamento de depressão pela United States Food and Drug Administration, e é disponibilizada com a marca registada ZOLOFT® (Pfizer Inc., NY, N.Y., EUA). Em sujeitos humanos, foi mostrado que a sertralina é metabolizada em (1*S*,4*S*)-*cis* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina, também conhecida como desmetilsertralina ou norsertralina.

Enamidas proporcionam um precursor conveniente para compostos que incluem a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alquil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina. Em conformidade, num segundo aspeto, a presente invenção proporciona um método de conversão de uma oxima com a fórmula:

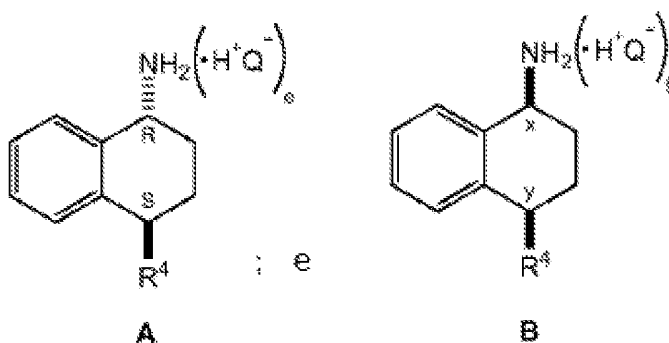


numa enamida com a fórmula:



Nas fórmulas acima, o símbolo R^4 representa arilo substituído ou não substituído ou heteroarilo substituído ou não substituído. O símbolo R^5 representa H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído ou heterocicloalquilo substituído ou não substituído. O método inclui contactar a referida oxima com uma fosfina e um dador de acilo em condições apropriadas para converter a referida oxima na referida enamida.

A presente revelação também proporciona uma mistura que compreende:



Nas fórmulas acima, Q^- é um anião. Os índices e e f são números independentemente selecionados de 0 até 1. Os índices x e y representam independentemente (R) ou (S).

Numa forma de realização exemplificativa, quando x é (R), y é (R) e quando x é (S), y é (S). Noutra forma de realização exemplificativa, quando x é (S), y é (R).

A presente invenção proporciona um método geral e eficiente para a conversão de oximas em enamidas. Além disso, a invenção proporciona um método para a síntese estereosseletiva de sertralina e análogos de sertralina, e os isómeros *trans* de sertralina, norsertralina e respetivos análogos. Objetivos, vantagens e formas de realização adicionais da presente invenção são apresentados na descrição pormenorizada que se segue.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Abreviaturas

Como usado no presente documento, "COD" significa 1,5-ciclo-octadieno.

Definições

Quando grupos substituintes forem especificados pelas suas fórmulas químicas convencionais, escritas da esquerda para a direita, abrangem igualmente os substituintes quimicamente idênticos resultantes da escrita da estrutura da direita para a esquerda, por exemplo, é preferencialmente pretendido que $-\text{CH}_2\text{O}-$ também signifique $-\text{OCH}_2-$.

O termo "alquilo", por si próprio ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que afirmado em contrário, um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada,

ou cíclico, ou respetiva combinação, que pode ser totalmente saturado, mono- ou poli-insaturado e pode incluir radicais mono-, di- e multivalentes, possuindo o número de átomos de carbono designado (isto é, C₁-C₁₀ significa um até dez carbonos). Exemplos de radicais hidrocarboneto saturados incluem mas não se limitam a grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclo-hexilo, (ciclo-hexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros, por exemplo, de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo e semelhantes. Um grupo alquilo insaturado é um grupo que tem uma ou mais ligações duplas ou ligações triplas. Exemplos de grupos alquilo insaturados incluem mas não se limitam a vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- e 3-propinilo, 3-butinilo e os homólogos e isómeros de cadeia mais longa. O termo "alquilo", a menos que notado em contrário, também inclui preferencialmente aqueles derivados de alquilo definidos mais pormenorizadamente abaixo, tais como "heteroalquilo". Grupos alquilo limitados a grupos hidrocarboneto são denominados "homoalquilo". O termo "alquilo", como usado no presente documento, refere-se a frações alquilo, alcenilo e alcinilo, cada uma das quais pode ser uma espécie mono-, di- ou polivalente. Grupos alquilo estão preferencialmente substituídos, com um ou mais grupos referidos abaixo no presente documento como um "substituente de grupo alquilo".

O termo "alquilenos", por si próprio ou como parte de outro substituinte, significa um radical divalente derivado de um alcano, exemplificado mas não limitado por -CH₂CH₂CH₂CH₂- e inclui adicionalmente aqueles grupos descritos abaixo como "heteroalquilenos". Tipicamente, um grupo alquilo (ou

alquilenos) terá desde 1 até 24 átomos de carbono, em que aqueles grupos possuindo 10 ou menos átomos de carbono são preferenciais na presente invenção. Um "alquilo de cadeia curta" ou "alquilenos de cadeia curta" é um grupo alquilo ou alquilenos de cadeia mais curta, geralmente possuindo oito ou menos átomos de carbono.

Os termos "alcoxi", "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcoxi) são usados com o seu significado convencional e referem-se àqueles grupos alquilo ligados ao restante da molécula via um átomo de oxigénio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respetivamente.

O termo "heteroalquilo", por si próprio ou em combinação com outro termo, significa, a menos que afirmado em contrário, um radical alquilo estável de cadeia linear ou ramificada, ou cíclico, que consiste no número designado de átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em B, O, N, Si e S, em que o heteroátomo pode opcionalmente estar oxidado e o átomo de azoto pode estar opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) pode(m) estar situado(s) em qualquer posição interna do grupo heteroalquilo ou num terminal da cadeia, por exemplo, a posição através da qual o grupo alquilo está ligado ao restante da molécula. Exemplos de grupos "heteroalquilo" incluem mas não se limitam a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Dois ou mais heteroátomos podem ser consecutivos, tais como, por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. De modo semelhante, o termo "heteroalquilenos", por si próprio ou como parte de outro substituinte, refere-se a um radical heteroalquilo

divalente substituído ou não substituído, exemplificado mas não se limitando a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, os heteroátomos também podem ocupar qualquer um ou os dois terminais da cadeia (por exemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilenodiamino e semelhantes). Ainda adicionalmente, para grupos de ligação de alquileno e heteroalquileno, a direção pela qual a fórmula do grupo de ligação é escrita não implica nenhuma orientação do grupo de ligação. Por exemplo, a fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ representa $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ e, preferencialmente, $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

Os termos "cicloalquilo" e "heterocicloalquilo", por si próprios ou em combinação com termos, representam, a menos que afirmado em contrário, versões cíclicas de "alquilo" e "heteroalquilo", respetivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, um heteroátomo pode ocupar a posição onde o heterociclo é ligado ao restante da molécula. Exemplos de cicloalquilo incluem mas não se limitam a ciclopentilo, ciclo-hexilo, 1-ciclo-hexenilo, 3-ciclo-hexenilo, ciclo-heptilo e semelhantes. Exemplos de heterocicloalquilo incluem mas não se limitam a 1-(1,2,5,6-tetra-hidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, tetra-hidrotien-2-ilo, tetra-hidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo e semelhantes.

Os termos "halo" ou "halogénio", por si próprios ou como parte de outro substituinte, significam, a menos que afirmado em contrário, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, pretende-se que termos tais como "haloalquilo" incluam mono-haloalquilo e poli-haloalquilo.

Por exemplo, pretende-se que o termo "halo(C₁-C₄)alquilo" inclua mas não se limite a trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo e semelhantes.

O termo "arilo" significa, a menos que afirmado em contrário, um substituinte poli-insaturado, aromático, que pode ter um único anel ou múltiplos anéis (preferencialmente desde 1 até 3 anéis, um ou mais dos quais é opcionalmente um cicloalquilo ou heterocicloalquilo), que estão fundidos entre si ou ligados de modo covalente. O termo "heteroarilo" refere-se a grupos (ou anéis) arilo que contêm desde um até quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que os átomos de azoto e enxofre estão opcionalmente oxidados e o(s) átomo(s) de azoto está(estão) opcionalmente quaternizado(s). Um grupo heteroarilo pode estar ligado ao restante da molécula através de um heteroátomo. Exemplos não limitadores de grupos arilo e heteroarilo incluem fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo e 6-quinolilo. Substituintes para cada um dos sistemas em anel arilo e heteroarilo acima indicados são selecionados do grupo de "substituintes de grupos arilo" descritos abaixo.

Por motivos de brevidade, o termo "arilo" quando usado em combinação com outros termos (por exemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) inclui preferencialmente anéis homoarilo e heteroarilo como definidos acima. Assim, o termo "arilalquilo" inclui opcionalmente aqueles radicais nos quais um grupo arilo está ligado a um grupo alquilo (por exemplo, benzilo, fenetilo, piridilmetilo e semelhantes), incluindo aqueles grupos alquilo nos quais um átomo de carbono (por exemplo, um grupo metileno) foi substituído, por exemplo, por um átomo de oxigénio (por exemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo e semelhantes).

Substituintes para os radicais alquilo e heteroalquilo (incluindo aqueles grupos muitas vezes referidos como alquileno, alcenilo, heteroalquileno, heteroalcenilo, alcinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalcenilo e heterocicloalcenilo) são genericamente denominados "substituintes de grupos alquilo" e podem ser um ou mais de uma variedade de grupos selecionados de: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-\text{halogénio}$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$ num número que varia desde zero até $(2m'+1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono nesse radical. R' , R'' , R''' e R'''' , cada um preferencialmente de modo independente, referem-se a hidrogénio, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, por exemplo, arilo substituído com 1-3 halogénios, alquilo substituído ou não substituído, grupos alcoxi ou tioalcoxi ou grupos arilalquilo. Quando um composto da revelação inclui mais do que um grupo R, por

exemplo, cada um dos grupos R é selecionado de modo independente, bem como cada um dos grupos R', R'', R''' e R'''' quando estão presentes mais do que um destes grupos. Quando R' e R'' estão ligados ao mesmo átomo de azoto, podem ser combinados com o átomo de azoto para formarem um anel de 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, pretende-se que -NR'R'' inclua mas não se limite a 1-pirrolidinilo e 4-morfolinilo. Da discussão acima de substituintes, o profissional compreenderá que o termo "alquilo" inclui grupos com átomos de carbono ligados a grupos diferentes de hidrogénio, tais como haloalquilo (por exemplo, -CF₃ e -CH₂CF₃) e acilo (por exemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ e semelhantes).

De modo semelhante aos substituintes descritos para o radical alquilo, substituintes para os grupos arilo e heteroarilo são genericamente designados "substituintes de grupos arilo". Os substituintes são selecionados de: halogénio, -OR', =O, =NR', =NOR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN e -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alcoxi e fluoro(C₁-C₄)alquilo, num número que varia desde zero até ao número total de valências abertas no sistema em anel aromático, e em que R', R'', R''' e R'''' são preferencialmente selecionados de modo independente de hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído. Quando um composto da revelação inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é selecionado de modo independente, bem como cada um dos

grupos R' , R'' , R''' e R'''' quando estão presentes mais do que um destes grupos.

Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arilo ou heteroarilo podem opcionalmente ser substituídos por um substituinte de fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, em que T e U são independentemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ ou uma ligação simples e q é um número inteiro desde 0 até 3. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arilo ou heteroarilo podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte de fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, em que A e B são independentemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ ou uma ligação simples e r é um número inteiro desde 1 até 4. Uma das ligações simples do novo anel formado deste modo pode opcionalmente ser substituída por uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arilo ou heteroarilo podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte de fórmula $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, em que s e d são independentemente números inteiros desde 0 até 3 e X é $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-S(O)_2NR'-$. Os substituintes R , R' , R'' e R''' são preferencialmente selecionados de modo independente de hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo substituído ou não substituído.

Como usado no presente documento, o termo "heteroátomo" inclui oxigénio (O), azoto (N), enxofre (S) e silício (Si).

O símbolo "R" é uma abreviatura geral que representa um grupo substituinte que é selecionado de grupos alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído,

heteroarilo substituído ou não substituído e heterociclilo substituído ou não substituído.

O termo "sal(sais)" inclui sais dos compostos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares presentes nos compostos descritos no presente documento. Quando compostos da presente revelação contêm funcionalidades relativamente acídicas, podem obter-se sais de adição de bases por contacto da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou num solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de bases incluem sal de sódio, potássio, cálcio, amónio, amino orgânico ou magnésio, ou um sal semelhante. Quando compostos da presente revelação contêm funcionalidades relativamente básicas, podem obter-se sais de adição de ácidos por contacto da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou num solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácidos incluem os derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbónico, mono-hidrogenocarbónico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos, tais como acético, propiónico, isobutírico, butírico, maleico, málico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanossulfónico e semelhantes. Também estão incluídos sais de aminoácidos, tais como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, tais como ácidos glucurónico ou galacturónico, e semelhantes (ver, por exemplo, Berge et

al., Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)). Certos compostos específicos da presente revelação contêm funcionalidades básicas e acídicas que permitem a conversão dos compostos em sais de adição de bases ou ácidos. Também estão incluídos hidratos dos sais.

Quando o composto preparado por um método da invenção é um agente farmacológico, o sal é preferencialmente um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são apresentados acima no presente documento e são genericamente conhecidos na área. Ver, por exemplo, Wermuth, C., "PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE- A HANDBOOK", Verlag Helvetica Chimica Acta (2002).

As formas neutras dos compostos são preferencialmente regeneradas por contacto do sal com uma base ou ácido e isolamento do composto paterno de modo convencional. A forma paterna do composto difere das várias formas de sais quanto a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas quanto ao restante os sais são equivalentes à forma paterna do composto para as finalidades da presente invenção.

Para além das formas de sais, a presente revelação proporciona compostos que estão numa forma de um pró-fármaco. Pró-fármacos dos compostos descritos no presente documento são aqueles compostos que sofrem facilmente alterações químicas em condições fisiológicas para proporcionar os compostos da presente revelação. Adicionalmente, pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da presente revelação por métodos químicos ou bioquímicos num ambiente *ex vivo*. Por exemplo, pró-fármacos

podem ser lentamente convertidos nos compostos da presente revelação quando colocados no reservatório de um penso transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado.

Como usado no presente documento e a menos que indicado em contrário, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que consegue hidrolisar, oxidar ou reagir de outro modo em condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para proporcionar o composto. Exemplos de pró-fármacos incluem mas não se limitam a compostos que compreendem frações bio-hidrolisáveis, tais como amidas bio-hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureidas bio-hidrolisáveis e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis. Outros exemplos de pró-fármacos incluem compostos que compreendem frações NO, NO₂, -ONO ou -ONO₂. Ao termo "pró-fármaco" é atribuído um significado no presente documento tal que pró-fármacos não compreendem o composto paterno do pró-fármaco. Quando usado para descrever um composto da revelação, o termo "pró-fármaco" também pode ser interpretado como excluindo outros compostos da revelação.

Como usados no presente documento e a menos que indicado em contrário, os termos "carbamato bio-hidrolisável", "carbonato bio-hidrolisável", "ureida bio-hidrolisável" e "fosfato bio-hidrolisável" significam um carbamato, carbonato, ureida e fosfato, respetivamente, de um composto que cumpre um dos seguintes: 1) não interfere na atividade biológica do composto mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como captação, duração da ação ou início da ação, ou 2) é biologicamente inativo mas é convertido *in vivo* no composto biologicamente ativo. Exemplos de carbamatos bio-hidrolisáveis incluem mas

não se limitam a alquilaminas de cadeia curta, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas e poliéteraminas.

Como usado no presente documento e a menos que indicado em contrário, o termo "éster bio-hidrolisável" significa um éster de um composto que cumpre um dos seguintes: 1) não interfere na atividade biológica do composto mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como captação, duração da ação ou início da ação, ou 2) é biologicamente inativo mas é convertido *in vivo* no composto biologicamente ativo. Exemplos de ésteres bio-hidrolisáveis incluem mas não se limitam a ésteres de alquilo de cadeia curta, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo e ésteres de colina.

Como usado no presente documento e a menos que indicado em contrário, o termo "amida bio-hidrolisável" significa uma amida de um composto que cumpre um dos seguintes: 1) não interfere na atividade biológica do composto mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como captação, duração da ação ou início da ação, ou 2) é biologicamente inativo mas é convertido *in vivo* no composto biologicamente ativo. Exemplos de amidas bio-hidrolisáveis incluem mas não se limitam a alquilamidas de cadeia curta, amidas de α -aminoácidos, alcoxiacilamidas e alquilaminoalquilcarbonilamidas.

Certos compostos da presente revelação podem existir em formas não solvatadas bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e estão

abrangidas no âmbito da presente revelação. Certos compostos da presente revelação podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para as utilizações contempladas pela presente revelação e é pretendido que pertençam ao âmbito da presente revelação.

Certos compostos da presente revelação possuem átomos de carbono assimétricos (centros óticos) ou ligações duplas; os racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuais estão abrangidos no âmbito da presente revelação.

Como usado no presente documento e a menos que indicado em contrário, uma composição que está "substancialmente desprovida" de um composto significa que a composição contém menos do que cerca de 20 % por peso, more preferencialmente menos do que cerca de 10 % por peso, ainda more preferencialmente menos do que cerca de 5 % por peso e muito preferencialmente menos do que cerca de 3 % por peso do composto.

Como usado no presente documento, o termo "substancialmente desprovido do seu estereoisómero *cis*" significa que uma mistura de um composto é constituída por uma proporção significativamente mais elevada do seu estereoisómero *trans* do que do seu antípoda ótico. Numa forma de realização preferencial da invenção, o termo "substancialmente desprovido do seu estereoisómero *cis*" significa que o composto é constituído por pelo menos cerca de 90 % por peso do seu estereoisómero *trans* e cerca de 10 % por peso ou menos do seu estereoisómero *cis*. Numa forma de realização mais preferencial da invenção, o termo

"substancialmente desprovido do seu estereoisómero *cis*" significa que o composto é constituído por pelo menos cerca de 95 % por peso do seu estereoisómero *trans* e cerca de 5 % por peso ou menos do seu estereoisómero *cis*. Numa forma de realização mais preferencial, o termo "substancialmente desprovido do seu estereoisómero *cis*" significa que o composto é constituído por pelo menos cerca de 99 % por peso do seu estereoisómero *trans* e cerca de 1 % ou menos do seu estereoisómero *cis*.

As representações gráficas de compostos racémicos, ambiescalémicos e escalémicos ou enantiomericamente puros utilizadas no presente documento são retiradas de Maehr, *J. Chem. Ed.*, 62: 114-120 (1985): cunhas contínuas e tracejadas são usadas para designar a configuração absoluta de um elemento quiral; linhas onduladas indicam negação de qualquer implicação estereoquímica que a ligação que representa possa gerar; linhas a negrito contínuas e tracejadas são descritores geométricos que indicam a configuração relativa mostrada mas que não implicam nenhuma estereoquímica absoluta, e contornos ondulados e linhas ponteadas ou tracejadas designam compostos enantiomericamente puros de configuração absoluta indeterminada.

Os termos "excesso enantiomérico" e "excesso diastereomérico" são usados alternadamente no presente documento. Compostos com um único estereocentro são referidos como estando presentes em "excesso enantiomérico". Os que têm pelo menos dois estereocentros são referidos como estando presentes em "excesso diastereomérico".

Os compostos da presente revelação também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos num ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Por exemplo, Os compostos podem ser radioetiquetados com isótopos radioativos, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). É pretendido que todas as variações isotópicas dos compostos da presente revelação, sejam ou não radioativas, estejam abrangidas no âmbito da presente revelação.

Introdução

A presente invenção proporciona um método não mediado por metais para a conversão de oximas nas enamidas correspondentes, em que o método é um método de acordo com a reivindicação 1. As enamidas são formadas com elevados rendimentos e purezas, tornando-as substratos adequados para hidrogenação assimétrica homogênea, um processo que origina amidas enantiomericamente enriquecidas. As amidas podem ser desprotegidas para darem origem a aminas enantiomericamente enriquecidas. Qualquer um dos enantiómeros da amina pode ser obtido por este método. Assim, cetonas e aldeídos podem ser transformados em aminas quirais enantiomericamente enriquecidas. O processo é propenso a produção em larga escala.

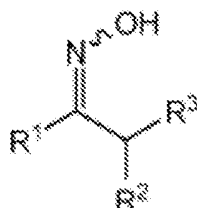
Métodos

A. Oxima em Enamida

Num primeiro aspeto, a presente invenção proporciona um método para converter uma oxima numa enamida, em que o método é um método de acordo com a reivindicação 1. O

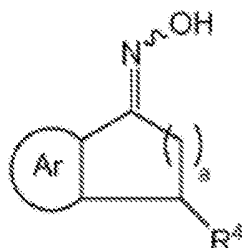
método inclui contactar a oxima com uma fosfina e um dador de acilo, em condições apropriadas para converter a oxima na enamida. Condições exemplificativas são apresentadas no presente documento.

A oxima utilizada no método da invenção tem a fórmula:



Os símbolos R^1 , R^2 e R^3 representam radicais que são independentemente seleccionados de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído. Pelo menos dois de R^1 , R^2 e R^3 são opcionalmente unidos para formarem um sistema em anel seleccionado de cicloalquilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído.

Numa forma de realização exemplificativa, a oxima tem a fórmula:

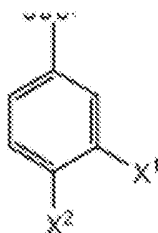


O símbolo Ar representa arilo substituído ou não substituído ou heteroarilo substituído ou não substituído.

R^4 é H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído ou heterocicloalquilo substituído ou não substituído. O índice a é um número inteiro desde 1 até 4.

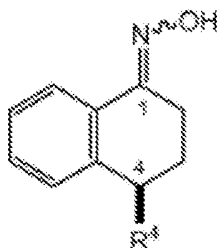
Numa forma de realização exemplificativa de acordo com este aspeto, R^4 é arilo (por exemplo, fenilo) substituído ou não substituído. Numa forma de realização exemplificativa adicional, R^4 é fenilo substituído com pelo menos um átomo de halogénio.

Ainda noutra forma de realização exemplificativa, R^4 tem a fórmula:



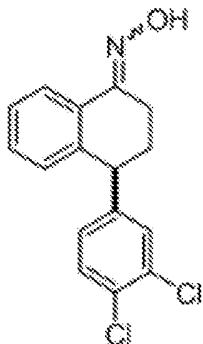
em que os símbolos X^1 e X^2 representam independentemente frações halo selecionadas. Numa forma de realização preferencial, X^1 e X^2 são, cada um, cloro.

Noutra forma de realização exemplificativa, a oxima tem a fórmula:



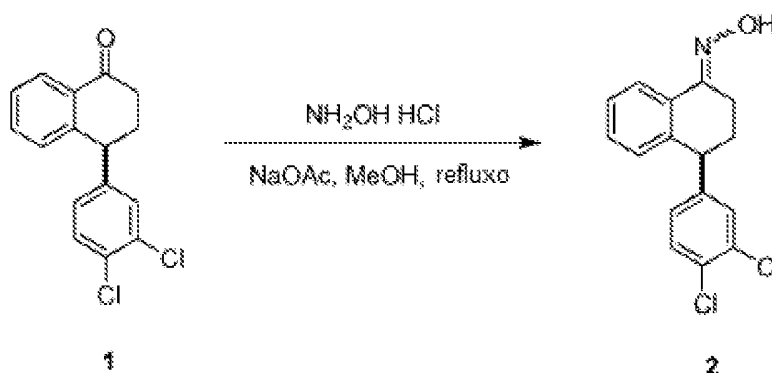
em que R^4 é selecionado de arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído.

Numa forma de realização exemplificativa adicional, a oxima tem a fórmula:



A preparação de oximas é bem conhecida na área e uma gama ampla de métodos é conhecida e facilmente implementada pelos profissionais. Tipicamente, oximas são preparadas por reação de cetonas ou aldeídos com hidroxilamina (ou alquinoxiamina) numa de uma variedade de condições. Ver, por exemplo, Sandler e Karo, "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", Volume 3, páginas 372-381, Academic Press, Nova Iorque, 1972.

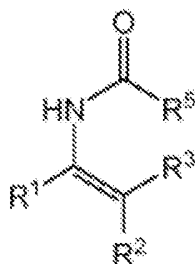
Numa forma de realização exemplificativa, tetralona oticamente pura é convertida na oxima correspondente de acordo com o Esquema 1.



Esquema 1

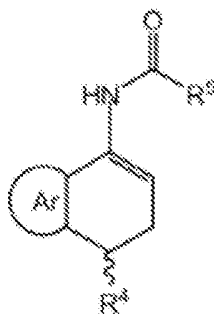
No Esquema 1, tetralona oticamente pura **1** é tratada com cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio em metanol para dar origem à oxima **2**. O Composto **2** pode ser isolado ou conduzido para o passo seguinte na forma de uma solução num solvente adequado. Noutro método, uma cetona é convertida na oxima correspondente num solvente de hidrocarboneto aromático, por exemplo, tolueno.

De acordo com o processo da invenção, a oxima é convertida numa enamida. Numa forma de realização exemplificativa, a enamida tem a fórmula:



em que R^1 - R^3 são como discutido acima e R^5 é selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído.

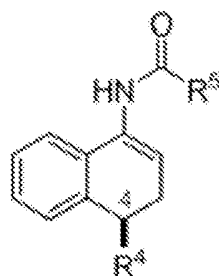
Noutra forma de realização exemplificativa, a enamida tem a fórmula:



em que R^4 é selecionado de arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído.

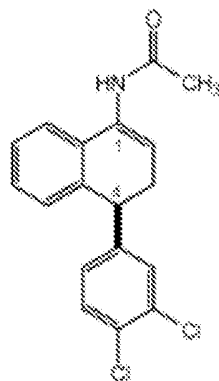
R^5 é selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído.

Uma enamida exemplificativa tem a fórmula:



Numa forma de realização exemplificativa de acordo com este aspeto, C-4 da cetona, oxima e enamida tem a configuração (*S*).

Numa forma de realização preferencial, a enamida tem a fórmula:

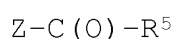


C-4 tem uma configuração selecionada de (*R*) e (*S*) e, numa forma de realização preferencial, C-4 tem a configuração (*S*). Noutra forma de realização, o método proporciona uma

mistura de enamidas incluindo ambos os enantiómeros (*S*) e (*R*).

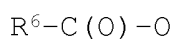
Dador de Acilo

Numa forma de realização exemplificativa, o dador de acilo tem a fórmula:



em que R^5 é um membro selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído; em que o dador de acilo é um membro selecionado de um cloreto de ácido ($Z = Cl$) e um éster de N-hidroxissuccinimidilo.

Numa forma de realização exemplificativa, o dador de acilo é um anidrido de ácido, em que Z tem a fórmula:



em que R^6 é um membro selecionado de alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído.

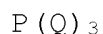
Noutra forma de realização exemplificativa, R^5 e R^6 são frações C_1 - C_4 substituídas ou não substituídas selecionadas de modo independente.

Noutra forma de realização, o dador de acilo é um anidrido, preferencialmente anidrido acético (Ac_2O).

O dador de acilo pode estar presente em qualquer quantidade útil e a seleção desta quantidade pertence ao âmbito dos profissionais. Numa forma de realização exemplificativa, o dador de acilo é utilizado numa quantidade desde cerca de 1 até cerca de 3 equivalentes, preferencialmente desde cerca de 1 até cerca de 2 equivalentes e, mais preferencialmente, desde cerca de 1 até cerca de 1,5 equivalentes relativamente ao substrato oxima.

Fosfina

Reagentes de fósforo, tais como fosfinas, de qualquer estrutura são úteis na prática da presente invenção. Por exemplo, em geral, fosfinas têm a fórmula:



em que cada Q é independentemente selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído.

Numa forma de realização exemplificativa, cada Q é um membro independentemente selecionado de C_1 - C_6 alquilo substituído ou não substituído e fenilo substituído ou não substituído. Reagentes de fósforo presentemente preferenciais incluem mas não se limitam a difenilfosfina (Ph_2PH), trifenilfosfina (Ph_3P), tri-n-butilfosfina ($\text{n-Bu}_3\text{P}$), trietilfosfina (Et_3P), tri-n-propilfosfina ($\text{n-Pr}_3\text{P}$), 1,2-bisdifenilfosfinoetano ($\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$), fosfito de dietilo ($\text{Et}_2\text{OP}(\text{O})\text{H}$), fosfito de trifenilo ($(\text{PhO})_3\text{P}$), P-

clorodifenilfosfina (Ph_2PCl), brometo de metiltrifenilfosfónio (MePh_3PBr) e cloreto de benziltrifenilfosfónio (BnPh_3PCl).

O reagente de fósforo, tal como fosfina, é incorporado na mistura reacional em substancialmente qualquer quantidade útil. Reações exemplificativas da invenção empregam desde cerca de 0,5 equivalentes até cerca de 5 equivalentes, preferencialmente desde cerca de 1 equivalente até cerca de 3 equivalentes e, mais preferencialmente, desde cerca de 1,1 equivalentes até cerca de 2 equivalentes do reagente de fósforo relativamente ao substrato contendo carbonilo.

Solvente

Numa forma de realização exemplificativa, a oxima é contactada com os reagentes de fósforo (por exemplo, fosfina) e o dador de acilo na presença de um solvente orgânico. O solvente pode ser um solvente prótico ou aprótico. Numa forma de realização preferencial, o solvente é um solvente aprótico. Numa forma de realização preferencial adicional, o solvente aprótico é um solvente aromático (por exemplo, tolueno, xileno e respetivas combinações).

Numa forma de realização exemplificativa, em que a oxima é o composto 3, o solvente é preferencialmente tolueno.

B. Enamida em Amida

A presente invenção também proporciona formas de realização em que o método da invenção compreende adicionalmente converter a enamida numa amida. O método inclui contactar a

enamida com um catalisador de hidrogenação e hidrogénio ou um reagente de transferência de hidrogénio em condições apropriadas para hidrogenar uma ligação dupla carbono-carbono da enamida, desse modo convertendo a enamida numa amida.

Reagentes e condições reacionais exemplificativos para a conversão da enamida na amida são apresentados abaixo.

Catalisador

As ligações duplas carbono-carbono das enamidas são reduzidas por processos tais como transferência de hidrogénio, em que é utilizado um dador de hidrogénio, tal como um álcool secundário, e em particular isopropanol, e hidrogenação, em que é utilizado hidrogénio molecular. Ambos os processos de transferência de hidrogénio e hidrogenação requerem um catalisador ou sistema catalítico para ativar o agente redutor, nomeadamente um álcool ou hidrogénio molecular, respetivamente.

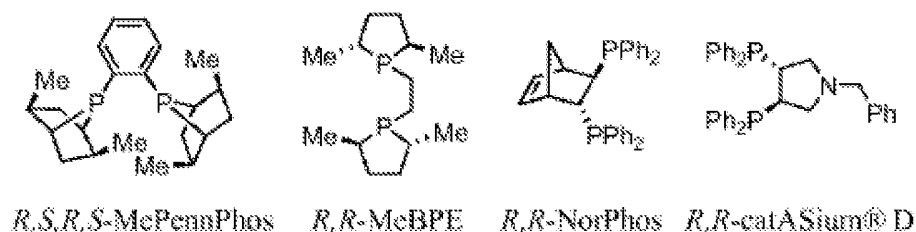
Em formas de realização selecionadas da presente invenção, o substrato de enamida é quiral ou pró-quiral e a redução, transferência de hidrogénio ou hidrogenação é realizada de um modo estereosseletivo. Nesta forma de realização, é geralmente preferencial que o catalisador seja um catalisador quiral. Também é preferencial que o catalisador quiral seja um catalisador de metal de transição.

Foram publicados numerosos relatos sobre catalisadores quirais de complexos de metais de transição que podem ser utilizados em reações de hidrogenação catalítica assimétrica. Entre estes, foi relatado que complexos de

metais de transição de ruténio, irídio, ródio, paládio, níquel ou semelhantes, que contêm fosfinas oticamente ativas como ligandos, exibem excelente desempenho como catalisadores para reações de síntese assimétrica, e alguns deles já são utilizados em aplicações industriais. Ver, por exemplo, "ASYMMETRIC CATALYSIS IN ORGANIC SYNTHESIS", Editor, R. Noyori, Wiley & Sons (1994); e G. Franciò, *et al.*, *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, 39: 1428-1430 (2000).

Numa forma de realização preferencial, o metal do catalisador é ródio (Rh), ruténio (Ru) ou irídio (Ir).

Numa forma de realização exemplificativa, o catalisador de hidrogenação utilizado nos presentes métodos é um complexo quiral de um metal de transição com um ligando de fosfina quiral, incluindo ligandos monodentados e bidentados. Por exemplo, ligandos bidentados preferenciais incluem 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)etano (MeBPE), P,P-1,2-fenilenobis{(2,5-endo-dimetil)-7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano} (MePennPhos), 5,6-bis(difenilfosfino) biciclo[2.2.1]hept-2-eno (NorPhos) e 3,4-bis(difenilfosfino)-N-benzilpirrolidina (comercialmente disponível como catASium® D).



Numa forma de realização preferencial para preparar a amida derivada de tetralonas, o catalisador quiral é (R,S,R,S)-MePennPhos (COD) RhBF₄. (R,R)-MeBPE (COD) RhBF₄, (R,R)-

NorPhos(COD)RhBF₄ (Brunner *et al.*, *Angewandte Chemie* 91(8): 655-6 (1979)) ou (*R,R*)-catASium® D(COD)RhBF₄ (Nagel *et al.*, *Chemische Berichte* 119(11): 3326-43 (1986)).

O catalisador está presente na mistura reacional em qualquer quantidade útil. A determinação de uma estrutura de catalisador apropriada e de uma quantidade eficaz deste catalisador pertence ao âmbito dos profissionais. Numa forma de realização exemplificativa, o catalisador está presente numa quantidade desde cerca de 0,005 % molar até cerca de 1 % molar. Em geral, é preferencial que o catalisador esteja presente numa quantidade desde cerca de 0,01 % molar até cerca de 0,5 % molar e, ainda mais preferencialmente, desde cerca de 0,02 % molar até cerca de 0,2 % molar.

Numa forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada na amida correspondente na presença de desde cerca de 0,02 até cerca de 0,3 % molar, preferencialmente, desde cerca de 0,03 até cerca de 0,2 % molar e, ainda mais preferencialmente, desde cerca de 0,03 até cerca de 0,1 % molar de catalisador Rh-MeBPE.

Noutra forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada para dar origem à amida na presença de cerca de 0,1 até cerca de 1,0 % molar, preferencialmente cerca de 0,1 até cerca de 0,5 % molar e, mais preferencialmente, cerca de 0,3 % molar de um catalisador Rh-PennPhos.

Noutra forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada para dar origem à amida na presença de cerca de 0,005 até cerca de 1,0 % molar, preferencialmente cerca de 0,01 até cerca de 0,5 % molar e, mais preferencialmente,

cerca de 0,02 até cerca de 0,1 % molar de catalisador (R,R)-NorPhos(COD)RhBF₄.

Um catalisador presentemente preferencial para utilização na invenção proporciona a amida com um rendimento elevado de pelo menos 85 %, preferencialmente pelo menos 90 % e mais preferencialmente pelo menos 95 % de rendimento a partir da enamida. Um catalisador genericamente preferencial é tal que proporciona rendimentos elevados de amidas quando a síntese é numa escala larga de pelo menos 300 gramas, preferencialmente pelo menos 500 gramas, mais preferencialmente pelo menos 750 gramas e ainda mais preferencialmente pelo menos 1 000 g. Catalisadores preferenciais proporcionam as amidas com o rendimento elevado apresentado acima quando a reação é conduzida em larga escala, também apresentada acima. Um catalisador exemplificativo que possui estas propriedades desejáveis é (R,R)-NorPhos(COD)RhBF₄.

Pressão de Hidrogénio

Quando a conversão da ligação dupla C-C da enamida na ligação simples C-C correspondente é efetuada por hidrogenação, a pressão do hidrogénio no reator pode ser ajustada para otimizar o rendimento e estereosseletividade da reação. Os métodos da invenção são implementados com qualquer pressão de hidrogénio útil e os profissionais saberão como ajustar a pressão de hidrogénio para otimizar o resultado desejado.

Numa forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada, dando origem à amida, a uma pressão de hidrogénio de cerca de 2 até cerca de 10 bar,

preferencialmente cerca de 4 até cerca de 8 bar e, mais preferencialmente, cerca de 5 até cerca de 6 bar.

Solvente

Os métodos da invenção não se limitam à prática com qualquer solvente ou qualquer classe de solventes, por exemplo, próticos, apróticos, aromáticos ou alifáticos. A escolha de um solvente apropriado para uma reação particular pertence ao âmbito dos profissionais.

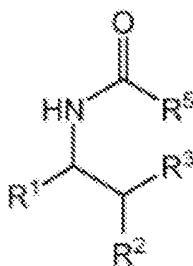
Numa forma de realização exemplificativa, a enamida é convertida na amida na presença de um solvente, que é um solvente prótico, um solvente aprótico ou uma mistura respetiva. Numa forma de realização preferencial, o solvente é um solvente prótico, que é um álcool, mais preferencialmente, um C₁ até C₄-álcool. Noutras formas de realização preferenciais, o álcool é metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, 2-butanol ou 2,2,2-trifluoroetanol (CF₃CH₂OH). Numa forma de realização presentemente preferencial, o álcool é iso-propanol.

Noutra forma de realização exemplificativa, o solvente aprótico é um solvente aromático, um solvente não aromático ou uma mistura respetiva. Solventes aromáticos exemplificativos para utilização na presente invenção incluem tolueno, benzeno e xileno e, preferencialmente, solventes aromáticos menos tóxicos, tais como tolueno e xileno. Solventes não aromáticos exemplificativos para utilização nos métodos da invenção incluem tetra-hidrofurano (THF), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo (EtOAc) e acetonitrilo (CH₃CN).

O solvente e substrato estão presentes em essencialmente qualquer proporção útil. Numa forma de realização exemplificativa, o solvente e substrato estão presentes em quantidades que proporcionam uma solução de substrato de desde cerca de 0,05 M até cerca de 0,5 M, preferencialmente, desde cerca de 0,1 M até cerca de 0,3 M e, mais preferencialmente, desde cerca de 0,12 M até cerca de 0,34 M.

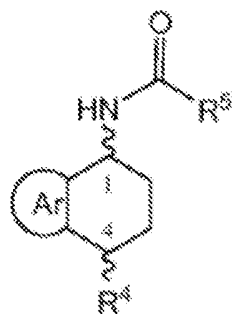
Amida

As amidas formadas pelos métodos da invenção têm estruturas diversas e podem incluir subestruturas alquilo, heteroalquilo, arilo e heteroarilo. Numa forma de realização exemplificativa, a amida tem a fórmula:



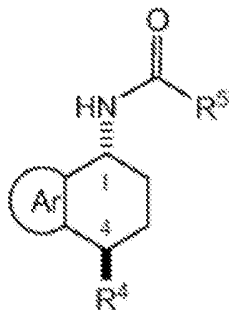
em que R^1 - R^3 e R^5 são como discutido acima.

Como discutido previamente, os métodos da invenção são úteis para preparar amidas que incluem na sua estrutura a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alquil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina. Assim, numa forma de realização exemplificativa, a amida tem a fórmula:

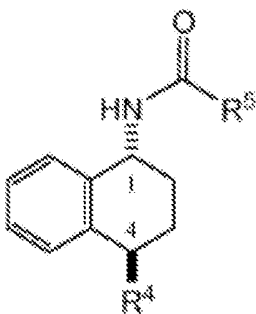


em que R^4 e R^5 são como descrito acima.

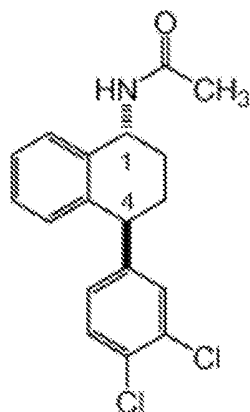
Uma amida exemplificativa é uma *trans* amida, com a fórmula:



Outra amida exemplificativa tem a fórmula:



Numa forma de realização preferencial, a amida tem a fórmula:



Em cada uma das fórmulas de amida acima, C-1 e C-4 têm uma configuração independentemente selecionada de (*R*) e (*S*) e, numa forma de realização preferencial, C-1 tem a configuração (*R*) e C-4 tem a configuração (*S*).

Excesso Enantiomérico ou Diastereomérico

Numa forma de realização preferencial, o excesso enantiomérico (ee) de um enantiómero desejado ou o excesso diastereomérico (de) de um diastereómero desejado produzido pelo presente método vai desde cerca de 60 % ee/de até cerca de 99 % ee/de, preferencialmente desde cerca de 70 % ee/de até cerca de 99 % ee/de, mais preferencialmente, desde cerca de 80 % ee/de até cerca de 99 % ee/de, ainda mais preferencialmente, desde cerca de 90 % ee/de até cerca de 99 % ee/de.

Noutra forma de realização preferencial, a revelação proporciona uma amida que tem um excesso enantiomérico ou diastereomérico de pelo menos cerca de 99 %, preferencialmente, pelo menos cerca de 99,4 % e, mais preferencialmente, pelo menos cerca de 99,8 %. Amidas que

estão essencialmente desprovidas dos seus antípodas óticos estão acessíveis através dos métodos da invenção.

Quando se utilizam sistemas catalisadores de ródio baseados em ligandos bidentados quirais, tais como os derivados de ligandos 1,2-bis(fosfolano)etano (BPE), ligandos P,P-1,2-fenilenobis(7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano) (PennPhos), ligandos 5,6-bis(fosfino)biciclo[2.2.1]hept-2-eno (NorPhos) ou ligandos 3,4-bis(fosfino)pirrolidina (comercialmente disponível como catASium® D), a pureza diastereomérica da *trans* amida derivada da enamida correspondente é surpreendentemente elevada.

Numa forma de realização preferencial, quando a amida inclui a subunidade 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alkuil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina, o método proporciona (1*R*,4*S*)-*trans* amida, que está substancialmente desprovida do seu isómero *cis*.

Numa forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada a cerca de 4 até cerca de 6 bar de pressão de hidrogénio utilizando cerca de 0,03 até cerca de 0,05 % molar de um catalisador Rh-Me-BPE em isopropanol, para dar origem à *trans* N-acetilamida em cerca de 80 até cerca de 99 % de, preferencialmente pelo menos 95 % de e mais preferencialmente pelo menos 99 % de.

Noutra forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada a cerca de 4 até cerca de 5 bar de pressão de hidrogénio, utilizando cerca de 0,2 até cerca de 0,5 % molar de um catalisador Rh-PennPhos em isopropanol, para dar origem à *trans* N-acetilamida em cerca de 80 até cerca

de 99 % de, preferencialmente pelo menos 95 % de e mais preferencialmente pelo menos 99 % de.

Ainda noutra forma de realização exemplificativa, a enamida é hidrogenada a cerca de 5 até cerca de 8 bar de pressão de hidrogénio, utilizando cerca de 0,01 até cerca de 0,05 % molar de catalisador (*R,R*)NorPhos(COD)RhBF₄ em isopropanol, para dar origem à *trans* *N*-acetilamida em cerca de 80-99 % de, preferencialmente pelo menos 95 % de e mais preferencialmente pelo menos 99 % de.

Numa forma de realização preferencial, a hidrogenação é realizada a uma concentração da enamida de cerca de 0,1 M até cerca de 0,3 M.

Numa forma de realização exemplificativa adicional, a amida estereoisomericamente enriquecida é purificada, ou adicionalmente enriquecida, por cristalização seletiva. Noutra forma de realização exemplificativa, a amida é purificada, ou enriquecida, para uma pureza enantiomérica ou diastereomérica de cerca de 90 até cerca de 99 % ee/de. Noutra forma de realização exemplificativa, a amida é purificada, ou enriquecida, para uma pureza enantiomérica ou diastereomérica de cerca de 95 até cerca de 99 % ee/de.

O produto da hidrogenação ou transferência de hidrogénio pode ser enantiomérica ou diastereomericamente enriquecido por métodos conhecidos na área, por exemplo, cromatografia quiral, cristalização seletiva e semelhantes. É geralmente preferencial que o enriquecimento origine um produto pelo menos cerca de 95 % do qual é um único estereoisómero. Mais preferencialmente, pelo menos cerca de 97 %, ainda mais

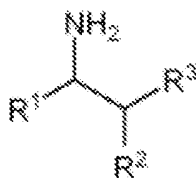
preferencialmente pelo menos cerca de 99 % é um único estereoisómero.

Numa forma de realização presentemente preferencial, a *trans* amida enriquecida é purificada, ou enriquecida, por cristalização seletiva, dando origem ao isómero *trans* desejado em cerca de 99 % de.

C. Amida em Amina

A presente invenção também proporciona formas de realização em que o método da invenção compreende adicionalmente converter numa amina uma amida formada a partir da enamida correspondente. Numa forma de realização exemplificativa, o método inclui contactar a amida com um reagente desacilante em condições apropriadas para desacilar a amida, desse modo formando uma amina.

Numa forma de realização exemplificativa, a amina tem a fórmula:



ou um respetivo sal. Os radicais têm as identidades apresentadas acima.

A amina pode ter qualquer estrutura desejada, no entanto, é preferencialmente uma amina quiral. Quando a amina é quiral, o excesso enantiomérico (ee) de um enantiómero desejado ou o excesso diastereomérico (de) de um diastereómero desejado produzido pelo presente método vai desde cerca de 60 % ee/de até cerca de 99 % ee/de,

preferencialmente desde cerca de 70 % ee/de até cerca de 99 % ee/de, mais preferencialmente, desde cerca de 80 % ee/de até cerca de 99 % ee/de, ainda mais preferencialmente, desde cerca de 90 % ee/de até cerca de 99 % ee/de.

Noutra forma de realização preferencial, a revelação proporciona uma amina que tem um excesso enantiomérico ou diastereomérico de pelo menos cerca de 99 %, preferencialmente, pelo menos cerca de 99,4 % e, mais preferencialmente, pelo menos cerca de 99,8 %. Aminas que estão essencialmente desprovidas dos seus antípodas óticos estão acessíveis através dos métodos da invenção.

Numa forma de realização exemplificativa, a amina inclui a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alkuil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4- tetra-hidro-1-naftalenamina e tem a fórmula:



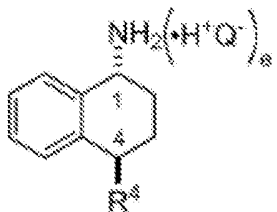
ou um respetivo sal.

Numa forma de realização preferencial, a amina é uma *trans* amina, com a fórmula:



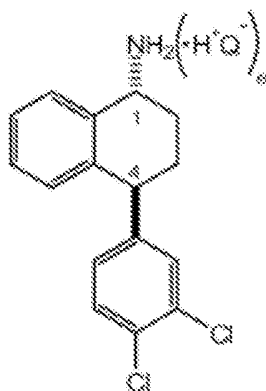
ou um respetivo sal.

Uma amina exemplificativa tem a fórmula:



em que Q^- é um anião. O índice e é um número desde 0 até 1. O índice pode tomar um valor fracionário, o que indica que o sal de amina é um hemissal.

Numa forma de realização preferencial, a amina tem a fórmula:



em que Q^- e e são como descrito acima.

C-1 e C-4 têm uma configuração independentemente selecionada de (*R*) e (*S*). Preferencialmente, C-1 tem a configuração (*R*) e C-4 tem a configuração (*S*).

Noutra forma de realização preferencial, a amina está na configuração *trans* e está substancialmente desprovida do isómero *cis*.

A amida é desacilada por qualquer processo adequado. São conhecidos na área muitos métodos de desacilação de amidas nas aminas correspondentes. Numa forma de realização exemplificativa, o reagente desacilante é uma enzima.

Enzimas exemplificativas para utilização neste processo incluem as da classe EC 3.5.1 (por exemplo, amidase, aminoacilase) e EC 3.4.19.

Noutra forma de realização, o reagente desacilante é um ácido ou uma base. O ácido ou base pode ser inorgânico ou orgânico. Misturas de ácidos ou misturas de bases também são úteis. Quando o reagente desacilante é um ácido, é geralmente preferencial que o ácido seja selecionado de modo que a hidrólise ácida origine um produto que é uma forma da amina. Numa forma de realização exemplificativa, o ácido é ácido clorídrico (HCl).

Outras condições desacilantes utilizadas na presente invenção incluem mas não se limitam a ácido metanossulfônico/HBr em solventes alcoólicos, complexo de fosfito de trifenilo/halogénio (por exemplo, bromo, cloro) e uma sequência de dicarbonato de di-t-butilo/hidróxido de lítio.

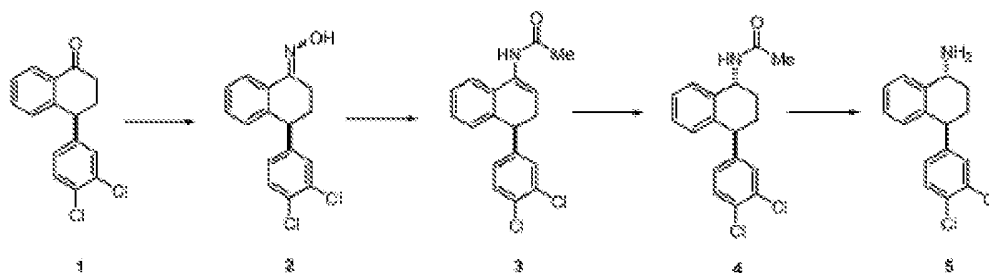
Numa forma de realização preferencial, a amida é desacilada por tratamento com um agente ativador, por exemplo, anidrido trifluorometanossulfônico, fosgênio e, preferencialmente, cloreto de oxalilo/piridina. A reação é interrompida com um álcool, preferencialmente um glicol, por exemplo, propilenoglicol.

Quando a amida inclui a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alquil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina, as condições de desacilação são preferencialmente selecionadas de modo a ser minimizada a formação de quaisquer produtos secundários di-hidronaftaleno.

A amina pode ser isolada ou enriquecida. Um método presentemente preferencial de isolamento ou enriquecimento da amina inclui pelo menos um passo de cristalização seletiva.

A amina é opcionalmente N-alquilada ou N-acilada para preparar o derivado N-alquilo ou N-acilo correspondente.

Numa forma de realização exemplificativa, a invenção proporciona um método adequado para a preparação em larga escala de *trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina **5** e respectivas formas de sal. Numa forma de realização exemplificativa, o processo envolve a síntese de uma enamida, por exemplo, enamida **3**, partindo de (4*S*)-tetralona **1** oticamente pura via a oxima **2** e sujeição da enamida **3** a hidrogenação catalítica assimétrica para dar origem à amida **4**, a qual, por N-desacilação, dá origem a *trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina **5**, ou um sal respetivo (Esquema 2).



Esquema 2

Numa forma de realização preferencial, o composto preparado pela via do Esquema 2 é (1*R*,4*S*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina. Ainda mais preferencial é a preparação do composto substancialmente desprovido do seu isómero *cis*.

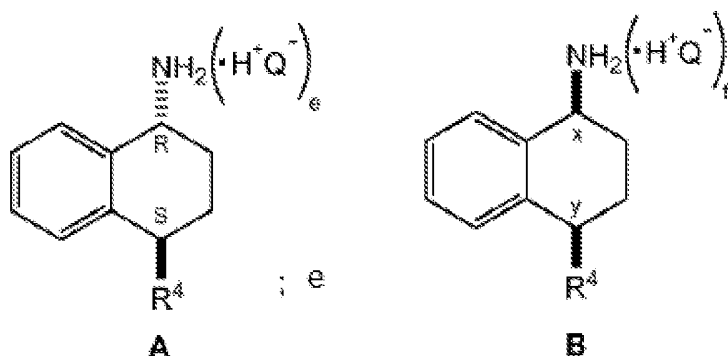
Compostos de acordo com formula **5** incluem estereoisômeros de desmetilsertralina. O análogo N-metilo de **5** é um estereoisômero de sertralina.

A utilização clínica principal da sertralina é no tratamento de depressão. Adicionalmente, a Patente U.S. No. 4,981,870 divulga e reivindica a utilização de sertralina e compostos relacionados para o tratamento de psicoses, psoríase, artrite reumatoide e inflamação.

(1*R*,4*S*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina e (1*S*,4*R*)-*trans* 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina são úteis no tratamento de distúrbios relacionados com o SNC que são modulados por atividade de monoaminas (Pedido de Patente U.S. No. 2004/0092605 atribuída a Jerussi et al.; referências citadas). Aqueles distúrbios relacionados com o SNC incluem distúrbios do humor (por exemplo, depressão), distúrbios de ansiedade (por exemplo, OCD), distúrbios comportamentais (por exemplo, ADD e ADHD), distúrbios de alimentação, distúrbios de dependência e distúrbios da função sexual. Potencialmente, estas moléculas produzem efeitos secundários diminuídos em comparação com os padrões correntes de tratamento. Os compostos também são úteis para a profilaxia de enxaqueca.

IV. Composições

Também é descrita no presente documento uma mistura que compreende:

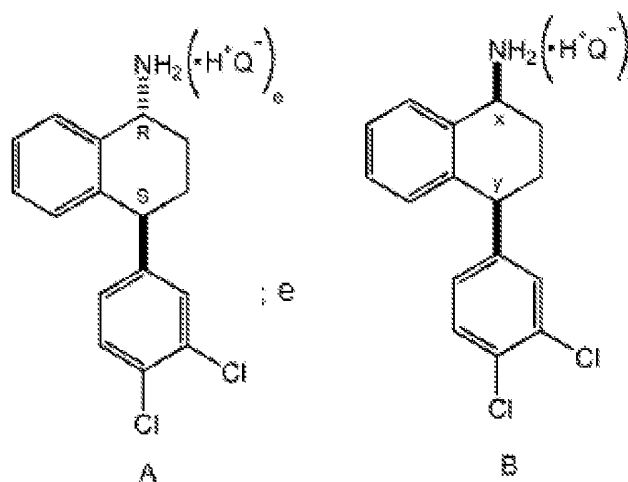


em que R^4 é um membro selecionado de arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído. Q^- é um anião. Os índices e e f representam independentemente um número desde 0 até 1. Assim, as estruturas acima abrangem hemissais.

Os índices x e y são independentemente selecionados de (S) e (R) . Numa forma de realização, quando x é (S) , y é (S) e quando x é (R) , y é (R) . Noutra forma de realização, quando x é (S) , y é (R) .

Numa forma de realização exemplificativa, R^4 é arilo substituído ou não substituído. Uma fração arilo preferencial é uma fração fenilo substituído ou não substituído.

Também é descrito no presente documento que a mistura compreende compostos com as fórmulas seguintes:



em que e, f, x e y são como descrito acima.

As misturas apresentadas acima destinam-se a utilização em formulações farmacêuticas. É geralmente reconhecido que estereoisômeros de compostos bioativos podem ter propriedades diferentes. Por exemplo, é conhecido que o enantiômero *S* do agente bloqueador beta-adrenérgico propranolol é 100 vezes mais potente do que o enantiômero *R*. No entanto, a potência não é a única preocupação no domínio dos agentes farmacêuticos. A pureza ótica é importante uma vez que certos isômeros podem, de facto, ser prejudiciais em vez de simplesmente inertes. Misturas de diastereómeros combinam e modulam eficazmente as propriedades de cada um dos diastereómeros puros. Assim, em formas de realização selecionadas, a revelação proporciona misturas de compostos diastereoméricos **A** e **B**.

De acordo com a presente revelação, uma quantidade terapêuticamente eficaz de **A** ou **B**, que pode ser um isômero puro ou uma mistura de quaisquer **A** e **B**, também pode ser administrada a uma pessoa necessitada de terapia.

Distúrbios que podem ser tratados com compostos preparados pelos métodos da presente invenção incluem mas não se limitam a depressão, distúrbio depressivo major, distúrbio bipolar, distúrbio de fadiga crônica, distúrbio afetivo sazonal, agorafobia, distúrbio de ansiedade generalizada, ansiedade fóbica, distúrbio obsessivo compulsivo (OCD), distúrbio de pânico, distúrbio de "stress" agudo, fobia social, fibromialgia, dor neuropática, distúrbio de "stress" pós-traumático, síndrome pré-menstrual, menopausa, perimenopausa e menopausa masculina.

Para além dos seus efeitos terapêuticos benéficos, compostos preparados por métodos da presente invenção podem proporcionar o benefício adicional de evitar ou reduzir um ou mais dos efeitos adversos associados a tratamentos de distúrbios do humor convencionais. Tais efeitos secundários incluem, por exemplo, insónia, dor no peito, ganho de peso, sintomas extrapiramidais, níveis elevados de pró-lactina no soro e disfunção sexual (incluindo libido diminuída, disfunção ejaculatória e anorgasmia).

Os compostos (e suas misturas) preparados pelos métodos da presente invenção também são eficazes para o tratamento de distúrbios de comportamento perturbador, tais como distúrbio de deficiência de atenção (ADD) e distúrbio de deficiência de atenção/hiperatividade (ADHD), que está de acordo com o seu significado aceite na área, como proporcionado em DSM-IV-TR™. Estes distúrbios são definidos como afetando o próprio comportamento, originando ações inapropriadas em aprendizagem e situações sociais. Apesar de a maior parte ocorrer habitualmente durante a infância, os distúrbios de comportamento perturbador também podem ocorrer na idade adulta.

O termo "tratamento", quando usado relativamente aos distúrbios anteriores, significa melhoria, prevenção ou alívio dos sintomas e/ou efeitos associados a estes distúrbios e inclui a administração profilática de um composto de fórmula **A** ou **B**, uma mistura respetiva ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um daqueles, para diminuir substancialmente a probabilidade ou gravidade da perturbação.

Compostos puros e misturas preparados pelos métodos da presente invenção também são eficazes para o tratamento de distúrbios de alimentação. Distúrbios de alimentação são definidos como um distúrbio do próprio apetite ou hábitos de alimentação ou de visualização inapropriada do somatótipo. Distúrbios de alimentação incluem mas não se limitam a anorexia nervosa; bulimia nervosa, obesidade e caquexia.

Distúrbios do humor, tais como distúrbios depressivos, por exemplo, distúrbio distímico ou distúrbio depressivo major; distúrbios bipolares, por exemplo, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II e distúrbio ciclotímico; distúrbio do humor devido a uma perturbação médica geral com características depressivas e/ou maníacas, e distúrbio do humor induzido por substâncias podem ser tratados utilizando compostos e misturas da revelação.

Distúrbios de ansiedade, tais como distúrbio de "stress" agudo, agorafobia sem historial de distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade devido a uma perturbação médica geral, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de pânico com agorafobia,

distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de "stress" pós-traumático, fobia específica, fobia social e distúrbio de ansiedade induzido por substâncias podem ser tratados com compostos e misturas da revelação.

Compostos e misturas preparados por métodos da invenção também são eficazes para o tratamento de distúrbios da função cerebral. O termo distúrbio da função cerebral, como usado no presente documento, inclui distúrbios da função cerebral que envolvem deficiências intelectuais e podem ser exemplificados por demência senil, demência do tipo Alzheimer, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica, epilepsia, perturbações do estado consciente, coma, diminuição da atenção, distúrbios do discurso, doença de Parkinson e autismo.

Os compostos e misturas também podem ser utilizados para tratar esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, tais como esquizofrenia catatônica, desorganizada, paranoide, residual ou diferenciada; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoafetivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico breve; distúrbio psicótico partilhado; distúrbio psicótico devido a uma perturbação médica geral com delírios e/ou alucinações.

Os compostos de fórmulas **A** e **B** também são eficazes para o tratamento de disfunção sexual em indivíduos do sexo masculino e feminino. Distúrbios deste tipo incluem, por exemplo, disfunção erétil e disfunção orgásmica relacionada com perturbações do clítoris.

Compostos e misturas preparados pelos métodos da presente invenção também são úteis no tratamento de dependência,

incluindo, por exemplo, dependência de cocaína, heroína, nicotina, álcool, fármacos ansiolíticos e hipnóticos, *cannabis* (marijuana), anfetaminas, alucinogénios, fenilciclidina, solventes voláteis e nitritos voláteis. Dependência de nicotina inclui dependência de nicotina de todas as formas, tais como, por exemplo, dependência de nicotina resultante de fumar cigarros, charutos e/ou cachimbo, bem como dependência resultante de marcar tabaco. A este respeito, devido à sua atividade como inibidores da captação de norepinefrina e dopamina, a função dos compostos da presente revelação pode ser reduzir a ânsia do estímulo de nicotina. Bupropiona (ZYBAN®, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C., EUA) é um composto que tem atividade em receptores de norepinefrina e dopamina e é presentemente disponibilizado nos Estados Unidos como auxílio ao tratamento para deixar de fumar. Como benefício para além da atividade terapêutica da bupropiona, no entanto, os compostos da presente revelação proporcionam um componente serotoninérgico adicional.

Compostos puros e misturas preparados pelos métodos da presente invenção também são eficazes na profilaxia de enxaqueca.

Compostos e misturas preparados pelos métodos da presente invenção também são úteis no tratamento de distúrbios de dor, incluindo, por exemplo, fibromialgia, dor crónica e dor neuropática. O termo "fibromialgia" descreve vários distúrbios, todos caracterizados por dor e estados doridos e rigidez em tecidos moles, incluindo músculos, tendões e ligamentos. Têm sido utilizados no passado vários termos alternativos para distúrbios de fibromialgia, incluindo fibromialgia generalizada, síndrome de fibromialgia

primária, síndrome de fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome de dor miofascial. Previamente, estes distúrbios eram coletivamente denominados síndromes de fibrosite ou fibromiosite. Crê-se que distúrbios de dor neuropática sejam causados por anormalidades nos nervos, espinal medula ou cérebro e incluem mas não estão limitados aos seguintes: sensações de queimadura e zumbido, hipersensibilidade ao toque e frio, dor em membro fantasma, neuralgia pós-herpética e síndrome de dor crônica (incluindo, por exemplo, distrofia simpático-reflexa e causalgia).

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de um composto de fórmulas **A**, **B** ou respectivas misturas irá variar com a natureza e gravidade da perturbação a ser tratada e da via de administração. A dose, e talvez a frequência da dose, também irá variar de acordo com a idade, peso do corpo e resposta do paciente individual. Em geral, os intervalos da dose diária total de compostos da presente revelação irão desde cerca de 1 mg por dia até cerca de 500 mg por dia, preferencialmente cerca de 1 mg por dia até cerca de 200 mg por dia, em doses únicas ou divididas. Dosagens menores do que 1 mg por dia de compostos da revelação também pertencem ao âmbito da presente revelação.

Pode ser empregue qualquer via de administração adequada. Por exemplo, podem ser empregues as vias oral, retal, intranasal e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa). Formas de dosagem podem incluir comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas e pensos.

Composições farmacêuticas da presente revelação incluem, como ingrediente ativo, um único composto, ou uma mistura de compostos, de fórmula **A** ou **B**, ou um sal farmacêuticamente aceitável de **A** ou **B**, juntamente com um transportador farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, com outros ingredientes terapêuticos.

O transportador farmacêuticamente aceitável pode tomar uma grande variedade de formas, dependendo da via desejada para administração, por exemplo, oral ou parentérica (incluindo intravenosa). Na preparação da composição para forma de dosagem oral, podem ser empregues quaisquer dos meios farmacêuticos habituais, tais como água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes aromatizantes, conservantes e agentes corantes no caso de uma preparação líquida oral, incluindo suspensão, elixires e soluções. Transportadores, tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes e agentes de desintegração podem ser utilizados no caso de preparações sólidas orais tais como pós, cápsulas e "caplets", sendo a preparação oral sólida preferencial relativamente às preparações líquidas. Preparações orais sólidas preferenciais são comprimidos ou cápsulas, devido à sua facilidade de administração. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos por técnicas comuns aquosas ou não aquosas. Também podem ser utilizadas formas de dosagem orais e parentéricas de libertação prolongada.

Formulações exemplificativas são bem conhecidas dos profissionais, e métodos gerais para a sua preparação encontram-se em qualquer manual de farmácia comum, por exemplo, Remington, "THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY", 21ª Edição, Lippincott.

Os exemplos seguintes são proporcionados para ilustrar formas de realização selecionadas da invenção e não devem ser considerados limitadores do seu âmbito.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Síntese de N-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1-il)acetamida (3)

1.1. Síntese de Oxima 2

Uma suspensão formada a partir de uma mistura de (S)-tetralona **1** (56,0 g, 0,192 mol), cloridrato de hidroxilamina (14,7 g, 0,212 mol) e acetato de sódio (17,4 g, 0,212 mol) em metanol (168 mL) foi aquecida para o refluxo durante 1 até 5 horas sob uma atmosfera de N₂. A progressão da reação foi monitorizada por HPLC. Depois de a reação estar completada, a mistura reacional foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com tolueno (400 mL) e 200 mL de água. A camada orgânica foi separada e lavada com mais 200 mL de água. A camada orgânica foi concentrada e seca, dando origem à oxima **2** sólida em bruto (58,9 g, 100 %), p. f. 117-120 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,17 (largo, 1H, OH), 7,98 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,91 (m, 2H), 4,11 (dd, 1H, *J* = 7,2 Hz, 4,4 Hz), 2,82 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154,94, 144,41, 140,40, 132,83, 130,92, 130,82, 130,68, 130,64, 129,98, 129,38, 128,12, 127,64, 124,48, 44,52, 29,51, 21,27.

1.2. Síntese de Enamida **3**

A solução da oxima **2** em bruto (59 g, 0,193 mol) em tolueno (500 mL) foi purgada com N₂ durante 30 min. Carregou-se Et₃P (25 g, 0,212 mol). Após agitação durante 10 min. adicionou-se anidrido acético (21,6 g, 20 mL, 0,212 mol). A mistura reacional refluxiu durante 8 até 13 h. A progressão da reação foi monitorizada por HPLC. A mistura reacional foi arrefecida para a temperatura ambiente. Adicionaram-se NaOH 6 N (aq) (86 mL, 0,516 mol) e (n-Bu)₄NOH 1,0 M em metanol (1,0 mL). A hidrólise ficou completada em cerca de 2 até 4 h. A camada orgânica foi separada e diluída com EtOAc (300 mL) e 2-BuOH (30 mL). A solução orgânica diluída foi lavada com solução de HOAc (aq) 1 % (300 mL) e água DI (3 x 300 mL) e foi concentrada para cerca de 350 mL de uma pasta *in vacuo*. A pasta foi diluída com heptano (100 mL) e 2-BuOH (4 mL) e aquecida para o refluxo, formando uma solução límpida. Adicionou-se lentamente heptano (50 até 200 mL) até se formar uma solução turva. A suspensão foi lentamente arrefecida para a t.a. O produto foi removido por filtração, foi lavado com solução de tolueno 30 % e heptano 70 % (3 x 100 mL) e seco num forno de vácuo, dando origem a 56,9 g de sólido branco (enamida **3**, 89 % de rendimento), p. f. 167-168 °C.

(S)-Tetralona **1** (50,0 g, 0,172 mol) foi feita em pasta em metanol (150 mL) com cloridrato de hidroxilamina (13,1 g, 0,189 mol) e acetato de sódio (15,5 g, 0,189 mol). A suspensão resultante foi aquecida para o refluxo durante 2 até 6 h sob uma atmosfera inerte com progressão monitorizada por HPLC. Depois de completada, a mistura foi arrefecida para 25 °C, diluída com tolueno (300 mL) e interrompida com NaOH 1,7 N (100 mL). A mistura foi

concentrada *in vacuo* sob pressão reduzida, a camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi adicionalmente lavada com água DI (100 mL). Carregou-se o reator com mais tolueno (300 mL) e removeu-se água por destilação azeotrópica. Depois de atingir a temperatura ambiente, carregou-se o reator com n-Bu₃P (47,1 mL, 0,183 mol), seguido de anidrido acético (32,5 mL, 0,344 mol). A reação foi aquecida para o refluxo e monitorizada por HPLC. Passadas 20 - 24 h, a reação foi arrefecida para a temperatura ambiente e interrompida com NaOH 6 N (120 mL). Esta mistura foi deixada reagir durante 2 até 6 h antes de a camada aquosa ser removida. A fase orgânica foi lavada com água DI (100 mL). Concentração da mistura *in vacuo*, arrefecimento para a temperatura ambiente e diluição com isopropanol (50 mL) foram realizadas antes da adição de heptano para auxiliar a cristalização. Uma carga inicial de heptano (50 mL) foi seguida de mais 650 mL. O envelhecimento da pasta seguido de filtração, lavagem (4 x 100 mL de heptano) e secagem deram origem a um sólido amarelo claro (enamida **3**, 44,1 g, 77 %).

¹H RMN (400 MHz, C-Cl₃) δ (ppm) 7,35 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,26 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,00 (largo, 1H), 6,87 (m, 0,82H, 82 % rotâmero de NH), 6,80 (largo, 0,18H, 18 % rotâmero de NH), 6,31 (t, 0,82H, *J* = 4,8 Hz, 82 % rotâmero de H), 5,91 (largo, 0,18H, 18 % rotâmero de H), 4,12 (largo, 0,18H, 18 % rotâmero de H), 4,03 (t, 0,82H, *J* = 8,0 Hz, 82 % rotâmero de H), 2,72 (m, 1H), 2,61 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 8,0, 4,8 Hz), 2,17 (s, 2,46H, 82 % rotâmero de CH₃), 1,95 (s, 0,54H, 18 % rotâmero de CH₃). 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 169,3, 143,8, 137,7, 132,3, 131,8, 131,4, 130,5, 130,3, 130,2, 128,8, 128,1, 127,8, 127,2, 123,8, 122,5, 121,2, 117,5, 42,6, 30,3, 24,1.

Exemplo 2: Síntese de N-((1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)acetamida (4)

A enamida **3** (24 g, 72 mmol) foi feita em pasta em isopropanol desgaseificado (200 mL). A pasta resultante foi transferida para o reator apropriado. Antes da adição da solução de catalisador, o conteúdo do reator foi purgado com azoto. Adicionou-se ao reator uma solução de catalisador (*R,R*)-MeBPE(COD)RhBF₄ (20,1 mg, 0,036 mmol, 0,05 % molar) em isopropanol (IPA) (100 mL). O conteúdo foi arrefecido para 0 °C e purgado com azoto três vezes. O reator foi depois purgado com hidrogénio e pressurizado para 90 psig. A reação foi envelhecida com agitação a 0 °C durante 7,5 h e a conversão foi monitorizada pela captação de hidrogénio. O conteúdo foi depois aquecido para a TA e o hidrogénio foi libertado. Após purga com azoto, o conteúdo foi drenado. A mistura reacional foi aquecida para 50 °C e filtrada numa almofada de Celite. A solução laranja límpida foi concentrada para ~50 % do volume (150 mL) e diluída com tolueno (5,9 g, 5 % por peso). A suspensão foi aquecida para 65 °C e adicionou-se água (14,7 mL) gota a gota para formar uma solução turva. A pasta foi lentamente arrefecida para -10 °C e envelhecida durante 30 minutos. O sólido foi filtrado e lavado com IPA frio (2 x 45 mL). O bolo foi seco sob vácuo a 45 °C durante a noite, dando origem a 20,0 g (83 % de rendimento) de *trans* acetamida **4** (>99 % de).

¹H RMN (CDCl₃) 400 MHz δ 7,34 (dd, 2H, *J* = 7,9, 2,4 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,0 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 5,72 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,31 (dd, 1H, *J* = 13,2, 8,1 Hz), 4,10 (dd, 1H, *J* = 7,0,

5,9 Hz), 2,17 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87 (m, 1H). 1,72 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3) 100 MHz δ 169,7, 146,9, 138,8, 137,7, 132,6, 130,8, 130,6, 130,5, 130,3, 128,4, 128,3, 127,9, 127,4, 47,9, 44,9, 30,5, 28,4, 23,8.

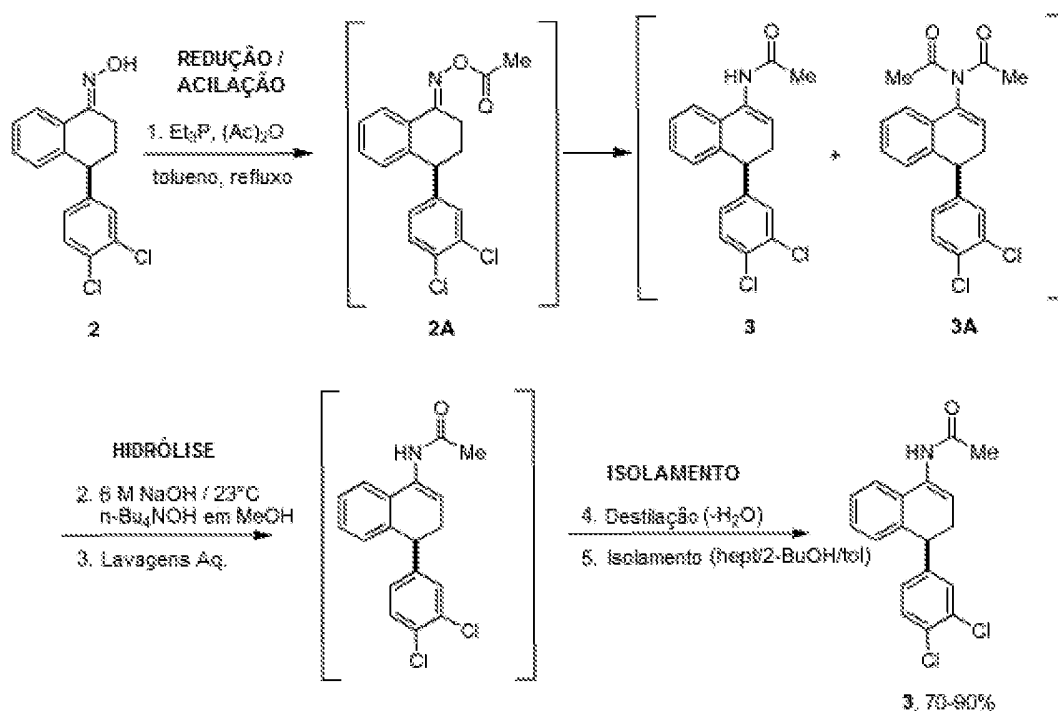
Exemplo 3: Síntese de cloridrato de (1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-amina (5)

Uma solução de *trans*-acetamida **4** (9,0 g, 26,9 mmol), *n*-propanol (45 mL) e ácido clorídrico 5 M (45 mL) refluxiu durante aproximadamente 48 h (90-93 °C). Durante este período de tempo, a temperatura reacional foi mantida a ≥ 90 °C por recolha periódica do destilado até a temperatura reacional ser > 92 °C. Adicionou-se periodicamente mais *n*-propanol para manter a solução no seu volume original. Depois de a hidrólise ficar completada, a solução foi lentamente arrefecida para 0 °C, originando uma pasta que foi envelhecida durante uma hora a 0 °C. A mistura reacional foi filtrada e o bolo foi lavado com 1:1 metanol / água (20 mL), seguido de éter de *t*-butilmetilo (20 mL). O bolo húmido foi seco sob vácuo a 45 até 50 °C, dando origem a 7,0 g do cloridrato de amina **5** (80 % de rendimento).

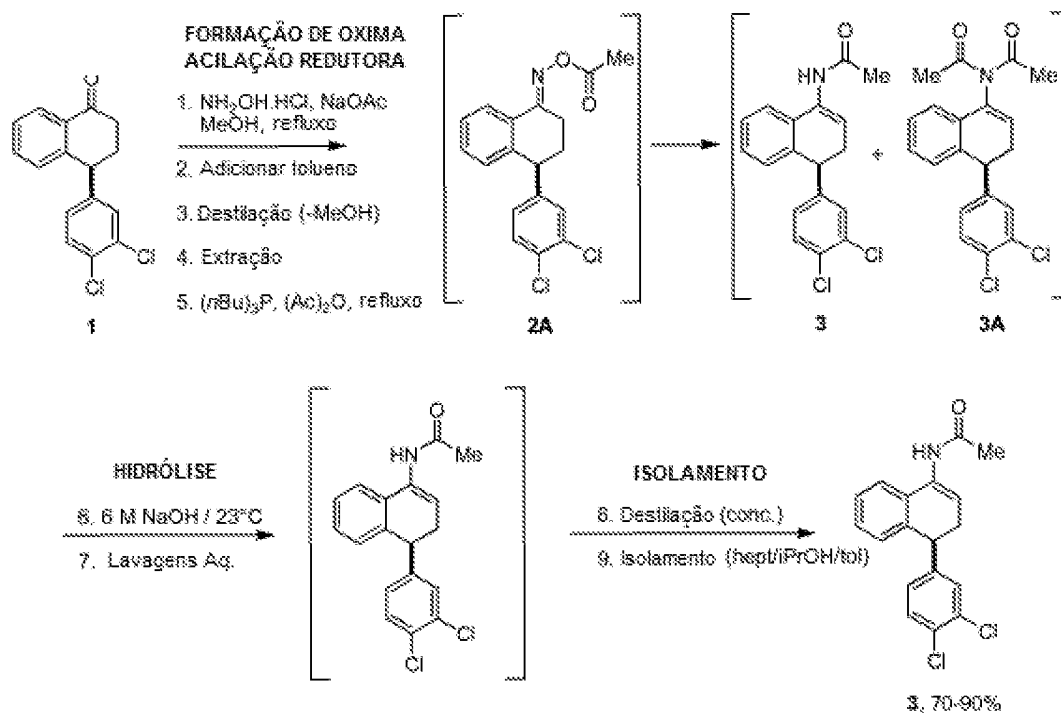
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,81 - 1,93 (m, 2H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 4,28 (t, 1H, $J = 6,8$), 4,59 (s largo, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 7,6$), 7,05 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,6$), 7,25 (t, 1H, $J = 7,6$), 7,32 (t, 1H, $J = 7,6$), 7,37 (d, 1H, $J = 1,6$), 7,56 (d, 1H, $J = 8,4$), 7,76 (d, 1H, $J = 7,2$), 8,80 (s largo, 3H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 147,4, 138,9, 133,6, 131,0, 130,5, 130,4, 130,1, 129,0, 128,9, 128,4, 128,2, 126,8, 47,9, 43,1, 27,8, 25,2.

Exemplo 4: Formação *in situ*/Acilação de Oxima

A oxima **2** foi acilada *in situ*, dando origem ao intermediário **2A** que é submetido a acilação redutora para proporcionar uma mistura da enamida acilada **3** e do análogo diacilado **3A**. A reação foi conduzida em tolueno ou o-xileno no refluxo. A mistura de **3** e **3A** foi depois tratada com uma solução aquosa de base, tal como sódio hidróxido ou carbonato de sódio, com ou sem um catalisador de transferência de fase (por exemplo, hidrogenossulfato/hidróxido de tetrabutilamónio), para converter o intermediário **3A** na enamida **3** desejada. Condições reacionais exemplificativas para a conversão da oxima **2** na enamida **3** são mostradas nos Esquemas 3a e 3 b.



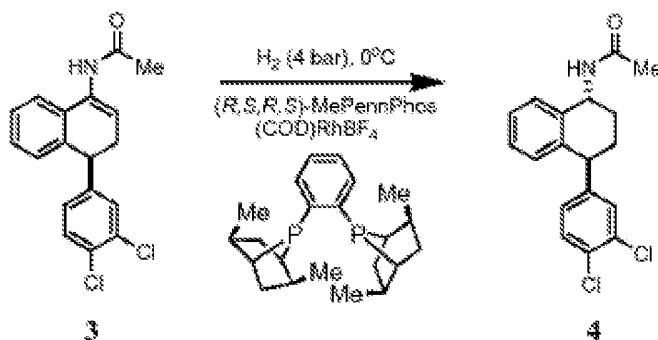
Esquema 3a



Esquema 3b

Exemplo 5: Hidrogenação Catalítica Assimétrica da Enamida 3 Utilizando (R,S,R,S) -MePenn Phos(COD) RhBF_4 como Catalisador

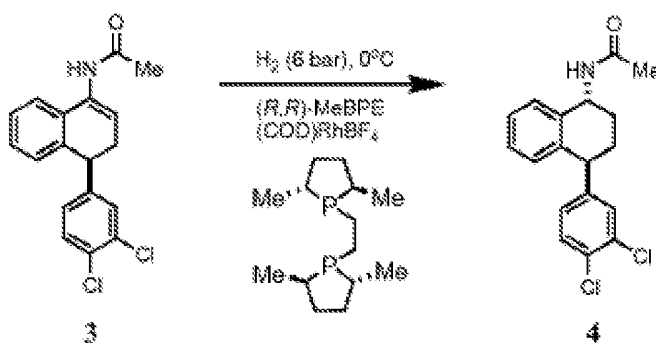
Como mostrado no Esquema 4, a enamida **3** foi sujeita a hidrogenação catalítica assimétrica homogênea na presença de um catalisador quiral, H_2 e um solvente. Neste exemplo, o catalisador foi derivado do complexo do metal de transição ródio com o ligando de fosfina quiral, $(1R,2S,4R,5S)$ -P,P-1,2-fenilenobis{(2,5-endo-dimetil)-7-fosfabiciclo[2.2.1]heptano} (R,S,R,S -MePennPhos). As hidrogenações foram realizadas a uma concentração do substrato de cerca de 0,12 M até cerca de 0,24 M de composto **3**.



Esquema 4

Exemplo 6: Hidrogenação Catalítica Assimétrica da Enamida **3 Utilizando (R,R) -MeBPE $\text{Rh}(\text{COD})\text{BF}_4$ como Catalisador**

Como mostrado no Esquema 5, a enamida **3** foi sujeita a hidrogenação catalítica assimétrica homogênea na presença de um catalisador quiral, H_2 e um solvente. Neste exemplo, o catalisador foi derivado do complexo do metal de transição ródio com o ligando de fosfina quiral, (R,R) -1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)etano ((R,R) -MeBPE). As hidrogenações foram realizadas no intervalo de concentrações de cerca de 0,12 M até cerca de 0,24 M relativamente ao substrato **3**.



Esquema 5

Exemplo 7: Hidrogenação Assimétrica Catalisada por (R,R)-Norfos (COD) RH-BF₄

Uma pasta da (S)-enacetamida, N-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1-il)acetamida (60,4 g, 0,18 mol) em isopropanol (595,0 g) foi purgada de oxigénio com ciclos de vácuo/azoto. O precursor de catalisador homogéneo (designado "catalisador"), (R,R)-Norphos(COD)RH-BF₄, foi adicionado na forma de uma solução em metanol (34,6 mg, 0,025 % molar, 0,53 mL). Após purga do sistema com hidrogénio várias vezes, o reator foi cheio com hidrogénio à pressão reacional desejada (aproximadamente 7 bar). A mistura foi agitada a 25 °C e a progressão da reação foi monitorizada por captação de hidrogénio. Depois de a reação ter sido considerada completada (captação de hidrogénio e HPLC), a pressão foi libertada e o sistema foi purgado repetidamente com azoto. A pasta amarela clara foi diluída com isopropanol (194,7 g), foi aquecida até à dissolução (65 °C) e filtrada com polimento. A mistura foi aquecida para o refluxo para dissolver todos os sólidos. A solução foi lentamente arrefecida para 60-65 °C, altura em que o produto cristalizou. Adicionou-se o antissolvente água (262 g) a cerca de 60-65 °C, depois a mistura foi arrefecida para 0 °C ao longo de duas horas e foi mantida a essa temperatura para envelhecimento. A filtração do sólido ligeiramente colorido foi seguida de lavagem com isopropanol frio (2 x 61 g). A secagem do sólido quase branco sob pressão reduzida a 50-55 °C proporcionou a (1R,4S)-acetamida em 99 % de (56,6 g, 93 % de rendimento).

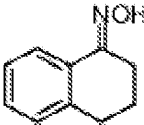
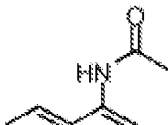
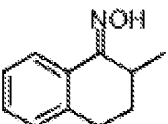
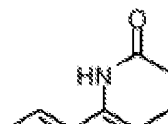
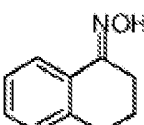
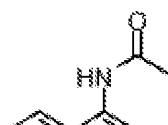
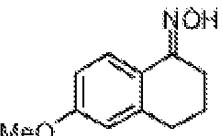
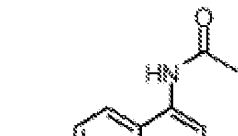
Exemplo 8: Formação de Oxima e Enamida

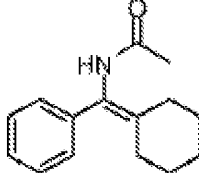
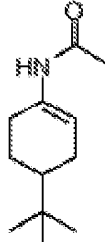
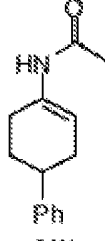
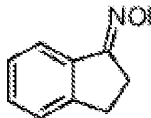
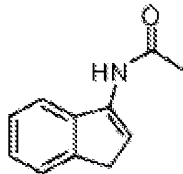
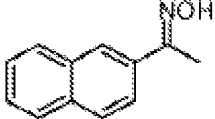
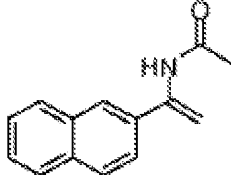
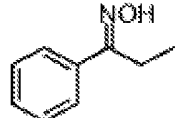
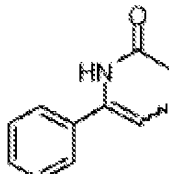
(4S)-Tetralona quiral (100,0 g, 0,34 mol) reagiu com cloridrato de hidroxilamina (28,7 g, 0,41 mol) e acetato de sódio (33,8 g, 0,41 mol) em tolueno (1,37 L) durante aproximadamente 2 h a 103 °C. Removeu-se água da mistura reacional por destilação azeotrópica. A reação foi interrompida a 25 °C com hidróxido de sódio 2 N (167,0 g). A fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi lavada uma vez com água (400,0 g). Adicionou-se tolueno (700,0 g) e a solução orgânica resultante, contendo a oxima, foi seca por destilação azeotrópica sob pressão reduzida para a concentração reacional desejada. Adiciona-se trietilfosfina (89,0 g, 0,38 mol, 50 % por peso em tolueno), seguido de adição de anidrido acético (38,5 g, 0,38 mol), o que originou o intermediário acetato de oxima. A mistura reacional foi deixada reagir no refluxo (112-113 °C) até o acetato de oxima remanescente perfazer <2 % do produto, determinado por HPLC. A mistura reacional foi arrefecida para 20-25 °C e o produto secundário enímdico vestigial foi hidrolisado (em enacetamida) utilizando hidróxido de sódio 6 N (210 g) em conjunção com o reagente de transferência de fase, hidróxido de tertbutilamônio (5,0 g). As fases da mistura bifásica foram deixadas separar e a fase aquosa foi descartada. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa 0,5 % de ácido acético (67 °C, 600,0 g). A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada uma vez com água (67 °C, 600,0 g) para remover sais inorgânicos. A fase orgânica foi concentrada e a solução morna foi filtrada com polimento para remover sais inorgânicos adicionais. Adicionaram-se heptanos (150 g) e 2-butanol (7,0 g) e a pasta foi aquecida para 100 °C para se obter dissolução. A solução foi arrefecida para aproximadamente 85 °C para iniciar a cristalização. Adicionaram-se mais heptanos (190 g) à pasta a 85 °C e a mistura foi depois arrefecida para 0

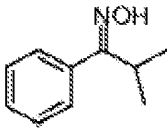
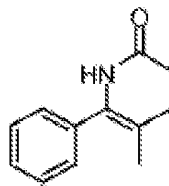
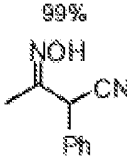
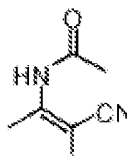
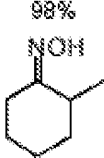
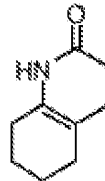
°C. A pasta foi envelhecida a 0 °C durante 15 min., depois foi filtrada e lavada três vezes com uma solução que consiste numa mistura de heptanos e tolueno (125 g). O produto foi seco sob vácuo a 35-45 °C. Recuperaram-se 17,8 g (89 % de rendimento) de um sólido cristalino branco, (S)-enacetamida.

O método de acordo com este exemplo foi aplicado nalguns substratos, cujos resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela-1: Oximas e Enamidas Produzidas

Entrada	Oxima, rendimento	Tempo reacional de enamida	Enamida, rendimento
1	 Quantitativo	16,5h	 89%
2	 Quantitativo	22h	 74%
3	 97%	23h	 77%
4	 MeO	19h	 MeO

Entrada	Oxima, rendimiento	Tempo reacional de enamida	Enamida, rendimiento
5	96%  Quantitativo	24h	71%  90%
6		21,5h	
7	99,8% 	21,5h	71% 
8	99% 	5,3h	
9	93% 	10h	
10	Quantitativo 	10h	
	Quantitativo		58%

Entrada	Oxima, rendimento	Tempo reacional de enamida	Enamida, rendimento
11		22,5h	
12	99% 	28h	58% 
13	98% 	<22h	54% 
	Quantitativo		54%

Exemplo 9: Desproteção de Amida

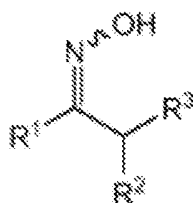
Uma solução de (1*R*,4*S*)-acetamida em THF seco (212,7 g, 239,3 mL) foi tratada com piridina seca (8,7 g, 8,9 mL, 110 mmol). A solução límpida, incolor resultante foi arrefecida para aproximadamente 0 °C. Adicionou-se gota a gota cloreto de oxalilo (12,9 g, 8,9 mL, 101,6 mmol) à solução agitada, com cuidado para controlar a exotérmica e efervescência de CO e CO₂. A adição do reagente ativador foi acompanhada da formação de uma pasta. A pasta foi deixada arrefecer com agitação durante um curto período de tempo (aproximadamente 15 min) antes da amostragem para avaliação da conversão. Depois de a reação ficar completada adicionou-se propilenoglicol seco à reação, ocorrendo uma ligeira exotérmica. A reação foi aquecida para 25 °C e, durante esse período de tempo, a cor e a consistência da pasta mudaram. Análise por HPLC de uma segunda amostra mostrou

que a reação tinha sido completada antes da adição de 1-propanol (96,9 g, 120,5 mL). Adicionou-se HCl 6 N (128,0 g, 120,0 mL). A mistura foi aquecida para efetivar a dissolução e a mistura resultante foi filtrada com polimento. O THF foi removido por destilação atmosférica. Após concentração da mistura, foi lentamente arrefecida para 3 °C. A pasta resultante ligeiramente colorida foi filtrada, dando origem a um bolo quase branco. O bolo foi primeiramente lavado com n-PrOH 17 % por peso em água desionizada (72,6 g, 75 mL no total) e depois com mtBE frio (55,5 g, 75 mL). O bolo húmido quase branco foi seco sob vácuo a 45-50 °C. O produto foi recuperado na forma de um sólido quase branco até branco (24,8 g, 84,1 % de rendimento) com excelente pureza (>99 % de pureza por HPLC).

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

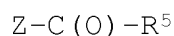
1. Método para converter oxima numa enamida, em que o referido método compreende: (a) contactar a referida oxima com uma fosfina e um dador de acilo, em condições apropriadas para converter a referida oxima na referida enamida; em que referida oxima tem a fórmula:



em que

R^1 , R^2 e R^3 são membros independentemente seleccionados de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído, e pelo menos dois de R^1 , R^2 e R^3 são opcionalmente unidos para formarem um sistema em anel seleccionado de cicloalquilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído;

em que o referido dador de acilo tem a fórmula:

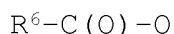


em que

R^5 é um membro seleccionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não

substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído,

em que $Z-C(O)-R^5$ é um cloreto de ácido ($Z=Cl$) ou um éster de N-hidroxissuccinimidilo, ou em que Z tem a fórmula:



em que

R^6 é um membro selecionado de alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído,

em que opcionalmente R^5 e R^6 são independentemente selecionados de frações C_1-C_4 substituídas ou não substituídas;

em que o termo "alquilo" compreende um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada ou cíclico ou respetiva combinação, que pode ser totalmente saturado, mono- ou poli-insaturado e pode incluir radicais mono-, di- e multivalentes;

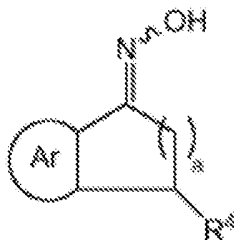
em que os substituintes para os radicais alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo compreendem um grupo

selecionado do grupo que consiste nos seguintes: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-\text{halogénio}$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NRC(NR'R''R''')=NR''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$ num número

que varia desde zero até $(2m' + 1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono nesse radical; em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente, hidrogénio, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído, alquilo não substituído, grupos alcoxi ou tioalcoxi, ou grupos arilalquilo;

em que os substituintes para os radicais arilo e heteroarilo compreendem um grupo selecionado do grupo que consiste nos seguintes: halogénio, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi e fluoro(C_1-C_4)alquilo, num número que varia desde zero até ao número total de valências abertas no sistema em anel aromático, e em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo não substituído, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído e heteroarilo não substituído.

2. O método da reivindicação 1, em que a referida oxima tem a fórmula:



em que

Ar é um membro selecionado de arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído;

R^4 é um membro selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído, e a é selecionado dos números inteiros desde 1 até 4,

opcionalmente em que R^4 é arilo substituído ou não substituído, por exemplo, fenilo substituído ou não substituído, tal como, por exemplo, fenilo substituído com pelo menos um halogénio;

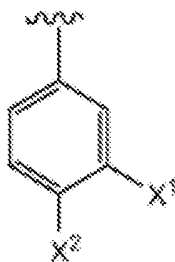
em que o termo "alquilo" compreende um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada ou cíclico ou respetiva combinação, que pode ser totalmente saturado, mono- ou poli-insaturado e pode incluir radicais mono-, di- e multivalentes;

em que os substituintes para os radicais alquilo, heteroalquilo e heterocicloalquilo compreendem um grupo selecionado do grupo que consiste nos seguintes: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, - halogénio, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''$, $-NRC(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$ num número que varia desde zero até $(2m' + 1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono nesse radical; em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente, hidrogénio, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído, alquilo não substituído, grupos alcoxi ou tioalcoxi, ou grupos arilalquilo;

em que os substituintes para os radicais arilo e heteroarilo compreendem um grupo selecionado do grupo que consiste nos seguintes: halogénio, $-OR'$, $=O$, $=NR'$,

$=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R'$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi e fluoro(C_1-C_4)alquilo, num número que varia desde zero até ao número total de valências abertas no sistema em anel aromático, e em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo não substituído, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído e heteroarilo não substituído.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que R^4 tem a fórmula:

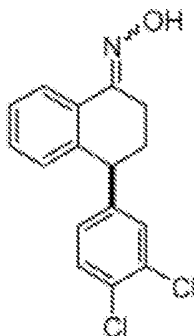


em que

X^1 e X^2 são, cada um independentemente, halo, opcionalmente são ambos cloro.

4. Método de acordo com a reivindicação 2 ou reivindicação 3, em que Ar é fenilo substituído ou não substituído.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que a referida oxima tem a fórmula:



6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a referida fosfina tem a fórmula: $P(Q)_3$ em que

cada Q é um membro independentemente selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído e arilo substituído ou não substituído,

opcionalmente em que

cada Q é um membro independentemente selecionado de C_1 - C_6 alquilo substituído ou não substituído;

em que o termo "alquilo" compreende um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada ou cíclico ou respetiva combinação, que pode ser totalmente saturado, mono- ou poli-insaturado e pode incluir radicais mono-, di- e multivalentes;

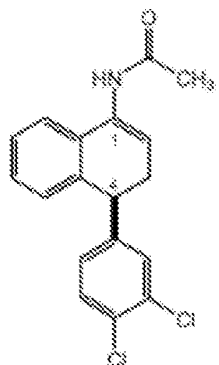
em que os substituintes para os radicais alquilo compreendem um grupo selecionado do grupo que consiste nos seguintes: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, - halogénio, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR' -C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$ num número que varia desde zero to $(2m'+1)$, em que m' é o número total de átomos de carbono nesse radical; em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente,

hidrogénio, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído, alquilo não substituído, grupos alcoxi ou tioalcoxi, ou grupos arilalquilo;

em que os substituintes para os radicais arilo compreendem um grupo selecionado do grupo que consiste nos seguintes: halogénio, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ e $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi e fluoro(C_1-C_4)alquilo, um número que varia desde zero até ao número total de valências abertas no sistema em anel aromático, e em que R' , R'' , R''' e R'''' são, cada um independentemente, hidrogénio, alquilo não substituído, heteroalquilo não substituído, arilo não substituído e heteroarilo não substituído.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o referido contacto é efetuado em solução com um solvente aprótico, opcionalmente em que o referido solvente aprótico é um solvente aromático, por exemplo, é selecionado de tolueno, xileno e respetivas combinações.

8. Método de acordo com a reivindicação 6 ou reivindicação 7, em que a referida enamida tem a fórmula:

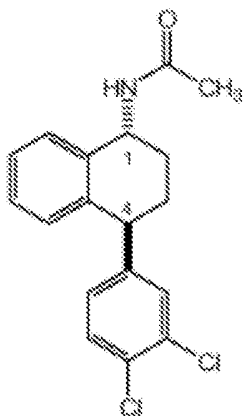


opcionalmente em que C-4 tem uma configuração seleccionada de R, S e respectivas misturas, por exemplo, tem a configuração S.

9. Método de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido método compreende adicionalmente:

(b) contactar a referida enamida formada no passo (a) com um catalisador de hidrogenação e hidrogénio ou reagente de transferência de hidrogénio em condições apropriadas para hidrogenar uma ligação dupla carbono-carbono da referida enamida, desse modo convertendo a referida enamida numa amida,

opcionalmente em que o referido catalisador é um catalisador quiral, por exemplo, um complexo de um metal de transição com um ligando de fosfina quiral, e/ou em que a referida amida é uma amida racémica ou quiral, por exemplo, a referida amida tem a fórmula:



opcionalmente em que C-1 e C-4 têm uma configuração independentemente selecionada de R e S, por exemplo, em que

C-1 tem a configuração R, e

C-4 tem a configuração S.

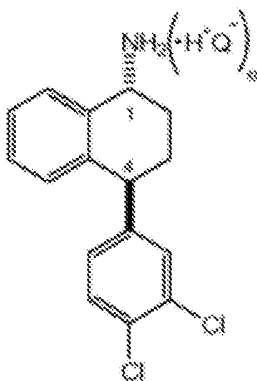
10. Método de acordo com a reivindicação 9, que compreende adicionalmente:

(c) contactar a referida amida com um reagente desacilante em condições apropriadas para desacilar - HNC(O)R^5 da referida amida, desse modo formando uma amina,

em que o método opcionalmente também compreende:

(d) isolar a referida amina,

opcionalmente em que o referido isolamento compreende cristalização seletiva e/ou a referida amina tem a fórmula:



em que

Q^- é um anião, e

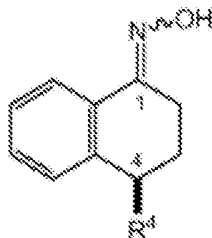
e é 0 até 1,

opcionalmente em que C-1 e C-4 têm uma configuração independentemente selecionada de R e S, por exemplo, em que

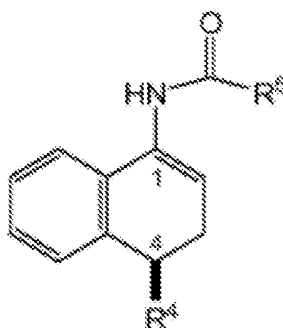
C-1 tem a configuração R, e

C-4 tem a configuração S.

11. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o método envolve converter uma oxima com a fórmula



numa enamida com a fórmula:



em que

R^4 é selecionado de arilo substituído ou não substituído e heteroarilo substituído ou não substituído, e

R^5 é selecionado de H, alquilo substituído ou não substituído, heteroalquilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído e heterocicloalquilo substituído ou não substituído,

em que o referido método compreende:

(a) contactar a referida oxima com uma fosfina e um dador de acilo em condições apropriadas para converter a referida oxima na referida enamida.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que C-4 tem a configuração S, e/ou

a referida fosfina é uma trialquilfosfina, e/ou

em que

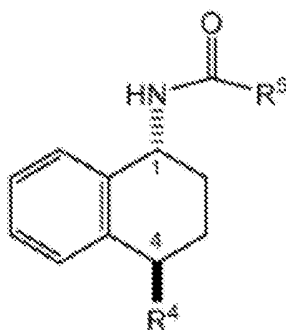
a referida oxima, referido dador de acilo e referida fosfina são dissolvidos num solvente aromático, e/ou

em que

o referido dador de acilo é um anidrido de alquilo.

13. Método de acordo com a reivindicação 11 ou reivindicação 12, em que o referido método compreende adicionalmente:

(b) contactar a referida enamida formada no passo (a) com um catalisador de hidrogenação quiral e hidrogénio em condições apropriadas para hidrogenar uma ligação dupla carbono-carbono conjugada a C(O) da referida enamida, desse modo convertendo a referida enamida numa amida com a fórmula:

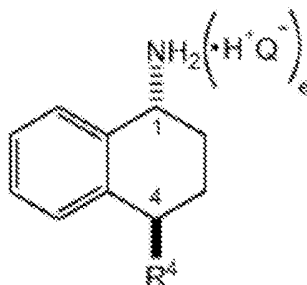


em que

C-1 tem uma configuração selecionada de R e S, opcionalmente em que o referido catalisador quiral compreende ródio complexado com um ligando de fosfina quiral, e opcionalmente que também compreende:

(c) contactar a referida amida com um reagente desacilante em condições apropriadas para desacilar -

HNC(O)R^5 da referida amida, desse modo formando uma amina com a fórmula:



em que

Q^- é um anião, e

e é 0 ou 1,

opcionalmente em que o referido reagente desacilante é uma enzima ou é um ácido.

RESUMO

"PREPARAÇÃO DE AMIDAS AND AMINAS QUIRAIS"

Esta invenção proporciona um método conveniente para converter oximas em enamidas. O processo não requer a utilização de reagentes metálicos. Em conformidade, produz os compostos desejados sem a produção concomitante de um grande volume de desperdícios metálicos. As enamidas são precursores úteis de amidas e aminas. A invenção proporciona um processo para converter uma enamida pró-quiral na amida quiral correspondente. Num processo exemplificativo, é introduzido um centro amino quiral durante a hidrogenação através da utilização de um catalisador de hidrogenação quiral. Em formas de realização selecionadas, a invenção proporciona métodos de preparação de amidas e aminas que incluem a subestrutura 1,2,3,4-tetra-hidro-N-alquil-1-naftalenamina ou 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina.