



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

(21) **PI0805506-8 A2**

(22) Data de Depósito: 09/12/2008
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*

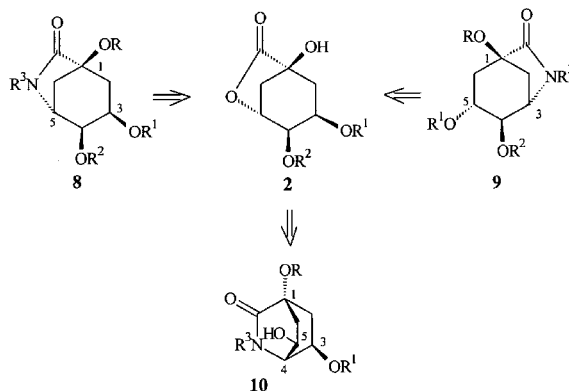
C07D 201/08 2006.01
C07C 227/02 2006.01
C07C 29/143 2006.01
C07C 209/62 2006.01
C07D 211/76 2006.01
C07D 227/087 2006.01
A61K 31/45 2006.01

(54) Título: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LACTAMAS POLISSUBSTITUÍDAS**

(73) Titular(es): Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

(72) Inventor(es): ALESSANDRA PRANDO, LUCIA HELENA BRITO BAPTISTELLA

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LACTAMAS POLISSUBSTITUÍDAS Refere-se o presente relatório a um processo de síntese de sistemas lactâmicos polissubstituídos derivados do ácido quínico. A metodologia consiste na utilização de amidas, preparadas por reações assistidas por microondas, para lactamizações intramoleculares, permitindo a preparação de sistemas com diferentes padrões de substituição em seus esqueletos carbônicos. Trata-se de uma sequência de reações estereocontroladas bastante versátil, que permite a obtenção de sistemas lactâmicos úteis como moléculas-alvo de interesse por atividades biológicas ou como intermediários na síntese de produtos naturais e fármacos de um modo geral.



“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LACTAMAS POLISSUBSTITUÍDAS”

CAMPO DA INVENÇÃO

Refere-se a presente Patente de Invenção a um processo
5 de síntese para lactamas polissubstituídas derivadas do ácido quínico,
conhecidas como gama- e delta-lactamas, utilizando uma seqüência de
reações para transformações de grupos funcionais e alterações
estereocontroladas em centros estereogênicos.

A rota é suficientemente versátil para permitir a
10 preparação de lactamas contendo ou não centro estereogênico quaternário
vizinho à carbonila. Algumas etapas dessa seqüência envolvem reações
assistidas por microondas. Estas lactamas possuem esqueletos carbônicos
inéditos e são interessantes tanto como alvos sintéticos, devido à importância
biológica de compostos dessa classe, quanto como precursoras de outras
15 espécies estruturalmente mais elaboradas, como produtos naturais e fármacos
de um modo geral.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As lactamas possuem um vasto espectro de aplicações,
desde a área farmacológica até a indústria de polímeros. Enquanto a maioria
20 das β -lactamas tem atividade antibiótica, como as penicilinas, as cefalosporinas
e as carbapenemas, outras com tamanhos de ciclos variados também têm
atividade em doenças degenerativas como Parkinson e Alzheimer, como
agentes antifúngicos, como agentes antivirais, inclusive para o tratamento do
HIV, e como fármacos para a tuberculose. Muitas atuam como inibidoras de
25 enzimas específicas numa série de processos patológicos.

Métodos já conhecidos para a preparação de esqueletos
lactâmicos podem envolver reações radicalares, reações de ciclocarbonilação,
reações de silinolatos com aziridinas, reações de Ugi, seqüências de
dealcoxicarbonilação-adição de Michael, assim como reações de substituição
30 em acil e substituições nucleofílicas. Em um grande número de casos, as
condições são extremamente específicas e de difícil reprodução, incluindo

desde o uso de substratos tóxicos, de manuseio perigoso, até catalisadores metálicos impróprios para uso em fármacos. Altas temperaturas e pressões ou, inversamente, temperaturas muito baixas para a ação de bases muito fortes também são descritas. Tais condições levam a limitações significantes em suas
5 aplicações, restringindo especialmente as variações estruturais possíveis.

Uma busca da literatura não apontou nenhum documento que descreva ou sequer sugira o processo descrito na presente invenção, de forma que o mesmo é novo e inventivo.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

10 Em um primeiro aspecto a presente invenção proporciona um processo de produção de lactamas, preferencialmente gama- ou delta-lactamas, mais fácil de ser realizado e menos dispendioso do que os atualmente descritos no estado da técnica.

15 É um objeto da presente invenção um processo de produção de lactamas compreendendo as etapas de:

- (i) Proteção das hidroxilas livres de uma lactona derivada do ácido quínico;
- (ii) Reação com aminas para formação de amidas do ácido quínico protegido; e
- 20 (iii) Lactamização intramolecular.

Em uma realização preferencial, o processo compreende uma etapa localizada entre os itens (ii) e (iii) onde é realizada a inversão da estereoquímica de um dos átomos de carbono.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

25 A figura 01 mostra o esquema retro-sintético tanto para obtenção de gama-lactamas quanto de delta-lactama a partir de lactonas derivadas do ácido quínico.

A figura 02 mostra o esquema sintético para obtenção das hidroxi amidas por reação de aminólise de lactonas protegidas derivadas
30 do ácido quínico.

A figura 03 mostra o esquema sintético para obtenção das lactamas a partir das hidroxí-amidas, com as possíveis rotas alternativas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os exemplos aqui descritos têm somente o intuito de exemplificar uma das inúmeras possíveis formas de realizar a invenção, de forma que este relatório descritivo deve ser encarado de forma ilustrativa, e não restritiva.

No propósito de viabilizar rotas práticas e versáteis para a preparação de gama- e delta-lactamas com estruturas complexas, não facilmente disponíveis por outras seqüências sintéticas, foi desenvolvido um processo, objeto da presente patente, que utiliza o ácido quínico, um ácido carboxílico poli-hidroxílico, quiral, disponível no mercado, como material de partida. De acordo com o processo da presente invenção, o primeiro conhecido a utilizar o ácido quínico para a preparação de lactamas, a introdução da função nitrogenada na molécula se dá por reações assistidas por microondas entre aminas e lactonas protegidas. Esta reação leva à formação de hidroxí amidas em poucos minutos, com rendimentos de bons a excelentes, utilizando uma metodologia já descrita em patente anterior (PI0301194-1). A partir das hidroxí-amidas formadas, manipulações das funções orgânicas permitem alterações estruturais necessárias à reação de lactamização, que ocorre via substituição nucleofílica tipo SN2.

De forma geral, o processo de produção de lactamas da presente invenção compreende as etapas de:

- (i) Proteção das hidroxilas livres de uma lactona derivada do ácido quínico;
- (ii) Reação com aminas para formação de amidas do ácido quínico protegido; e
- (iii) Lactamização intramolecular.

Em uma realização preferencial, o processo compreende uma etapa localizada entre os itens (ii) e (iii) onde é realizada a inversão da estereoquímica de um dos átomos de carbono.

As figuras ilustram as etapas do processo sintético para a obtenção das gama e delta-lactamas, objetos da presente invenção.

No presente processo, a preparação de lactamas utiliza uma sequência de reações a partir do ácido quínico, objeto desta patente de invenção, que consiste das seguintes etapas:

a) – proteção da hidroxila terciária de uma lactona, proveniente do ácido quínico, com um grupo inerte às condições químicas a serem empregadas em etapas posteriores. Tratamento da mistura reacional e, se for necessário, purificação da lactona protegida;

b) – tratamento da lactona protegida, isolada em a), com uma amina, escolhida dentre aminas primárias, no próprio frasco reacional do equipamento de microondas a ser empregado no processo de aminólise. Este processo, com todos os detalhes acerca dos equipamentos de microondas possíveis, frascos reacionais e a reação em si, assim como as metodologias para separação e purificação dos produtos, estão especificados na patente anterior (PI0301194-1). A hidroxí-amida isolada pode ser empregada em reação de oxidação, descrita em c), ou ser alternativamente submetida à etapa para inversão de configuração no carbono carbinólico, descrita em e) e também em g);

c) – utilização da hidroxí-amida isolada na etapa b) para tratamento com agente oxidante suave, compatível com os grupos funcionais presentes no substrato, para transformação da hidroxila livre em cetona. Tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação da ceto-amida;

d) – utilização da ceto-amida isolada em c) para tratamento com agente redutor suave, compatível com os grupos funcionais presentes no substrato, para transformação do grupo ceto em hidroxila livre, com estereoquímica invertida no carbono carbinólico em questão. Tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação da hidroxí-amida;

e) – alternativamente às etapas c) e d), utilização da hidroxí-amida isolada em b) para uma reação tipo-Mitsunobu, processo já bem conhecido no estado da arte. Este processo leva à inversão da estereoquímica

no centro carbinólico em questão. Ao final do processo de Mitsunobu, tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação da hidroxi-amida resultante;

5 f) – reação da hidroxi-amida obtida em d) ou em e) para derivatização de sua hidroxila livre, utilizando reagente adequado para gerar, no respectivo carbono, um bom grupo abandonador. Tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação do produto obtido.

10 g) – alternativamente às etapas c), d) e f), utilização da hidroxi-amida isolada em b) para uma variante da reação de Mitsunobu, processo já bem conhecido no estado da arte. Este processo leva à inversão da estereoquímica no centro carbinólico em questão e já permite que o grupo funcional introduzido seja um bom grupo abandonador. Ao final do processo, tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação do produto obtido.

15 h) – utilização do produto isolado em f) ou em g) para tratamento com base não nucleofílica, induzindo a reação de lactamização intramolecular. Tratamento da mistura reacional e, se necessário, purificação da gama-lactama obtida.

Na etapa a) do processo da presente invenção, lactonas **2** (figura 2) derivadas do ácido quínico **1** (figura 2) com ou sem grupos 20 protetores nas hidroxilas em C3 e C4 podem reagir. Lactonas **2** contendo grupos protetores nas citadas posições são preferíveis, podendo tais grupos pertencer à categoria dos éteres, silil éteres ou acetais. Lactonas derivadas do ácido quínico com as funções hidroxílicas em C3 e C4 fazendo parte de um acetal cíclico, como por exemplo isopropilideno acetal, cicloexilideno acetal, 25 benzilideno acetal ou qualquer outro acetal proveniente da reação entre o diol e aldeídos ou cetonas variados, são particularmente preferíveis.

Ainda na etapa a) do processo da presente invenção, lactonas protegidas **3** (figura 2) são preparadas a partir das lactonas **2** (figura 2). O grupo protetor escolhido para a hidroxila terciária em C1 pode pertencer à 30 categoria dos éteres ou silil éteres, contendo ou não ciclos aromáticos em suas estruturas, ou mesmo ésteres que sejam compatíveis com as etapas

posteriores do processo. Lactonas **3** derivadas de **2** com a hidroxila terciária em C1 protegida como um silil éter são particularmente preferíveis. Qualquer que seja o grupo protetor escolhido para a proteção da hidroxila em C1 de **2**, as metodologias para as preparações de **3** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Caso seja utilizada a lactona **2** com as hidroxilas em C3 e C4 livres, o grupo protetor escolhido para a hidroxila em C1 será o mesmo que reagirá em C3 e C4, levando, nesse caso, a compostos com $R=R^1=R^2$. Todos os comentários anteriores são igualmente válidos. Aqui também, lactonas **3** derivadas de **2** com as hidroxilas protegidas como um silil éter são particularmente preferíveis. Qualquer que seja o caso, ao final das respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **3**. Caso necessário, purificações cromatográficas, purificações por recristalização (no caso de sólidos), ou por destilações (no caso de líquidos), são possíveis. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

Na etapa b) do processo da presente invenção, alquil, benzil, aril, carbamoil ou sulfonil amins de qualquer tipo podem ser utilizadas para a reação de aminólise das lactonas **3** (figura 2) derivadas do ácido quínico. Tais reações serão conduzidas em equipamentos de microondas, convencional (doméstico) ou específico para síntese orgânica, segundo procedimento detalhadamente descrito em patente anterior (PI0301194-1). Ainda nesta patente (PI0301194-1), descrição completa de todo o procedimento a ser efetuado ao final da reação, visando a separação e a purificação da hidroxí-amida **4**, pode ser encontrado.

A hidroxí-amida isolada em b) pode ser empregada em reação de oxidação, descrita em c), seguida por redução, descrita em d), ou ser alternativamente submetida à etapa para inversão de configuração no carbono carbinólico, descrita em e) ou ainda em g).

Na etapa c) do processo da presente invenção, a hidroxí-amida **4** obtida na etapa b) é submetida à reação para oxidação da

hidroxila secundária em C5, permitindo a preparação de **5** (figura 3). Reagentes oxidantes compatíveis com os grupos funcionais presentes em C3, C4 e C1 de **4** devem ser os escolhidos. Por exemplo, clorocromato de piridínio, dicromato de piridínio, reagente de Collins, reagente de Dess-Martin, reagentes baseados em dimetilssulfóxido ou reagentes de rutênio podem ser usados. Oxidações com clorocromato de piridínio, com ou sem a adição de tamis molecular, são preferíveis. Qualquer que seja o reagente escolhido para a oxidação da hidroxila em C5 de **4**, as metodologias para as preparações de **5** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Qualquer que seja o caso, ao final das respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **5**. Caso necessário, purificações cromatográficas, purificações por recristalização (no caso de sólidos), ou por destilações (no caso de líquidos), são possíveis. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

Na etapa d) do processo da presente invenção, a ceto-amida **5** obtida na etapa c) é submetida à reação para redução da cetona em C5, permitindo a preparação de **6** (figura 3). Reagentes redutores suaves compatíveis com os grupos funcionais presentes nas hidroxilas em C3, C4 e C1 de **5**, e principalmente compatíveis com a função amida, presente em C1 do composto **5**, devem ser os escolhidos. Adicionalmente, o redutor deve permitir uma reação estereosseletiva, de modo que, dos possíveis isômeros hidroxílicos, aquele com a estereoquímica *S* em C5 seja majoritário. O melhor reagente é o boro hidreto de sódio, sendo que a hidrogenação catalítica com alguns reagentes de rutênio, especialmente cloretos de rutênio complexados ou não com aminas, também é possível. Qualquer que seja o reagente escolhido para a redução da cetona em C5 de **5**, as metodologias para as preparações de **6** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Qualquer que seja o caso, ao final das

respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **6**. Caso necessário, purificações cromatográficas, purificações por recristalização (no caso de sólidos), ou por destilações (no caso de líquidos), são possíveis. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

A etapa e) do processo da presente invenção é alternativa às etapas c) e d) descritas acima, e pode ser usada diretamente sobre a hidroxi-amida **4** obtida na etapa b), transformando-a na hidroxi-amida **6** com estereoquímica invertida em C5 (figura 3). A reação que permite a inversão da estereoquímica da hidroxila é conhecida no estado da arte como reação de Mitsunobu, e usa como reagentes trifenilfosfina, um azodicarboxilato de di-álquila e um ácido carboxílico. Inúmeras variações dentre esses reagentes são conhecidas no estado da arte, sendo possíveis de serem usadas na presente transformação. Reagentes como trifenilfosfina, azodicarboxilato de di-isopropila e ácido benzóico são preferíveis. O produto, sem necessidade de qualquer tratamento, deve ser submetido à reação de hidrólise do éster com soluções de NaOH ou LiOH, permitindo a preparação de **6** diretamente a partir de **4**. Quaisquer que sejam os reagentes escolhidos para a reação de Mitsunobu em **4**, as metodologias para as preparações de **6** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Qualquer que seja o caso, ao final das respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **6**. Caso necessário, purificações cromatográficas, purificações por recristalização (no caso de sólidos), ou por destilações (no caso de líquidos), são possíveis. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

Na etapa f) do processo da presente invenção, a hidroxi-amida **6** obtida na etapa d) ou na etapa e) é submetida à reação para derivatização de sua hidroxila livre em C5, utilizando reagente adequado

para gerar, no respectivo carbono, um bom grupo abandonador (figura 3). O grupo escolhido pode pertencer à categoria dos ésteres sulfônicos, contendo ou não ciclos aromáticos em suas estruturas. Por exemplo, derivados C5-O-mesil, -tosil, benzenossulfonil ou -trifil podem ser preparados. Derivados **7** com a hidroxila secundária em C5 derivatizada como um mesilato são particularmente preferíveis. Qualquer que seja o grupo escolhido para a derivatização da hidroxila em C5 de **6**, as metodologias para as preparações de **7** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Ao final das respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **7**, salvo no caso de derivados C5-O-triflatos, quando purificações não precisam ser realizadas. Nos demais casos, purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

A etapa g) do processo da presente invenção é alternativa às etapas c), d) e f) descritas acima, e pode ser usada diretamente sobre a hidroxí-amida **4** obtida na etapa b), transformando-a na hidroxí-amida derivatizada **7** com estereoquímica invertida em C5 (figura 3). A reação que permite a inversão da estereoquímica da hidroxila é conhecida no estado da arte como reação de Mitsunobu, e neste caso seria uma variante, também conhecida no estado da arte, que permite tal inversão da estereoquímica da hidroxila já com um grupo éster sulfônico. Reagentes como trifenilfosfina, um azodicarboxilato de di-alquila e um éster sulfônico de metal alcalino ou alcalino-terroso são empregados para essa transformação, sendo que inúmeras variações, dentre esses reagentes, são conhecidas no estado da arte. Reagentes como trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietila e tosilato de lítio ou de zinco são preferíveis neste caso. Quaisquer que sejam os reagentes escolhidos para esta variante da reação de Mitsunobu em **4**, as metodologias para as preparações de **7** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Qualquer que seja o caso, ao final das

respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **7**. Caso necessário, purificações cromatográficas, purificações por recristalização (no caso de sólidos), ou por destilações (no caso de líquidos), são possíveis. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

Na etapa h) do processo da presente invenção, a hidroxi-amida derivatizada **7** obtida na etapa f) ou na etapa g) é submetida à tratamento com base de modo a induzir a reação de lactamização intramolecular (figura 3) e formação de **8**. Bases fortes, no entanto não nucleofílicas, compatíveis com os grupos funcionais presentes em C3, C4 e C1 de **7** devem ser as escolhidas. Por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, amidetos metálicos, alcóxidos metálicos ou carbanions metálicos podem ser usados, sendo essencial que, nesses três últimos casos, as espécies aniônicas sejam bastante impedidas. Reações de lactamização com hidreto de sódio em tetraidrofurano ou com *tert*-butóxido de potássio em tolueno são preferíveis. Qualquer que seja o reagente escolhido para a reação de lactamização entre o N do grupo amida presente em C1 e o carbono C5 de **7**, as metodologias para as preparações de **8** devem ser conduzidas de acordo com as descrições conhecidas no estado da arte. Qualquer que seja o caso, ao final das respectivas reações, controle por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) do bruto reacional deve indicar a necessidade ou não de purificações posteriores de **8**. Se for necessário, métodos de purificação como recristalização, destilação, métodos cromatográficos ou qualquer outro procedimento conhecido no estado de arte, ou ainda um conjunto deles, podem ser usados. Purificações cromatográficas por cromatografia de coluna de sílica gel ou adsorvente similar são preferíveis.

Pela utilização do processo da presente invenção, uma seqüência de reações a partir de lactonas derivadas do ácido quínico permite a preparação de sistemas gama-lactâmicos com esqueletos inéditos, em poucas etapas e com rendimentos normalmente muito bons na grande maioria delas. O

processo permite, com as pequenas alterações descritas, diminuir ainda mais o número de etapas, levando à preparação de compostos versáteis tanto como moléculas-alvo quanto como intermediários de outras espécies lactâmicas, a grande maioria com estruturas que sugerem interesse farmacológico. Outras

5 modificações também são possíveis. Por exemplo, uma seqüência sintética bastante similar, que permita a derivatização da hidroxila em C3 na forma de um bom grupo abandonador, indica a possibilidade de formação de sistemas gama-lactâmicos estereoisoméricos como **9** (figura 1, com R= alquil éter, aril éter, silil éter ou acil; R¹=R²= alquil éter, aril éter, silil éter, acil ou acetal

10 cíclico); R³= alquil, aril, carbamato, sulfonil), sugerindo uma versatilidade ainda maior para a presente invenção. Do mesmo modo, seqüência similar que permita a derivatização da hidroxila em C4 na forma de um bom grupo abandonador levaria a produtos com esqueletos delta-lactâmicos inéditos como **10** (figura 1, com R= alquil éter, aril éter, silil éter ou acil; R¹= alquil éter, aril

15 éter, silil éter, ou acil; R³= alquil, aril, carbamato, sulfonil),, também úteis devido à importância biológica de substâncias desta classe. No caso específico das gama-lactamas formadas, quaisquer que sejam, pequenas manipulações permitiriam a preparação de sistemas monocíclicos que ainda, por redução da amida poderiam gerar derivados também inéditos de 4-hidroxiprolinas.

20 Derivados da prolina possuem enorme potencial de atividade biológica, decorrente da conformação restrita do anel de 5 membros heterocíclico. Análogos destes compostos favorecem um conjunto de conformações que levam a uma diminuição da entropia do sistema e, geralmente, a uma maior afinidade com os ligantes e maior seletividade sobre seus receptores, sendo,

25 portanto, bastante interessantes para o estudo de propriedades agonistas e antagonistas entre substratos e receptores.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar com mais detalhes o processo de invenção, sem restringir seu alcance.

Exemplo 1

30 O processo objeto da presente invenção para a proteção da hidroxila no carbono C1 de lactonas derivadas do ácido quínico pode ser

ilustrado para a preparação do 1-*t*-butildimetilsililoxi-3,4-*O*-isopropilidenoquinato **3** derivado do 3,4-*O*-isopropilidenoquinato **2**.

3,4-*O*-isopropilidenoquinato **2** (figura 2, $R^1, R^2 = C(CH_3)_2$; 0,60 g, 2,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano anidro (10 mL) sob atmosfera de argônio. Após resfriamento do sistema a -78°C , 2,6-lutidina (0,98 mL, 8,4 mmol, 3 eq.) e triflato de *t*-butildimetilsilila (0,98 mL, 4,3 mmol, 1,5 eq.) foram adicionados ao meio reacional. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada (hexano:acetato de etila 7:3). Após o término da reação (8 h), solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) foi adicionada ao meio reacional e em seguida, este foi transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi re-extraída com diclorometano (3 x 8 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila 8:2), 1-*t*-butildimetilsililoxi-3,4-*O*-isopropilidenoquinato **3** puro (figura 2, $R = \text{TBDMS}$, $R^1 = R^2 = C(CH_3)_2$) foi isolado em rendimento quantitativo (0,93 g).

Exemplo 2

O processo objeto da presente invenção para a aminólise de lactonas com a hidroxila no carbono C1 protegida, derivadas do ácido quínico, por ação de equipamento de microondas específico para síntese orgânica pode ser ilustrado para a preparação da *N*-cicloexilamida **4** derivada do 1-*t*-butildimetilsililoxi-3,4-*O*-isopropilidenoquinato **3**.

1-*t*-butildimetilsililoxi-3,4-*O*-isopropilidenoquinato **3** (figura 2, $R = \text{TBDMS}$, $R^1 = R^2 = C(CH_3)_2$; 0,30 g, 0,9 mmol) e cicloexilamina recém-destilada (2,0 mL, 17,5 mmol) foram misturados no frasco reacional de um aparelho de microondas específico para síntese orgânica (60 Hz, 2,4 kWatt, potência disponível 1000 W). O frasco foi conectado a um detector de temperatura e todo o aparato foi irradiado usando a seguinte programação: 30 segundos a 550 W e 30 segundos a 55 W, repetidos até se completar 40 minutos. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada

(hexano:acetato de etila 7:3). Após o tempo de irradiação, a mistura reacional foi resfriada, dissolvida em diclorometano gelado (15mL) e transferida para um funil de separação. Após lavagem com solução aquosa gelada de HCl 0,5M (10 mL), com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e com água (10 mL), a fase orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 8:2 a 7:3), a hidroxi cicloexilamida **4** pura (figura 2, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H) foi isolada em 92% de rendimento (0,36 g).

Exemplo 3

O processo objeto da presente invenção para a oxidação da hidroxila no carbono C5 de amidas derivadas do ácido quínico pode ser ilustrado para a preparação do ceto-amida **5** derivada da hidroxi cicloexilamida **4**.

A hidroxi cicloexilamida **4** (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, 0,96 g, 2,2 mmol) foi dissolvida em diclorometano anidro (20 mL) sob atmosfera de argônio. Em seguida, clorocromato de piridínio (1,21 g, 5,6 mmol, 2,5 eq.) e tâmis molecular (0,4 nm, triturado e previamente ativado por 3 hs a 300°C; 0,96 g) foram adicionados ao meio reacional. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada (hexano:acetato de etila 7:3). Após o término da reação (4h), éter etílico (5 mL) foi adicionado à mistura reacional, permanecendo esta sob agitação por 30 min adicionais. A mistura reacional foi pré-purificada por uma coluna filtrante de sílica (acetato de etila) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 7:3), o derivado ceto-amida **5** puro (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H) foi isolado em 66% de rendimento (0.63 g).

Exemplo 4

O processo objeto da presente invenção para a redução da cetona no carbono C5 de ceto-amidas derivadas do ácido quínico pode ser ilustrado para a preparação da hidroxi-amida **6** derivada da ceto-amida **5**.

A ceto-amida **5** (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, 0,63 g, 1,5 mmol), dissolvida em metanol anidro (5,0 mL), foi adicionada lentamente a -10°C a uma suspensão de boroidreto de sódio (0,14 g, 3,7 mmol) em metanol anidro (10 mL). A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada (hexano:acetato de etila 6:4) e após seu término (4h), solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) foi adicionada. A mistura foi transferida para um funil de separação e foi extraída com diclorometano (3 x 10mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água e depois secas sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 8:2 a 6:4), a hidroxí-amida **6** pura (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H) foi isolada em 57% de rendimento (0.36 g), ao lado da hidroxí-amida **4**, também pura (35%, 0,22 g). A hidroxí-amida **4** pode ser reciclada, aumentando assim a quantidade de produto **6** necessário à seqüência sintética.

Exemplo 5

O processo objeto da presente invenção para a derivatização da hidroxila no carbono C5 de hidroxí-amidas derivadas do ácido quínico pode ser ilustrado para a preparação da 5-O-mesil-amida **7** derivada da hidroxí-amida **6**.

A hidroxí-amida **6** (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, 0,36 g, 0,8 mmol) foi dissolvida em diclorometano (15 mL) sob atmosfera de argônio. Em seguida, trietilamina (0,69 mL, 5,0 mmol) e quantidade catalítica de dimetilaminopiridina foram adicionados. Então a mistura reacional foi resfriada a 0°C e cloreto de metanossulfonila (0,19 mL, 2,5 mmol, 3 eq.) foi adicionado. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada (hexano:acetato de etila 7:3). Após o término da reação (30 min), gelo picado foi adicionado à mistura reacional, com agitação adicional de 30 min. A mistura foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi re-extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e, após lavagem com água (10mL) e

separação, foram secas sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 7:3), com o derivado O-mesilado **7** sendo isolado puro (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, R⁵= Ms) em rendimento quantitativo (0.43 g).

Exemplo 6

O processo objeto da presente invenção para a heterociclização e formação de uma gama-lactama pode ser ilustrado para a preparação do derivado **8** a partir da 5-O-mesil-amida **7**.

O composto 5-O-mesil-amida **7** (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, R⁵= Ms, 0,50 g, 1,0 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (15 mL) sob atmosfera de argônio. Em seguida, após resfriamento do sistema a 0°C, hidreto de sódio (60% dispersão em óleo mineral; 0,095 g, 2,4 mmol, 2,4 eq.) foi adicionado ao meio reacional. A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada (hexano:acetato de etila 9:1). Após o término da reação (19 h), solução aquosa saturada de cloreto de amônio (15 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional, a mesma foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi re-extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1), o derivado gama-lactama **8** foi isolado puro (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁) em 69% de rendimento (0.28 g).

Exemplo 7

O composto 5-O-mesil-amida **7** (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁, R⁴= H, R⁵= Ms, 0,36 g, 0,7 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL) sob atmosfera de argônio e mantido sob agitação à temperatura ambiente. Em seguida, também à temperatura ambiente, *tert*-butóxido de potássio recém sublimado (0,24 g, 2,1 mmol, 3 eq.) foi adicionado ao meio reacional. A reação foi controlada por cromatografia em camada

delgada (hexano:acetato de etila 9:1) e após 1 h, solução aquosa saturada de cloreto de amônio (8 mL) foi adicionada gota à gota à mistura reacional. A mesma foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi re-extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases
5 orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), separadas e secas sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1), o derivado gama-
10 lactama **8** foi isolado puro (figura 3, R= TBDMS, R¹=R²= C(CH₃)₂, R³= C₆H₁₁) em 55% de rendimento (0.16 g).

É entendido que a descrição e os exemplos anteriores foram apresentados meramente para ilustrar a invenção e não pretendem ser limitantes. Variações ou modificações que eventualmente sejam feitas, mas
15 incorporem o conteúdo e espírito da invenção, estão incluídas no alcance de sua descrição e das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de produção de lactamas caracterizado por compreender as etapas de:

- i. Proteção das hidroxilas livres de uma lactona derivada do ácido quínico;
- ii. Reação com aminas para formação de amidas do ácido quínico protegido; e
- iii. Lactamização intramolecular.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de, na etapa i., a lactona proveniente do ácido quínico poder ter suas hidroxilas em C3 e C4 protegidas como éteres, silil éteres ou acetais.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de, na etapa i., a lactona proveniente do ácido quínico ter suas hidroxilas em C3 e C4 protegidas como um acetal cíclico.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de, na etapa i., a lactona proveniente do ácido quínico poder ter sua hidroxila em C1 protegida como éteres, silil éteres, contendo ou não ciclos aromáticos em suas estruturas, ou mesmo ésteres compatíveis com as etapas posteriores do processo.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de, na etapa i., a lactona proveniente do ácido quínico ter sua hidroxila em C1 protegida como um silil éter.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de, na etapa i., a lactona proveniente do ácido quínico poder ter suas hidroxilas em C3 e C4 livres, sendo que neste caso o grupo protetor escolhido para a hidroxila em C1 será o mesmo que reagirá em C3 e C4.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela amina utilizada em ii. poder ser amina primária, com cadeia alquílica, benzílica ou arílica.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela reação de aminólise em ii. poder ocorrer pelo uso de energia de microondas.

5 9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela reação de aminólise em ii. poder ocorrer em equipamento de microondas comercial (doméstico) ou específico para síntese orgânica, segundo procedimento detalhadamente descrito em patente anterior (PI0301194-1).

10 10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender etapas intermediárias entre ii e iii onde ocorre a inversão da estereoquímica de um átomo de carbono.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pela inversão da estereoquímica poder ser realizada através de uma reação de oxidação seguida de uma reação de redução.

15 12. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pela inversão da estereoquímica também poder ser realizada através da reação de Mitsunobu.

20 13. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pela reação de oxidação poder ser realizada por reagentes oxidantes compatíveis com os grupos funcionais presentes em C3, C4 e C1 da molécula.

25 14. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pela reação de redução poder ser realizada por reagentes oxidantes suaves compatíveis com os grupos funcionais presentes em C3, C4 e C1 da molécula, e principalmente compatíveis com a função amida, presente em C1 da molécula.

30 15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pela reação de redução ser estereosseletiva, com formação majoritária de produto com inversão da estereoquímica no carbono em questão.

16. Processo, de acordo com as reivindicações 11 ou 12, caracterizado pela hidroxila livre formada ser posteriormente derivatizada na forma de grupo abandonador.

17. Processo, de acordo com as reivindicações 11, 12 e 16, caracterizado pela inversão da estereoquímica e derivatização da hidroxila livre formada também poder ser realizada por variante da reação de Mitsunobu.

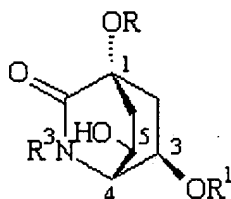
18. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela lactamização intramolecular em iii. ser realizada por intermédio de uma reação S_N2 .

19. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por permitir a obtenção de gama-lactamas estereoisoméricas.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por também permitir a obtenção de delta-lactamas.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por permitir, a partir das gama-lactamas, a obtenção de 4-hidroxiprolinas.

22. Composto obtido em conformidade com o processo descrito nas reivindicações de 1 a 21, caracterizado por compreender, preferencialmente uma delta-lactama com a seguinte fórmula estrutural:

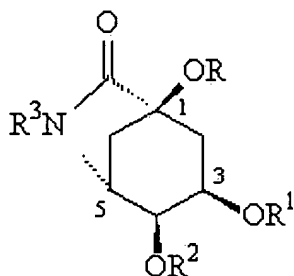


Onde R é alquil éter, aril éter, silil éter ou acil;

R¹ é alquil éter, aril éter, silil éter ou acil;

R³ é alquil, aril, carbamato, sulfonil

23. Composto obtido em conformidade com o processo descrito nas reivindicações de 1 a 21, caracterizado por compreender preferencialmente uma gama-lactama com a seguinte fórmula estrutural:

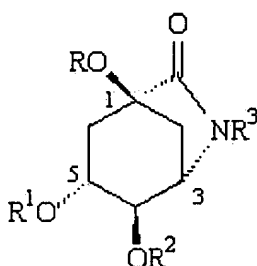


Onde R é alquil éter, aril éter, silil éter ou acil;

R1 = R2 = alquil éter, aril éter, silil éter, acil ou acetal cíclico;

R3 é alquil, aril, carbamato, sulfonil

5 **24.** Composto obtido em conformidade com o processo descrito nas reivindicações de 1 a 21, caracterizado por compreender preferencialmente uma gama-lactama estereoisomérica com a seguinte fórmula estrutural:



10 Onde R é alquil éter, aril éter, silil éter ou acil;

R1 é alquil éter, aril éter, silil éter, acil ou acetal cíclico;

R2 é alquil éter, aril éter, silil éter, acil ou acetal cíclico;

R3 é alquil, aril, carbamato, sulfonil

25. Composto sintetizado a partir do processo descrito nas reivindicações 1 a 21, caracterizado por ser utilizado em composições medicamentosas ou como intermediário de composições medicamentosas.

26. Composto sintetizado a partir do processo descrito nas reivindicações 1 a 21, caracterizado por ser utilizado na produção de polímeros.

20 **27. Composição farmacêutica caracterizado por utilizar**
qualquer dos compostos descritos nas reivindicações 24, 25 e 26

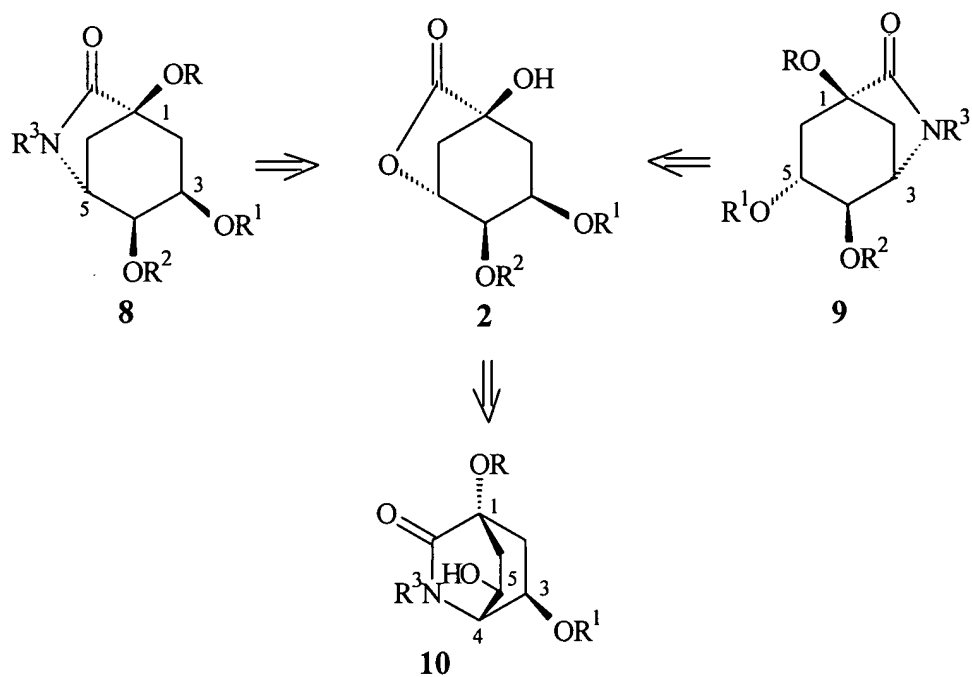


FIGURA 01

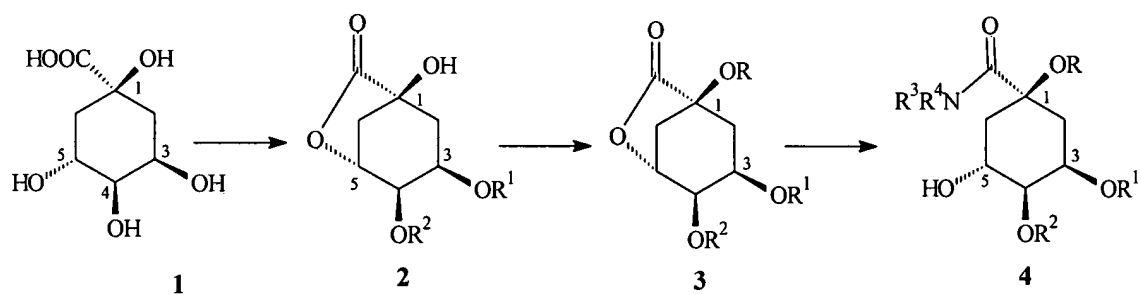


FIGURA 02

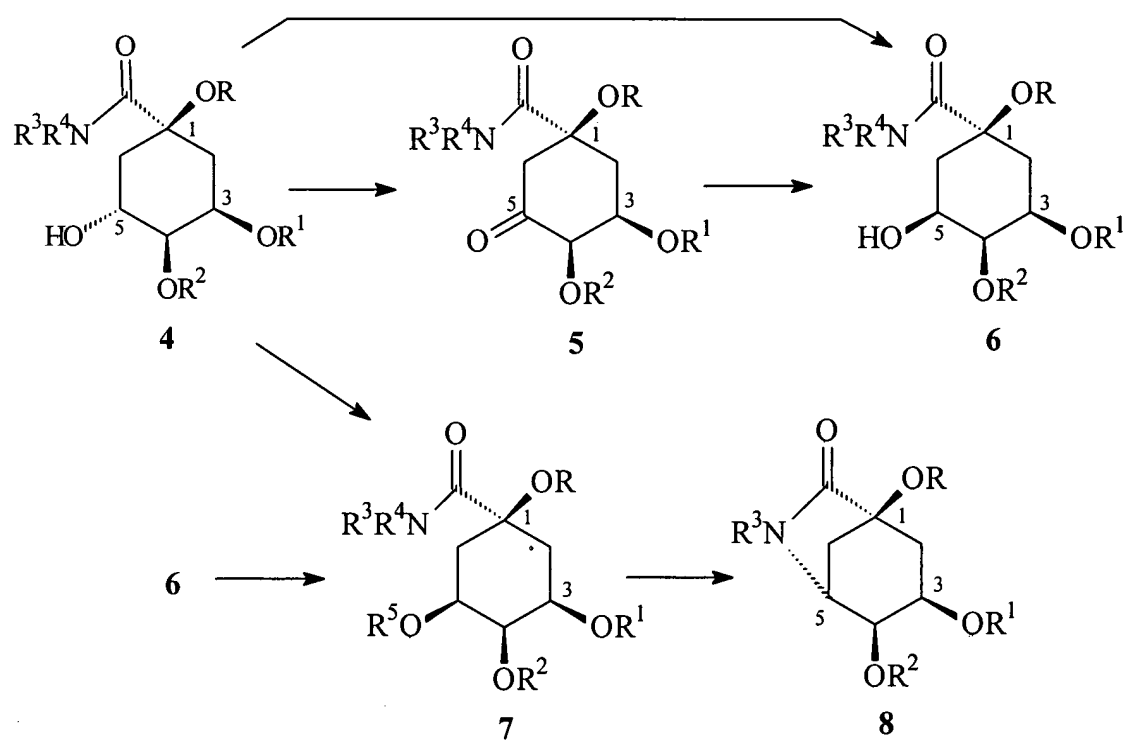


FIGURA 03

RESUMO**“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LACTAMAS POLISSUBSTITUÍDAS”**

Refere-se o presente relatório a um processo de síntese de sistemas
5 lactâmicos polissubstituídos derivados do ácido quínico. A metodologia
consiste na utilização de amidas, preparadas por reações assistidas por
microondas, para lactamizações intramoleculares, permitindo a preparação de
sistemas com diferentes padrões de substituição em seus esqueletos
carbônicos. Trata-se de uma seqüência de reações estereocontroladas
10 bastante versátil, que permite a obtenção de sistemas lactâmicos úteis como
moléculas-alvo de interesse por atividades biológicas ou como intermediários
na síntese de produtos naturais e fármacos de um modo geral.