



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

(21) PI0614410-1 A2



(22) Data de Depósito: 10/08/2006  
(43) Data da Publicação: 29/03/2011  
(RPI 2099)

(51) Int.Cl.:

C07D 265/36  
C07C 205/45  
C07C 211/45  
C07C 233/18  
C07C 233/13

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETAMIMÉTICOS**

(30) Prioridade Unionista: 15/08/2005 EP 05 107470.6

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

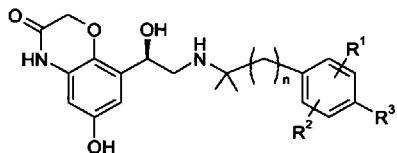
(72) Inventor(es): ADIL DURAN, JUERGEN SCHNAUBELT, RAINER SOYKA, THOMAS KRUEGER, UWE RIES, WERNER RALL, ZENO A. LEUTER

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065217 de 10/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020227 de 22/02/2007

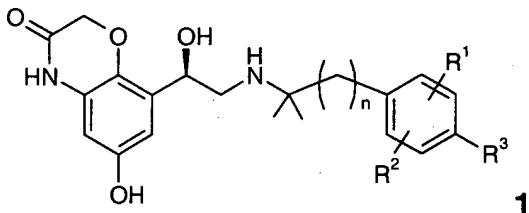
(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETAMIMÉTICOS. A presente invenção refere-se a um processo para preparação de betamiméticos de fórmula 1, na qual n é 1 ou 2; R<sup>1</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>4-alquila, ou O-C<sub>1</sub>4.-alquila; R<sup>2</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>4-alquila ou O-C<sub>1</sub>4-alquila; R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>4-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1</sub>4-alquila, O-C<sub>1</sub>4-alquíleno-COOH, O-C<sub>1</sub>4-alquíleno-COO-C<sub>1</sub>4-alquila.



(1)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETAMIMÉTICOS".

A presente invenção refere-se a um processo para preparação de betamiméticos de fórmula 1,



5 na qual

n é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub> - alquila ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

10 R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

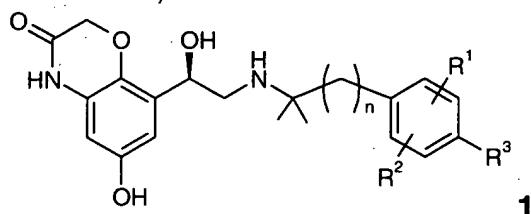
Betamiméticos (substâncias  $\beta$ -miméticas) são conhecidos do estado da técnica. Por exemplo, neste contexto faz-se referência à divulgação da US 4 460 581, a qual sugere betamiméticos para terapia de diferentes doenças.

Para terapia medicamentosa de doenças é frequentemente desejável preparar medicamentos com uma maior duração de eficácia. Mediante este fato, pode-se assegurar em regra que é dada uma concentração de substância ativa requisitada para obtenção do efeito terapêutico da substância ativa no organismo por um espaço de tempo maior, sem ter que executar muito frequentemente repetidas doses do medicamento. A aplicação de uma substância ativa em espaços de tempo maiores leva, em geral em alto grau, a uma sensação de bem estar do paciente. Particularmente desejável é a preparação de um medicamento que pode ser empregado terapeuticamente significativamente através de uma única aplicação por dia (dose única). Uma aplicação que ocorre uma única vez por dia tem a vantagem de fazer com que o paciente se acostume relativamente rapidamente à ingestão regular do medicamento em uma determinada hora do dia.

É, portanto, tarefa da presente invenção colocar à disposição um processo para preparação de betamiméticos, que por um lado desenvolvem uma utilidade na terapia de COPD ou asma, e além disso são caracterizados por uma maior duração de eficácia e assim têm emprego na preparação de medicamentos com uma maior eficácia. Em particular, é tarefa da presente invenção preparar betamiméticos que, devido a sua eficácia mais longa, podem ser empregados na preparação de um medicamento aplicável uma vez ao dia na terapia de COPD ou asma. Além das tarefas anteriormente mencionadas, além disso é alvo da presente invenção a preparação de tais betamiméticos que não apenas são extraordinariamente potentes, mas que além disso são caracterizados por um elevado grau de seletividade Ma<sub>3</sub> perante o adrenoceptor de  $\beta_2$ .

## DESCRICAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para preparação  
15 de um composto de Fórmula 1.



na qual

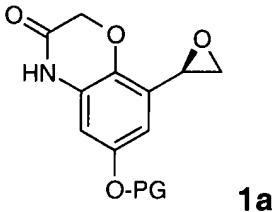
né 1 ou 2;

$R^1$  é hidrogênio, halogênio,  $C_{1-4}$ -alquila ou  $O-C_{1-4}$ -alquila;

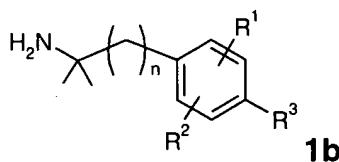
$R^2$  é hidrogênio, halogênio,  $C_{1-4}$ -alquila ou  $O-C_{1-4}$ -alquila;

20 R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila;

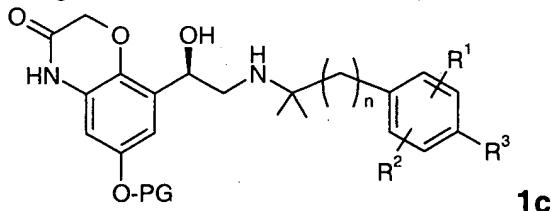
caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula **1a**,



na qual PG representa um grupo de proteção, com um composto de fórmula **1b**,



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  possuem o significado acima mencionado, são reagidos em um solvente orgânico formando um composto de fórmula **1c**,



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n e PG possuem os significados acima indicados, e obtém-se a partir desses, por dissociação dos grupos de proteção PG, o com-  
5 posto da fórmula 1.

É preferido o processo acima para preparação de compostos de fórmula 1, no qual

n 1 ou 2;

R<sup>1</sup> hidrogênio, halogênio ou C<sub>1-4</sub>-alquila;

10 R<sup>2</sup> hidrogênio, halogênio ou C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>3</sup> hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COOH ou O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila;

É preferido o processo acima para preparação de compostos de fórmula 1, no qual

R<sup>1</sup> é hidrogênio, flúor, o

$R^2$  é hidrogênio, flúor, cloro, metila ou etila;

$R^3$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$ -alquila, OH, flúor.

alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alquileno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alquileno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila.

20 E preendo o processo acima para preparação de compostos de  
fórmula 1, no qual

He too,

R' é hidrogenio, metila ou etila;

R<sup>2</sup> e hidrogenio, metila ou etila;

25 R<sup>3</sup> é hidrogênio, metila, etila, OH, metóxi, etóxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH,

O-CH<sub>2</sub>-COO-metila ou O-CH<sub>2</sub>-COO-etila;

É preferido o processo acima para preparação de compostos de fórmula 1, no qual

n é 1 ou 2;

5 R<sup>1</sup> é hidrogênio ou metila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio ou metila

R<sup>3</sup> é hidrogênio, metila, OH, Metóxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH ou O-CH<sub>2</sub>-COO-etila.

No processo de acordo com a invenção, um composto de fórmula 1a é reagido em um solvente apropriado com um composto de fórmula 1b. Como solventes apropriados interessam solventes orgânicos, particularmente preferentemente solventes são escolhidos a partir do grupo que consiste em tetrahidrofurano, toluol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, acetato de *n*-butila, dimetilformamida, metóxietanol, etilenglicol e dioxano. Como solventes de acordo com a invenção podemos empregar particularmente preferentemente *n*-propanol, tetrahidrofurano e dioxano, sendo que dioxano e *n*-propanol têm particular significado.

Com referência ao composto 1a empregado, são empregadas de acordo com a invenção de preferência pelo menos quantidades estequiométricas de Composto 1b. Opcionalmente o composto 1b também em excesso, por exemplo em excesso de até 3 equivalentes, de preferência de até 2,5 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 1 até 2, opcionalmente de 1 até 1,5 equivalente relativo ao composto 1a empregado.

A reação ocorre de preferência a temperaturas elevadas, de preferência a uma temperatura acima de 40°C, particularmente preferentemente a uma temperatura acima de 50°C. Particularmente preferentemente a mistura de reação é aquecida até a temperatura de ebulição do solvente empregado.

A esta temperatura, a reação é então realizada em um espaço de tempo de cerca de 1 até 72 horas, de preferência de 10 até 60 horas, particularmente preferentemente de 20 até 50 horas.

Após o término total da reação o solvente é retirado e o resíduo

remanescente é absorvido em um solvente polar orgânico, de preferência um C<sub>1-8</sub>-álcool ou C<sub>3-8</sub>-éster, particularmente preferentemente em etanol ou acetato de etila, e é filtrado. O produto filtrado é acidificado, de preferência com um ácido mineral, particularmente preferentemente o ácido clorídrico e

5 depois disso, após cerca de 10 minutos até 12 horas de duração, de preferência 20 minutos até 6 horas, particularmente preferentemente de 30 minutos até 3 horas, o produto é filtrado.

A dissociação dos grupos de proteção PG dos compostos de fórmula 1a ocorre de preferência por meio de hidrogenação em um solvente 10 apropriado. Como solventes apropriados interessam solventes orgânicos, de preferência solventes orgânicos polares, sendo que solventes especialmente preferidos são escolhidos do grupo que consiste em tetrahidrofurano, diversos C<sub>3-8</sub>-ésteres e C<sub>1-8</sub>-álcoois. De acordo com a invenção como solventes 15 são empregados, de preferência, tetrahidrofurano, etanol e metanol, sendo que etanol e metanol têm um significado especial.

Para hidrogenação no processo de acordo com a invenção são empregados, de preferência, catalisadores na presença de hidrogênio. Catalisadores preferidos são catalisadores de metal de transição apropriados, de preferência catalisadores de metal de transição heterogêneos, particularmente preferentemente catalisadores contendo paládio, especialmente uma mistura de paládio-carvão.

A hidrogenação ocorre de preferência na presença de um excesso de hidrogênio. Essa é preparada de acordo com a invenção com uma pressão de hidrogênio de 1 bar até 10 bars, de preferência entre 2 e 7 bars, 25 particularmente preferido entre 2,5 e 4,5 bars.

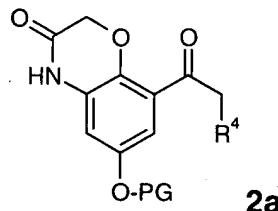
De preferência a hidrogenação é realizada a uma temperatura elevada, de preferência de 25 até 70°C, particularmente preferido de 30 até 60°C, especialmente de 35 até 50°C. Após o término da reação o catalisador é removido de preferência por filtração.

30 Depois disso o solvente é removido e o produto é recristalizado a partir de um solvente orgânico apropriado, de preferência um C<sub>1-8</sub>-álcool ou uma mistura de C<sub>1-8</sub>-álcoois, particularmente preferentemente de uma

mistura de metanol e um álcool escolhido do grupo que consiste em *i*-propanol, *n*-propanol e etanol.

De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o composto de fórmula **1a** é preparado por reação de um composto de fórmula

5 **2a**,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, e R<sup>4</sup> representa halogênio, de preferência bromo ou cloro.

No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **2a** é reagido em um solvente apropriado com cloreto de DIP (diisopinocant-10 feilcloroborano). Como solvente apropriado interessam de preferência solventes orgânicos. Solventes orgânicos preferidos são escolhidos do grupo que consiste em dietiléter, *terc*-butil-metiléter 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, tolueno e dioxano. De acordo com a invenção particularmente preferentemente como solventes emprega-se *terc*-butil-metiléter, tetrahidrofurano 15 e dioxano, sendo que dioxano e tetrahidrofurano têm um significado particular.

O cloreto de DIP pode ser empregado na forma pura ou na forma de uma solução, de preferência em um solvente inerte orgânico, particularmente preferentemente um solvente alifático, especialmente pentano, heptano, heptano, ou octano.

A adição do cloreto de DIP ocorre a temperatura reduzida no meio de reação, sendo que de preferência a temperatura situa-se assim abaixo de 0°C, particularmente preferentemente abaixo de -10°C, e especialmente a adição ocorre a -20 até -40°C.

25 A adição do cloreto de DIP ocorre acima de um espaço de tempo de 10 min até 6 horas, de preferência de 30 min até 4 horas, particularmente preferentemente de 1 até 3 horas. Especialmente a adição ocorre em um espaço de tempo de 70 até 110 min.

Relativamente ao Composto **2a** empregado, são empregadas de acordo com a invenção pelo menos quantidades estequiométricas de cloreto de DIP. Opcionalmente o cloreto de DIP também pode ser empregado em excesso, por exemplo de até 3 equivalentes, de preferência até 2,5 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 1,5 até 2,5 equivalentes relativo ao Composto **2a** empregado.

Após a adição com êxito do cloreto de DIP a mistura de reação é agitada por um espaço de tempo de 10 min até 4 horas, de preferência de 30 min até 3 horas, particularmente preferido de 40 até 80 min, especialmente a mistura de reação após adição com êxito é ainda agitada por um espaço de tempo de 50 até 70 min. Durante esse espaço de tempo a mistura de reação é ajustado a uma temperatura de -20 até 20°C, particularmente preferido de -10 até 10°C, especialmente de -5 até 5°C.

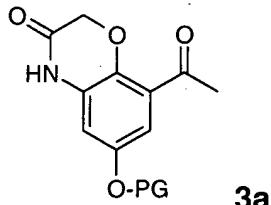
Caso a temperatura desejada seja atingida, relativo a uma quantidade de cloreto de DIP empregada, é empregada uma quantidade estequiométrica de hidróxido de sódio (NaOH), dissolvido em água. Opcionalmente NaOH também em excesso, por exemplo de até 3 equivalentes, de preferência até 2,5 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 1,5 até 2,5 equivalentes, pode ser empregado, relativo à quantidade empregada de cloreto de DIP. De preferência na mistura de reação após a adição com êxito de NaOH obtém-se um valor de pH de 12 até 14, particularmente preferentemente de 12,5 até 13,5, especialmente de 12,7 até 13,3.

Depois do valor do pH desejado ter sido ajustado, a mistura de reação é agitada por um espaço de tempo de 10 min até 4 horas, de preferência de 30 min até 3 horas, particularmente preferentemente de 40 até 80 min, especialmente a mistura de reação é ainda agitada por um espaço de tempo de 50 até 70 min. Durante este espaço de tempo a mistura de reação é ajustada a uma temperatura de 0 até 40°C, particularmente preferentemente de 10 até 30°C, especialmente de 15 até 25°C. Em seguida a mistura de reação é ajustada com um ácido, de preferência com um ácido mineral, particularmente preferentemente com ácido clorídrico, a um valor de pH de 7 até 10, particularmente preferentemente de 8 até 9, especialmente de 8,2

até 8,8.

Finalmente o produto pode ser isolado, por extração com um solvente orgânico, da mistura de reação e ser obtido como um sólido por precipitação com um outro solvente orgânico apropriado.

5 De acordo com a invenção é preferido um processo, segundo o qual é preparado o composto de fórmula **2a** por reação de um Composto de fórmula **3a**,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

No processo de acordo com a invenção, um composto de fórmula **10 3a** em um solvente apropriado é reagido com um reagente de halogenação. Como solvente apropriado tem emprego um solvente orgânico. Solventes preferidos são escolhidos do grupo que consiste em ácido acético, acetato de butila, cloreto de metileno, tetrahidrofurano, tolueno e dioxano. De acordo com a invenção são particularmente preferidos os solventes tetrahidrofurano e dioxano.

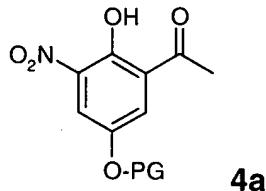
15 Como reagente de halogenação, em uma forma de execução preferida da invenção, são empregados o reagente de bromação, *N*-bromosuccinimida, tribrometo de benziltrimetilâmônio e tribrometo de tetrabutilâmônio. Com referência ao Composto **3a** empregado, têm emprego de acordo com a invenção de preferência pelo menos quantidades estequiométricas de reagente de halogenação. Opcionalmente o reagente de halogenação também pode ser empregado em excesso, por exemplo de até 3 equivalentes, de preferência até 2 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 1 até 1,5 equivalente, relativo ao Composto **3a**, empregado. O 20 reagente de halogenação pode assim ser adicionado à mistura de reação em um solvente, de preferência em um solvente orgânico polar, particularmente preferentemente em metanol, etanol e dioxano, especialmente em metanol e dioxano, ou em uma mistura deles, especialmente em uma mistu-

ra de metanol e dioxano.

A reação ocorre de preferência a uma temperatura de 0 até 40°C, de preferência a uma temperatura de 10 até 30°C, particularmente preferentemente a uma temperatura de 15 até 25°C.

Para isolamento do produto adiciona-se água à mistura de reação, sendo que a mistura é resfriada a uma temperatura de -10°C até 10°C, de preferência de 0 até 10°C, particularmente preferido de 0 até 5°C, e agita-se por um espaço de tempo de 10 min até 4 horas, de preferência de 30 min até 2 horas, particularmente preferido de 50 até 70 min, após adição completa de água. O produto pode ser obtido por filtração ou centrifugação e seca-  
gem.

De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o Composto de fórmula 3a é preparado por reação de um Composto de fórmula 4a,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

20 No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula  
4a é hidrogenado em um solvente apropriado. Como solventes apropriados  
interessam solventes orgânicos, de preferência solventes polares orgânicos.  
Solventes particularmente preferidos são escolhidos do grupo que consiste  
em dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofuran, 2-  
25 metiltetrahidrofuran, tolueno e dioxano. De acordo com a invenção, como  
solventes são particularmente preferidos: dimetilformamida, tetrahidrofuran,  
2-metiltetrahidrofuran e dioxano, sendo que dimetilformamida e 2-  
metiltetrahidrofuran têm um significado especial.

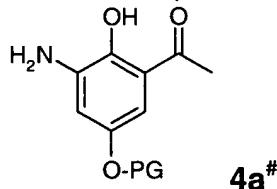
Para hidrogenação no processo de acordo com a invenção são

empregados de preferência catalisadores na presença de hidrogênio. Catalisadores preferidos são catalisadores de metal de transição apropriados, de preferência catalisadores de metal de transição heterogêneos, particularmente preferentemente catalisadores contendo níquel ou platina, especialmente óxido de platina.

A hidrogenação ocorre de preferência na presença de um excesso de hidrogênio. Este é disponibilizado de acordo com a invenção a uma pressão de hidrogênio de 100 a 1000 kPa (1 bar até 10 bar), de preferência de 200 a 700 kPa (2 até 7 bar), particularmente preferido de 250 a 450 kPa (2,5 até 4,5 bar).

De preferência a hidrogenação é realizada a uma temperatura de 0 até 50°C, de preferência de 10 até 40°C, especialmente de 20 até 30°C. Após o término da reação o catalisador é removido da fase líquida, de preferência por filtração.

O produto intermediário **4a<sup>#</sup>** que se encontra na solução,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, pode ser reagido isoladamente ou diretamente com um Composto de fórmula **3a**.

Segundo o processo de acordo com a invenção é introduzida uma base, de preferência uma base fraca, particularmente preferido um carbonato, especialmente carbonato de potássio, e o Composto de fórmula **4a<sup>#</sup>**, é adicionado na forma pura ou em uma solução, especialmente na solução filtrada na forma do catalisador de hidrogenação da etapa anterior.

Relativo ao Composto **4a** empregado são empregadas de acordo com a invenção de preferência pelo menos quantidades duplamente estequiométricas das bases. Opcionalmente a base também pode ser empregada em um excesso, por exemplo de até 6 equivalentes, de preferência de até 4 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 3 até 3,5 equivalentes, relativo ao Composto **4a**.

Em seguida cloreto de cloroacetila é adicionado à mistura de

reação. A adição do cloreto de cloroacetila ocorre por um espaço de tempo de 10 min até 2 horas, de preferência de 15 min até 1 hora, particularmente preferido de 25 até 35 min.

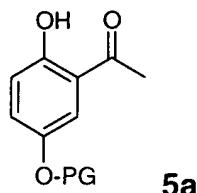
Com relação ao Composto **4a** empregado, são empregadas de 5 acordo com a invenção de preferência pelo menos quantidades estequiométricas de cloreto de cloroacetila. Opcionalmente o cloreto de cloroacetila também pode ser empregado em excesso, por exemplo, de até 4 equivalentes, de preferência de até 3 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 1,5 até 2 equivalentes, relativo ao Composto **4a** empregado.

10 Após adição completa do cloreto de cloroacetila, a mistura de reação é agitada por um espaço de tempo de 10 min até 6 horas, de preferência de 1 até 4 horas, particularmente preferentemente de 140 até 160 min.

15 A reação ocorre de preferência à temperatura elevada, de preferência a uma temperatura acima de 40°C, particularmente preferentemente a uma temperatura acima de 50°C, particularmente preferido de 60°C até 70°C.

20 A reação é finalizada por adição de água. O composto de fórmula **3a** pode ser purificado e isolado por extração da mistura de reação com água e subsequente recristalização a partir de um solvente orgânico apropriado. Para a cristalização é apropriado de preferência um hidrocarboneto alifático, particularmente preferentemente um hidrocarboneto cílico alifático, especialmente ciclohexano e metilciclohexano.

25 De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o composto de fórmula **4a** é preparado por reação de um composto de fórmula **5a**,



no qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **5a** é reagido em um solvente apropriado com um reagente de nitrilação.

Como solventes apropriados interessam solventes e ácidos orgânicos, de preferência solventes e ácidos orgânicos próticos. Solventes particularmente preferidos são ácido acético e ácido sulfúrico, especialmente ácido acético.

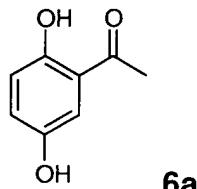
Para nitronação no processo de acordo com a invenção são 5 empregados de preferência ácido nítrico 6-65%, assim como tetrafluorborato de nitrônio ou nitrato de acetila. Particularmente preferido é ácido nítrico, especialmente ácido nítrico 65%.

Relativo ao Composto **5a** empregado, são empregadas de acordo com a invenção de preferência pelo menos quantidades estequiométricas 10 do reagente de nitração. Opcionalmente o reagente de nitração pode também ser empregado em excesso, por exemplo de até 2 equivalentes, de preferência de até 1,5 equivalente, particularmente preferentemente de cerca de 1 até 1,1 equivalente, relativo ao Composto **5a** empregado.

Após adição completa do reagente de nitração, a mistura de reação 15 é agitada em um espaço de tempo de 10 min até 4 horas, de preferência de 20 min até 3 horas, particularmente preferentemente de 40 até 80 minutos.

Em seguida a mistura de reação é diluída com tanta água que o Composto de fórmula **4a** precipita da solução. Para completar a cristalização 20, agita-se ainda por 20 min até 3 horas, de preferência por 30 min até 2 horas, particularmente preferido 40 até 80 min, a uma temperatura de 0°C até 20°C, de preferência a 5°C até 15°C, particularmente preferido a 8°C até 12°C. O Composto de fórmula **4a** pode ser obtido por separação da fase líquida, de preferência por filtração ou centrifugação.

25 De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o Composto de fórmula **5a** é preparado por reação de um Composto de fórmula **6a**.

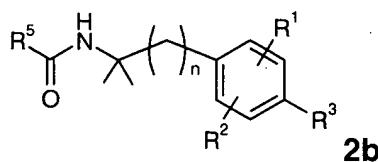


No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **6a** é reagido em um solvente apropriado com um grupo de proteção PG-A,

no qual A representa um grupo de partida como, por exemplo, cloro, bromo, iodo, metanossulfonila, trifluormetanossulfonila ou *p*-toluenossulfonila. De preferência é empregado um grupo de proteção, que é removido conforme descrito abaixo com a dissociação dos grupos de proteção PG dos Compostos de fórmula **1a**. Particularmente preferentemente é empregado um grupo de proteção opcionalmente substituído por benzila.

5

De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o Composto de fórmula **1b** é preparado por reação de um Composto de fórmula **2b**,



10 no qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações de 1 até 5 e

R<sup>5</sup> representa Me.

No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **2b** é reagido, em um solvente, com uma base forte. Como solventes apropriados solventes são escolhidos do grupo que consiste em etanol, 2-etóxietanol e etilenoglicol ou suas misturas. De acordo com a invenção, têm emprego particularmente preferentemente 2-etóxietanol ou etilenoglicol ou uma mistura deles como solvente. De preferência a mistura consiste nas mesmas partes em volume de 2-etóxietanol e etilenoglicol, sendo que também é possível um excesso menor de um ou outro solvente.

15

20

Como bases fortes são empregados especialmente hidróxidos inorgânicos, de preferência hidróxidos de metal alcalino-terroso ou alcalino, especialmente hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. De acordo com a invenção, hidróxido de potássio tem importância particular.

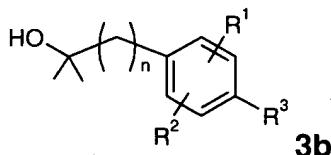
25 Relativo ao Composto **2b** empregado de acordo com a invenção são empregadas quantidades pelo menos estequiométricas da base forte. Opcionalmente a base forte também pode ser empregada em excesso, por exemplo de até 8 equivalentes, de preferência de até 6 equivalentes, de preferência de cerca de 2 até 4, particularmente preferentemente de 3,5 até 4,5

equivalentes, relativo ao Composto **2b**.

A reação ocorre de preferência à temperatura elevada, de preferência a uma temperatura acima de 100°C, particularmente preferentemente a uma temperatura acima de 120°C. Particularmente preferentemente a mistura de reação é aquecida até 140-160°C, especialmente a 145-155°C.

Em seguida a mistura de reação é diluída com um solvente e água, para extração. Como solventes têm particular interesse tolueno, xileno, heptano, -metilciclohexano ou -terc-butil-metiléter, de preferência tolueno ou xileno. A fase aquosa é retirada, a fase orgânica é extraída com água em outras etapas de purificação. A água pode assim ser ácida, neutra ou alcalina por meio de aditivos usuais. De preferência a fase orgânica é extraída uma vez com água acidificada e em seguida com água básica. O produto pode ser obtido da fase orgânica por remoção do solvente.

De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o Composto de fórmula **2b** é preparado por reação de um Composto de fórmula **3b**,



na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações de 1 até 5.

No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **3b**, em um solvente apropriado, é reagido com acetonitrila na presença de um ácido. Como solvente apropriado interessam ácidos, de preferência ácidos orgânicos, e um solvente particularmente preferido é ácido acético.

Com relação ao Composto **3b** empregado de acordo com a invenção são empregadas de preferência quantidades pelo menos estequiométricas de acetonitrila. De preferência emprega-se a acetonitrila em excesso, por exemplo de até 6 equivalentes, de preferência de até 5 equivalentes, particularmente preferentemente de cerca de 2 até 4 equivalentes, especialmente de 2,5 até 3,5 equivalentes, relativo ao Composto **3b**.

Como ácidos, em cuja presença é realizada a reação, emprega-

se de preferência ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido p- toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido perclórico, ou ácido polifosfórico, particularmente preferentemente ácido sulfúrico.

Relativo ao composto **3b** empregado são empregadas de acordo com a invenção de preferência quantidades pelo menos estequiométricas do ácido. Opcionalmente o ácido pode ser empregado também em excesso, por exemplo, de até 2 equivalentes, de preferência de até 1,5 equivalentes, particularmente preferido de cerca de 1 até 1,1 equivalentes, relativo ao composto **5a** empregado. Após adição completa do ácido, a mistura de reação é agitada em um espaço de tempo de 1 até 5 horas, de preferência de 2 até 4 horas, particularmente preferentemente de 170 até 190 min.

A reação ocorre de preferência a temperaturas elevadas, de preferência a uma temperatura acima de 30°C, particularmente preferentemente a uma temperatura acima de 40°C, particularmente preferentemente de 45°C bis 60°C. Surpreendentemente verificou-se que por este processo não ocorre nenhuma dissociação indesejada da função metiléter, como foi esperado segundo a literatura (Can. J. Chem. **56** (1978), 3054-3058).

Em seguida a mistura de reação é conduzida a um segundo reator que contém uma mistura de solvente resfriada. Como solventes apropriados interessam misturas de solventes polares e não-polares, de preferência solventes polares e não-polares orgânicos, aquosos. Solventes particularmente preferidos como constituintes da mistura são escolhidos do grupo que consiste em água, terc-butil-metiléter, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, hexano, ciclohexano e metilciclohexano. De acordo com a invenção são particularmente preferentemente empregados como constituintes da mistura, água, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano, tolueno, ciclohexano e metilciclohexano, sendo que uma mistura de água, terc-butilmetiléter e metilciclohexano tem importância particular.

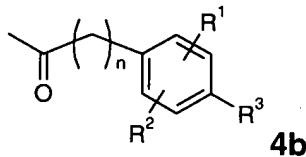
De preferência a mistura do solvente é mantida a uma temperatura reduzida, de preferência a uma temperatura abaixo de 20°C, particularmente preferentemente a uma temperatura abaixo de 15°C, particularmente preferentemente de 0°C até 15°C.

Para precipitar o produto a partir do solvente, eleva-se o valor do pH da mistura de reação, de preferência na faixa básica, particularmente preferido de pH 8 até 12, particularmente do pH 9 até 10. De preferência para o aumento do valor do pH emprega-se uma solução de amoníaco.

5                   Após adição completa e ajuste do valor do pH agita-se a mistura de reação por um espaço de tempo de 10 min até 3 horas, de preferência de 20 min até 2 horas, particularmente preferentemente de 50 até 70 min.

10                  Em seguida o produto é centrifugado e lavado com os solventes empregados na reação acima mencionada. Através de subsequente recristalização, ou por precipitação, por exemplo com álcoois C<sub>1-8</sub> e água, pode-se obter um produto com maior pureza.

                        De acordo com a invenção é preferido um processo, no qual o composto de fórmula **3b** é preparado por reação de um composto de fórmula **4b**,



15                  no qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado indicado nas reivindicações de 1 até 5.

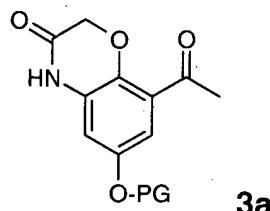
                        No processo de acordo com a invenção um composto de fórmula **4b** em um solvente apropriado é submetido a uma reação de Grignard com brometo de metil magnésio. Como solventes apropriados interessa empregar 20 solventes orgânicos. Solventes preferidos são escolhidos do grupo consistindo em dietiléter, *terc*-butil-metiléter, tetrahidrofurano, tolueno e dioxano. De acordo com a invenção são particularmente preferentemente empregados como solventes *terc*-butil-metiléter, tetrahidrofurano e tolueno.

25                  A reação ocorre de preferência à temperatura ambiente, de preferência a uma temperatura de 10 até 20°C, particularmente preferentemente a uma temperatura de 15 até 25°C.

                        Após êxito da união dos edutos, a mistura de reação é agitada por um espaço de tempo de 10 min até 3 horas, de preferência de 20 min até 2 horas, particularmente preferentemente de 50 até 70 min.

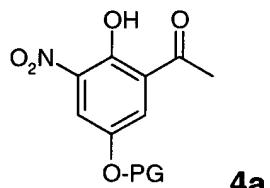
Para a finalização da reação adiciona-se à mistura de reação água e um ácido, de preferência ácido sulfúrico. O produto pode ser isolado após extração da fase orgânica por métodos padrão, através de extração do solvente. Por recristalização a partir de um solvente orgânico, não-polar, de preferência *n*-heptano, a pureza do produto pode ser aumentada.

Outros objetos da invenção são os novos produtos intermediários de fórmula 3a.



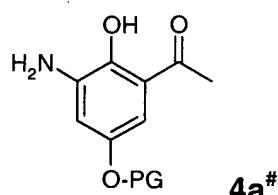
onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

Outro objeto da invenção são os novos produtos intermediários de fórmula 4a.



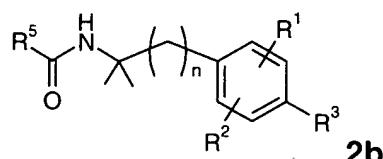
onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

Outro objeto da invenção são os novos produtos intermediários de fórmula 4a<sup>#</sup>.



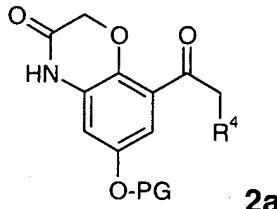
onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

15 Outros objetos da invenção são os novos produtos intermediários de fórmula 2b.



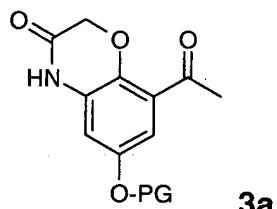
onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  têm o significado indicado nas reivindicações 1 até 5 e  $R^5$  representa  $Me$ .

Pertence igualmente ao objeto da invenção, um processo para preparação de compostos de fórmula 2a,



onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1 e R<sup>4</sup> representa halogênio, de preferência bromo ou cloro, caracterizado pelo fato de que um

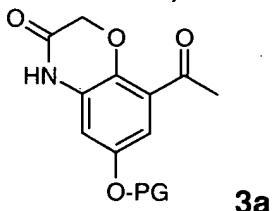
5 composto de fórmula 3a,



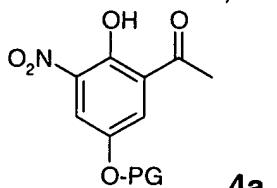
onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, é reagido com o reagente de halogenação escolhido do grupo que consiste em tribrometo de tetrabutilâmônio, dicloroiodeto de benziltrimetilâmônio, N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, cloreto de sulfurila e bromo/dioxano, de preferência tri-

10 brometo de tetrabutilâmônio ou N-bromo-succinimida.

Pertence igualmente ao objeto da invenção um processo para preparação de Compostos de fórmula 3a,

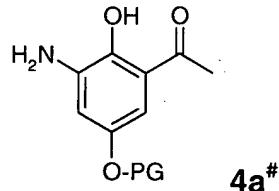


onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 4a,



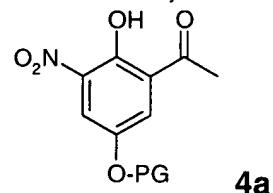
15 onde PG que tem o significado mencionado na reivindicação 1, é submetido a uma hidrogenação catalítica, e em seguida é reagido com cloreto de cloro-acetila.

Pertence igualmente ao objeto da invenção, um processo de acordo com a reivindicação 16, no qual se origina como produto intermediário da hidrogenação um composto de fórmula 4a<sup>#</sup>,

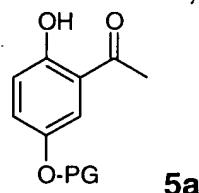


onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

5 Pertence igualmente ao objeto da invenção um processo para preparação de compostos de fórmula 4a,

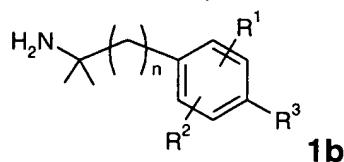


onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, e caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 5a,

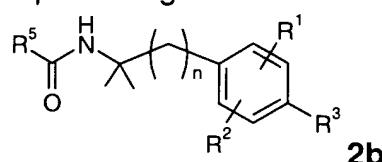


onde PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, é reagido com 10 um reagente de nitração escolhido do grupo que consiste em ácido nítrico 65%, nitrato de potássio/ácido sulfúrico ou tetrafluoroborato de nitrônio, de preferência ácido nítrico 65%.

Pertence igualmente ao objeto da invenção um processo para preparação de compostos de fórmula 1b,



15 onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que é reagido com um composto de fórmula 2b,

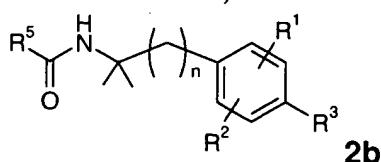


onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5 e

$R^5$  representa Me,

com uma base escolhida do grupo consistindo em hidróxido de potássio, 5 hidróxido de sódio, hidróxido de lítio e hidróxido de césio, de preferência hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

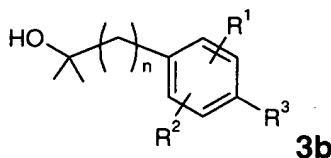
Pertence igualmente ao objeto da invenção um processo para preparação de compostos de fórmula 2b,



onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  têm o significado indicado nas reivindicações 1 até 5 e

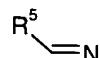
10  $R^5$  representa Me;

caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 3b,



onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5,

é reagido com um composto de fórmula



onde  $R^5$  tem o significado mencionado acima, na presença de um reagente

15 higroscópico escolhido do grupo que consiste em ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido p- toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido perclórico e ácido polifosfórico, de preferência ácido sulfúrico, e em seguida é reagido com uma base escolhida do grupo que consiste em soluções aquosas de amoníaco, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e 20 carbonato de potássio.

#### TERMOS E DEFINIÇÕES EMPREGADOS

Sob um "solvente orgânico" no quadro da invenção compreende-se uma matéria-prima orgânica, de baixo peso molecular, que pode trazer para a solução outras matérias- primas orgânicas por vias físicas. Pré- 25 requisito para a adequação como solvente é que na etapa da dissolução

nem a matéria-prima dissolvida, nem a que vai se dissolver, se modifiquem quimicamente, e que portanto os componentes da solução possam ser novamente recuperados na forma original por processos físicos de separação, tais como destilação, cristalização, sublimação, evaporação, adsorção. Por 5 diversos motivos podem ser empregados não só os solventes puros mas também misturas que reúnem as propriedades da solução. Por exemplo sejam mencionados:

- Álcoois, de preferência metanol, etanol, propanol, butanol, octanol, ciclohexanol;
  - 10 • Glicóis, de preferência etilenoglicol, dietilenoglicol;
  - Éteres / glicoléteres, de preferência dietiléter, *terc*-butil-metiléter, dibutiléter, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, mono-, di-, tri-, polietilenoglicoléter;
  - 15 • Cetonas, de preferência acetona, butanona, ciclohexanona;
  - Ésteres, de preferência éster de ácido acético, glicoléster;
  - Amidas entre outros compostos de nitrogênio, de preferência dimetilformamida, piridina, *N*-metilpirrolidona, acetonitrila;
  - Compostos de enxofre, de preferência hidrocarbonetos sulfurosos, sulfóxido de dimetila, sulfolana;
  - 20 • Compostos nitro, de preferência nitrobenzeno;
  - Hidrocarbonetos halogenados, de preferência diclorometano, clorofórmio, tetraclorometano, tricloroeteno e tetracloroeteno, 1,2-dicloroetano, clorofluorcarbono;
  - Hidrocarbonetos alifáticos ou alicíclicos, de preferência benzenas, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, decalina, terpeno-L.; ou
  - 25 • Hidrocarbonetos aromáticos, de preferência benzeno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno;
- ou suas respectivas misturas.

Sob o termo "C<sub>1-4</sub>-alquila" (também desde que eles sejam constituintes de outros radicais) são compreendidos grupos alquila ramificados e não-ramificados com 1 até 4 átomos de carbono. Por exemplo sejam mencionados aqui: metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-

butila ou *terc*-butila. Opcionalmente são empregadas para os grupos anteriormente mencionados também as abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Desde que nada diferente seja descrito, as definições de propila e butila abrangem todas as formas isoméricas imagináveis dos respectivos 5 radicais. Assim, por exemplo, *n*-propila e *iso*-propila, butila abrangem *iso*-butila, *sec*-butila e *terc*-butila etc.

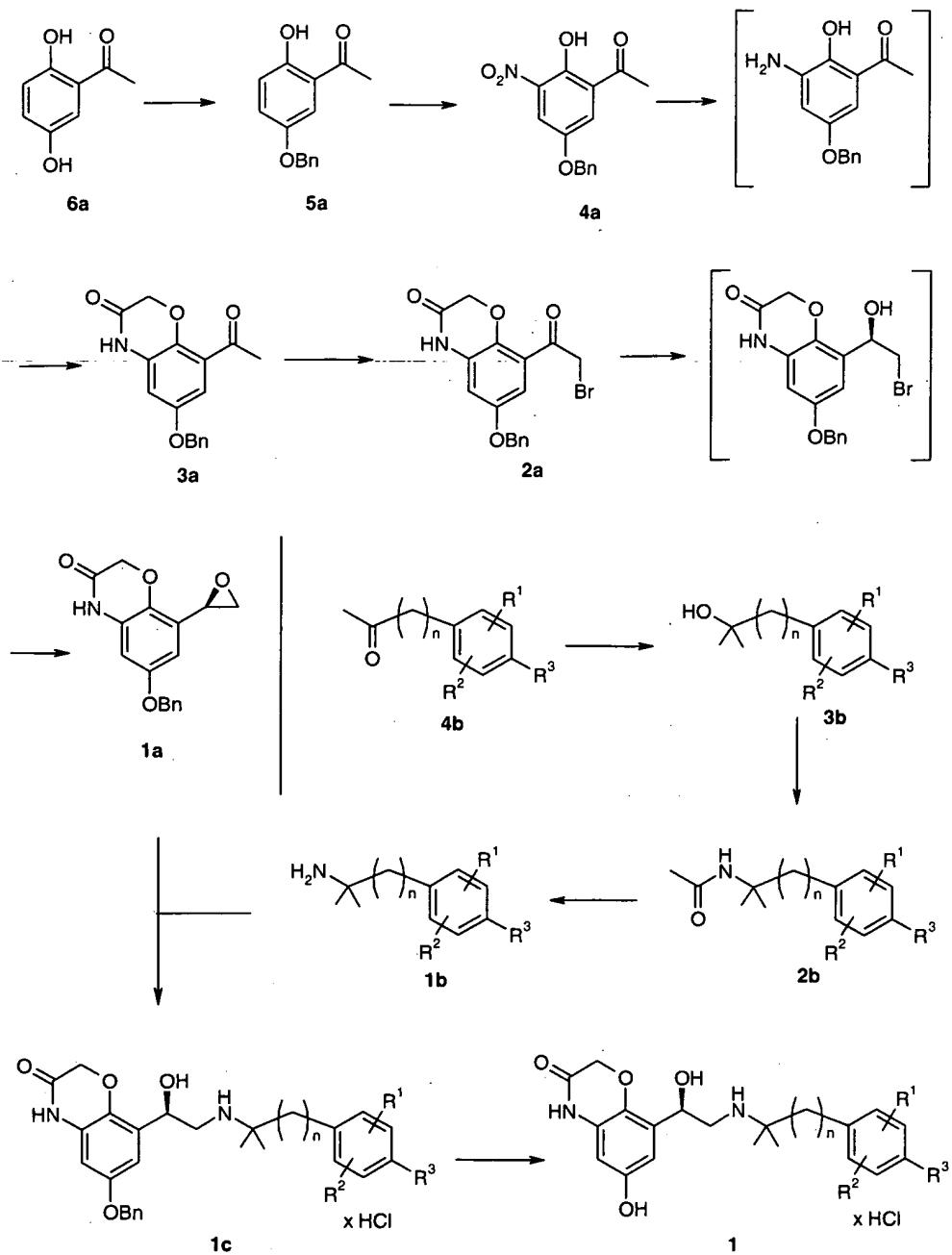
Sob o termo "C<sub>1-4</sub>-alquilas" (também desde que elas sejam também constituintes de outros radicais) são compreendidos grupos alquíleno ramificados e não-ramificados com 1 até 4 átomos de carbono. Por exemplo, 10 são mencionados aqui: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno ou 1,2-dimetiletileno. Desde que nada diferente seja descrito, as definições de propilenos e butilenos abrangem todas as formas isoméricas imagináveis dos respectivos radicais com o mesmo número de átomos de carbono. Assim, por exemplo, propileno também abrange 1-metiletileno e butileno abrange 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

Sob o termo "C<sub>1-8</sub>-álcool" são compreendidos álcoois ramificados e não-ramificados com 1 até 8 átomos de carbono e um ou dois grupos hidróxi. São preferidos álcoois com 1 até 4 átomos de carbono. Por exemplo 20 são mencionados para tanto: metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *iso*-butanol, *sec*-butanol ou *terc*-butanol. Opcionalmente para as moléculas anteriormente mencionadas também são empregadas as abreviações MeOH, EtOH, *n*-PrOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, *i*-BuOH, *t*-BuOH etc. Desde que nada diferente seja descrito, as definições propanol, butanol, pentanol e 25 hexanol abrangem todas as formas isoméricas imagináveis dos respectivos radicais. Assim, por exemplo, propanol abrange *n*-propanol e *iso*-propanol, butanol abrange *iso*-butanol, *sec*-butanol e *terc*-butanol etc.

Sob o termo "C<sub>3-8</sub>-éster" são compreendidos ésteres ramificados e não-ramificados com 3 até 8 átomos de carbono no total. São preferidos 30 ésteres do ácido acético com 3 até 6 átomos de carbono. Por exemplo são mencionados aqui: acetato de metila, acetato de etila, acetato de *n*-propila, acetato de *i*-propila ou acetato de *n*-butila. É preferido acetato de etila.

No quadro da presente invenção "halogênio" representa flúor, cloro, bromo ou iodo. Desde que nada contrário seja indicado, halogênios preferidos são flúor, cloro e bromo.

"Grupos de proteção" no sentido da presente invenção são compreendidos como denominação coletiva para radicais orgânicos, com os quais podem ser protegidos determinados grupos funcionais de uma molécula contendo diversos centros ativos, principalmente contra o ataque de reagentes, de modo que reações só ocorram nos locais desejados (desprotegidos). Os grupos de proteção devem ser seletivamente introduzidos sob condições suaves. Eles devem ser estáveis para a duração da proteção sob todas as condições das reações a serem executadas, e serem estáveis a operações de limpeza; racemizações e epimerizações devem ser reprimidas. Grupos de proteção devem novamente ser seletivos sob condições suaves e de modo ideal ser dissociáveis com rendimento mais elevado. A escolha de um grupo apropriado de proteção, as condições de reação (solvente, temperatura, duração etc.), mas também as possibilidades de um grupo de proteção ser removido são conhecidos no estado da técnica (por exemplo Philip Kocienski, Protecting Groups, 3a. ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033). Grupos preferidos de proteção são opcionalmente benzila, difenilmetila, tritila, tosila, mesila ou triflato, opcionalmente substituídos, particularmente preferido é benzila opcionalmente substituída.

PARTE EXPERIMENTAL

sendo que Bn tem o significado de benzila e pode representar

n 1 ou 2;

R<sup>1</sup> hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

5 R<sup>2</sup> hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>3</sup> hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-

alquileno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alquileno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila;

8-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-aryl-1,1-dimetil-etyl]-amino]etyl]-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-hidrocloreto de fórmula 1c:

7,00 kg (23,54 mols) de 8-(2R)-Oxiranol-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona **1a** e 34,70 mols de aril-1,1-dimetil-etilamina de fórmula **1b** são introduzidos em 70 L de 1,4-dioxano. O conteúdo do reator é aquecido a 97°C e posteriormente agitado a essa temperatura por 48 horas.

5 Em seguida resfria-se a 40°C resfria-se e destila-se a vácuo 56 L de 1,4-dioxano. Ao resíduo são adicionados 70 L de etanol, resfriados a 25°C, e adicionados a 25°C em um prazo de 15 minutos a 4,15 kg (34,14 mols) de ácido nítrico (30%). Depois disso, inocula-se e agita-se até a cristalização. A suspensão originada é resfriada a 20°C e agitada posteriormente por 2 horas. O produto é centrifugado, lavado posteriormente com 21 L de etanol e secado a vácuo a 50°C. Rendimento (**1c**): 84-90%, Pureza dos enantiômeros segundo HPLC: 89,5 -99,5%.

10

Cloridrato de 6-hidróxi-8-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-aryl-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de fórmula 1:

15 19,49 mols de cloridrato de 8-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-(4-metóxifenil)-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de fórmula **1c** são introduzidos no reator de hidrogenação e suspensos com 40 L de metanol. 500 g de paládio em carvão 10% (50% água) são suspensos em 17 L de metanol e transferidos para o reator de hidrogenação, onde hidrogena-se a uma temperatura interna de 40°C e a uma pressão de 300 kPa (3 bar) de hidrogênio, até que nenhuma absorção de hidrogênio seja registrada. O catalisador é filtrado e enxaguado com 13,3 l de metanol. São destilados 60 l de metanol sob vácuo fraco. Quando nenhuma formação de cristal ocorre, o resíduo de destilação é inoculado. Em seguida

20

25

30

dosa-se a 50°C 30 l de *i*-propanol e resfria-se por uma hora a 0°C. A 0°C agita-se posteriormente por 1 hora, aspira-se e lava-se posteriormente com 15 l de *i*-propanol frio. O produto úmido é dissolvido em 50 litros de metanol. A solução originada é filtrada até ficar clara e o filtro de pressão é enxaguado com 10 l de metanol. Em seguida sob fraco vácuo (ca. 50 kPa (500 mbar)) destila-se 52 l de metanol. Quando não ocorre nenhuma formação de cristal, o resíduo de destilação é inoculado. Em seguida dosa-se 22,6 l de *i*-propanol. Resfria-se depois a 0°C, e a suspensão é agitada por 1 hora a

0°C. A suspensão é aspirada, lavada com 15 litros de *i*-propanol frio e seca-  
da a vácuo a 50°C. Rendimento (1): 63-70%.

1-[2-Hidróxi-5-(fenilmetóxi)-fenil]-etanona:

20 kg (131,4 mols) de 2-acetil-hidroquinona **6a** são dissolvidos  
5 em 150 l de metilisobutilcetona e reagidos com 19,98 kg (144,6 mols) de  
carbonato de potássio. Adiciona-se a 60°C 22,48 kg (131,5 mols) de brometo  
de benzila. A mistura de reação é agitada por 20 horas a 60°C. A mistura de  
reação é resfriada a 25°C e o sólido é filtrado. O filtrado é lavado duas vezes  
cada com uma solução de 0,96 kg (11,8 mols) de hidróxido de sódio (50%) e  
10 60 l de água a 25°C. A metilisobutilcetona é amplamente destilada a vácuo,  
e o resíduo é dissolvido em 80 l de metanol a 60°C. A solução é resfriada a  
0°C e agitada por 1 hora a essa temperatura até o término da cristalização.  
Rendimento (5a): 24,07 kg (75,6%), Pureza química segundo HPLC: 99,2%.

1-[2-Hidróxi-3-nitro-5-(fenilmetóxi)-fenil]-etanona:

15 10,00 kg (41,27 mols) de 1-[2-hidróxi-5-(fenilmetóxi)-fenil]-  
etanona **5a** são dissolvidos em 50 L de ácido acético. A esta solução são  
dosados a 15 até 20°C 4,40 kg (45,40 mols) de ácido nítrico 65%. O recipi-  
ente de adição é enxagüado posteriormente com 4 l de ácido acético. A mis-  
tura de reação é agitada posteriormente por 1 hora. Após a inoculação rea-  
20 ge-se com 50 l de água. A suspensão obtida é agitada por uma hora até a  
finalização da cristalização a 10°C. O produto é centrifugado e seco a  
50°C. Rendimento (4a): 10,34 kg (87,2%), pureza química segundo HPLC:  
99,0%.

8-Acetyl-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

25 15,00 kg (52,22 mols) de 1-[2-hidróxi-3-nitro-5-(fenilmetóxi)-  
fenil]-etanona **4a**, 0,165 kg de óxido de platina (IV) e 45 l de 2-  
metiltetrahidrofurano são hidrogenados a 300 kPa (3 bar) de pressão de hi-  
drogênio e uma temperatura interna de 25°C, até que nenhuma absorção de  
hidrogênio seja observada. O catalisador é filtrado e lavado com 20 L de 2-  
30 metiltetrahidrofurano. Introduz-se em um outro reator 23,09 kg (167,09 mols)  
de carbonato de potássio, e a mistura de reação é novamente introduzida no  
primeiro reator. Enxágua-se posteriormente com 22 l de 2-

metiltetrahidrofurano. Em seguida são dosados por 30 minutos 9,44 kg (83,55 mols) de cloreto de cloroacetila à suspensão. Após 2,5 horas de tempo de reação a 65°C adiciona-se 101 l de água. A fase aquosa é separada a 55°C. Em seguida destila-se da fase orgânica 34 l de 2-metiltetrahidrofurano a vácuo. Após o aquecimento até a temperatura de refluxo dosa-se dentro de 30 minutos 180 l de metilciclohexano sob refluxo. A suspensão obtida é resfriada a 20°C, e para completar a cristalização ainda é agitada por 1 hora a essa temperatura. Em seguida o precipitado é centrifugado, lavado com 113 l de metilciclohexano e secado a 50°C. Rendimento (**3a**): 12,70 kg (81,8%), Pureza química segundo HPLC: 98,4%.

8-(Bromacetil)-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

12,00 kg (40,36 mols) de 8-Acetyl-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona **3a** são dissolvidos em 108 l de 1,4-dioxano. Em seguida uma solução de 24,33 kg (50,45 mols) de tribrometo de tetrabutilamônio em 48 l de 1,4-dioxano e 12 l de metanol a 20°C são dosados na suspensão. O conteúdo do reator é agitado por 2 horas a 20°C. Em seguida adiciona-se 72 l de água a 20°C em um espaço de tempo de 15 minutos. Após resfriamento a 3°C agita-se por 1 hora, centrifuga-se e lava-se com uma mistura de 9 l de 1,4-dioxano e 4,5 l de água. Em seguida lava-se com 60 l de água e seca-se a vácuo a 50°C. Rendimento (**2a**): 11,29kg (74,4%), pureza química segundo HPLC: 98,0%.

8-(2*R*)-Oxiranil-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

12,00 kg (31,90 mols) de 8-(bromacetil)-6-(fenilmetóxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona **2a** são dissolvidos em 180 l de tetrahidrofurano e resfriados a -30°C. Dosa-se 34,63 kg (70,18 mols) de (-)-cloreto de DIP em hexano 65% em um espaço de tempo de 1,5 horas. A mistura de reação é posteriormente agitada por 1 hora e aquecida a 0°C. A esta temperatura são dosados 11,48 kg (143,54 mols) de hidróxido de sódio (50%), misturados com 36 l de água. Em seguida o recipiente de adição é enxagüado com 9 l de água. O valor do pH ao final da adição deveria ser de 13. Aquece-se a 20°C e agita-se posteriormente por 1 hora. Uma mistura de 4,5 l (42,11 mols) de ácido clorídrico (30%) técnico e 18,6 l de água é dosada por tanto

tempo até que seja atingido um valor de pH de 8,5. Após a adição de 84 l de acetato de etila aquece-se a 30°C. Após a separação de fases, da fase orgânica é destilada uma parte do solvente, o resíduo é posteriormente agitado com 120 l de *terc*-butil-metiléter, resfriado a 0°C e agitado posteriormente 5 por 1 hora. O produto é isolado, lavado com *terc*-butilmetyléter e secado a vácuo a 50°C. Rendimento (**1a**): 8,06 kg (85,0%), pureza enanciomérica segundo HPLC: 98,3%.

Compostos de fórmula 3b:

24,68 kg (72,6 mols) de cloreto de metilmagnésio (solução 22% 10 em THF) são dissolvidos em 35 l de tolueno e resfriados a 16°C. Dosa-se a 16 - 22°C uma solução de 60,9 mols de arilacetona de fórmula **4b** e 10 l de tolueno e agita-se a 22°C por 1 hora. A solução de reação é dosada a uma mistura de 45 l de água e 5,22 kg (51,1 mols) de ácido sulfúrico a uma temperatura de 2-17°C. A mistura de duas fases é agitada, e a fase aquosa é 15 separada. A fase orgânica é lavada com uma solução de 1,00 kg (11,9 mols) de hidrogenocarbonato de sódio e 11 l de água. O solvente é destilado completamente sob vácuo. O resíduo é dissolvido em 65,5 l de *n*-heptano. Após o resfriamento a 2°C, a mistura de reação é agitada por 3 horas a essa temperatura. Em seguida o produto é isolado, lavado com 17,5 l de *n*-heptano e 20 secado em vácuo a 25°C. Rendimento (**3b**): 75-80%, Pureza química segundo HPLC: 98,9-99,9%.

Compostos de fórmula 2b:

55,48 mols de 1-aryl-2-metil-propan-2-ol de fórmula **3b** são introduzidos em 6,83 kg (166,44 mols) de acetonitrila e 13 l de ácido acético e 25 aquecidos a 40°C. 5,66 kg (55,48 mols) de ácido sulfúrico são dosados a 50 - 55°C. Em seguida a mistura é agitada por 3 horas a 50°C. Em um segundo reator são resfriados 160 l de água, 20 l de *terc*-butilmetyléter e 21 l de metilciclohexano a 10°C. O conteúdo do primeiro reator é transferido para o segundo reator. O valor do pH do conteúdo do reator é ajustado a 9,5 com cerca de 40 l de solução de amoníaco (25%). A suspensão é resfriada a 5°C e agitada por 1 hora a essa temperatura. O produto é centrifugado e lavado com 30 l de água assim como com uma mistura de 7,5 l de *terc*-butilmetyléter

e 7,5 l metilciclohexano. O produto úmido é aquecido em 25 l de etanol (96%) a 75°C e reagido a essa temperatura com 30l de água. A solução é agitada por 15 minutos a 85°C, depois resfriada a 2°C e agitada por 1 hora a essa temperatura. O produto é isolado, lavado com uma mistura de 5l de 5 água e 5 l de etanol (96%) e secado. Rendimento (**2b**): 65-71%, pureza química segundo HPLC: 98,6-99,8%.

Compostos de fórmula 1b:

Uma mistura de 45,2 mols de *N*-[2-aryl-1,1-dimetil-etyl]-acetamida de fórmula **2b**, 12,07 kg de KOH (180,8 mols), 15 l de etoxietanol e 15 l de 10 etilenoglicol é aquecida por 12 horas a 150°C. Depois do resfriamento à temperatura ambiente a mistura é diluída com 61 l de água e 31 l de tolueno. As fases são separadas e a fase orgânica é ainda lavada uma vez com 30 ml de água. A fase orgânica é reagida com 52 l de água. Ajusta-se acidentalmente com 8,91 kg de ácido clorídrico (90,4 mols). Após separação de 15 fases, a fase aquosa do produto sofre a adição de 30 l de tolueno e é alcalinamente ajustada com 9,04 kg de NaOH 50% (113,0 mols). Após a separação de fases, a fase orgânica do produto é concentrada a vácuo até o resíduo oleoso. Rendimento (**1b**): 69-75%, pureza química segundo HPLC: 94-96%.

20 Nas sínteses supramencionadas para os compostos de fórmulas **3b**, **2b** e **1b** os radicais  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  por exemplo podem ter o seguinte significado:

|           | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| Exemplo 1 | H     | H     | OMe   |
| Exemplo 2 | 2-F   | H     | F     |
| Exemplo 3 | 3-F   | 5-F   | H     |
| Exemplo 4 | H     | H     | OEt   |
| Exemplo 5 | H     | H     | F     |

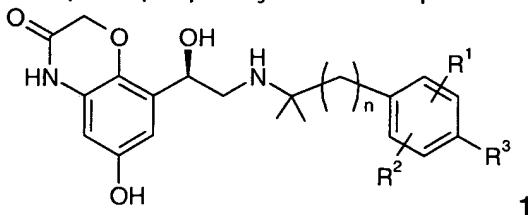
Em analogia ao processo de preparação anteriormente descrito podem ser obtidas assim as formas *R*- dos seguintes compostos de fórmula 25 **1**:

- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-{2-[2-(2,4-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5           • 8-{2-[2-(4-Etóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-Fluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona .

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de compostos de fórmula 1,

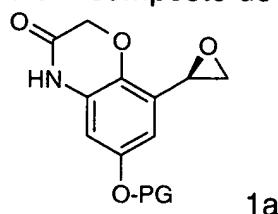


na qual

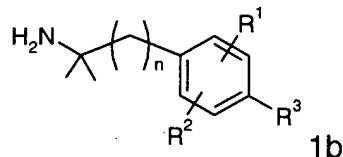
n é 1 ou 2;

- 5      R<sup>1</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;  
 R<sup>2</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub> - alquila ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;  
 R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alquileno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alquileno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila,

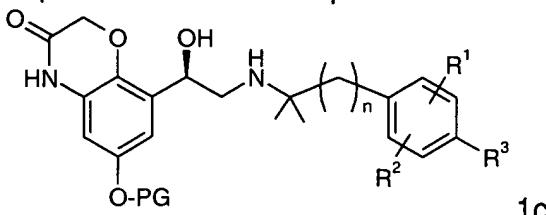
caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 1a,



- 10     no qual PG representa um grupo de proteção, é reagido com um composto de fórmula 1b,



no qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado acima mencionado, são reagidos em um solvente orgânico para formar um composto de fórmula 1c,



- 15     em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n e PG têm os significados acima mencionados, e o composto de fórmula 1 é obtido por dissociação dos grupos de proteção PG.

2. Processo para preparação de compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, na qual

n é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, halogênio ou C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, halogênio, ou C<sub>1-4</sub> - alquila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COOH ou O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila.

5 3. Processo para preparação de compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, na qual

n é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, flúor, cloro, metila ou etila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, flúor, cloro, metila ou etila;

10 R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, flúor, cloro, bromo, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alquíleno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila.

4. Processo para preparação de compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, na qual

n é 1 ou 2;

15 R<sup>1</sup> é hidrogênio, metila ou etila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, metila ou etila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, metila, etila, OH, metóxi, etóxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH, O-CH<sub>2</sub>-COO-metila ou O-CH<sub>2</sub>-COO-etila;

20 5. Processo para preparação de compostos de fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, na qual

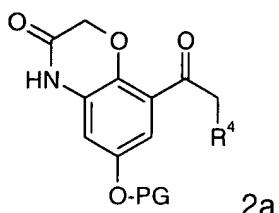
n é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é hidrogênio ou metila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio ou metila;

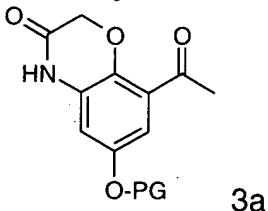
25 R<sup>3</sup> é hidrogênio, metila, OH, metóxi, O-CH<sub>2</sub>-COOH ou O-CH<sub>2</sub>-COO-etila;

6. Processo de acordo com uma das reivindicações de 1 até 5, no qual o composto de fórmula 1a é preparado por reação de um composto de fórmula 2a,



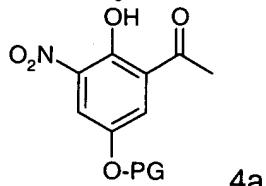
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1 e R<sup>4</sup> representa halogênio.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, no qual o composto de fórmula 2a é preparado por reação de um composto de fórmula 3a,



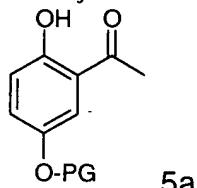
5 na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, no qual o composto de fórmula 3a é preparado por reação de um composto de fórmula 4a.



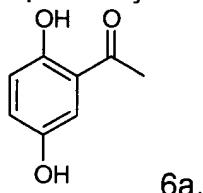
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, no qual o composto de fórmula 4a é preparado por reação de um composto de fórmula 5a,

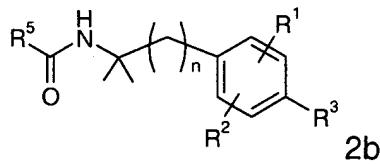


na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, no qual o composto de fórmula 5a é preparado por reação de um composto de fórmula 6a.



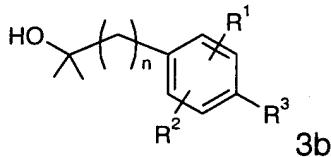
11. Processo de acordo com uma das reivindicações de 1 até 5,  
15 no qual o composto de fórmula 1b é preparado por reação de um composto  
de fórmula 2b.



na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5 e

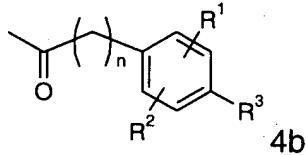
R<sup>5</sup> é Me.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, no qual o composto de fórmula 2b é preparado por reação de um composto de fórmula 3b,



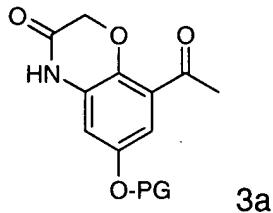
na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, no qual o composto de fórmula 3b é preparado por reação de um composto de fórmula 4b,



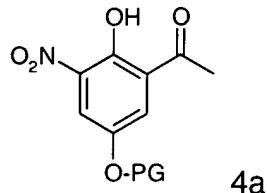
10 na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5.

14. Compostos de fórmula 3a,



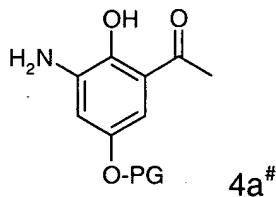
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

15. Compostos de fórmula 4a,



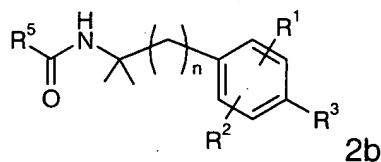
15 na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

16. Compostos de fórmula 4a<sup>#</sup>,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

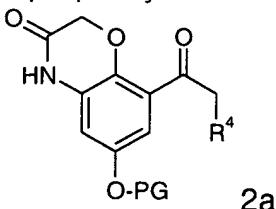
17. Compostos de fórmula 2b,



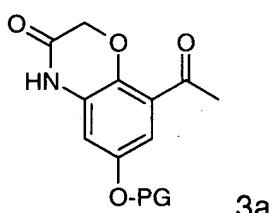
na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5 e

5 R<sup>5</sup> é Me.

18. Processo para preparação de compostos de fórmula 2a,

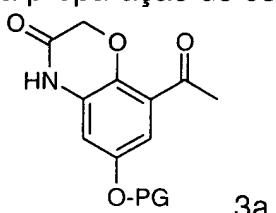


na qual PG tem o significado indicado na reivindicação 1 e R<sup>4</sup> é halogênio, de preferência bromo ou cloro, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula 3a,

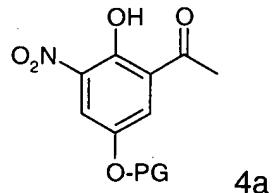


- 10 na qual PG tem o significado indicado na reivindicação 1, é reagido com um reagente de halogenação escolhido do grupo que consiste em tribrometo de tetrabutilamônio, dicloroiodeto de benzil trimetilamônio, N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, cloreto de sulfurila e bromo/Dioxano.

19. Processo para preparação de compostos de fórmula 3a,



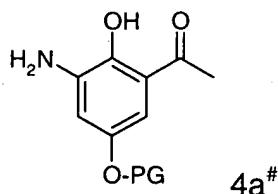
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 4a,



na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, é submetido a uma hidrogenação catalítica e em seguida reação com cloreto de cloraceto-

5 la.

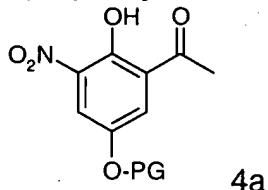
20. Processo como definido na reivindicação 16, o qual como produto intermediário da hidrogenação origina-se um composto de fórmula 4a<sup>#</sup>,



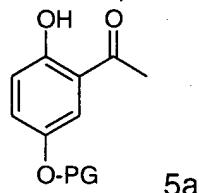
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1.

10

## 21. Processo para preparação de compostos de fórmula 4a,



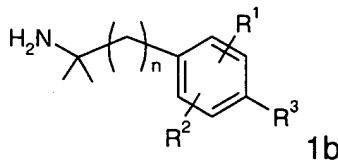
na qual PG tem o significado indicado na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 5a,



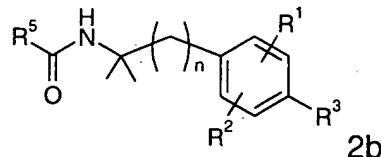
na qual PG tem o significado mencionado na reivindicação 1, é reagido com um reagente de nitração escolhido do grupo que consiste em ácido nítrico

15

## 22. Processo para preparação de compostos de fórmula 1b,



na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 2b,

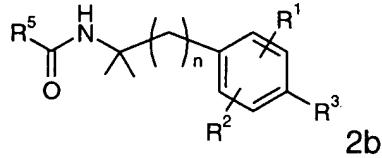


na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado mencionado nas reivindicações 1 até 5 e

5 R<sup>5</sup> representa Me;

é reagido com uma base escolhida do grupo que consiste em hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio e hidróxido de césio.

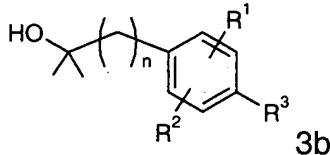
23. Processo para preparação de compostos de fórmula 2b,



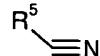
na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado indicado nas reivindicações 1 até 5 e

10 R<sup>5</sup> representa Me;

caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula 3b,



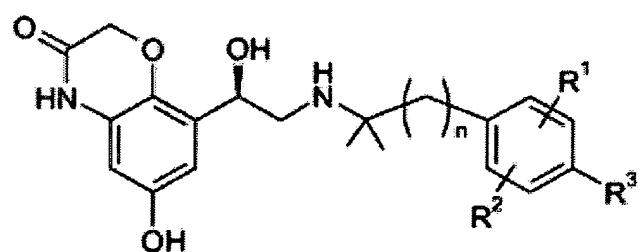
na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado indicado nas reivindicações 1 até 5, é reagido com um composto de fórmula



na qual R<sup>5</sup> tem o significado mencionado acima, na presença de um reagen-

15 te higroscópico escolhido do grupo que consiste em ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido perclórico e ácido polifosfórico, e em seguida é reagido com uma base escolhida do grupo consistindo de soluções aquosas de amoníaco, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e carbonato de potássio.

24. Processo para preparação de compostos de fórmula 1, na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e n têm o significado mencionado na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma ou mais etapas do processo são realizadas independentemente uma da outra de acordo com uma ou mais das reivindicações 15-21.



(1)

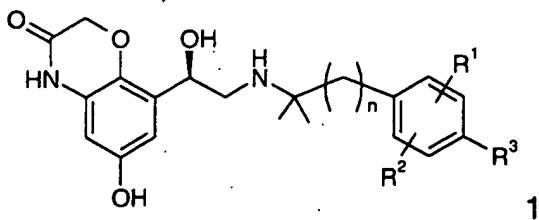
2506144101

PT0624410-1

## RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETAMIMÉTICOS".

A presente invenção refere-se a um processo para preparação  
5 de betamiméticos de fórmula 1,



na qual

n é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1-4</sub> - alquila ou O-C<sub>1-4</sub>-alquila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>-alquila, OH, halogênio, O-C<sub>1-4</sub>-alquila, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COOH, O-C<sub>1-4</sub>-alqueno-COO-C<sub>1-4</sub>-alquila.