



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

(21) **PI0708685-7 A2**



(22) Data de Depósito: 06/03/2007  
(43) Data da Publicação: 07/06/2011  
(RPI 2109)

(51) *Int.Cl.:*

C07C 65/24 2006.01  
C07C 51/353 2006.01  
C07C 67/32 2006.01  
C07C 67/343 2006.01  
C07C 69/738 2006.01  
C07C 69/92 2006.01  
C07C 69/94 2006.01  
C07C 229/34 2006.01  
C07D 215/56 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 4-OXOQUINOLINA**

(30) Prioridade Unionista: 06/03/2006 JP 2006-060277, 06/03/2006 JP 2006-060298

(73) Titular(es): Japan Tobacco INC

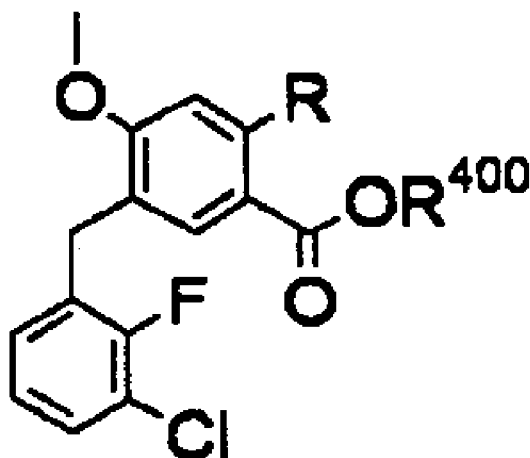
(72) Inventor(es): Jun-Ichi Hoshi, Koji Ando, Koji Matsuda, Shigeji Ohki, Takahiro Yamasaki

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007054348 de 06/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/102512 de 13/09/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 4-OXOQUINOLINA. A presente invenção refere-se a um composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase, e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético. Especificamente, por exemplo, um composto representado pela fórmula (2'): em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C1 -04 alquila, ou um sal deste, e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético.



(2')

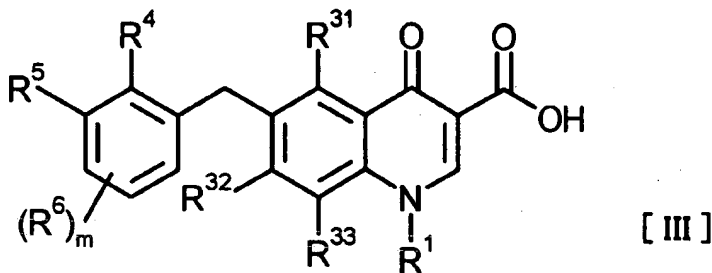
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 4-OXOQUINOLINA".

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a um composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase e um método de produção deste. Além disso, a presente invenção refere-se a um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético e similares.

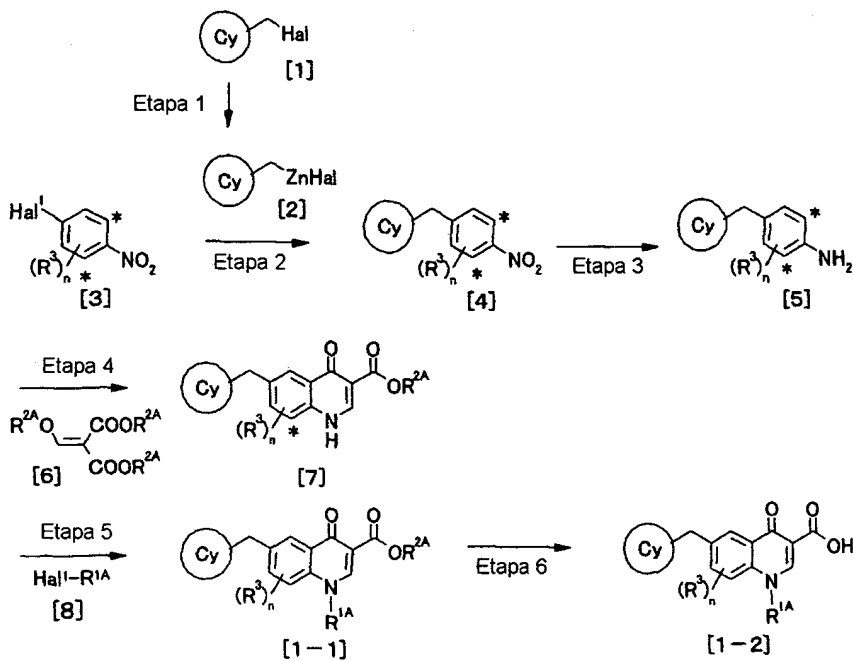
Antecedentes da Invenção

10 Referência de patente 1 descreve um método de produção de um composto de 4-oxoquinolina representado pela fórmula [III]:



em que cada símbolo é como descrito na referência de patente 1 (em seguida às vezes sendo abreviado como composto [III]), e especificamente, os métodos de produção seguintes são conhecidos.

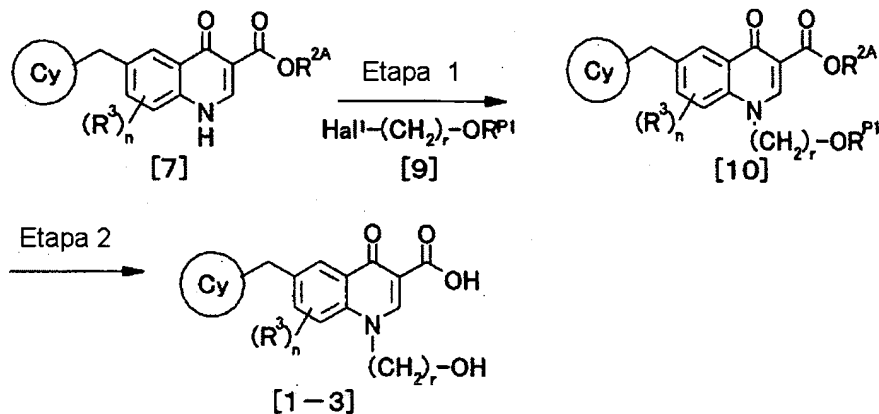
15 Método de produção 1-1 (vide referência de patente 1: página 67)



Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

Este método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 64 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

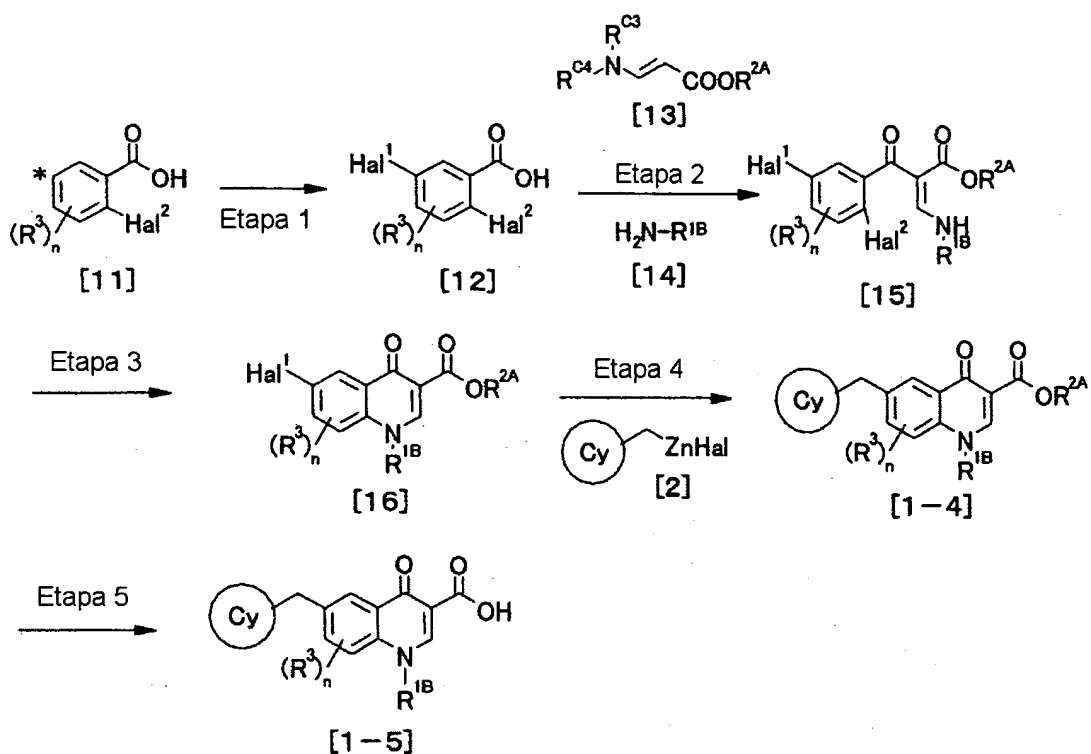
Método de produção 1-2 Exemplo de método de produção utilizando-se o composto [9] tendo um grupo protetor de hidroxila (vide referência de patente 1: página 71)



10 Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

Este método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 68 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

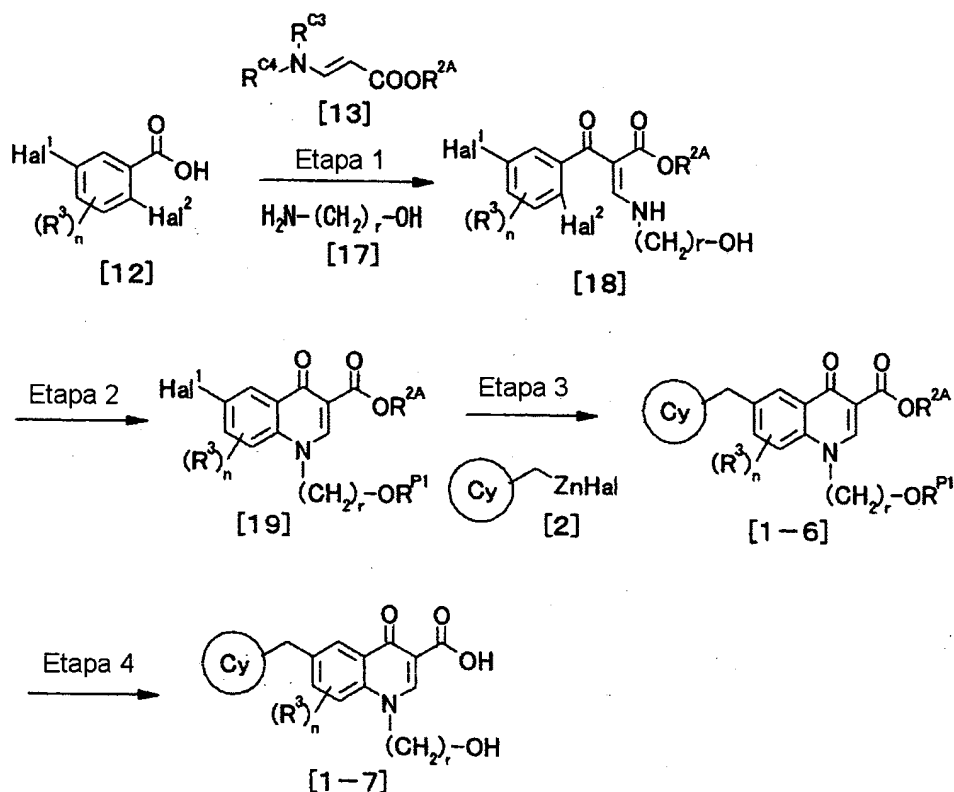
Método de produção 2-1 (vide referência de patente 1: página 72)



Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

- 5 Este método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 69 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

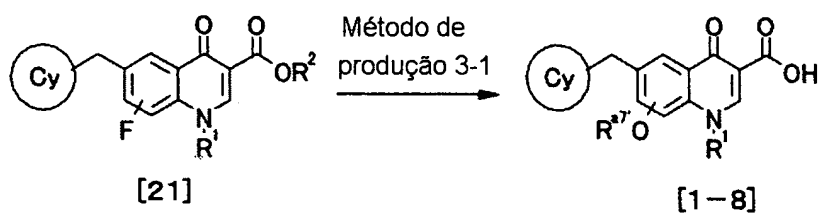
Método de produção 2-2 Exemplo de método de produção incluindo etapa de introdução/remoção de grupo protetor de hidroxila (vide referência de patente 1: página 74)



5 Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

Este método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 72 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

Método de produção 3 (vide referência de patente 1: página 76)



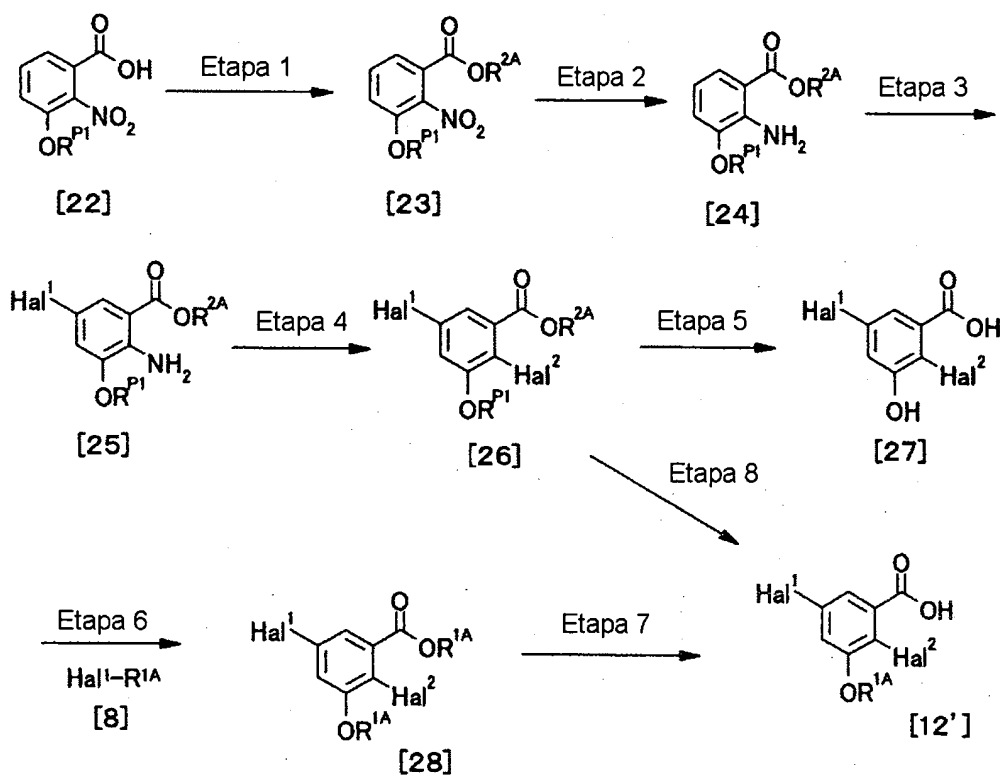
10 Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

Este método de produção é da mesma forma descrito na refe-

rência de patente 2, página 74 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

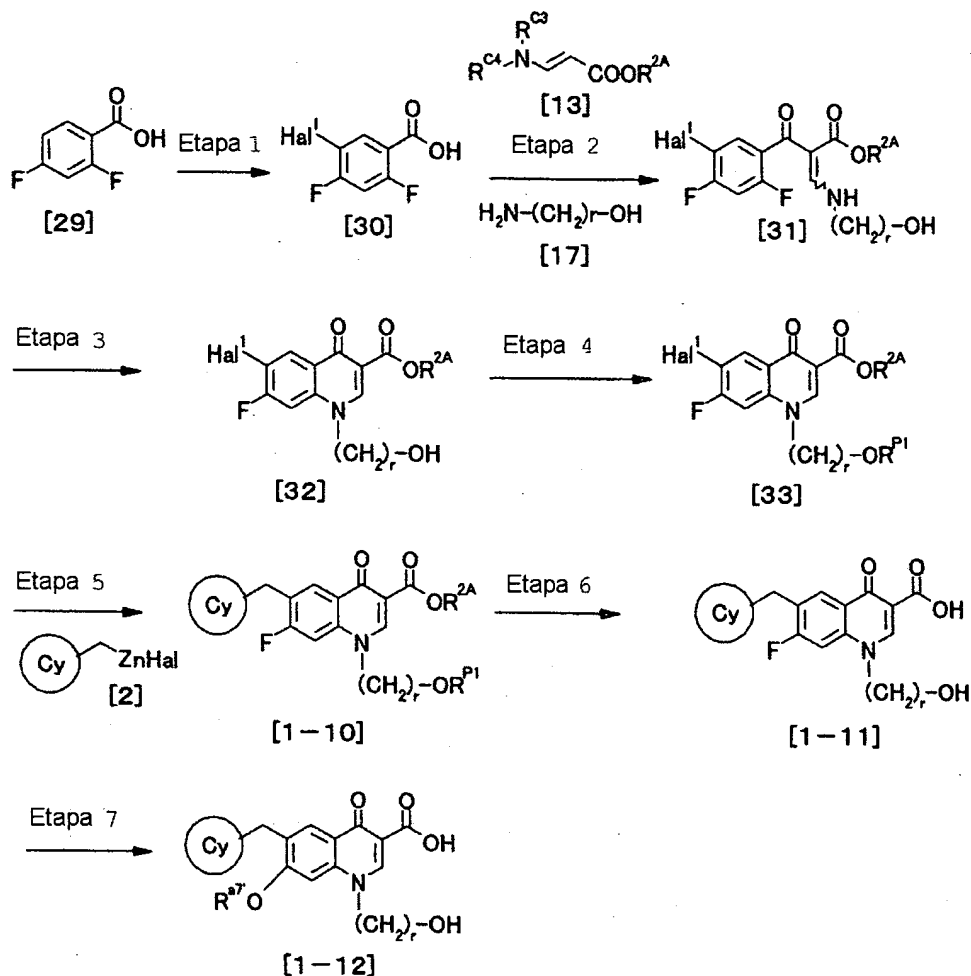
Método de produção 4 (vide referência de patente 1: página 77)

Exemplos de métodos de produção do composto [12] supracitado é mais concretamente determinado abaixo.



Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

Método de produção 5 (vide referência de patente 1: página 79)



Cada símbolo no esquema é como descrito na referência de patente 1.

O método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 78 (cada símbolo no esquema é da mesma forma descrito na referência de patente 2).

O método de produção 1-1 e método de produção 2-1 refere-se respectivamente a um método de produção do composto [1-2] e composto [1-5] correspondendo ao composto [III] supracitado.

O método de produção 1-2, método de produção 2-2 e método de produção 5 mostram exemplos de produção incluindo introdução/remoção grupo protetor de hidroxila.

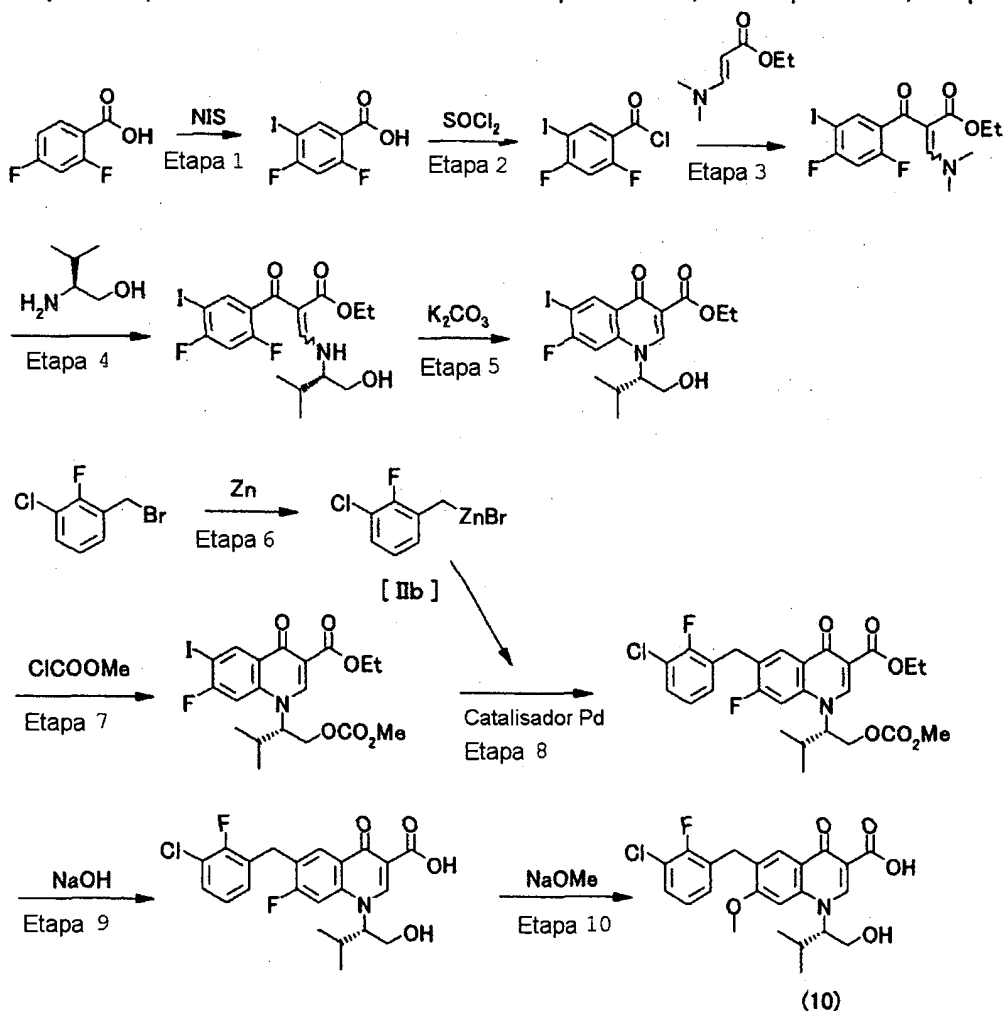
Além disso, o método de produção 3 descreve um método para introduzir um substituinte depois da formação de um anel de 4-oxoquinolina, e método de produção 4 descreve exemplos de método de produção do

composto [12] mais especificamente.

Além disso, referência de patente 1 descreve, como um dos compostos particularmente úteis como agentes anti-HIV dentre compostos [III], ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (10)) e um método de produção deste.

Especificamente, Exemplo 4-32 na referência de patente 1 descreve o exemplo de produção seguinte.

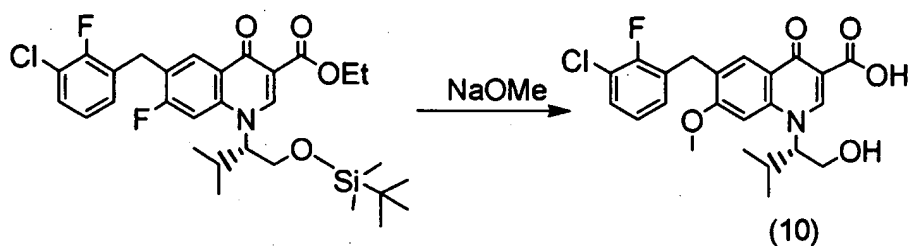
Além disso, produção de ácido 2,4-difluór-5-iodobenzóico (material de partida) é descrita na referência de patente 1, Exemplo 4-33, etapa 1.



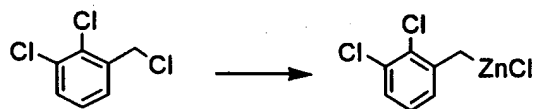
em que NIS é N-iodossuccinimida, Catalisador é um catalisador, e os outros símbolos são como definidos na referência de patente 1.

Este método de produção é da mesma forma descrito na referência de patente 2, página 112, Exemplo de Referência 9.

Como um método de produção similar a este método de produção, descreve referência de patente 3, na página 23, Exemplo 2-1, um método de produção em que o grupo protetor de hidroxila é um grupo terc-butildimetilsilila. Além disso, referência de patente 3, página 12, Exemplo de Referência 1; página 17, Exemplo 1 e página 39, Exemplo 2-4 descreve um método de diretamente produzir o composto (10) de um composto em que um grupo protetor de hidroxila é grupo terc-butildimetilsilila, como mostrado abaixo.

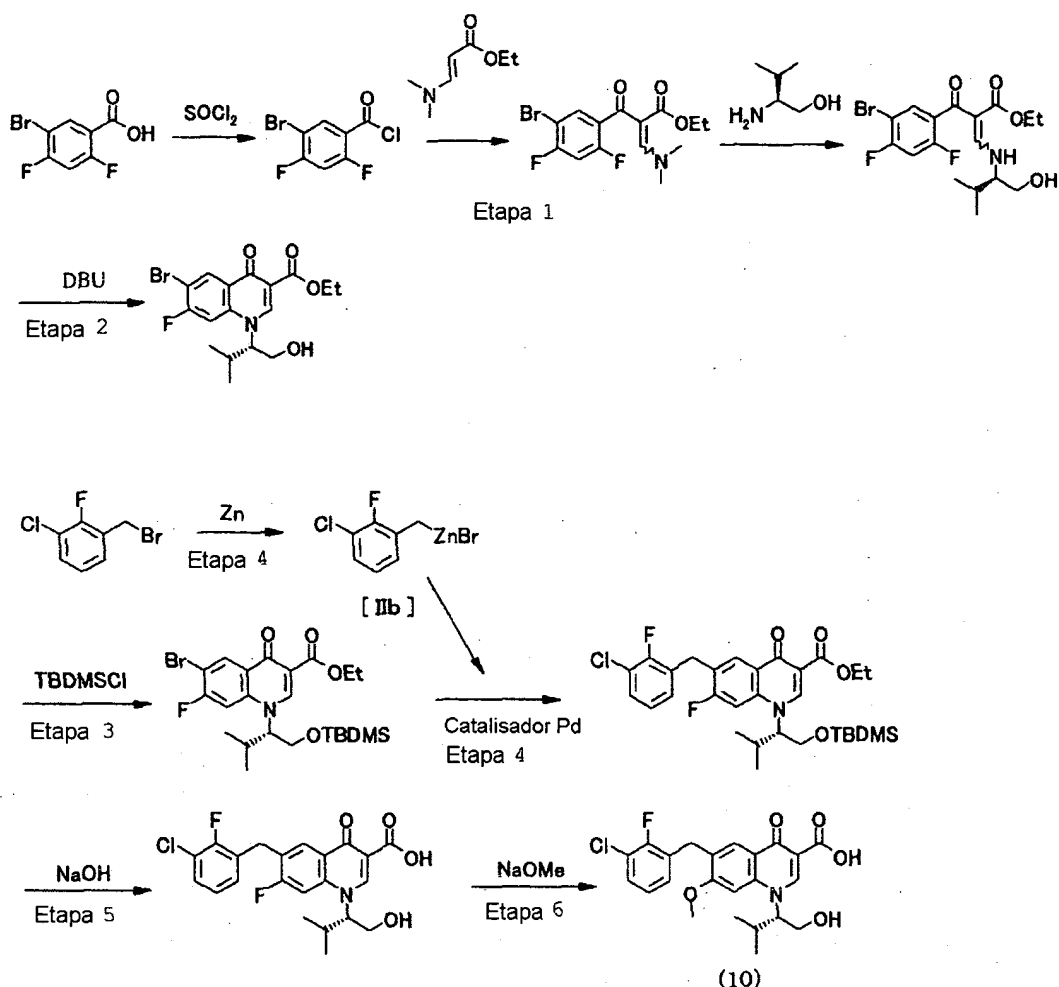


Além disso, referência de patente 1, página 81, Exemplo de Referência 1, ou referência de patente 2, página 80, Exemplo de Referência 1 descreve que cloreto de 2,3-diclorobenzilzinco que é um análogo de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco produzido na etapa 6 supracitada, pode ser produzido da mesma maneira de cloreto de 2,3-diclorobenzila.



Referência de patente 3 descreve um método de produção do composto (10).

Especificamente, referência de patente 3 descreve o exemplo de produção seguinte no Exemplo 2-2, página 28.



em que DBU é 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno, Catalisador é um catalisador, e os outros símbolos são como definidos na referência de patente 3.

5 Enquanto a referência de patente 1, referência de patente 2 e referência de patente 3 descrevem métodos de produção do composto (10), os métodos de produção abrangem os aspectos seguintes.

□ Na etapa final (alcoilação, particularmente metoxilação), um dímero é sub-produzido dependendo da base a ser utilizada. Neste evento, uma etapa de remoção do dimer sub-produzido é também necessária, que diminui o rendimento grandemente.

10 □ Quando o fluoreto de sódio sub-produzido na etapa final (alcoilação, particularmente metoxilação) é acidificado na etapa de tratamento, ácido fluorídrico é produzido e corroe a facilidade de produção. Desse modo, uma operação de remoção de fluoreto de sódio é essencial e a operação é complicada.

15 □ Há uma preocupação acerca de uma influência desfavorável

de ácido fluorídrico produzido na etapa de fechamento de anel na facilidade de produção, e portanto, o método não é de um nível satisfatório como um método de produção industrial.

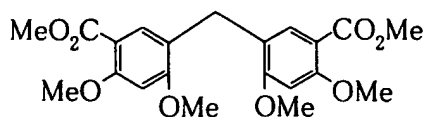
5  Remoção do produto sub-produzido em uma reação para inserir o composto [IIb] é complicada (visto que derivado de alquilzinco é utilizado junto com um catalisador de paládio, uma operação para remover o sal de zinco e sal de paládio salga quando impurezas são necessárias e a operação é complicada).

10  Operações plurais são necessárias para proteger o grupo hidroxila com cloroformato de metila em uma etapa preliminar da reação para inserir o composto [IIb], e desproteger o grupo em uma etapa posterior, e a operação é complicada.

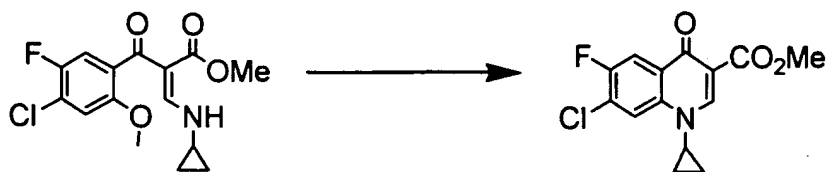
15  Uma etapa utilizando-se brometo de 3-cloro-2-fluorobenzila para a produção do composto [IIb] não é benéfica para produção industrial, visto que o composto mostra propriedade de dilaceramento alta.

O método de produção supracitado incluindo estas etapas está associado com muitos aspectos a serem melhorados para produção industrial, e o desenvolvimento de mais um método de produção do composto (10) é desejado.

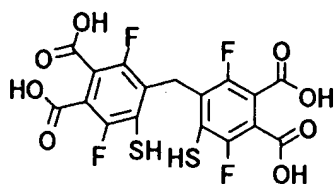
20 Além disso, enquanto a referência de não-patente 1 descreve o seguinte composto de ácido benzóico e similares, ele não fornece descrição do composto (2') da presente invenção a ser explicado em detalhes no seguinte.



25 Além disso, referência de patente 4 descreve, na reação fechamento de anel por formar um esqueleto de 4-oxoquinolina, um exemplo de produção de um esqueleto de 4-oxoquinolina do seguinte éster de ácido acrílico e similares. Porém, não fornece descrição do método de produção do composto (9) do composto (7), ou composto (8) do composto (6-B) da presente invenção a ser explicada em detalhes no seguinte.

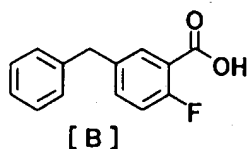


Referência de patente 5 (vide página 11, composto 2-12) descreve o seguinte composto de ácido benzóico [A] e similares como materiais fotossensíveis. Porém, não fornece descrição do composto (2') da presente invenção a ser explicado em detalhes no seguinte.



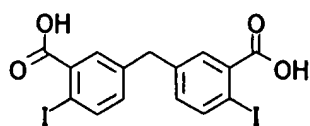
[A]

5 Além disso, referência de não-patente 2 descreve o seguinte composto de ácido benzóico [B] e similares (vide esquema 2). Porém, não fornece descrição do composto (2') da presente invenção a ser explicado em detalhes no seguinte.

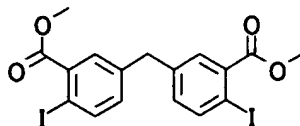


[B]

10 Além disso, referência de não-patente 3 descreve o seguinte composto de ácido benzóico [C] e [D] e similares (vide página 3512, composto 10 e 12). Porém, não fornece descrição do composto (2') da presente invenção a ser explicado em detalhes no seguinte.



[C]



[D]

15

- Referência de patente 1 □ WO 04/046115
- Referência de patente 2 □ WO 05/113509
- Referência de patente 3 □ WO 05/113508
- Referência de patente 4 □ US 4695646 (coluna 15, linha 40)
- Referência de patente 5 □ JP-A-11-84556
- Referência de não-patente 1 □ Zhurnal Organicheskoi Khimii,

vol. 6, número 1, páginas 68-71, 1970 (página 70, 3)

□ Referência de não-patente 2 □ Synlett, vol,5, páginas 447-448, 1996,

□ Referência de não-patente 3 □ Macromolecules, vol. 28, páginas 3509-3515, 1995,

### Descrição da Invenção

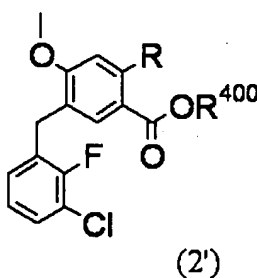
#### Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

Um objetivo da presente invenção é fornecer um composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético.

#### Meios de Resolver os Problemas

Devido ao objetivo supracitado, os presentes inventores conduziram estudos intensivos em uma tentativa de encontrar um método de produção melhorado do composto [III] supracitado, particularmente composto (10), e contataram que um composto representado pela fórmula (2') (em seguida, às vezes sendo abreviado como composto (2')) ou um sal deste é útil como um intermediário sintético para este, que resultou na conclusão da presente invenção.

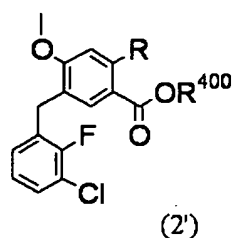
20 A fórmula (2'):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila.

Mais especificamente, a presente invenção é como mostrado no seguinte [1] - [45].

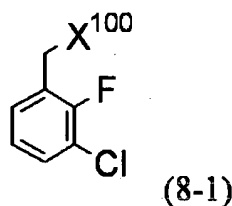
25 [1] Um composto representado pela fórmula (2'):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2')),  
ou um sal deste.

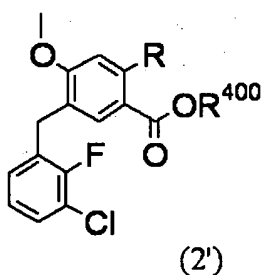
5 [2] O composto supracitado [1], em que R é um grupo metóxi, ou um sal deste.

[3] Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



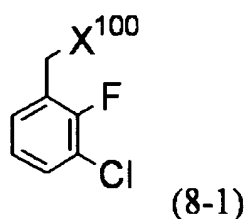
em que X<sup>100</sup> é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (8-1)) para a produção de um composto representado pela fórmula (2'):

10

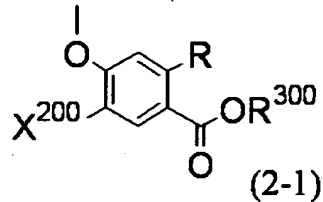


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila,  
ou um sal deste.

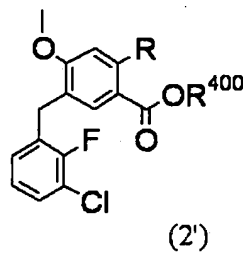
[4] Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



em que  $X^{100}$  é um átomo de halogênio, e um composto representado pela fórmula (2-1):

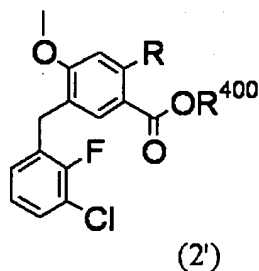


- em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-1)) na presença de um átomo de metal  $M^1$ , para a produção de um composto representado pela fórmula (2'):

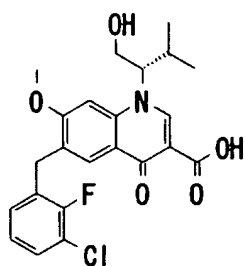


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste.

- 10 [5] Uso de um composto representado pela fórmula (2'):



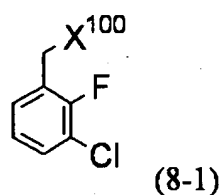
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste, para a produção do composto (10):



(10)

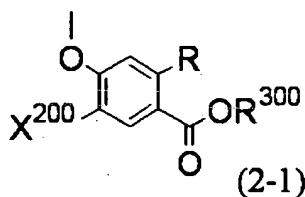
ou um sal deste.

[6] Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



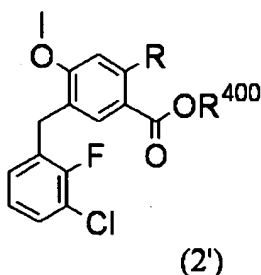
(8-1)

em que  $X^{100}$  é um átomo de halogênio, um composto representado pela fórmula (2-1):



(2-1)

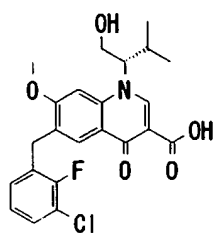
- 5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, e um composto representado pela fórmula (2')



(2')

em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, ou um sal deste, para a produção do

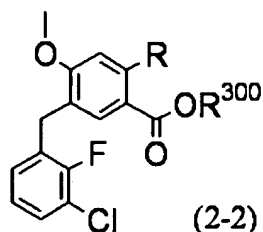
- 10 composto (10):



(10)

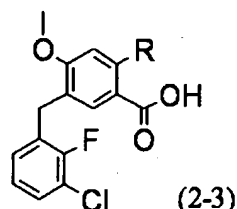
ou um sal deste.

[7] Uso de um composto representado pela fórmula (2-2):

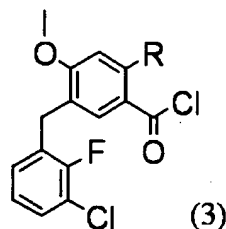


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-2)), um

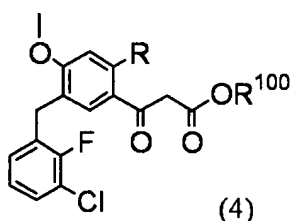
5 composto representado pela fórmula (2-3):



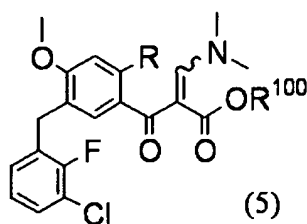
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-3)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (3):



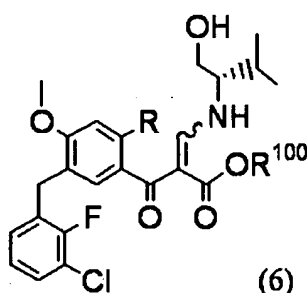
10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (3)), um composto representado por a fórmula (4):



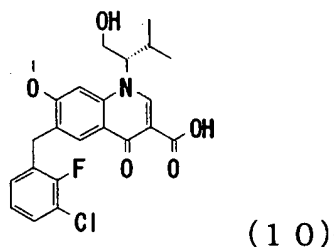
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (5)), e um composto representado pela fórmula (6):

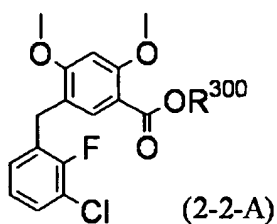


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (6)), para a produção do composto (10):

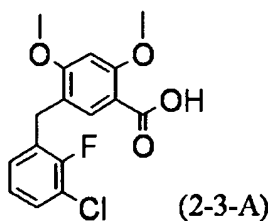


ou um sal deste.

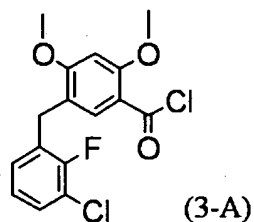
[8] Uso de um composto representado pela fórmula (2-2-A):



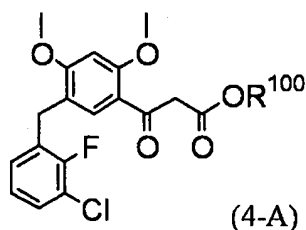
em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-2-A)), composto (2-3-A):



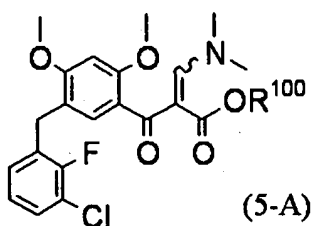
ou um sal deste, composto (3-A):



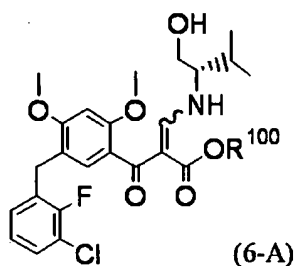
um composto representado pela fórmula (4-A):



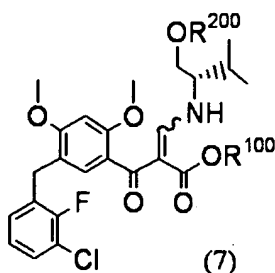
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4-A)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-A):



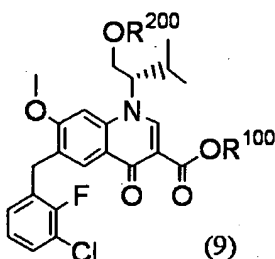
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (5-A)), um composto representado pela fórmula (6-A):



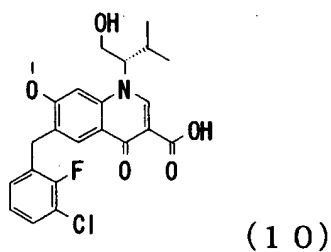
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (6-A)), um composto representado pela fórmula (7):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (7)), e um composto representado pela fórmula (9):

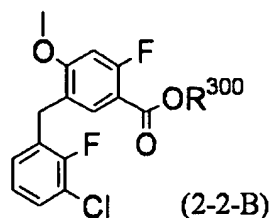


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (9)), para a produção do composto (10):

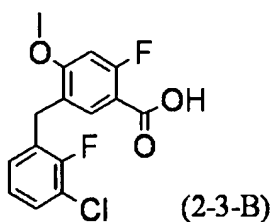


ou um sal deste.

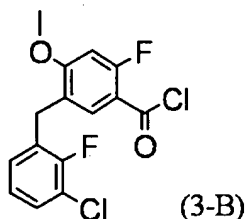
[9] Uso de um composto representado pela fórmula (2-2-B):



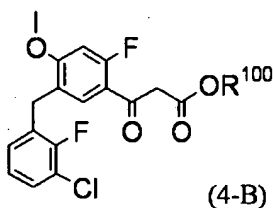
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-2-B)), composto (2-3-B):



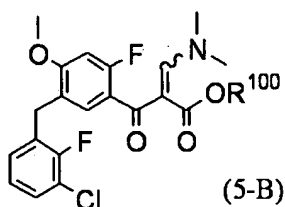
ou um sal deste, composto (3-B):



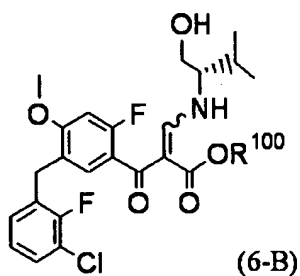
um composto representado pela fórmula (4-B):



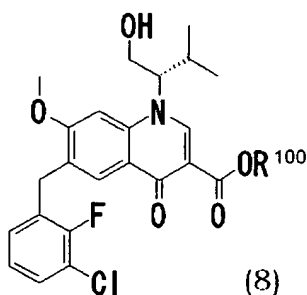
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4-B)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-B):



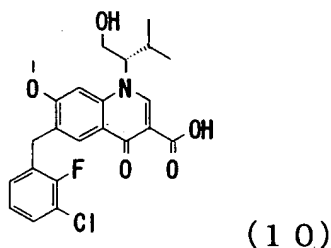
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (5-B)), um composto representado pela fórmula (6-B):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (6-B)), e um composto representado pela fórmula (8):

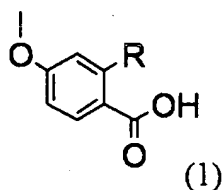


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (8)), para a produção do composto (10):

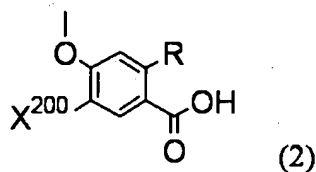


ou um sal deste.

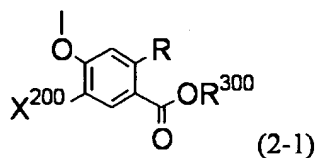
[10] Uso de um composto representado pela fórmula (1):



- 5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (1)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2):

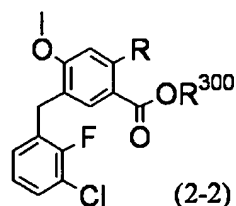


- em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2)), ou
- 10 um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1):

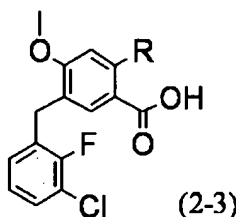


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio, um composto representado pela

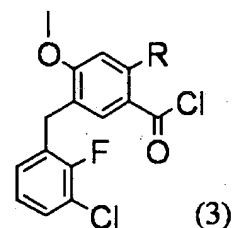
fórmula (2-2):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (2-3):

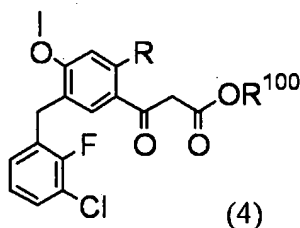


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, ou um sal deste, um  
5 composto representado pela fórmula (3):

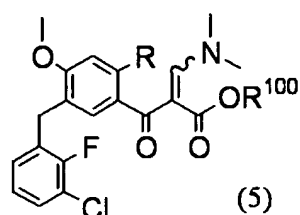


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, um composto represen-  
tado pela,

fórmula (4):

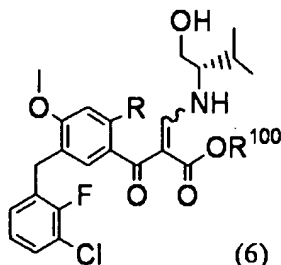


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -  
10 C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5):

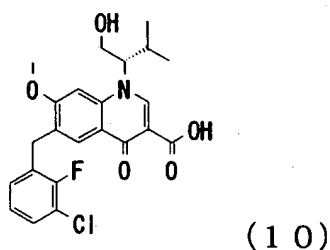


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -

C<sub>4</sub> alquila, e um composto representado pela fórmula (6):

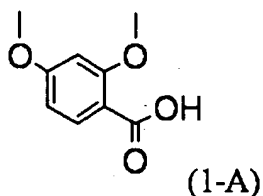


em que R é um átomo de flúor e um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, para a produção do composto (10):

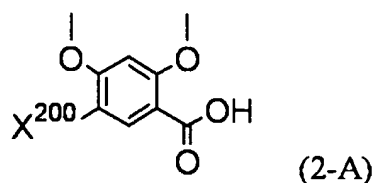


ou um sal deste.

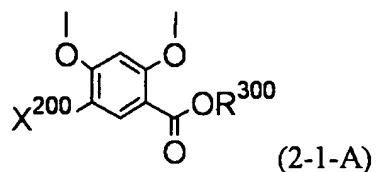
5 [11] Uso do composto (1-A):



ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-A):

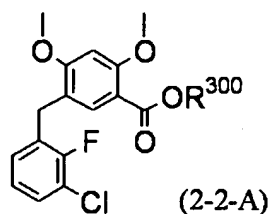


em que X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-A)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1-A):

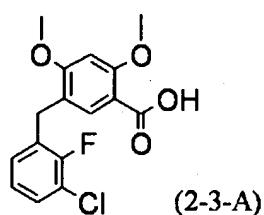


10 em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio (em

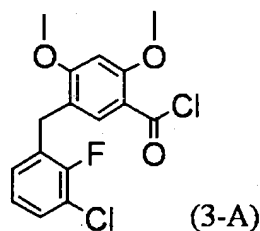
seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-1-A)), um composto representado pela fórmula (2-2-A):



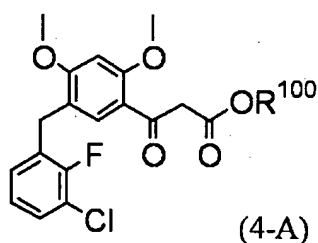
em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, composto (2-3-A):



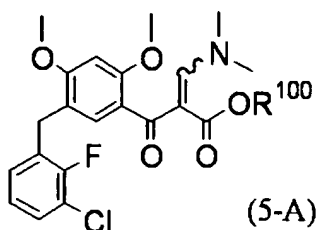
ou um sal deste, composto (3-A):



5 um composto representado pela fórmula (4-A):

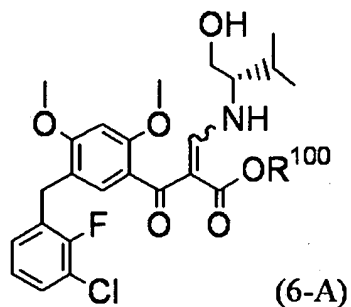


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-A):

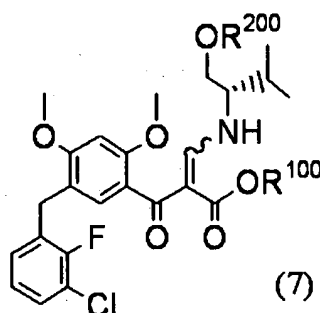


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fór-

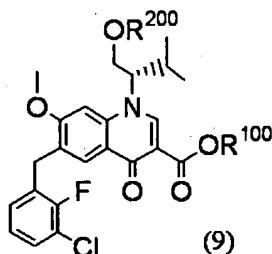
mula (6-A):



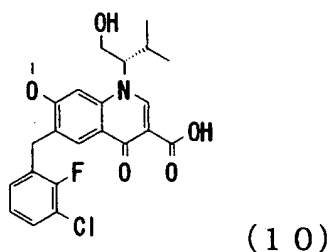
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, um composto representado pela fórmula (7):



5 em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, e um composto representado pela fórmula (9):

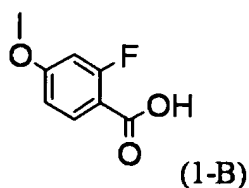


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, para a produção do composto (10):



ou um sal deste.

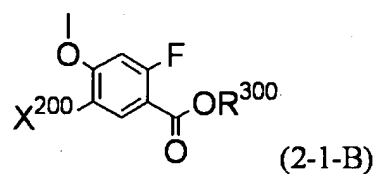
[12] Uso do composto (1-B):



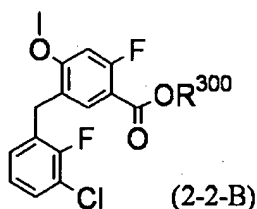
ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-B):



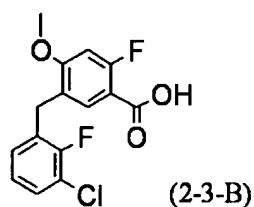
em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-B)), ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1-B):



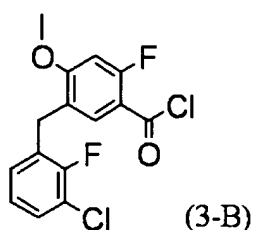
- 5 em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (2-1-B)), um composto representado pela fórmula (2-2-B):



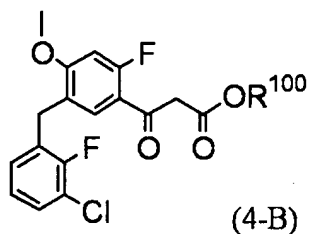
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, composto (2-3-B):



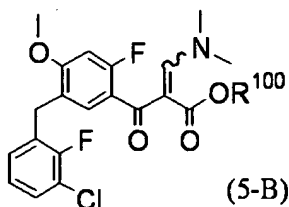
ou um sal deste, composto (3-B):



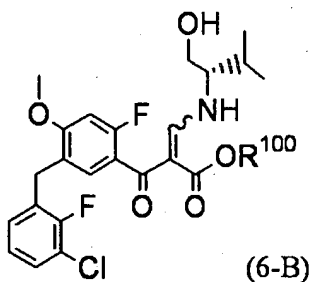
um composto representado pela fórmula (4-B):



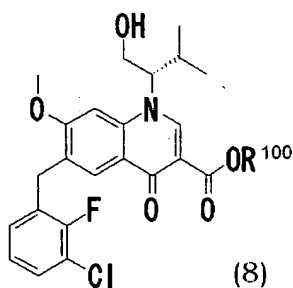
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-B):



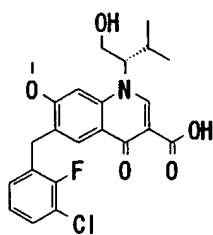
5 em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, um composto representado pela fórmula (6-B):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e um composto representado pela fórmula (8):



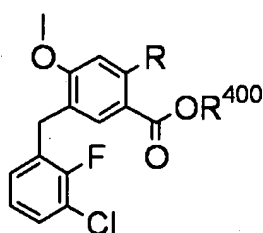
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, para a produção do composto (10):



(10)

ou um sal deste.

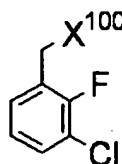
[13] Um método de produzir um composto representado pela fórmula (2'):



(2')

em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila,

- 5 ou um sal deste que compreende reagir um composto representado pela fórmula (8-1):



(8-1)

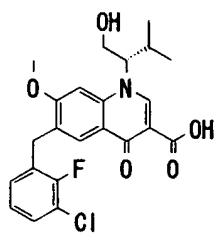
em que X<sup>100</sup> é um átomo de halogênio, com um composto representado pela fórmula (2-1):



(2-1)

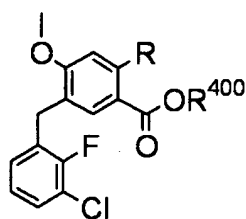
- 10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio, na presença de um átomo de metal M<sup>1</sup>.

[14] Um método de produzir o seguinte composto (10), ou um sal deste, compreendendo produzir o composto (10):



(10)

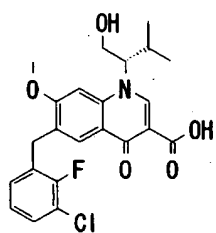
ou um sal deste de um composto representado pela fórmula (2'):



(2')

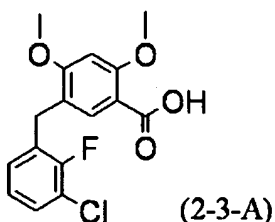
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

[15] Um método de produzir o composto (10):



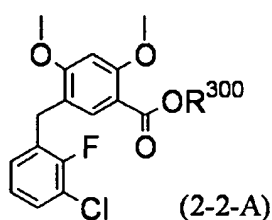
(10)

- 5 ou um sal deste que compreende uma etapa de produzir o composto (2-3-A):



(2-3-A)

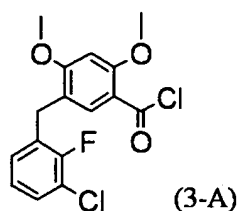
ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula (2-2-A):



(2-2-A)

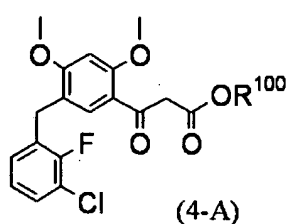
em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

uma etapa de produzir o composto (3-A):



do composto (2-3-A) supracitado ou um sal deste;

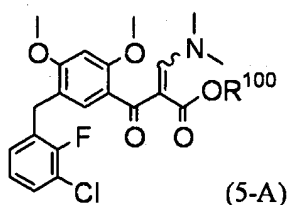
uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (4-A):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, do composto (3-A)

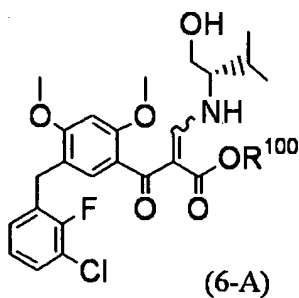
5 supracitado;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (5-A):



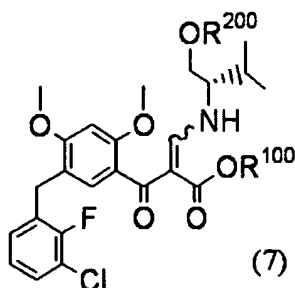
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do composto (4-A) supracitado ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (6-A):



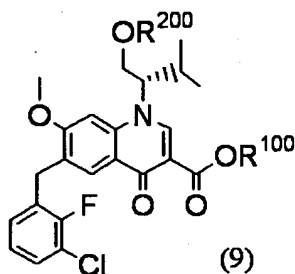
10 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do composto (5-A) supracitado;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (7):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, do composto (6-A) supracitado;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (9):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, do composto (7) supracitado; e

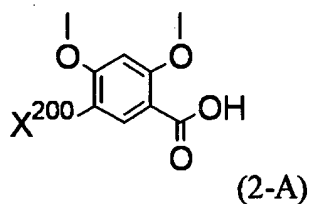
5

uma etapa de produzir o composto (10) supracitado ou um sal deste do composto (9) supracitado.

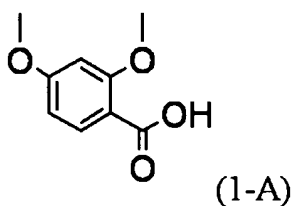
[16] O método de produção do [15] supracitado, que também compreende

10

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-A):

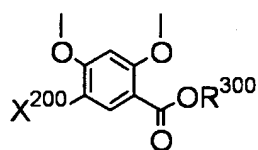


em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, do composto (1-A):



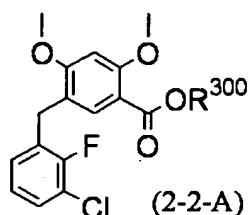
ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-1-A):



(2-1-A)

em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, do composto (2-A) supracitado ou um sal deste; e uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-2-A):

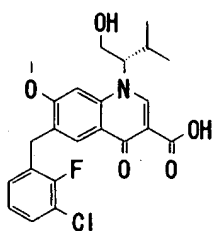


(2-2-A)

em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, do composto (2-1-A) supracitado.

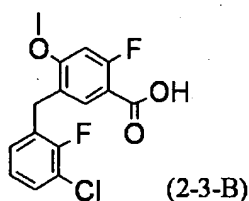
5

[17] Um método de produzir o composto (10):



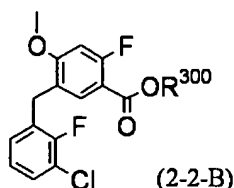
(10)

ou um sal deste, que compreende uma etapa de produzir o composto (2-3-B):



(2-3-B)

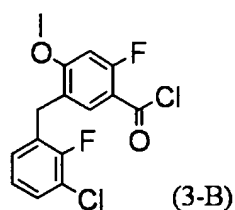
ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula (2-2-B):



(2-2-B)

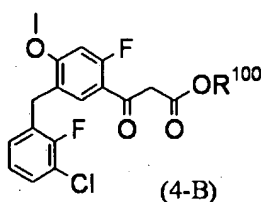
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila;

10 uma etapa de produzir o composto (3-B):



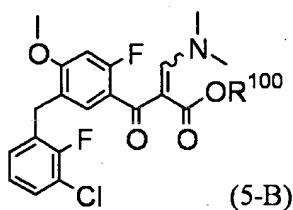
do composto (2-3-B) supracitado ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (4-B):



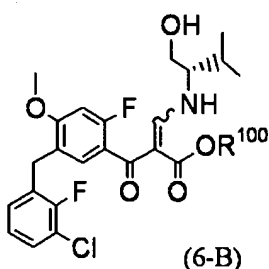
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, do composto (3-B) supracitado;

5 uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (5-B):



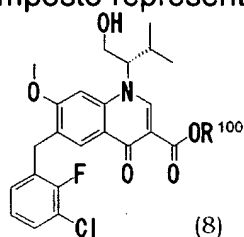
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do composto (4-B) supracitado ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (6-B):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do composto (5-B) supracitado;

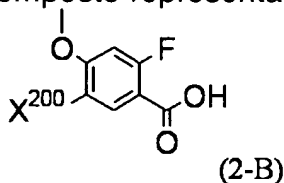
10 uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (8):



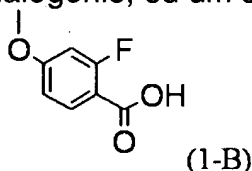
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, do composto (6-B) supracitado; e uma etapa de produzir o composto (10) supracitado ou um sal deste do composto (8) supracitado.

5 [18] O método de produção do [17] supracitado, que também compreende

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-B):

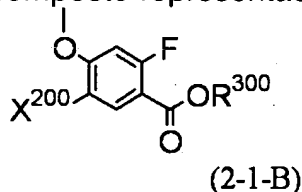


em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, do composto (1-B):

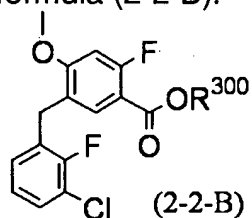


ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-1-B):

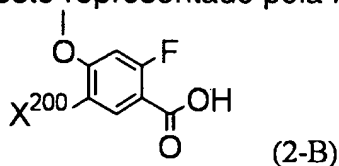


10 em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, do composto (2-B) supracitado ou um sal deste; e uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-2-B):



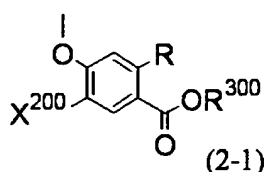
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, do composto (2-1-B) supracitado.

[19] Um composto representado pela fórmula (2-B):



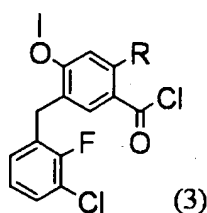
15 em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste.

[20] Um composto representado pela fórmula (2-1):



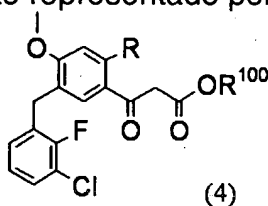
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio.

[21] Um composto representado pela fórmula (3):



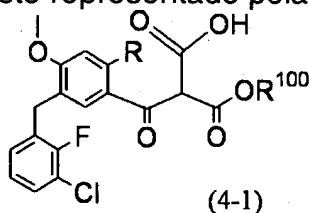
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi.

5 [22] Um composto representado pela fórmula (4):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

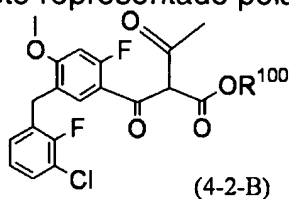
[23] Um composto representado pela fórmula (4-1)



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4-1)), ou um sal deste.

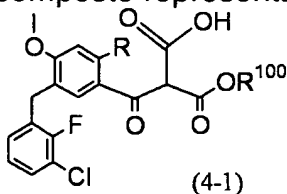
10

[24] Um composto representado pela fórmula (4-2-B):

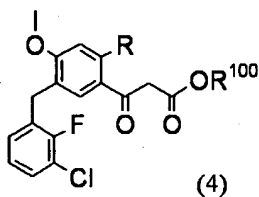


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4-2-B)), ou um sal deste.

[25] Uso de um composto representado pela fórmula (4-1):

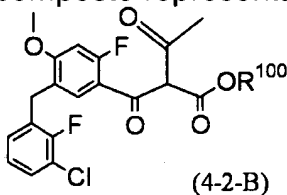


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4):

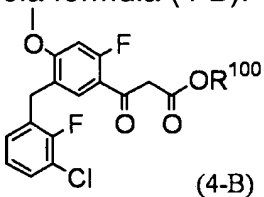


- 5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

[26] Uso de um composto representado pela fórmula (4-2-B):

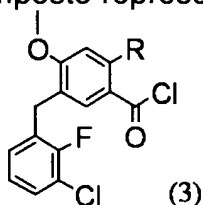


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4-B):

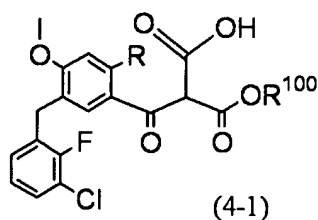


- 10 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

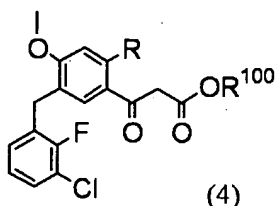
[27] Uso de um composto representado pela fórmula (3):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e um composto representado pela fórmula (4-1):

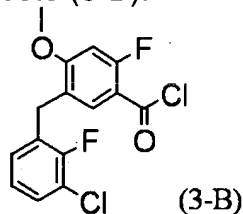


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (4-1)), ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4):

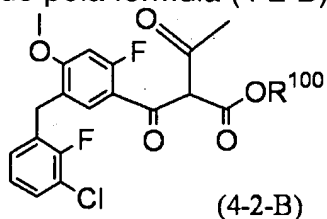


5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

[28] Uso do composto (3-B):

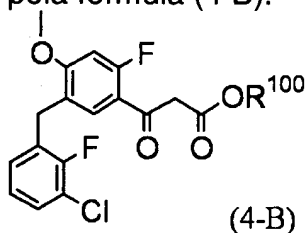


e um composto representado pela fórmula (4-2-B):



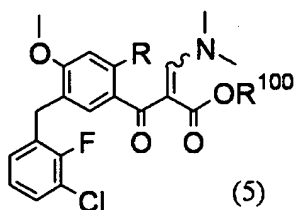
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4-B):

10



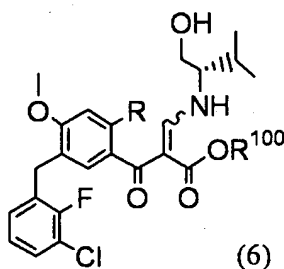
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

[29] Um composto representado pela fórmula (5):



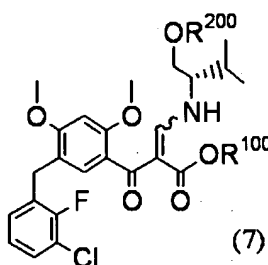
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila

[30] Um composto representado pela fórmula (6):



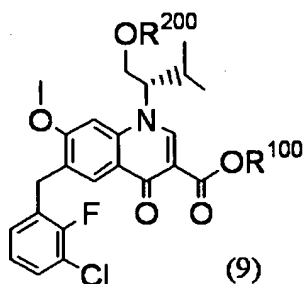
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila.

[31] Um composto representado pela fórmula (7):



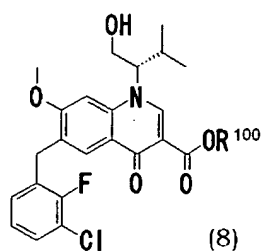
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidroxila.

[32] Um composto representado pela fórmula (9):



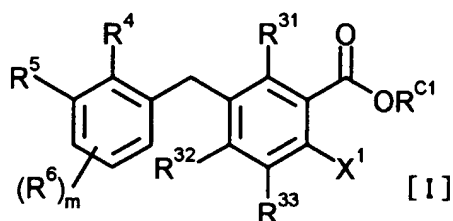
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidroxila.

[33] Um composto representado pela fórmula (8):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila.

[34] Um composto representado pela fórmula [I] :



em que

$R^{C1}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila,

5  $X^1$  é um átomo de halogênio,

$R^4$  e  $R^6$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo selecionado a partir do grupo A:

grupo ciano, grupo fenila, grupo nitro, átomo de halogênio, grupo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-NR^{a1}R^{a2}$ ,  
 10  $-CONR^{a1}R^{a2}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-COR^{a3}$ ,  $-NR^{a1}COR^{a3}$ ,  $-SO_2R^{a3}$ ,  $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ,  
 $-COOR^{a1}$  e  $-NR^{a2}COOR^{a3}$

em que  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou um grupo benzila, e  $R^{a3}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,

15  $R^5$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado a partir do grupo A supracitado,

$R^4$  e  $R^5$  em combinação opcionalmente formam um anel fundido junto com um anel de benzeno ligado a este,

$m$  é 0, 1, 2 ou 3, e quando  $m$  for 2 ou 3, cada  $R^6$  pode ser o mesmo ou dife-

20 rente,

$R^{31}$  é um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um átomo de halogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo  $C_{1-4}$  alcóxi, um grupo  $C_{1-4}$  alquilsulfanila, um grupo halo  $C_{1-4}$  alquila ou

um grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,

$R^{32}$  e  $R^{33}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo ciano, (3) um grupo nitro, (4) um átomo de halogênio, (5) um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, (6) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado (em que o grupo heterocíclico é um anel saturado ou insaturado contendo, além do átomo de carbono, pelo menos um heteroátomo selecionado de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre), (7) um grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do átomo de halogênio e grupo B: um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,  $-OR^{a4}$ ,  $-SR^{a4}$ ,  $-NR^{a4}R^{a5}$ ,  $-CONR^{a4}R^{a5}$ ,  $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ ,  $-COR^{a6}$ ,  $-NR^{a4}COR^{a6}$ ,  $-SO_2R^{a6}$ ,  $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ ,  $-COOR^{a4}$  e  $-NR^{a5}COOR^{a6}$

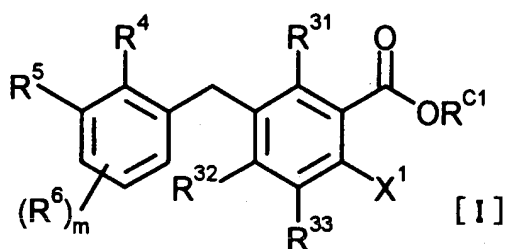
em que  $R^{a4}$  e  $R^{a5}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,  $R^{a6}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,

(8)  $-OR^{a7}$ , (9)  $-SR^{a7}$ , (10)  $-NR^{a7}R^{a8}$ , (11)  $-NR^{a7}COR^{a9}$ , (12)  $-COOR^{a10}$  ou (13)  $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$  em que  $R^{a7}$  e  $R^{a8}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo selecionado a partir do grupo B supracitado, ou um grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o

grupo B supracitado,  $R^{a9}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $R^{a10}$  e  $R^{a11}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou um sal deste.

5 [35] O composto do [34] supracitado, em que o composto representado pela fórmula [I] é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico, metil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico e etil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico, ou um sal deste.

10 [36] Um método de produzir um composto representado pela fórmula [I]:



em que

$R^{C1}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila,

$X^1$  é um átomo de halogênio,

15  $R^4$  e  $R^6$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo selecionado a partir do grupo A:

grupo ciano, grupo fenila, grupo nitro, átomo de halogênio, grupo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-CONR^{a1}R^{a2}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-COR^{a3}$ ,  $-NR^{a1}COR^{a3}$ ,  $-SO_2R^{a3}$ ,  $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ,

20  $-COOR^{a1}$  e  $-NR^{a2}COOR^{a3}$

em que  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou um grupo benzila, e  $R^{a3}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,

$R^5$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado a partir do grupo A

25 supracitado,

$R^4$  e  $R^5$  em combinação opcionalmente formam um anel fundido junto com o anel de benzeno ligado a este,

m é 0, 1, 2 ou 3, e quando m for 2 ou 3, cada R<sup>6</sup> pode ser o mesmo ou diferente,

R<sup>31</sup> é um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um átomo de halogênio, um grupo C<sub>1-4</sub> alquila, um grupo C<sub>1-4</sub> alcóxi, um grupo C<sub>1-4</sub> alquilsulfanila, um grupo halo C<sub>1-4</sub> alquila ou um grupo halo C<sub>1-4</sub> alquilóxi,

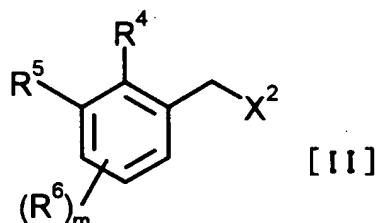
R<sup>32</sup> e R<sup>33</sup> são os mesmos ou diferentes e cada qual é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo ciano, (3) um grupo nitro, (4) um átomo de halogênio, (5) um grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, (6) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado (em que o grupo heterocíclico é um anel saturado ou insaturado contendo, além do átomo de carbono, pelo menos um heteroátomo selecionado de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre), (7) um grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e grupo B:

um grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, -OR<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -CONR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -COR<sup>a6</sup>, -NR<sup>a4</sup>COR<sup>a6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>, -NR<sup>a4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>, -COOR<sup>a4</sup> e -NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup>

em que R<sup>a4</sup> e R<sup>a5</sup> são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo C<sub>1-4</sub> alquila, um grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, R<sup>a6</sup> é um grupo C<sub>1-4</sub> alquila, um grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,

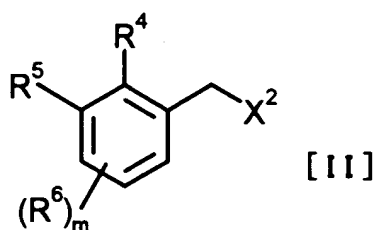
(8)  $-OR^{a7}$ , (9)  $-SR^{a7}$ , (10)  $-NR^{a7}R^{a8}$ , (11)  $-NR^{a7}COR^{a9}$ , (12)  $-COOR^{a10}$  ou (13)  $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

- em que  $R^{a7}$  e  $R^{a8}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo selecionado a partir do grupo B supracitado ou um grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o grupo B supracitado,  $R^{a9}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $R^{a10}$  e  $R^{a11}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula [II] :

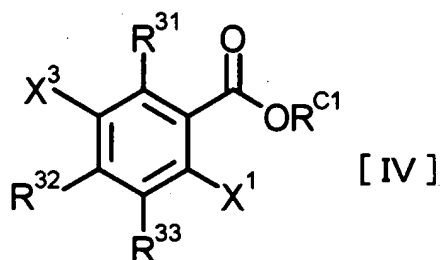


- em que  $R^4$  e  $R^6$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo selecionado a partir do grupo A:
- grupo ciano, grupo fenila, grupo nitro, átomo de halogênio, grupo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-CONR^{a1}R^{a2}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-COR^{a3}$ ,  $-NR^{a1}COR^{a3}$ ,  $-SO_2R^{a3}$ ,  $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ,  $-COOR^{a1}$  e  $-NR^{a2}COOR^{a3}$
- em que  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou um grupo benzila, e  $R^{a3}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,
- $R^5$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado a partir do grupo A supracitado,
- $R^4$  e  $R^5$  em combinação opcionalmente formam um anel fundido junto com o anel de benzeno ligado a este,
- $m$  é 0, 1, 2 ou 3, e quando  $m$  for 2 ou 3, cada  $R^6$  pode ser o mesmo ou diferente, e
- $X^2$  é um átomo de halogênio.

[37] O método de produção do [36] supracitado que compreende reagir um composto representado pela fórmula [II]:

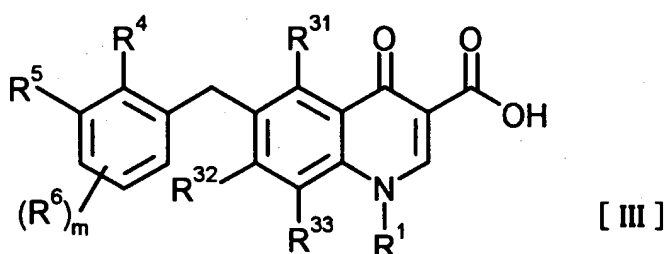


em que cada símbolo é como definido no [36] supracitado, com um composto representado pela fórmula [IV]:



em que X<sup>3</sup> é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são como definidos no [36] supracitado, na presença de um átomo de metal M<sup>1</sup>.

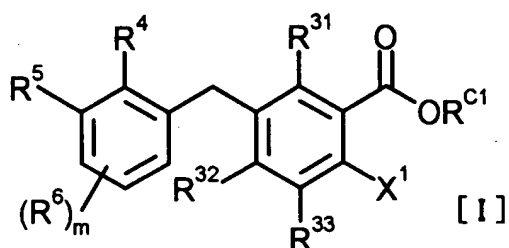
5 [38] Um método de produzir um composto representado pela fórmula [III]:



em que R<sup>1</sup> é um grupo selecionado a partir do grupo B supracitado, ou um grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e o grupo B supracitado, e os outros símbolos são como definidos acima,

10

ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula [I]:



em que

R<sup>C1</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo protetor carboxila,

$X^1$  é um átomo de halogênio,

$R^4$  e  $R^6$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo selecionado a partir do grupo A:

grupo ciano, grupo fenila, grupo nitro, átomo de halogênio, grupo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquila, grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-CONR^{a1}R^{a2}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-COR^{a3}$ ,  $-NR^{a1}COR^{a3}$ ,  $-SO_2R^{a3}$ ,  $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ,  $-COOR^{a1}$  e  $-NR^{a2}COOR^{a3}$

em que  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila ou um grupo benzila, e  $R^{a3}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,

$R^5$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado a partir do grupo A supracitado,

$R^4$  e  $R^5$  em combinação opcionalmente formam um anel fundido junto com o anel de benzeno ligado a este,

$m$  é 0, 1, 2 ou 3, e quando  $m$  for 2 ou 3, cada  $R^6$  pode ser o mesmo ou diferente,

$R^{31}$  é um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um átomo de halogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo  $C_{1-4}$  alcóxi, um grupo  $C_{1-4}$  alquilsulfanila, um grupo halo  $C_{1-4}$  alquila ou um grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi,

$R^{32}$  e  $R^{33}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo ciano, (3) um grupo nitro, (4) um átomo de halogênio, (5) um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, (6) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado (em que o grupo heterocíclico é um anel saturado ou insaturado contendo, além do átomo de carbono, pelo menos um heteroátomo selecionado de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre, (7) um grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e grupo B:

um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado, um grupo hetero-

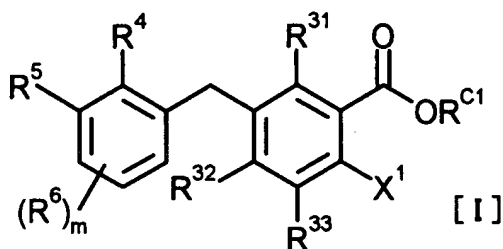
cíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,  $-OR^{a4}$ ,  $-SR^{a4}$ ,  $-NR^{a4}R^{a5}$ ,  $-CONR^{a4}R^{a5}$ ,  $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ ,  $-COR^{a6}$ ,  $-NR^{a4}COR^{a6}$ ,  $-SO_2R^{a6}$ ,  $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ ,  $-COOR^{a4}$  e  $-NR^{a5}COOR^{a6}$

- 5 em que  $R^{a4}$  e  $R^{a5}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,  $R^{a6}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, um grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado ou um grupo heterocíclico (como definido acima) opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A supracitado,

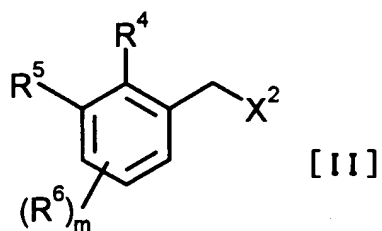
- 15 (8)  $-OR^{a7}$ , (9)  $-SR^{a7}$ , (10)  $-NR^{a7}R^{a8}$ , (11)  $-NR^{a7}COR^{a9}$ , (12)  $-COOR^{a10}$  ou (13)  $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

- em que  $R^{a7}$  e  $R^{a8}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, um grupo selecionado a partir do grupo B supracitado, ou um grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o grupo B supracitado,  $R^{a9}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $R^{a10}$  e  $R^{a11}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_{1-4}$  alquila.

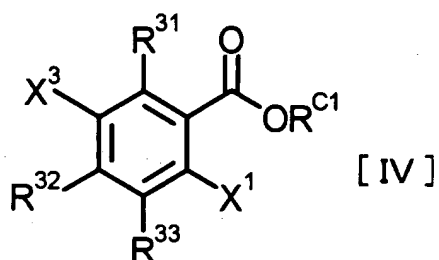
[39] O método de produção do [38] supracitado que compreende uma etapa de preparar um composto representado pela fórmula [I] :



- 25 em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado, ou um sal deste, reagindo um composto representado pela fórmula [II]:

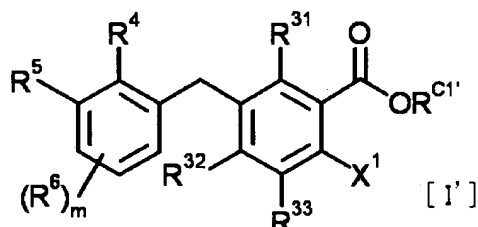


em que  $X^2$  é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado, com um composto representado pela fórmula [IV]:

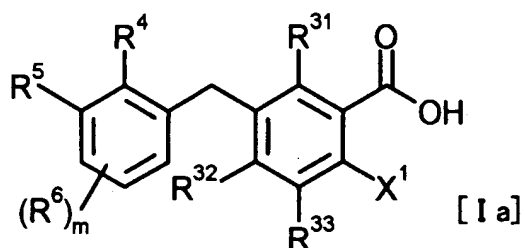


em que  $X^3$  é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado, na presença de um átomo de metal  $M^1$ .

- 5 [40] O método de produção do [39] supracitado, que também compreende pelo menos uma das seguintes etapas:  
uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [I']

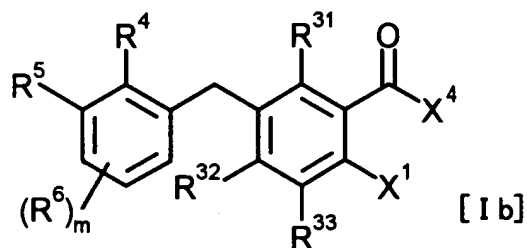


- em que  $R^{C1}$  é um grupo protetor de carboxila, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado pela fórmula [Ia]:
- 10



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste;  
uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste, com um agente de halogenação para preparar um com-

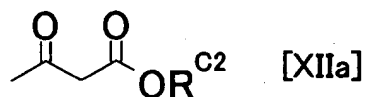
posto representado pela fórmula [Ib]:



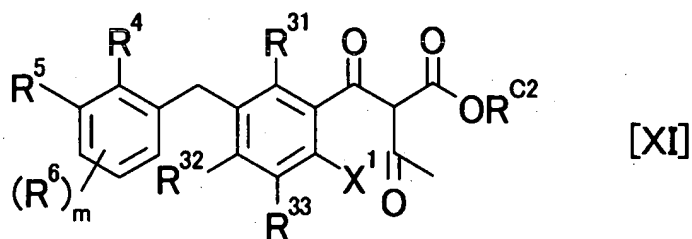
em que  $X^4$  é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada

- 5 ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XIa]:



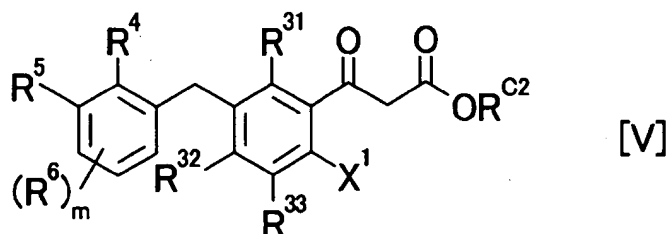
em que  $R^{C2}$  é um grupo protetor de carboxila, na presença de uma base, para preparar um composto representado pela fórmula [XI]:



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste;

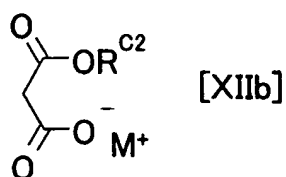
uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [XI] supracitada

- 10 ou um sal deste, à desacetilação para preparar um composto representado pela fórmula [V]:

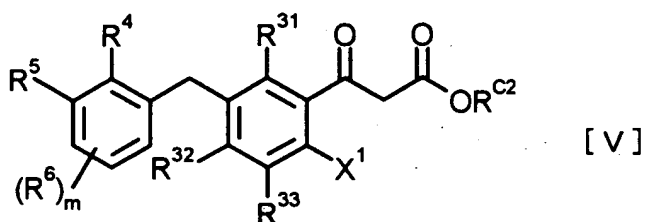


em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste;

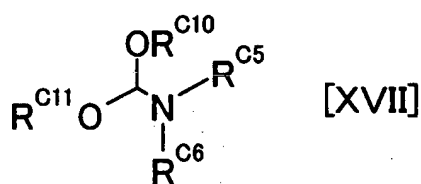
uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XIb]:



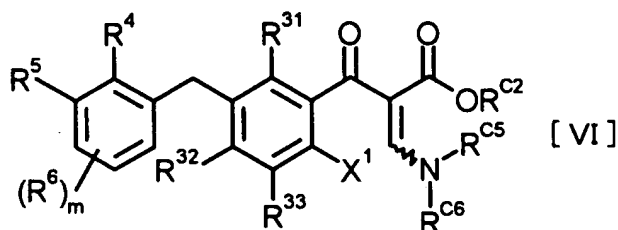
em que  $R^{C2}$  é um grupo protetor carboxila e M é um átomo de metal M, na presença de uma base e um quelador, e tratar o composto resultante com um ácido para preparar um composto representaram pela fórmula [V]:



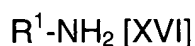
- 5 em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste; uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [V] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XVII]:



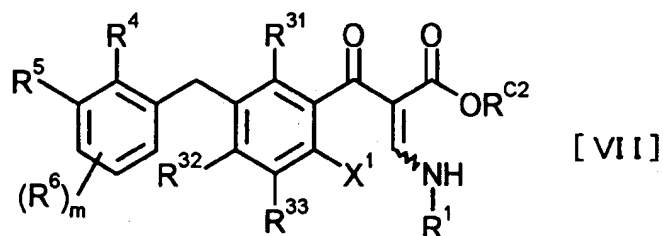
- 10 em que  $R^{C5}$  e  $R^{C6}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou pode formar um heterociclo de 5 ou 6 membros junto com o átomo de nitrogênio adjacente, e  $R^{C10}$  e  $R^{C11}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, para preparar um composto representado pela fórmula [VI]:



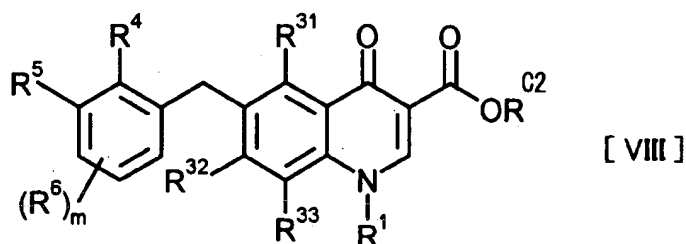
- 15 em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste; uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [VI] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XVI]:



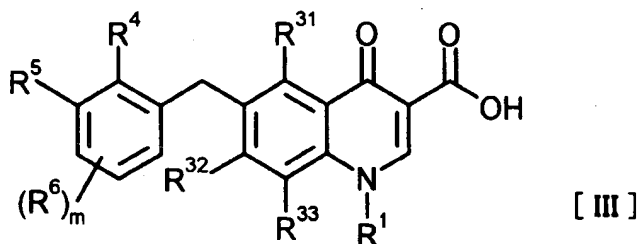
em que R<sup>1</sup> é como definido no [38] supracitado, para preparar um composto representado pela fórmula [VII]:



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste;  
 5 uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [VII] supracitada a uma reação de ciclização para preparar um composto representado pela fórmula [VIII]:



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste; e  
 10 uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [VIII] supracitada ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado pela fórmula [III]:



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste.

[41] O método de produção do [40] supracitado que compreende  
 uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [I'] supracitada ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado  
 15 pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste, com um agente de halogenação para preparar

um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada ou um sal deste;

uma etapa de reagir um composto representado pela supracitada fórmula [Ib], ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XIIb] supracitada na presença de uma base e um quelador, e tratar o  
5 composto resultante com um ácido para preparar um composto representado pela fórmula [V] supracitada ou um sal deste;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [V] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XVII] supracitada para preparar um composto representado pela fórmula [VI]  
10 supracitada ou um sal deste;

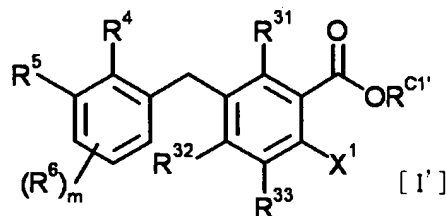
uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [VI] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XVI] supracitada para preparar um composto representado pela fórmula [VII] supracitada;

uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [VII] supracitada a uma reação de ciclização para preparar um composto representado pela supracitada fórmula [VIII], ou um sal deste; e

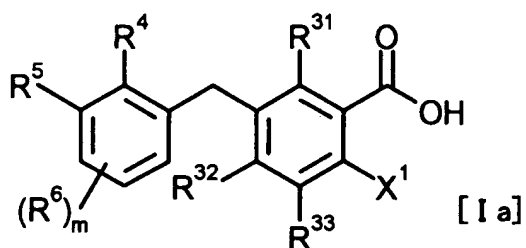
uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [VIII] supracitada ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado pela fórmula [III] supracitada ou um sal deste.  
20

[42] O método de produção do [39] supracitado, que também compreende pelo menos uma das seguintes etapas:

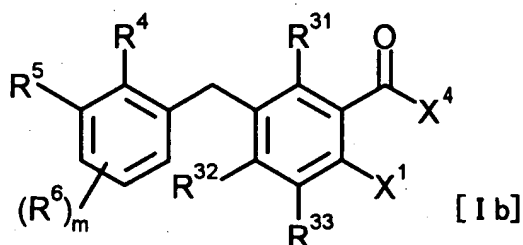
uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [I']:



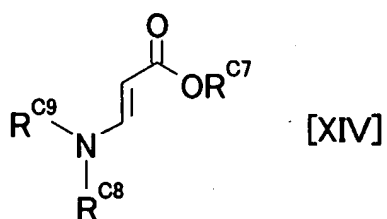
em que  $R^{C1'}$  é um grupo protetor carboxila, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado ou um sal deste, à hidrólise para preparar um  
25 composto representado pela fórmula [Ia]:



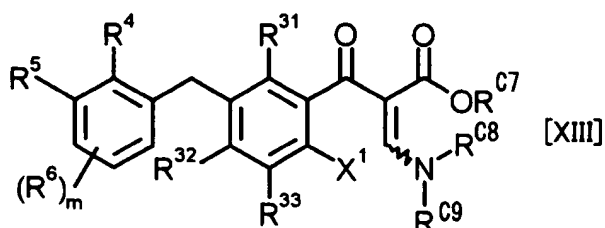
em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado ou um sal deste;  
 uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste, com um agente de halogenação para preparar um composto representado pela fórmula [Ib]:



- 5 em que  $X^4$  é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são como definidos no [38] supracitado ou um sal deste;  
 uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XIV]:



- em que  $R^{C7}$  é que um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $R^{C8}$  e  $R^{C9}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou pode formar um heterociclo de 5 ou 6 membros junto com o átomo de nitrogênio adjacente, na presença de uma base para preparar um composto representado pela fórmula [XIII]:
- 10



em que cada símbolo é como definido no [38] supracitado;



tada ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ia] supracitada ou um sal deste, com um agente de halogenação para preparar um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada ou um sal deste;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [Ib] supracitada ou um sal deste, com um composto representado pela fórmula [XIV] supracitada na presença de uma base para preparar um composto representado pela fórmula [XIII] supracitada;

uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula [XIII] supracitada com um composto representado pela fórmula [XVI] supracitada para preparar um composto representado pela fórmula [IX] supracitada;

uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [IX] supracitada a uma reação de ciclização para preparar um composto representado pela fórmula [XV] supracitada ou um sal deste; e

uma etapa de submeter um composto representado pela fórmula [XV] supracitada ou um sal deste, à hidrólise para preparar um composto representado pela fórmula [III] supracitada ou um sal deste.

[44] O método de produção do [36] ou [38] supracitado, em que o composto representado pela fórmula [I] é ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico.

[45] O método de produção do [36] ou [39] supracitado, em que o composto representado pela fórmula [II] é 3-cloro-2-fluorobenzilcloro.

#### Efeito da Invenção

A presente invenção pode fornecer um novo composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV (composto) tendo uma atividade inibidora de integrase, um método de produção do intermediário sintético, e um método de produção de um agente anti-HIV (composto) (por exemplo, composto (10) e similares) utilizando o intermediário sintético.

A presente invenção pode fornecer um método de produção industrialmente altamente valioso de um agente anti-HIV (composto). Por exemplo, utilizando-se o composto intermediário (2') [composto (2-2): com-

posto (2-2-A) e (2-2-B) e/ou composto (2-3): composto (2-3-A) e (2-3-B)] tendo um grupo metóxi como um intermediário sintético para a produção do composto (10) que é um agente anti-HIV (composto), uma diminuição no rendimento devido à etapa final (alcoxilação, particularmente metoxilação) na técnica anterior e sub-produção de fluoreto de sódio pode ser evitada. Utilizando-se composto (2') em uma etapa de fechamento de anel, além disso, a geração de fluoreto de hidrogênio (HF) que causa corrosão da facilidade de produção pode ser evitada, por meio da qual problemas na técnica anterior (evitação do rendimento diminuído, corrosão de facilidade de produção, etc.) podem ser superados.

Além disso, a presente invenção também pode fornecer um método de produção do intermediário sintético supracitado.

Desde que o intermediário sintético supracitado possa superar os problemas supracitados na técnica anterior durante a produção de um agente anti-HIV (composto), o método de produção do intermediário sintético também tem um valor alto para aplicação industrial e é significativa.

Dos intermediários sintéticos, composto (2') é por si só estável, e pode tolerar condições severas e/ou preservação a longo prazo. Além disso, quando a qualidade do composto (2') pode ser controlada na fase de produção inicial, não só a administração de qualidade nas etapas posteriores mas também a administração de qualidade de um agente anti-HIV (composto) (por exemplo, composto (10) e similares) podem ser facilitadas. Então, o composto (2') é um composto intermediário extremamente importante.

Além disso, a presente invenção utiliza composto altamente circulativa (1) como um material de partida. Desse modo, o método de produção da presente invenção pode produzir um agente anti-HIV (composto) mais economicamente, desde que a estabilidade de fornecimento do material de partida possa ser melhorada.

#### Melhor Modo para Realizar a Invenção

#### 30 Descrição Detalhada da Invenção

Os termos e símbolos a ser utilizados na presente invenção são definidos no seguinte.

Um "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

Um "grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila " significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono, e exemplos específicos incluem grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo isopropila, grupo butila, grupo isobutila, grupo sec-butila e grupo terc-butila.

Um "grupo protetor de hidroxila" significa um grupo protetor de hidroxila geral conhecido por aqueles versados na técnica que é introduzido para impedir a reação do grupo hidroxila. Exemplos incluem os grupos protetores descritos em Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley e Sons (1980) e similares, e exemplos específicos incluem grupos protetores éter como grupo tetraidropiranila deste, grupo metoximetila e similares; grupo protetor carbonato como grupo metilcarbonato, grupo etilcarbonato e similares; grupos protetores silicônica como grupo trimetilsilila, grupo terc-butildimetilsilila, grupo terc-butildifenilsilila, etc. e similares.

R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi.

R<sup>100</sup> é um "grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila ", preferivelmente um grupo metila ou um grupo etila e particularmente preferivelmente um grupo etila.

R<sup>200</sup> é um "grupo protetor de hidroxila", preferivelmente um grupo protetor silicônica, mais preferivelmente um grupo terc-butildimetilsilila.

R<sup>300</sup> é um "grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila", preferivelmente um grupo metila ou um grupo etila, particularmente preferivelmente um grupo metila.

R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um "grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila ", preferivelmente um grupo metila ou um grupo etila, particularmente preferivelmente um grupo metila.

X<sup>100</sup> é um "átomo de halogênio", preferivelmente um átomo de cloro ou um átomo de bromo.

X<sup>200</sup> é um "átomo de halogênio", preferivelmente um átomo de bromo ou um átomo de iodo, mais preferivelmente um átomo de bromo.

Um "átomo de metal M" é um átomo de metal de álcali, e também inclui um íon monovalente. Preferido é um átomo de sódio ou um átomo de potássio, mais preferivelmente um átomo de potássio.

O "átomo de metal  $M^1$ " é um átomo de zinco, preferivelmente zinco de metal.

As expressões de "produzido de um composto representado pela fórmula [I]" e "produzido de um composto representado pela fórmula [II]" não significa apenas produzir diretamente um composto objeto do composto [I] ou composto [II], mas também significa que algumas etapas podem ser incluídas na produção.

O "grupo protetor carboxila" é um substituinte introduzido para evitar uma reação de grupo carboxila, e exemplos deste incluem um grupo benzila, um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila, um grupo terc-butila, um grupo fenacila, um grupo 2,2,2-tricloroetila, um grupo p-nitrobenzila, um grupo difenilmetila, um grupo 4-picolila, um grupo cicloexila e similares.

O "grupo protetor carboxila" para  $R^{C1}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila ou um grupo terc-butila, mais preferivelmente um grupo etila.

O "grupo protetor carboxila" para  $R^{C2}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila ou um grupo terc-butila, mais preferivelmente um grupo etila.

O "átomo de halogênio" é um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo e, a menos que de outra maneira especificado, é preferivelmente um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo.

O "átomo de halogênio" para  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  ou  $R^6$  (incluindo  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  ou  $R^{6'''}$  definido abaixo) ou grupo A (como definido abaixo) é particularmente preferivelmente um átomo de flúor ou um átomo de cloro, e o "átomo de halogênio" para  $R^{32}$  é mais preferivelmente um átomo de cloro.

O "átomo de halogênio" para  $R^{31}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^6$  ou  $R^{6''''}$  e o "átomo de halogênio" do "grupo  $C_{1-10}$  alquila" opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do átomo de halogênio e grupo B (como definido abaixo)" para  $R^{32}$  ou  $R^{33}$  é mais preferivelmente um átomo de flúor.

O "átomo de halogênio" para  $R^4$  é preferivelmente um átomo de

flúor ou um átomo de cloro, mais preferivelmente um átomo de flúor.

O "átomo de halogênio" para  $R^5$  é preferivelmente um átomo de flúor ou um átomo de cloro, mais preferivelmente um átomo de cloro.

5 O "átomo de halogênio" para  $X^1$  é preferivelmente um átomo de flúor.

O "átomo de halogênio" para  $X^2$  é preferivelmente um átomo de cloro ou um átomo de bromo, mais preferivelmente um átomo de cloro.

O "átomo de halogênio" para  $X^3$  é preferivelmente um átomo de bromo.

10 O "átomo de halogênio" para  $X^4$  é preferivelmente um átomo de cloro.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" representa um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos específicos incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila e um grupo terc-butila.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{31}$  ou  $R^{a6}$  é preferivelmente um grupo metila ou um grupo etila.

20 O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^4$ ,  $R^5$  ou  $R^6$  (incluindo  $R^{6'}$ ,  $R^{6''}$  ou  $R^{6'''}$  definido abaixo) ou grupo A (como definido abaixo) é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo metila.

25 O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{a1}$  ou  $R^{a2}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo metila.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{a3}$ ,  $R^{a9}$ ,  $R^{a10}$  ou  $R^{a11}$  é preferivelmente um grupo metila.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{a4}$  ou  $R^{a5}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo terc-butila.

30 O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{a6}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo terc-butila.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{C5}$  ou  $R^{C6}$  é preferivelmente um gru-

po metila, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo metila.  $R^{C5}$  e  $R^{C6}$  são preferivelmente os mesmos grupos alquila.

5 O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{C7}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo etila.

10 O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{C8}$  ou  $R^{C9}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo metila.  $R^{C8}$  e  $R^{C9}$  são preferivelmente os mesmos grupos alquila.

O "grupo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{C10}$  ou  $R^{C11}$  é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila ou um grupo isopropila, mais preferivelmente um grupo metila.  $R^{C10}$  e  $R^{C11}$  são preferivelmente os mesmos grupos alquila.

15 O "grupo halo  $C_{1-4}$  alquila" é o "grupo  $C_{1-4}$  alquila acima definido", que é substituído por 1 a 9 preferivelmente 1 a 3, "átomo(s) de halogênio" definido acima.

20 Exemplos destes incluem um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2-cloroetila, um grupo 2-bromoetila, um grupo 3-fluoropropila, um grupo 3-cloropropila, um grupo 4-fluorobutila, um grupo 4-clorobutila, um grupo trifluorometila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo 3,3,3-trifluoropropila, um grupo 4,4,4-trifluorobutila, um grupo pentafluoroetila, um grupo 2,2,2-trifluor-1-trifluorometiletila e similares.

25 O "grupo halo  $C_{1-4}$  alquila" para  $R^{31}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ou  $R^6$  (incluindo  $R^6$ ,  $R^{6''}$  ou  $R^{6'''}$  definido abaixo) ou grupo A (como definido abaixo) é preferivelmente um grupo trifluorometila.

30 O "grupo  $C_{1-4}$  alcóxi" é um grupo alquilóxi em que a porção alquila é o "grupo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido, especificamente um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo butóxi, um grupo isobutóxi ou um grupo terc-butóxi.

O "grupo  $C_{1-4}$  alcóxila" para  $R^{31}$  é preferivelmente um grupo metóxi.

O "grupo C<sub>1-4</sub> alquilsulfanila" é um grupo alquilsulfanila em que a porção alquila é o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila acima definido", especificamente um grupo metilsulfanila, um grupo etilsulfanila, um grupo propilsulfanila, um grupo isopropilsulfanila, um grupo butilsulfanila, um grupo isobutilsulfanila ou um grupo terc-butilsulfanila.

O "grupo C<sub>1-4</sub> alquilsulfanila" para R<sup>31</sup> é preferivelmente um grupo metilsulfanila.

O "grupo halo C<sub>1-4</sub> alquilóxi" é um grupo haloalquilóxi em que a porção haloalquila é o "grupo halo C<sub>1-4</sub> alquila acima definido."

Exemplos específicos incluem um grupo 2-fluoroetilóxi, um grupo 2-cloroetilóxi, um grupo 2-bromoetilóxi, um grupo 3-fluoropropilóxi, um grupo 3-cloropropilóxi, um grupo 4-fluorobutilóxi, um grupo 4-clorobutilóxi, um grupo trifluorometilóxi, um grupo 2,2,2-trifluoroetilóxi, um grupo 3,3,3-trifluoropropilóxi, um grupo 4,4,4-trifluorobutilóxi, um grupo pentafluoroetilóxi, um grupo 2,2,2-trifluor-1-trifluorometiletilóxi e similares.

O "grupo halo C<sub>1-4</sub> alquilóxi" para R<sup>31</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>6''</sup> ou grupo A (como definido abaixo) é preferivelmente um grupo trifluorometilóxi.

O "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub>" é um grupo hidrocarboneto cíclico saturado ou insaturado que tem 3 a 10 átomos de carbono, e significa um grupo arila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquenila ou um anel fundido deste.

Exemplos do "grupo arila" incluem um grupo C<sub>6-10</sub> arila, especificamente um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo pentalenila, um grupo azulenila e similares, preferivelmente um grupo fenila e um grupo naftila, e particularmente preferivelmente um grupo fenila.

Exemplos do "grupo cicloalquila" incluem um grupo C<sub>3-10</sub> cicloalquila, especificamente um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo cicloeptila, um grupo ciclooctila, um grupo adamantila, um grupo norbornanila e similares, preferivelmente um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila e um grupo cicloexila.

Exemplos do "grupo cicloalquenila" incluem um grupo C<sub>3-10</sub> cicloalquenila compreendendo pelo menos um, preferivelmente 1 ou 2, liga-

ções duplas, especificamente um grupo ciclopropenila, um grupo ciclobutenila, um grupo ciclopentenila, um grupo ciclopentadienila, um grupo cicloexenila, um grupo cicloexadienila (por exemplo, um grupo 2,4-cicloexadien-1-ila, um grupo 2,5-cicloexadien-1-ila etc.), um grupo cicloeptenila e um grupo ciclooctenila e similares.

Exemplos do anel que estes "grupos arila", "grupos cicloalquila" e "grupos cicloalquenila" são condensados para formar incluem um grupo indenila, um grupo indanila, um grupo 1,4-diidronaftila, um grupo 1,2,3,4-tetraidronaftila (por exemplo, grupo 1,2,3,4-tetraidro-2-naftila, grupo 5,6,7,8-tetraidro-2-naftila etc.), um grupo peridronaftila e similares. Preferido é um anel fundido de um grupo fenila e outro anel, um grupo indenila, um grupo indanila, um grupo 1,4-diidronaftila, um grupo 1,2,3,4-tetraidronaftila e similares, particularmente preferido é um grupo indanila.

O "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" é o "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  acima definido" opcionalmente substituído por 1 a 5, preferivelmente 1 a 3, substituintes selecionados do grupo A definido abaixo, e inclui um "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$ " não substituído. Além disso, a posição de substituição não está particularmente limitada contanto que seja uma posição substituível.

Na especificação, o "grupo A" é um grupo que consiste em um grupo ciano, um grupo fenila, um grupo nitro, o "átomo de halogênio acima definido", o "grupo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido, o "grupo halo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido, o "grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi" acima definido,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-CONR^{a1}R^{a2}$ ,  $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ,  $-COR^{a3}$ ,  $-NR^{a1}COR^{a3}$ ,  $-SO_2R^{a3}$ ,  $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ ,  $-COOR^{a1}$  e  $-NR^{a2}COOR^{a3}$

em que  $R^{a1}$  e  $R^{a2}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, o "grupo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido ou um grupo benzila, e  $R^{a3}$  é o "grupo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido.

Exemplos de  $-OR^{a1}$  incluem um grupo hidróxi, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo terc-butóxi e similares.

Exemplos de " $-SR^{a1}$ " incluem um grupo mercapto, um grupo metilsulfanila, um grupo etilsulfanila, um grupo propilsulfanila, um grupo isopropilsulfanila, um grupo terc-butilsulfanila e similares.

5 Exemplos de " $-NR^{a1}R^{a2}$ " incluem um grupo amino, um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo isopropilamino, um grupo terc-butilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-propilamino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-benzil-N-metilamino e similares.

10 Exemplos de " $-CONR^{a1}R^{a2}$ " incluem um grupo carbamoila, um grupo metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila, um grupo propilaminocarbonila, um grupo isopropilaminocarbonila, um grupo terc-butilaminocarbonila, um grupo dimetilaminocarbonila, um grupo dietilaminocarbonila, um grupo N-metil-N-etilaminocarbonila e similares.

15 Exemplos de " $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ " incluem um grupo sulfamoila, um grupo metilaminossulfonila, um grupo etilaminossulfonila, um grupo propilaminossulfonila, um grupo isopropilaminossulfonila, um grupo terc-butilaminossulfonila, um grupo dimetilaminossulfonila, um grupo dietilaminossulfonila, um grupo N-metil-N-etilaminossulfonila e similares.

20 Exemplos de " $-COR^{a3}$ " incluem um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um grupo isobutirila, um grupo pivaloila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a1}COR^{a3}$ " incluem um grupo acetilamino, um grupo propionilamino, um grupo butirilamino, um grupo isobutirilamino, um grupo pivaloilamino, um grupo N-acetil-N-metilamino e similares.

25 Exemplos de " $-SO_2R^{a3}$ " incluem um grupo metilsulfonila, um grupo etilsulfonila, um grupo propilsulfonila, um grupo isopropilsulfonila, um grupo terc-butilsulfonila e similares.

30 Exemplos de " $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ " incluem um grupo metilsulfonilamino, um grupo etilsulfonilamino, um grupo propilsulfonilamino, um grupo isopropilsulfonilamino, um grupo terc-butilsulfonilamino, um grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino e similares.

Exemplos de " $-COOR^{a1}$ " incluem um grupo carboxila, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo propoxicarbonila, um

grupo isopropoxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a2}COOR^{a3}$ " incluem um grupo metoxicarbonilamino, um grupo etoxicarbonilamino, um grupo propoxicarbonilamino, um grupo isopropoxicarbonilamino, um grupo terc-butoxicarbonilamino e similares.

Grupo A preferivelmente contém um grupo ciano, um grupo fenila, um grupo nitro, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila, um grupo trifluorometila, um grupo trifluorometilóxi, um grupo hidróxi, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo metilsulfanila, um grupo amino, um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo isopropilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-propilamino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-benzil-N-metilamino, um grupo carbamoíla, um grupo metilaminocarbonila, um grupo dimetilaminocarbonila, um grupo sulfamoíla, um grupo metilaminossulfonila, um grupo dimetilaminossulfonila, um grupo acetila, um grupo acetilamino, um grupo N-acetil-N-metilamino, um grupo metilsulfonila, um grupo metilsulfonilamino, um grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino grupo, um grupo carboxila, um grupo metoxicarbonila, um grupo carboxiamino e um grupo metoxicarbonilamino.

Grupo A particularmente preferivelmente contém um grupo ciano, um grupo fenila, um grupo nitro, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo trifluorometila, um grupo trifluorometilóxi, um grupo hidróxi, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo metilsulfanila, um grupo amino, um grupo metilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-propilamino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-benzil-N-metilamino, um grupo dimetilaminocarbonila, um grupo metilaminossulfonila, um grupo dimetilaminossulfonila, um grupo acetilamino, um grupo N-acetil-N-metilamino, um grupo metilsulfonila, um grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino e um grupo carboxila, mais preferivelmente contém um átomo de flúor e um átomo de cloro.

O número dos substituintes que o "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub>" supracitado pode ter é preferivelmente 1 a 3, e quando o "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub>" for um grupo fenila, preferidos são monossustituição de posição 2, monossustituição de posição 3, dissustituição de posição 2,3, dissustituição de posição 2,4, dissustituição de posição 2,5, dissustituição de posição 2,6, trissustituição de posição 2,3,4, trissustituição de posição 2,3,5 e trissustituição de posição 2,3,6, particularmente preferido é dissustituição de posição 2,3.

Exemplos específicos do "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" incluem um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo 2-fluorofenila, um grupo 2-clorofenila, um grupo 2-bromofenila, um grupo 3-fluorofenila, um grupo 3-clorofenila, um grupo 3-bromofenila, um grupo 4-fluorofenila, um grupo 2-nitrofenila, um grupo 3-nitrofenila, um grupo 2-cianofenila, um grupo 3-cianofenila, um grupo 2-metilfenila, um grupo 3-metilfenila, um grupo 4-metilfenila, um grupo 2-etilfenila, um grupo 3-etilfenila, um grupo 2-isopropilfenila, um grupo 3-isopropilfenila, um grupo 2-trifluorometilfenila, um grupo 3-trifluorometilfenila, um grupo 2-hidroxifenila, um grupo 3-hidroxifenila, um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 2-metoxifenila, um grupo 3-metoxifenila, um grupo 2-etoxifenila, um grupo 3-etoxifenila, um grupo 2-propoxifenila, um grupo 3-propoxifenila, um grupo 2-(trifluorometil)fenila, um grupo 3-(trifluorometil)fenila, um grupo 2-(trifluorometilóxi)fenila, um grupo 3-(trifluorometilóxi)fenila, um grupo 2-metilsulfamoilfenila, um grupo 3-metilsulfamoilfenila, um grupo 2-aminofenila, um grupo 3-aminofenila, um grupo 2-(metilamino)fenila, um grupo 3-(metilamino)fenila, um grupo 2-(dimetilamino)fenila, um grupo 3-(dimetilamino)fenila, um grupo 2-(acetilamino)fenila, um grupo 3-(acetilamino)fenila, um grupo 2-bifenila, um grupo 3-bifenila, um grupo 2-(metilsulfonil)fenila, um grupo 3-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-sulfamoilfenila, um grupo 3-sulfamoilfenila, um grupo 2-(metilaminossulfonil)fenila, um grupo 3-(metilaminossulfonil)fenila, um grupo 2-(dimetilaminossulfonil)fenila, um grupo 3-(dimetilaminossulfonil)fenila, um grupo 2-(dimetilsulfonil)fenila, um grupo 2-(metilsulfonilamino)fenila, um grupo 3-(metilsulfonil-

amino)fenila, um grupo 2-carbamoilfenila, um grupo 3-carbamoilfenila, um grupo 2-(metilcarbamoil)fenila, um grupo 3-(metilcarbamoil)fenila, um grupo 2-(dimetilcarbamoil)fenila, um grupo 3-(dimetilcarbamoil)fenila, um grupo 2,3-difluorofenila, um grupo 3,4-difluorofenila, um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 3,4-diclorofenila, um grupo 2,3-dibromofenila, um grupo 3,4-dibromofenila, um grupo 2,4-difluorofenila, um grupo 2,4-diclorofenila, um grupo 2,5-diclorofenila, um grupo 2,6-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila, um grupo 2-cloro-4-fluorofenila, um grupo 2-cloro-5-fluorofenila, um grupo 2-cloro-6-fluorofenila, um grupo 3-cloro-2-fluorofenila, um grupo 5-cloro-2-fluorofenila, um grupo 5-bromo-2-clorofenila, um grupo 2-cloro-5-nitrofenila, um grupo 2-cloro-3-metilfenila, um grupo 2-cloro-5-metilfenila, um grupo 2-cloro-3-(trifluorometil)fenila, um grupo 2-cloro-5-(trifluorometil)fenila, um grupo 2-cloro-3-hidroxifenila, um grupo 2-cloro-5-hidroxifenila, um grupo 2-cloro-3-metoxifenila, um grupo 2-cloro-5-metoxifenila, um grupo 2-cloro-3-metilsulfamoilfenila, um grupo 2-cloro-5-metilsulfamoilfenila, um grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenila, um grupo 2-cloro-3-aminofenila, um grupo 2-cloro-5-aminofenila, um grupo 2-cloro-3-(metilamino)fenila, um grupo 2-cloro-5-(metilamino)fenila, um grupo 2-cloro-3-(dimetilamino)fenila, um grupo 2-cloro-5-(dimetilamino)fenila, um grupo 2-cloro-3-(acetilamino)fenila, um grupo 2-cloro-5-(acetilamino)fenila, um grupo 2-cloro-3-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-3-(metilsulfonilamino)fenila, um grupo 2-cloro-5-(metilsulfonilamino)fenila, um grupo 2,3,4-trifluorofenila, um grupo 2-cloro-3,4-difluorofenila, um grupo 2-cloro-3,5-difluorofenila, um grupo 2-cloro-3,6-difluorofenila, um grupo 2-cloro-4,5-difluorofenila, um grupo 2-cloro-4,6-difluorofenila, um grupo 3-cloro-2,4-difluorofenila, um grupo 3-cloro-2,5-difluorofenila, um grupo 3-cloro-2,6-difluorofenila, um grupo 2,3-dicloro-4-fluorofenila, um grupo 3-cloro-2-flúor-5-trifluorometilfenila, um grupo 2-cloro-3,5,6-trifluorofenila, um grupo 3-cloro-2,4,5-trifluorofenila, um grupo 3-cloro-2,4,6-trifluorofenila, um grupo 2,3-dicloro-4,5,6-trifluorofenila, um grupo 3,5-dicloro-3,4,6-trifluorofenila, um grupo 2,6-dicloro-3,4,5-trifluorofenila, um grupo perfluorofenila, um grupo 2-bifenilila, um grupo 3-bifenilila, um grupo 4-bifenilila, um grupo ciclopropila,

um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo 2-hidroxiciclopropila, um grupo 2-hidroxiciclobutila, um grupo 3-hidroxiciclobutila, um grupo 2-hidroxiciclopentila, um grupo 3-hidroxiciclopentila, um grupo 2-hidroxicicloexila, um grupo 3-hidroxicicloexila, um grupo 4-hidroxicicloexila, um grupo 4-indanila, um grupo 1H-inden-4-ila e similares.

Preferivelmente é um grupo 2-clorofenila, um grupo 2-bromofenila, um grupo 2-etilfenila, um grupo 2-trifluorometilfenila, um grupo 2-hidroxifenila, um grupo 2-etoxifenila, um grupo 2-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-(dimetilaminossulfonil)fenila, um grupo 2,3-difluorofenila, um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila, um grupo 2-cloro-4-fluorofenila, um grupo 2-cloro-5-fluorofenila, um grupo 2-cloro-6-fluorofenila, um grupo 3-cloro-2-fluorofenila, um grupo 5-bromo-2-clorofenila, um grupo 2-cloro-3-metilfenila, um grupo 2-cloro-5-metilfenila, um grupo 2-cloro-5-hidroxifenila, um grupo 2-cloro-3-metoxifenila, um grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenila, um grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-3,6-difluorofenila e um grupo 3-cloro-2,6-difluorofenila.

Mais preferido é um grupo 2,3-difluorofenila, um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila e um grupo 3-cloro-2-fluorofenila.

O "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" porque  $R^1$  ou grupo B (como definido abaixo) é preferivelmente um grupo fenila, um grupo 3,4-diclorofenila, um grupo 2-bifenilila, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila, um grupo 2-hidroxiciclopropila, um grupo 2-hidroxiciclobutila, um grupo 3-hidroxiciclobutila, um grupo 2-hidroxiciclopentila, um grupo 3-hidroxiciclopentila, um grupo 2-hidroxicicloexila, um grupo 3-hidroxicicloexila ou um grupo 4-hidroxicicloexila, particularmente preferivelmente um grupo fenila, um grupo 3,4-diclorofenila, um grupo 2-bifenilila, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila, mais preferivelmente um grupo fenila ou um grupo cicloexila.

O "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído

por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" para R<sup>32</sup> ou R<sup>33</sup> é preferivelmente um grupo fenila ou um grupo cicloexila.

O "grupo heterocíclico" significa um grupo derivado de um heterociclo de 5 membros ou 6 membros monocíclico saturado ou insaturado (incluindo parcialmente ou completamente insaturado) contendo, além do átomo de carbono, pelo menos um, preferivelmente 1 a 4 heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre, ou um anel fundido dos heterociclos, ou um anel fundido de um anel de carbono de C<sub>3-10</sub> selecionado de benzeno, ciclopentano e cicloexano e o heterociclo (em seguida às vezes sendo abreviado como heterociclo fundido).

Exemplos do "grupo heterocíclico de 5 membros ou 6 membros monocíclico saturado" incluem um grupo pirrolidinila, um grupo tetraidrofuri-la, um grupo tetraidrotienila, um grupo imidazolidinila, um grupo pirazolidinila, um grupo 1,3-a dioxolanila, um grupo 1,3-oxatiolanila, um grupo oxazolidinila, um grupo tiazolidinila, um grupo piperidinila, um grupo piperazinila, um grupo tetraidropiranila, um grupo tetraidrotiopiranila, um grupo dioxanila, um grupo morfolinila, um grupo tiomorfolinila, um grupo 2-oxopirrolidinila, um grupo 2-oxopiperidinila, um grupo 4-oxopiperidinila, um grupo 2,6-dioxopiperidinila e similares. Preferido é um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila ou um grupo morfolinila.

Exemplos do " grupo heterocíclico de 5 membros ou 6 membros monocíclico insaturado" incluem um grupo pirrolila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo imidazolila, um grupo 1,2-diidro-2-oxoimidazolila, um grupo pirazolila, um grupo diazolila, um grupo oxazolila, um grupo isoxazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo 1,2,4-triazolila, um grupo 1,2,3-triazolila, um grupo tetrazolila, um grupo 1,3,4-oxadiazolila, um grupo 1,2,4-oxadiazolila, um grupo 1,3,4-tiadiazolila, um grupo 1,2,4-tiadiazolila, um grupo furazanila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo 3,4-diidro-4-oxopirimidinila, um grupo piridazinila, um grupo pirazinila, um grupo 1,3,5-triazinila, um grupo imidazolinila, um grupo pirazolinila, um grupo oxazolinila (por exemplo, grupo 2-oxazolinila, grupo 3-oxazolinila, grupo 4-oxazolinila etc.), um grupo isoxazolinila, um grupo tiazolinila, um grupo

isotiazolinila, um grupo piranila, um grupo 2-oxopiranila, um grupo 2-oxo-2,5-diidrofuranila, um grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolila e similares. Preferido é um grupo pirrolila, um grupo furila, um grupo tienila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo oxazolila, um grupo isoxazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo piridila, um grupo 2-oxo-2,5-diidrofuranila ou um grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolila.

Exemplos do "grupo heterociclo fundido" incluem um grupo indolila (por exemplo, grupo 2-indolila, grupo 3-indolila, grupo 4-indolila, grupo 7-indolila etc.), um grupo isoindolila, um grupo 1,3-diidro-1,3-dioxoisoindolila, um grupo benzofuranila (por exemplo, grupo 2-benzofuranila, grupo 4-benzofuranila, grupo 7-benzofuranila etc.), um grupo indazolila, um grupo isobenzofuranila, um grupo benzotiofenila (por exemplo, grupo 2-benzotiofenila, grupo 4-benzotiofenila, grupo 7-benzotiofenila etc.), um grupo benzoxazolila (por exemplo, grupo 2-benzoxazolila, grupo 4-benzoxazolila, grupo 7-benzoxazolila etc.), um grupo benzimidazolila (por exemplo, grupo 2-benzimidazolila, grupo 4-benzimidazolila, grupo 7-benzimidazolila etc.), um grupo benzotiazolila (por exemplo, grupo 2-benzotiazolila, grupo 4-benzotiazolila, grupo 7-benzotiazolila etc.), um grupo indolizinila, um grupo quinolila, um grupo isoquinolila, um grupo 1,2-diidro-2-oxoquinolila, um grupo quinazolinila, um grupo quinoxalinila, um grupo cinolinila, um grupo ftalazinila, um grupo quinolizinila, um grupo purinila, um grupo pteridinila, um grupo indolinila, um grupo isoindolinila, um grupo 5,6,7,8-tetraidroquinolila, um grupo 1,2,3,4-tetraidroquinolila, um grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolila, um grupo benzo[1,3]dioxolila, um grupo 3,4-metilenodioxipiridila, um grupo 4,5-etilenodioxipirimidinila, um grupo cromenila, um grupo cromanila, um grupo isocromanila e similares.

Preferido é um anel fundido de um heterociclo de 5 membros ou 6 membros monocíclico saturado ou insaturado e um anel de benzeno, especificamente, um grupo indolila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotiofenila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzimidazolila, um grupo benzotiazolila, um grupo benzo[1,3]dioxolila e similares.

O "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 subs-

tituintes selecionados do grupo A" é o "grupo heterocíclico" acima definido opcionalmente substituído por 1 a 5, preferivelmente 1 a 3, substituintes selecionados a partir do "grupo A" acima definido, e inclui um "grupo heterocíclico" não substituído. Além disso, a posição de substituição não é particularmente limitada contanto que seja uma posição substituível.

O "grupo heterocíclico" é preferivelmente um heterociclo monocíclico que contém 1 ou 2 heteroátomos, ou um heterociclo que é um anel fundido do heterociclo monocíclico com um anel de benzeno.

Exemplos do "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" incluem um grupo pirrolidinila, um grupo piperidinila, um grupo morfolinila, um grupo pirrolila, um grupo 2-pirrolila, um grupo 3-pirrolila, um grupo 2-furila, um grupo 3-furila, um grupo 2-tienila, um grupo 3-tienila, um grupo 4,5-diclorotiofen-3-ila, um grupo 2-oxo-2,5-diidrofuran-3-ila, um grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazol-5-ila, um grupo 4-metiltiazol-5-ila, um grupo imidazolila, um grupo 2-imidazolila, um grupo 3-imidazolila, um grupo 4-imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo 2-oxazolila, um grupo 3-isoxazolila, um grupo 2-tiazolila, um grupo 3-isotiazolila, um grupo 2-piridila, um grupo 3-fluoropiridin-2-ila, um grupo 3-cloropiridin-2-ila, um grupo 3-cloro-4-fluoropiridin-2-ila, um grupo 3,5-dicloropiridin-2-ila, um grupo 3-piridila, um grupo 2-fluoropiridin-3-ila, um grupo 2-cloropiridin-3-ila, um grupo 2-cloro-4-fluoropiridin-3-ila, um grupo 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ila, um grupo 2,5-dicloropiridin-3-ila, um grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-3-ila, um grupo 2,6-dicloropiridin-3-ila, um grupo 4-piridila, um grupo 2-fluoropiridin-4-ila, um grupo 2-cloropiridin-4-ila, um grupo 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ila, um grupo 2,3-difluoropiridin-4-ila, um grupo 2,3-dicloropiridin-4-ila, um grupo 2,5-dicloropiridin-4-ila, um grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-4-ila, um grupo 2,6-dicloropiridin-4-ila, um grupo 2-cloro-3,6-difluoropiridin-4-ila, um grupo 2-cloro-3,5-difluoropiridin-4-ila, um grupo 2,3,6-trifluoropiridin-4-ila, um grupo 2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ila, um grupo 2-indolila, um 3-indolila, um grupo 4-indolila, um grupo 7-indolila, um grupo 2-benzofuranila, um grupo 4-benzofuranila, um grupo 7-benzofuranila, um grupo 2-benzotiofenila, um grupo 4-benzotiofenila, um grupo 7-benzotiofenila,

um grupo 2-benzimidazolila, um grupo 4-benzimidazolila, um grupo 2-benzoxazolila, um grupo 4-benzoxazolila, um grupo 7-benzoxazolila, um grupo 2-benzotiazolila, um grupo 4-benzotiazolila, um grupo 7-benzotiazolila, um grupo 2-benzo[1,3]dioxolila, um grupo 4-benzo[1,3]dioxolila, um grupo 5-  
5 benzo[1,3]dioxolila e similares.

O "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados do grupo A" para R<sup>1</sup> ou grupo B (como definido abaixo) é preferivelmente um grupo morfolinila, um grupo 4-metiltiazol-5-ila, um grupo imidazolila, um grupo 2-piridila ou um grupo 2-benzotiofenila.

10 O "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" para R<sup>32</sup> ou R<sup>33</sup> é preferivelmente um grupo pirrolidinila.

O "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do átomo de halogênio e grupo B (como definido abaixo)" é um grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por substituinte(s) selecionado(s) do "átomo de halogênio acima definido" e o "grupo B" definido abaixo, e pode ser um grupo alquila não substituído. A porção alquila é um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo 1 a 10 átomos de carbono, e especificamente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo 1-metilbutila, um grupo 1-etilpropila, um grupo 2-etilpropila, um grupo 1,1-dimetilpropila, um grupo 1,2-dimetilpropila, um grupo terc-pentila, um grupo hexila, um grupo isoexila, um grupo 1-metilpentila, um grupo 1,1-  
25 dimetilbutila, um grupo 1,2-dimetilbutila, um grupo 1,3-dimetilbutila, um grupo 1-etilbutila, um grupo 1-etil-1-metilpropila, um grupo 1-etil-2-metilpropila, um grupo 1,1,2-trimetilpropila, um grupo 1,2,2-trimetilpropila, um grupo 1-etil-1-metilpropila grupo, um grupo heptila, um grupo isoeptila, um grupo 1-metilexila, um grupo 1,1-dimetilpentila, um grupo 1,2-dimetilpentila, um grupo  
30 1,3-dimetilpentila, um grupo 1,4-dimetilpentila, um grupo 1,1,2-trimetilbutila, um grupo 1,1,3-trimetilbutila, um grupo 1,2,2-trimetilbutila, um grupo 1,2,3-trimetilbutila, um grupo 1,3,3-trimetilbutila, um grupo 1-etilpentila, um grupo

1-etil-2-metilbutila, um grupo 1-etil-3-metilbutila, um grupo 2-etil-1-metilbutila, um grupo 1-propilbutila, um grupo 1-etil-2,2-dimetilpropila, um grupo 1-isopropil-2-metilpropila, um grupo 1-isopropil-1-metilpropila, um grupo 1,1-dietilpropila, um grupo 1,1,2,2-tetrametilpropila, um grupo 1-isopropilbutila, um grupo 1-etil-1-metilbutila grupo, um grupo octila, um grupo nonila, um grupo decanila e similares, e preferido é um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, particularmente preferivelmente um grupo alquila de cadeia ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono. Além disso, a posição de substituição não está particularmente limitada contanto que seja uma posição substituível.

O "grupo B" é um grupo que contém o "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido, o "grupo heterocíclico opcionalmente substituído acima definido por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A", -OR<sup>a4</sup>, -SR<sup>a4</sup>, -NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -CONR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>a5</sup>, -COR<sup>a6</sup>, -NR<sup>a4</sup>COR<sup>a6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>, -NR<sup>a4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a6</sup>, -COOR<sup>a4</sup> e -NR<sup>a5</sup>COOR<sup>a6</sup> em que R<sup>a4</sup> e R<sup>a5</sup> são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio, o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, o "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido ou o "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido, e R<sup>a6</sup> é o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, o "grupo de anel de carbono de C<sub>3-10</sub> opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido ou o "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido".

Exemplos de "-OR<sup>a4</sup>" incluem um grupo hidróxi, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo terc-butóxi e similares.

Exemplos de "-SR<sup>a4</sup>" incluem um grupo mercapto, um grupo metilsulfanila, um grupo etilsulfanila, um grupo propilsulfanila, um grupo isopropilsulfanila, um grupo terc-butilsulfanila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a4}R^{a5}$ " incluem um grupo amino, um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo isopropilamino, um grupo terc-butilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-propilamino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-benzil-N-metilamino e similares.

Exemplos de " $-CONR^{a4}R^{a5}$ " incluem um grupo carbamoila, um grupo metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila, um grupo propilaminocarbonila, um grupo isopropilaminocarbonila, um grupo terc-butilaminocarbonila, um grupo dimetilaminocarbonila, um grupo dietilaminocarbonila, um grupo N-metil-N-etilaminocarbonila e similares.

Exemplos de " $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$ " incluem um grupo sulfamoila, um grupo metilaminossulfonila, um grupo etilaminossulfonila, um grupo propilaminossulfonila, um grupo isopropilaminossulfonila, um grupo terc-butilaminossulfonila, um grupo dimetilaminossulfonila, um grupo dietilaminossulfonila, um grupo N-metil-N-etilaminossulfonila e similares.

Exemplos de " $-COR^{a6}$ " incluem um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo butirila, um grupo isobutirila, um grupo pivaloila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a4}COR^{a6}$ " incluem um grupo acetilamino, um grupo propionilamino, um grupo butirilamino, um grupo isobutirilamino, um grupo pivaloilamino, um grupo N-acetil-N-metilamino e similares.

Exemplos de " $-SO_2R^{a6}$ " incluem um grupo metilsulfonila, um grupo etilsulfonila, um grupo propilsulfonila, um grupo isopropilsulfonila, um grupo terc-butilsulfonila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ " incluem um grupo metilsulfonilamino, um grupo etilsulfonilamino, um grupo propilsulfonilamino, um grupo isopropilsulfonilamino, um grupo terc-butilsulfonilamino, um grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino e similares.

Exemplos de " $-COOR^{a4}$ " incluem um grupo carboxila, um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo propoxicarbonila, um grupo isopropoxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila e similares.

Exemplos de " $-NR^{a5}COOR^{a6}$ " incluem um grupo metoxicarbonilamino, um grupo etoxicarbonilamino, um grupo propoxicarbonilamino, um

grupo isopropoxicarbonilamino, um grupo terc-butoxicarbonilamino e similares.

Exemplos do "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio supracitado e o grupo B supracitado" incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo 1-metilbutila, um grupo 1-etilpropila, um grupo 2-etilpropila, um grupo 1,1-dimetilpropila, um grupo 1,2-dimetilpropila, um grupo terc-pentila, um grupo 10 hexila, um grupo isoexila, um grupo 1-metilpentila, um grupo 1,1-dimetilbutila, um grupo 1,2-dimetilbutila, um grupo 1,3-dimetilbutila, um grupo 1-etilbutila, um grupo 1-etil-1-metilpropila, um grupo 1-etil-2-metilpropila, um grupo 1,1,2-trimetilpropila, um grupo 1,2,2-trimetilpropila, um grupo 1-etil-1-metilpropila, um grupo heptila, um grupo isoeptila, um grupo 1-metilexila, um grupo 1,1-dimetilpentila, um grupo 1,2-dimetilpentila, um grupo 1,3-dimetilpentila, um grupo 1,4-dimetilpentila, um grupo 1,1,2-trimetilbutila, um grupo 1,1,3-trimetilbutila, um grupo 1,2,2-trimetilbutila, um grupo 1,2,3-trimetilbutila, um grupo 1,3,3-trimetilbutila, um grupo 1-etilpentila, um grupo 1-etil-2-metilbutila, um grupo 1-etil-3-metilbutila, um grupo 2-etil-1-metilbutila, 20 um grupo 1-propilbutila, um grupo 1-etil-2,2-dimetilpropila, um grupo 1-isopropil-2-metilpropila, um grupo 1-isopropil-1-metilpropila, um grupo 1,1-dietilpropila, um grupo 1,1,2,2-tetrametilpropila, um grupo 1-isopropilbutila, um grupo 1-etil-1-metilbutila, um grupo octila, um grupo nonila, um grupo decanila, um grupo fluorometila, um grupo trifluorometila, um grupo cloroeti- 25 la, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2-cloroetila, um grupo 3-fluoropropila, um grupo 2-cloropropila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo 2-hidroxietila, um grupo 2-hidroxipropila, um grupo 2-hidróxi-1-metiletila, um grupo 2-hidróxi-1,1-dimetiletila, um grupo 1-(hidroximetil)propila, um grupo 3-hidroxipropila, um grupo 2-hidroxibutila, um grupo 4-hidroxibutila, um grupo 30 2-hidroxipentila, um grupo 5-hidroxipentila, um grupo 2,3-diidroxipropila, um grupo 2,3-diidroxibutila, um grupo 2-hidróxi-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-hidróxi-2-metilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)butila, um grupo 1-

(hidroximetil)-2-metilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutila, um grupo 2-hidróxi-1-feniletila, um grupo 2-hidróxi-2-feniletila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletila, um grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutila, um grupo 2-etil-1-(hidroximetil)butila, um grupo 3-hidróxi-1-metilpropila, um grupo 1,1-dimetil-3-hidroxi-propila, um grupo 1,2-dimetil-3-hidroxi-propila, um grupo 1-isopropil-3-hidroxi-propila, um grupo 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)propila, um grupo 1-etil-3-hidroxi-propila, um grupo 2-hidróxi-1-isopropilpropila, um grupo 1-etil-1-(hidroximetil)propila, um grupo 1,1-dimetil-2-hidroxi-propila, um grupo 1,2-dimetil-2-hidroxi-propila, um grupo 1-etil-2-hidroxi-propila, um grupo 4-hidróxi-1-metilbutila, um grupo 2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutila, um grupo 3,3-dimetil-1-(hidroximetil)butila, um grupo 1-(hidroximetil)pentila, um grupo 4-metil-1-(hidroximetil)pentila, um grupo metoximetila, um grupo 2-metoxietila, um grupo metilsulfanilmetila, um grupo 2-(metilsulfanil)etila, um grupo 2-aminoetila, um grupo 2-(dimetilamino)etila, um grupo carboximetila, um grupo 2-carboxietila, um grupo 2-carboxi-propila, um grupo 3-carboxi-propila, um grupo carbamoilmetila, um grupo 2-carbamoiletila, um grupo metilaminocarbonilmetila, um grupo dimetilaminocarbonilmetila, um grupo 2-(fenilaminocarbonil)etila, um grupo 2-oxopropila, um grupo metilsulfonilmetila, um grupo 2-(metilsulfonil)etila, um grupo sulfamoilmetila, um grupo metilaminossulfonilmetila, um grupo dimetilaminossulfonilmetila, um grupo terc-butilaminossulfonilmetila, um grupo 2-(acetilamino)etila, um grupo 2-(metilsulfonilamino)etila, um grupo 2-(etoxicarbonilamino)etila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um grupo 3-fenilpropila, um grupo 4-fenilbutila, um grupo 2-bifenililmetila, um grupo 3,4-diclorobenzila, um grupo 2-hidróxi-2-feniletila, um grupo ciclopentilmetila, um grupo cicloexilmetila, um grupo 2-cicloexiletila, um grupo 1-cicloexil-2-hidroxietila, um grupo 1-cicloexilmetil-2-hidroxietila, um grupo fenilaminocarbonilmetila, um grupo 2-piridin-2-iletila, um grupo 2-imidazol-1-iletila, um grupo benzotiofen-2-ilmetila, um grupo 2-benzotiofen-2-iletila, um grupo 2-morfolinoetila, um grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etila, um grupo 1-carboxietila, um grupo 1-carbamoiletila, um grupo 1-carbóxi-2-metilpropila, um grupo 1-carbamoil-2-metilpropila, um grupo 2-hidróxi-1-(hidroximetil)propila, um gru-

po 1-(hidroximetil)-2-mercaptoetila, um grupo 1-(hidroximetil)-3-(metilsulfanil)propila, um grupo 2-carbóxi-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-carbamoil-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-(indol-3-il)-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-(imidazol-4-il)-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-(4-hidroxifenil)-1-(hidroximetil)etila, um grupo 3-carbamoil-1-(hidroximetil)propila, um grupo 5-amino-1-(hidroximetil)pentila e similares.

O "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e o grupo B supracitados" para R<sup>1</sup> é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo terc-butila, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo 2-hidroxietila, um grupo 2-hidroxipropila, um grupo 2-hidróxi-1-metiletila, um grupo 2-hidróxi-1,1-dimetiletila, um grupo 1-(hidroximetil)propila, um grupo 3-hidroxipropila, um grupo 4-hidroxibutila, um grupo 5-hidroxipentila, um grupo 2,3-diidroxipropila, um grupo 2-hidróxi-1-(hidroximetil)etila, um grupo 2-hidróxi-2-metilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)butila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutila, um grupo 2-hidróxi-1-feniletila, um grupo 2-hidróxi-2-feniletila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletila, um grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutila, um grupo 2-metoxietila, um grupo metilsulfanilmetila, um grupo 2-(metilsulfanil)etila, um grupo 2-aminoetila, um grupo 2-(dimetilamino)etila, um grupo carboximetila, um grupo 2-carboxietila, um grupo 3-carboxipropila, um grupo carbamoilmetila, um grupo 2-carbamoiletila, um grupo metilaminocarbonilmetila, um grupo dimetilaminocarbonilmetila, um grupo 2-(fenilaminocarbonil)etila, um grupo 2-oxopropila, um grupo metilsulfonilmetila, um grupo 2-(metilsulfonil)etila, um grupo sulfamoilmetila, um grupo metilaminossulfonilmetila, um grupo dimetilaminossulfonilmetila, um grupo terc-butilaminossulfonilmetila, um grupo 2-(acetilamino)etila, um grupo 2-(metilsulfonilamino)etila, um grupo 2-(etoxicarbonilamino)etila, um grupo benzila, um grupo fenetila, um grupo 3-fenilpropila, um grupo 4-fenilbutila, um grupo 2-bifenililmetila, um grupo 3,4-diclorobenzila, um grupo ciclopentilmetila, um grupo cicloexilmetila, um grupo

1-cicloexil-2-hidroxietila, um grupo 1-cicloexilmetil-2-hidroxietila, um grupo 2-piridin-2-iletila, um grupo 2-imidazol-1-iletila, um grupo benzotiofen-2-iletila, um grupo 2-morfolinoetila ou um grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etila, particularmente preferivelmente um grupo alquila ramificado na posição 1 e/ou substituído por um grupo hidróxi, especificamente um grupo 2-hidróxi-1-metiletila, um grupo 2-hidróxi-1-(hidroximetil)etila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropila, um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutila ou um grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletila. Quando o substituinte particularmente preferível for uma forma opticamente ativa, uma forma de S é mais preferível.

O "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o grupo B supracitados" para R<sup>1</sup> é preferivelmente um grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, mais preferivelmente uma forma de S.

O "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o grupo B supracitados" para R<sup>32</sup> ou R<sup>33</sup> é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo trifluorometila.

O "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio e o grupo B supracitados" para R<sup>a7</sup> ou R<sup>a8</sup> é preferivelmente um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo 2-hidroxietila, um grupo 3-hidroxipropila ou um grupo cicloexilmetila, mais preferivelmente um grupo metila, um grupo etila ou um grupo isopropila, particularmente preferivelmente um grupo metila.

Exemplos do "anel fundido" opcionalmente formado por R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> junto com um anel de benzeno ligado a este incluem naftalen-1-ila e similares.

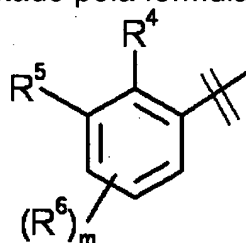
O "heterociclo de 5 ou 6 membros" opcionalmente formado por R<sup>c5</sup> e R<sup>c6</sup> junto com o átomo de nitrogênio adjacente é, do "grupo heterocíclico" supracitado, um heterociclo de 5 membros ou 6 membros monocíclico saturado contendo um átomo de nitrogênio, e especificamente inclui pirroli-

dina, piperidina e similares.

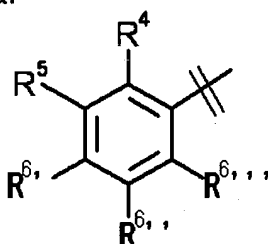
- O "heterociclo de 5 ou 6 membros" opcionalmente formado por  $R^{c8}$  e  $R^{c9}$  junto com o átomo de nitrogênio adjacente é, do "grupo heterocíclico" supracitado, um heterociclo de 5 membros ou 6 membros monocíclico saturado contendo um átomo de nitrogênio, e especificamente inclui pirrolidina, piperidina e similares.

$m$  é 0, 1, 2 ou 3, e quando  $m$  for 2 ou 3, cada  $R^6$  pode ser o mesmo ou diferente.

O grupo representado pela fórmula:



- em que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $m$  são como definidos acima, é preferivelmente um grupo representado pela fórmula:



em que  $R^6$ ,  $R^{6ii}$  e  $R^{6iii}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio (isto é, quando  $m$  for 0) ou um grupo selecionado a partir do "grupo A" acima definido, e  $R^4$  e  $R^5$  são como definidos acima.

- $R^4$  é preferivelmente um grupo fenila, o "átomo de halogênio" acima definido, o "grupo  $C_{1-4}$  alquila" acima definido, o "grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi" acima definido, o " $-OR^{a1}$ " acima definido, o " $-NR^{a1}R^{a2}$ " acima definido, o " $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ " acima definido, o " $-NR^{a1}COR^{a3}$ " acima definido, o " $-SO_2R^{a3}$ " acima definido, o " $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$ " acima definido ou o " $-COOR^{a1}$ " acima definido, mais preferivelmente "átomo de halogênio", "grupo  $C_{1-4}$  alquila", "grupo halo  $C_{1-4}$  alquilóxi", " $-OR^{a1}$ " ou " $-NR^{a1}R^{a2}$ ", particularmente preferivelmente "átomo de halogênio".

$R^5$  é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo nitro, o "átomo de halogênio" acima definido, o "grupo  $C_{1-4}$  alquila"

acima definido, o "grupo halo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, o "-OR<sup>a1</sup>" acima definido, o "-SR<sup>a1</sup>" acima definido, o "-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>" acima definido, o "-CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>" acima definido, o "-SO<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>" acima definido ou o "-NR<sup>a1</sup>COR<sup>a3</sup>" acima definido, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio,  
 5 um "átomo de halogênio" ou "grupo C<sub>1-4</sub> alquila", particularmente preferivelmente "átomo de halogênio".

R<sup>6</sup> é preferivelmente o "átomo de halogênio" acima definido, o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, o "-OR<sup>a1</sup>" acima definido, o "-SR<sup>a1</sup>" acima definido ou o "-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>" acima definido, mais preferivelmente "átomo de ha-  
 10 logênio".

R<sup>6'</sup> e R<sup>6''</sup> são preferivelmente os mesmos ou diferentes e cada qual é um átomo de hidrogênio ou o "átomo de halogênio" acima definido.

R<sup>6'''</sup> é preferivelmente um átomo de hidrogênio, o "átomo de ha-  
 logênio" acima definido, o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, o "-OR<sup>a1</sup>" aci-  
 15 ma definido, o "-SR<sup>a1</sup>" acima definido ou o "-SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>" acima definido, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, "átomo de halogênio", "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" ou "-SR<sup>a1</sup>", mais preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Exemplos preferíveis do grupo fenila substituído supracitado in-  
 cluem um grupo 2-clorofenila, um grupo 2-bromofenila, um grupo 2-etilfenila,  
 20 um grupo 2-hidroxifenila, um grupo 2-etoxifenila, um grupo 2,3-difluorofenila,  
 um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila, um grupo 2-cloro-  
 4-fluorofenila, um grupo 2-cloro-5-fluorofenila, um grupo 2-cloro-6-  
 fluorofenila, um grupo 3-cloro-2-fluorofenila, um grupo 5-bromo-2-clorofenila,  
 um grupo 2-cloro-5-metilfenila, um grupo 2-cloro-5-hidroxifenila, um grupo 2-  
 25 cloro-5-(metilsulfonyl)fenila, um grupo 2-cloro-3,6-difluorofenila, um grupo 3-  
 cloro-2,4-difluorofenila, um grupo 3-cloro-2,6-difluorofenila, um grupo 2-cloro-  
 3-metilfenila, um grupo 3-cloro-2-metilfenila, um grupo 2-cloro-3-metoxifenila,  
 um grupo 3-cloro-2-metoxifenila, um grupo 2-trifluorometilfenila, um grupo 2-  
 (trifluorometilóxi)fenila, um grupo 2-(metilamino)fenila, um grupo 2-  
 30 (dimetilamino)fenila, um grupo 2-(dietilamino)fenila, um grupo 2-(N-etil-N-  
 metilamino)fenila, um grupo 2-(N-isopropil-N-metilamino)fenila, um grupo 2-  
 (N-benzil-N-metilamino)fenila, um grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)fenila, um

grupo 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)fenila, um grupo 2-carboxifenila, um grupo 2-bifenilila, um grupo 2-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenila, um grupo 2-cloro-5-metilfenila, um grupo 2-(metilaminossulfonil)fenila e um grupo 2-(dimetilaminossulfonil)fenila.

5 Preferido é um grupo 2-clorofenila, um grupo 2-bromofenila, um grupo 2-etilfenila, um grupo 2-hidroxifenila, um grupo 2-etoxifenila, um grupo 2,3-difluorofenila, um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila, um grupo 2-cloro-4-fluorofenila, um grupo 2-cloro-5-fluorofenila, um grupo 2-cloro-6-fluorofenila, um grupo 3-cloro-2-fluorofenila, um grupo 5-bromo-2-  
10 clorofenila, um grupo 2-cloro-5-metilfenila, um grupo 2-cloro-5-hidroxifenila, um grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-3,6-difluorofenila, um grupo 3-cloro-2,6-difluorofenila, um grupo 2-cloro-3-metilfenila, um grupo 2-cloro-3-metoxifenila, um grupo 2-trifluorometilfenila, um grupo 2-(metilsulfonil)fenila, um grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenila e um grupo 2-  
15 (dimetilaminossulfonil)fenila.

Mais preferido é um grupo 2,3-difluorofenila, um grupo 2,3-diclorofenila, um grupo 2-cloro-3-fluorofenila grupo ou um grupo 3-cloro-2-fluorofenila.

Exemplos preferíveis de  $R^1$  incluem o "grupo de anel de carbono  
20 de  $C_{3-10}$  opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido, o "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido, o " $-OR^{a4}$ " acima definido (especificamente preferido é um grupo metóxi), o " $-NR^{a4}R^{a5}$ " acima definido (especificamente preferido é um grupo amino,  
25 um grupo metilamino, um grupo etilamino e um grupo dimetilamino), o " $-NR^{a4}COR^{a6}$ " acima definido (especificamente preferido é um grupo acetilamino), o " $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ " acima definido (especificamente preferido é um grupo metilsulfonilamino e um grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino), o " $-NR^{a5}COOR^{a6}$ " acima definido (especificamente preferido é um grupo metoxi-  
30 carbonilamino) e o "grupo  $C_{1-10}$  alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio acima definido e o grupo B supracitado", mais preferivelmente "grupo de anel de carbono de  $C_{3-10}$  op-

cionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" e "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e o grupo B supracitado", ainda mais preferivelmente "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio e o grupo B supracitado".

Exemplos preferíveis de R<sup>31</sup> incluem um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, um grupo hidróxi, o "átomo de halogênio" acima definido e o "grupo C<sub>1-4</sub> alcóxi" acima definido, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, "átomo de halogênio" e "grupo C<sub>1-4</sub> alcóxi", ainda mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo ciano e "grupo C<sub>1-4</sub> alcóxi", particularmente preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Exemplos preferíveis de R<sup>32</sup> incluem um átomo de hidrogênio, um grupo ciano, o "átomo de halogênio" acima definido, o "grupo heterocíclico opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo A" acima definido, o "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio acima definido e o grupo B supracitado", o "-OR<sup>a7</sup>" acima definido, o "-SR<sup>a7</sup>" acima definido, o "-NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>" acima definido, o "-COOR<sup>a10</sup>" acima definido e o "-N=CH-NR<sup>a10</sup>R<sup>a11</sup>" acima definido, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio, "-OR<sup>a7</sup>", "-SR<sup>a7</sup>" e "-NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>", ainda mais preferivelmente um átomo de hidrogênio e "-OR<sup>a7</sup>", particularmente preferivelmente "-OR<sup>a7</sup>".

Como outra modalidade para R<sup>32</sup>, preferido é o "átomo de halogênio" acima definido, o "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio acima definido e o grupo B supracitado" ou o "-OR<sup>a7</sup>" acima definido, mais preferivelmente "-OR<sup>a7</sup>", em que R<sup>a7</sup> é preferivelmente o "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio acima definido e o grupo B supracitado."

Como R<sup>33</sup>, preferido é um átomo de hidrogênio, o "grupo C<sub>1-10</sub> alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de átomo de halogênio acima definido e o grupo B supracitado", o "-OR<sup>a7</sup>" acima definido ou o "-NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>" acima definido, mais preferivelmente um átomo

de hidrogênio, "-OR<sup>a7</sup>" ou "-NR<sup>a7</sup>R<sup>a8</sup>", ainda mais preferivelmente um átomo de hidrogênio ou "-OR<sup>a7</sup>", particularmente preferivelmente um átomo de hidrogênio.

Um dentre R<sup>32</sup> e R<sup>33</sup> é preferivelmente um átomo de hidrogênio, e o outro é preferivelmente o "-OR<sup>a7</sup>" acima definido.

É preferível que R<sup>31</sup> seja um átomo de hidrogênio e R<sup>32</sup> ou R<sup>33</sup> sejam diferentes de um átomo de hidrogênio.

R<sup>C1</sup> é preferivelmente o "grupo protetor carboxila" acima definido. Particularmente, R<sup>C1</sup>, que é um grupo protetor carboxila, é R<sup>C1</sup>.

R<sup>C5</sup> e R<sup>C6</sup> são os mesmos ou diferentes e cada qual é preferivelmente o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, mais preferivelmente o mesmo grupo C<sub>1-4</sub> alquila.

R<sup>C7</sup>, R<sup>C8</sup> e R<sup>C9</sup> são os mesmos ou diferentes e cada qual é preferivelmente o "grupo C<sub>1-4</sub> alquila" acima definido, preferivelmente o mesmo grupo C<sub>1-4</sub> alquila.

Composto [I] é particularmente preferivelmente ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico, metil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico ou etil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico.

Composto [II] é particularmente preferivelmente cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzila.

Composto (1) [composto (1-A) e (1-B)], composto (2) [composto (2-A) e (2-B)], composto (2-3) [composto (2-3-A) e (2-3-B)], composto (4) [composto (4-A) e (4-B)], composto (4-1) [composto (4-1-A) e (4-1-B)], composto (4-2) [composto (4-2-A) e (4-2-B)], composto (10), composto [I] e similares a serem utilizados ou produzidos na presente invenção podem ser sais farmaceuticamente aceitáveis (às vezes sendo simplesmente referidos como sais na presente especificação).

O "sal" pode ser qualquer sal não tóxico contanto que possa ser formado do composto a ser utilizado na presente invenção e, por exemplo, sais obtidos por reação com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico e similares; ácidos orgânicos como

ácido oxálico, ácido malônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glicônico, ácido ascórbico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico e similares; bases inorgânicas como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, hidróxido de amônio e similares; bases orgânicas como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina, cinconina e similares; aminoácido como lisina, arginina, alanina e similares, e similares podem ser mencionado. Preferivelmente, sais obtidos por reação com

5

10 ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico e similares; ácidos orgânicos como ácido oxálico, ácido malônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico e similares; bases inorgânicas como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, hidróxido de amônio e similares; base orgânica como metilamina, dietilamina, trietilamina, tris(hidroximetil)metilamina e similares, e similares podem ser mencionados. O composto utilizado na presente invenção da mesma forma abrange produto contendo água, hidrato e solvato de cada composto.

15

Além disso, o composto utilizado na presente invenção pode ter

20 vários isômeros. Por exemplo, quando uma ligação dupla estiver presente, forma E e forma Z estão presentes como isômeros geométricos. Além disso, tautômero pode da mesma forma estar presente. Além disso, quando um isômero óptico poder estar presente como um isômero, cada isômero óptico e uma mistura deste são da mesma forma abrangidos na presente invenção.

25 Quando desejado, estes isômeros podem ser opticamente solucionados ou individualmente produzidos por um método conhecido per se.

Conseqüentemente, aqueles versados na técnica deveriam entender que todos estes isômeros e misturas destes são abrangidos na presente invenção. O composto da presente invenção é preferivelmente isolado

30 e purificado de vários isômeros, subprodutos, metabólitos e pró-fármacos, e preferivelmente tem uma pureza de não menos que 90%, mais preferivelmente não menos que 95%.

Um exemplo do método de produção da presente invenção é explicado no seguinte. Porém, a presente invenção não está limitada a estes.

Até mesmo na ausência da descrição nos métodos de produção, aqueles versados na técnica entenderão que uma produção eficiente pode ser realizada empregando, onde necessário, a introdução de um grupo protetor em um grupo funcional, remoção do grupo protetor durante a preparação, conversão para um grupo funcional desejado em qualquer estágio e similares.

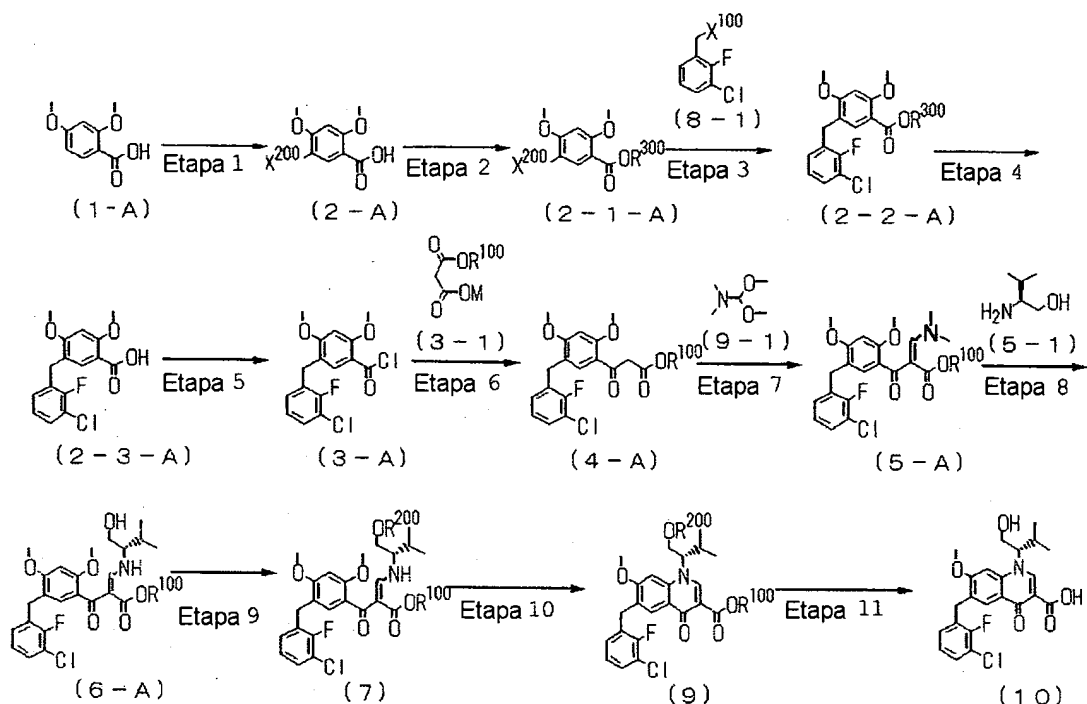
A preparação depois que reação em cada etapa pode ser aplicada por um método típico, em que o isolamento e purificação são realizados selecionando-se ou combinando-se métodos convencionais quando necessário, como cristalização, recristalização, destilação, divisão, cromatografia de coluna em sílica-gel, HPLC preparativa e similares.

Nos seguintes métodos de produção e na especificação presente, "temperatura ambiente" geralmente significa 15°C - 30°C, a menos que particularmente descrito.

A menos que de outra maneira especificado, a quantidade do solvente a ser utilizado nos seguintes métodos de produção e na especificação presente é uma quantidade que pode ser agitada no sistema de reação.

Nos compostos representados pelas fórmulas (1), (2), (2-1), (2-2), (2-3), (3), (4-1), (4-2), (4), (5) e (6), quando R for um grupo metóxi, eles são composto (1-A), (2-A), (2-1-A), (2-2-A), (2-3-A), (3-A), (4-1-A), (4-2-A), (4-A), (5-A) e (6-A), respectivamente, e quando R for um átomo de flúor, eles são composto (1-B), (2-B), (2-1-B), (2-2-B), (2-3-B), (3-B), (4-1-B), (4-2-B), (4-B), (5-B) e (6-B), respectivamente.

O método de produção do composto (10) ou um sal deste que é um agente anti-HIV (composto), do composto (1) ou um sal deste, é mostrado no seguinte esquema. Especificamente, o método utilizando-se o composto (1-A) que é o composto (1) em que R é um grupo metóxi é mostrado.



No esquema supracitado,  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $X^{100}$  é um átomo de halogênio,  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, e M é um átomo de metal M.

## 5 Etapa 1

Composto (2-A) ou um sal deste pode ser produzido reagindo-se o composto (1-A) ou um sal deste com agente de halogenação em um solvente.

Composto (1-A) e um sal deste pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida.

Exemplos do agente de halogenação incluem os agentes de bromação como bromo, N-bromossuccinimida e similares, e agentes de iodação como iodo, N-iodossuccinimida e similares. Um agente de bromação é preferível e bromo é mais preferível.

O agente de halogenação é geralmente 1,0 a 2,0 mols, preferivelmente 1,0 a 1,2 mol, por 1 mol do composto (1-A).

Além disso, um sulfito (por exemplo, sulfito de sódio etc.) pode ser adicionado depois da conclusão da reação, com a finalidade do trata-

mento do halogênio livre.

A quantidade do sulfito a ser utilizado é geralmente 0 a 1,1 mol, preferivelmente 0 a 0,3 mol, por 1 mol do composto (1-A).

Exemplos do solvente incluem solventes halogenados como di-  
5 clorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e simila-  
res; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-  
dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; solventes  
ácidos como ácido trifluorometanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido acético e  
10 similares ou um solvente misto destes e similares. Um solvente ácido é pre-  
ferível e ácido acético é particularmente preferível.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 50°C, preferivel-  
mente 15°C a 30°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferi-  
velmente uma hora a 12 horas, mais preferivelmente uma hora a 3 horas.

## 15 Etapa 2

Composto (2-1-A) pode ser obtido submetendo-se um composto  
representado pela fórmula (2-A) ou um sal deste a uma reação de proteção  
de carboxila em um solvente sob uma condição ácida.

Composto (2-A) e um sal deste pode ser produto comercialmen-  
20 te disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma  
técnica conhecida.

Como um exemplo da reação de proteção de carboxila, uma re-  
ação de esterificação é explicada no seguinte. Porém, aqueles versados na  
técnica entenderão que a reação de proteção de carboxila não está limitada  
25 a esta.

Exemplos do ácido incluem ácido trifluorometanossulfônico, áci-  
do acético, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico concentrado e similares, com pre-  
ferência dada ao ácido sulfúrico.

O número de equivalência do ácido a ser utilizado é 0,1 a 1,0,  
30 preferivelmente 0,2 a 0,8, por 1 equivalente do composto (2-A) ou um sal  
deste.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivel-

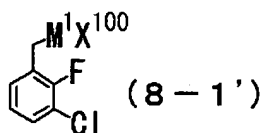
mente 30°C a 80°C, particularmente preferivelmente 60°C a 70°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferivelmente 6 horas a 12 horas.

Exemplos do solvente incluem solventes de álcool como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, butanol ramificado e similares, com preferência dada ao metanol e etanol.

### Etapa 3

Composto (2-2-A) pode ser obtido reagindo o composto (2-1-A) com um composto representado pela fórmula (8-1'):



em que  $X^{100}$  é um átomo de halogênio,  $M^1$  é um átomo de metal (por exemplo, átomo de zinco etc. (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (8-1'))

em um solvente, na presença de um catalisador, quando necessário na presença de um ligante.

Composto (8-1') pode ser sintetizado separadamente de acordo com o Exemplo de Referência 1, 2 ou uma técnica conhecida. Composto (2-1-A) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 2 supracitado.

Especificamente, um composto representado pela fórmula (8-1') pode ser obtido reagindo, com antecedência, o átomo de metal  $M^1$  com um haleto e um composto de alquilsilila em um solvente, e reagindo a mistura reacional com a solução do composto (8-1).

Composto (8-1) pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É preferivelmente cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzila ou brometo de 3-cloro-2-fluorobenzila.

O átomo de metal  $M^1$  é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 1,5 mol, por 1 mol do composto (8-1).

Exemplos do haleto incluem 1,2-dibromoetano e similares, com preferência dada ao 1,2-dibromoetano.

A quantidade do haleto a ser utilizado é 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol do composto (8-1).

Exemplos do composto de alquilsilila incluem cloreto de trimetilsilila e similares, com preferência dada ao cloreto de trimetilsilila.

5 A quantidade do composto de alquilsilila a ser utilizada é 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol do composto (8-1).

Exemplos do solvente incluem solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano (THF) e similares; solventes de hidrocarboneto como tolueno, hexano e similares, e similares.

10 Exemplos preferíveis do solvente incluem solvente de éter, e é particularmente preferivelmente THF.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, particularmente preferivelmente 20°C a 65°C.

15 O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 12 horas, particularmente preferivelmente 3 horas a 8 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de argônio.

20 Composto (8-1') é particularmente preferivelmente brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco, cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco ou uma solução de tetraidrofurano destes.

A quantidade do composto (8-1') a ser utilizada é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (2-1-A).

25 Exemplos do catalisador incluem catalisadores de paládio como bis(dibenzilidenoacetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, diclorobis(trifenilfosfina)paládio, diclorobis(benzonitrila)paládio, dicloroetilenodiaminapaládio, acetato de paládio, cloreto de paládio, tetracis(trifenilfosfina)paládio, dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), paládio-carbono e similares,  
30 res, catalisador de níquel e similares, com preferência dada ao tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio.

Exemplos do ligante incluem trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina, tri(2-

furil)fosfina e similares, com preferência dada à trifenilfosfina.

A quantidade do ligante e catalisador a ser utilizada é geralmente 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,02 a 0,07 mol, particularmente preferivelmente 0,02 a 0,06 mol, por 1 mol do composto (2-1-A), respectivamente.

5 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados como diclorometano, clorofórmio, tetracloroeto de carbono, 1,2-dicloroetano e  
10 similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares como 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares. Um éter solvente, polar ou um solvente misto é disso preferível e tetraidrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona ou um solvente misto destes é mais  
15 preferível.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 40°C a 80°C, mais preferivelmente 50°C a 70°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 10 horas, mais preferivelmente duas horas a 6 horas.  
20

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

Quando o catalisador utilizado for removido, a mistura reacional  
25 é tratada preferivelmente com uma base tal como cloreto de amônio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, dietilenotriamina, etilenodiamina e similares, particularmente preferivelmente uma solução de cloreto de amônio aquosa ou uma solução de etilenodiamina aquosa.

#### Etapa 4

30 Composto (2-3-A) ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto (2-2-A) à hidrólise em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidró-

xido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob um a condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares).

5 Composto (2-2-A) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 2 supracitada.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (2-2-A).

10 A quantidade do ácido a ser utilizada não está limitada particularmente.

As condições de reação são preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada mais preferivelmente na presença de hidróxido de sódio, particularmente preferivelmente utilizando-se uma solução de hidróxido de sódio aquosa.

15 Exemplos de solvente incluem solventes de hidrocarboneto como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila, água e similares ou  
20 um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de isopropanol e água.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 15°C a 100°C, mais preferivelmente 50°C a 70°C.

25 O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 12 horas, mais preferivelmente uma hora a 8 horas.

30 Para a preparação, um tratamento com um carbono ativado pode ser realizado com a finalidade de purificação do composto (2-3-A). Por exemplo, quando a condição reacional for uma condição básica, o tratamento pode ser realizado sem qualquer limitação na quantidade do carbono ativado a ser utilizada.

### Etapa 5

Composto (3-A) pode ser obtido reagindo-se o composto (2-3-A) ou um sal deste com agente de cloração em um solvente de acordo com um método convencional.

5 Composto (2-3-A) e um sal deste pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 4 supracitada.

Exemplos do agente de cloração incluem cloreto de oxalila, oxícloreto de fósforo, cloreto de tionila e similares, com preferência dada ao cloreto de tionila. Quando o cloreto de oxalila ou cloreto de tionila é utilizado como um agente de cloração, um catalisador (por exemplo, N,N-dimetilformamida etc.) pode ser adicionado.

A quantidade do agente de cloração a ser utilizada é geralmente 1,0 a 1,5 mol, preferivelmente 1,0 a 1,2 mol, por 1 mol do composto (2-3-A) ou um sal deste.

15 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes halogenados como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares. Um solvente de hidrocarboneto é preferível e tolueno é mais preferível.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 60°C a 80°C, mais preferivelmente 70°C a 80°C.

25 O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 10 horas, mais preferivelmente uma hora a 5 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

### 30 Etapa 6

Composto (4-A) ou um sal deste que é um  $\beta$ -cetoéster, pode ser produzido reagindo-se um monoéster de ácido malônico representado pela

fórmula (3-1) ou um sal deste (em seguida às vezes sendo abreviado como composto (3-1)) com composto (3-A) em um solvente, na presença de uma base e um quelador, e tratando-se o composto resultante com um ácido.

5 Composto (3-A) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 5 supracitado.

Em composto (3-1), M é um átomo de metal M.

Composto (3-1) pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente etil malonato de potássio.

10 A quantidade do composto (3-1) a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1,0 a 2,0 mols, por 1 mol do composto (3-A).

Exemplos da base incluem bases orgânicas como trietilamina, N-metilmorfolina e similares, com preferência dada a trietilamina.

15 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2,0 a 3,0 mols, por 1 mol do composto (3-A).

Exemplos do quelador incluem um composto de magnésio divalente (por exemplo, cloreto de magnésio) e similares, com preferência dada ao cloreto de magnésio.

20 A quantidade do quelador a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2,0 a 3,0 mols, por 1 mol do composto (3-A).

25 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares. Um  
30 solvente de éter, um solvente de éster ou um solvente misto deste é preferível e tetraidrofurano, acetato de etila ou um solvente misto destes é mais preferível.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 60°C a 80°C, mais preferivelmente 70°C a 80°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente duas horas a 10 horas, mais preferivelmente duas horas a 5 horas.

5 Exemplos do ácido incluem ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares, com preferência dada ao ácido clorídrico.

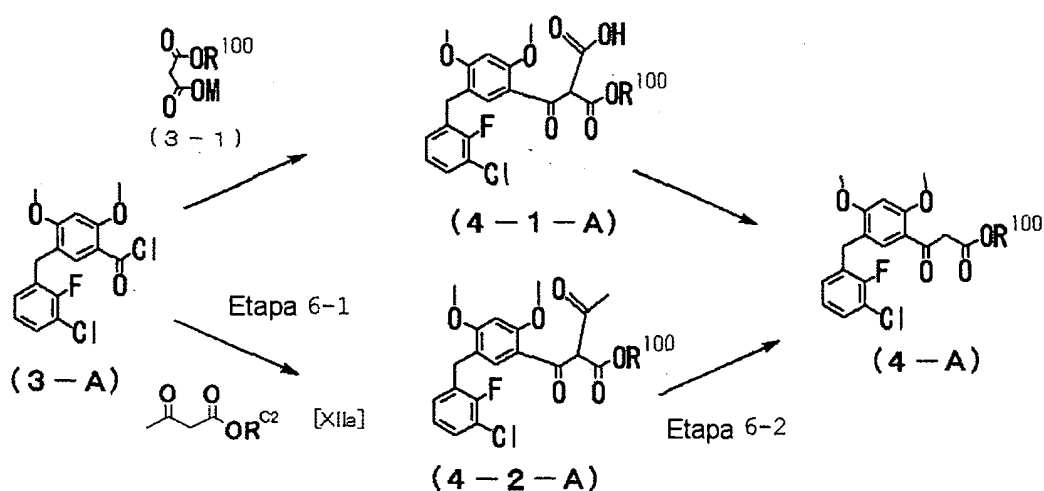
A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

10 A temperatura de reação depois da adição do ácido é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, mais preferivelmente 15°C a 30°C. O tempo de reação é geralmente 0,5 h a 10 horas, preferivelmente 0,5 h a 5 horas, mais preferivelmente 0,5 h a duas horas.

15 A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

O composto de processo de produção (4-A) ou um sal deste do composto (3-A) é mostrado no esquema seguinte.

#### Etapa 6



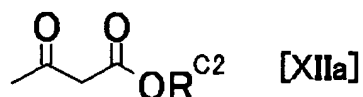
20 em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $R^{C2}$  é um grupo protetor carboxila.

Etapa 6 é, em detalhes, uma etapa de produzir o composto (4-A) ou um sal deste por meio do composto (4-1-A) ou um sal deste, reagindo-se

o composto (3-A) com composto (3-1), e tratando-se o composto resultante com um ácido.

Composto (4-2-A) ou um sal deste pode ser obtido reagindo-se o composto (3-A) com um composto de  $\beta$ -cetoéster representado pela fórmula

5 [XIIa]:



em que  $\text{R}^{\text{C}2}$  é um grupo protetor carboxila, em um solvente na presença de uma base (Etapa 6-1).

Exemplos da base utilizada na Etapa 6-1 incluem compostos de magnésio (por exemplo, cloreto de magnésio etc.), óxido de bário e similares, com preferência dada ao óxido de bário. A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (3-A).

Exemplos do solvente utilizados na Etapa 6-1 incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares. Um solvente misto de tolueno e água, ou etanol é preferível e um solvente misto de tolueno e água é mais preferível.

Composto [XIIa] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente acetoacetato de etila.

25 A quantidade do composto [XIIa] a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (3-A).

A temperatura de reação da Etapa 6-1 é geralmente  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ , preferivelmente  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , particularmente preferivelmente  $0^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ .

30 Além disso, composto (4-A) ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto (4-2-A) ou um sal deste a uma reação de desa-

cetilação em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tais como acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido acético e similares) (Etapa 6-2).

A quantidade da base utilizada na Etapa 6-2 é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, particularmente preferivelmente 3 mols, por 1 mol do composto (4-2-A).

A quantidade do ácido utilizada na Etapa 6-2 não está particularmente limitada.

As condições reacionais da Etapa 6-2 é preferivelmente uma condição básica, particularmente preferivelmente na presença de acetato de sódio.

Exemplos do solvente utilizados na Etapa 6-2 incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de etanol e água.

A temperatura de reação da Etapa 6-2 é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, particularmente preferivelmente 0°C a 30°C.

O tempo de reação da Etapa 6-2 é geralmente 20 horas a 120 horas, preferivelmente 24 horas a 100 horas.

Etapa 6-2 podem ser continuamente realizada da Etapa 6-1 supracitada sem tratamento de isolamento do composto (4-2-A) ou um sal deste obtido na Etapa 6-1 supracitada.

No caso, a condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada preferivelmente na presença de acetato de sódio.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, particularmente preferivelmente 3 mols, por 1 mol do composto (3-A).

5 A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, particularmente preferivelmente 0°C a 30°C.

O tempo de reação é geralmente 20 horas a 120 horas, preferivelmente 24 horas a 100 horas.

#### Etapa 7

10 Composto (5-A) pode ser obtido reagindo-se o composto (4-A) ou um sal deste com composto (9-1): N,N-dimetilformamida dimetil acetal em um solvente.

Composto (4-A) e um sal deste pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 6 supracitada.

15 Composto (9-1) pode ser o produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida.

A quantidade do composto (9-1) a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1,0 a 2 mols, particularmente preferivelmente 1,0 a 1,5 mol, por 1 mol do composto (4-A) ou um sal do mesmo.

20 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

30 A temperatura de reação é geralmente 20°C a 110°C, preferivelmente 70°C a 110°C, mais preferivelmente 90°C a 100°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferi-

velmente 10 horas a 24 horas, mais preferivelmente 15 horas a 24 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

## 5 Etapa 8

Composto (6-A) pode ser obtido reagindo-se o composto (5-A) com composto (5-1):L-valinol ((S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol) em um solvente.

### Etapa 8-1

10 Composto (5-A) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 7 supracitada.

Composto (5-1) pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. A pureza óptica do composto (5-1) não é menor que 95% ee, preferivelmente não menor que 97% ee, mais preferivelmente não menor que 99% ee.

15 A quantidade do composto (5-1) a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, particularmente preferivelmente 1,1 a 1,3 mol, por 1 mol do composto (5-A).

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 20 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dime- 25 tilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

30 A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, mais preferivelmente 0°C a 30°C.

O tempo de reação é geralmente 0,5 h a 24 horas, preferivel-

mente 0,5 h a 12 horas, mais preferivelmente 0,5 h a 3 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

## 5 Etapa 8-2

Composto (7) pode ser obtido diretamente reagindo-se o composto (5-A) com composto (5-1) em que o grupo hidroxila é protegido pelo "grupo protetor de hidroxila" mencionado acima em um solvente.

Composto (5-1) protegido pelo grupo protetor de hidroxila pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. Exemplos do composto (5-1) protegido pelo grupo protetor de hidroxila incluem (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina, (S)-2-metil-1-(trimetilsilaniloximetil)propilamina, (S)-2-metil-1-(tetraidropiran-2-iloximetil)propilamina, 2-amino-3-metilbutilcarbonato de metila e 2-amino-3-metilbutilcarbonato de etila. É preferivelmente (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina, (S)-2-metil-1-(tetraidropiran-2-iloximetil)propilamina ou 2-amino-3-metilbutilcarbonato de metila, particularmente preferivelmente (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina.

A pureza óptica do composto (5-1) protegido pelo grupo protetor de hidroxila não é menor que 95% ee, preferivelmente não menor que 97% ee, mais preferivelmente não menor que 99% ee.

A quantidade do composto (5-1) protegido pelo grupo protetor de hidroxila a ser utilizado é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, particularmente preferivelmente 1,1 a 1,3 mol, por 1 mol do composto (5-A).

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais

como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

5 A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, mais preferivelmente 0°C a 30°C.

O tempo de reação é geralmente 0,5 h a 24 horas, preferivelmente 0,5 h a 12 horas, mais preferivelmente 0,5 h a 3 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio  
10 ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

#### Etapa 9

Composto (7) pode ser obtido introduzindo-se um grupo protetor  
15 ao grupo hidroxila do composto (6-A) em um solvente de acordo com um método convencional.

Composto (6-A) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 8-1 supracitada.

Por exemplo, quando o grupo protetor de hidroxila for um grupo  
20 terc-butildimetilsilila, o composto (7) pode ser obtido adicionando-se uma base e cloreto de terc-butildimetilsilila ao composto (6-A) em um solvente.

A quantidade do cloreto de terc-butildimetilsilila a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, particularmente preferivelmente 1 a 1,3 mol, por 1 mol do composto (6-A).

Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina, piri-  
25 dina, imidazol e similares. É preferivelmente imidazol.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, particularmente preferivelmente 1 a 1,3 mol, por 1 mol do composto (6-A).

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais  
30 como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais

como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetoneitrila, água e similares ou um solvente misto destes e similares. Um solvente de éter, um solvente de hidrocarboneto, um solvente misto destes ou similares é preferível e tetraidrofurano, tolueno, um solvente misto destes ou similares é mais preferível.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 15°C a 70°C, mais preferivelmente 40°C a 50°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 10 horas, mais preferivelmente uma hora a 5 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

#### Etapa 10

Composto (9) pode ser obtido submetendo-se o composto (7) a uma reação de ciclização em um solvente. Uma base e um aditivo podem ser adicionados ao sistema de reação.

Composto (7) pode ser obtido da mesma maneira como na Etapa 9 supracitado ou na Etapa 8-2 supracitada.

Exemplos da base incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, terc-butóxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno e similares, com preferência dada ao carbonato de potássio.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 0,5 a 10 mols, preferivelmente 0,5 a 2 mols, particularmente preferivelmente 0,5 a 1 mol, por 1 mol do composto (7).

Exemplos do aditivo incluem sal de amônio quaternário como brometo de tetra-n-butilamônio e similares, sal de fosfônio quaternário tais como brometo de tetra-n-butilfosfônio e similares, éteres de coroa tais como 18-coroa-6 e similares, e similares. Um sal de amônio quaternário, um sal de

fosfônio quaternário ou um éter de coroa é preferível e brometo de tetra-n-butilfosfônio é mais preferível.

A quantidade do aditivo a ser utilizada é geralmente 0,05 a 10 mols, preferivelmente 0,05 a 2 mols, particularmente preferivelmente 0,05 a 1,0 mol, por 1 mol do composto (7).

O aditivo pode ser adicionado durante o progresso da reação.

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila, água e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

A temperatura de reação é geralmente 20°C a 140°C, preferivelmente 80°C a 120°C, mais preferivelmente 100°C a 120°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferivelmente 4 h a 36 h, mais preferivelmente 8 horas a 24 horas.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

#### 25 Etapa 11

Composto (10) ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto (9) à hidrólise em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares).

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols,

preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (9).

A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

5                   A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada mais preferivelmente na presença de hidróxido de sódio, particularmente preferivelmente utilizando-se uma solução de hidróxido de sódio aquosa.

10                   Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila, água e similares  
15                   ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de isopropanol e água.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 150°C, preferivelmente 15°C a 100°C, mais preferivelmente 65°C a 75°C.

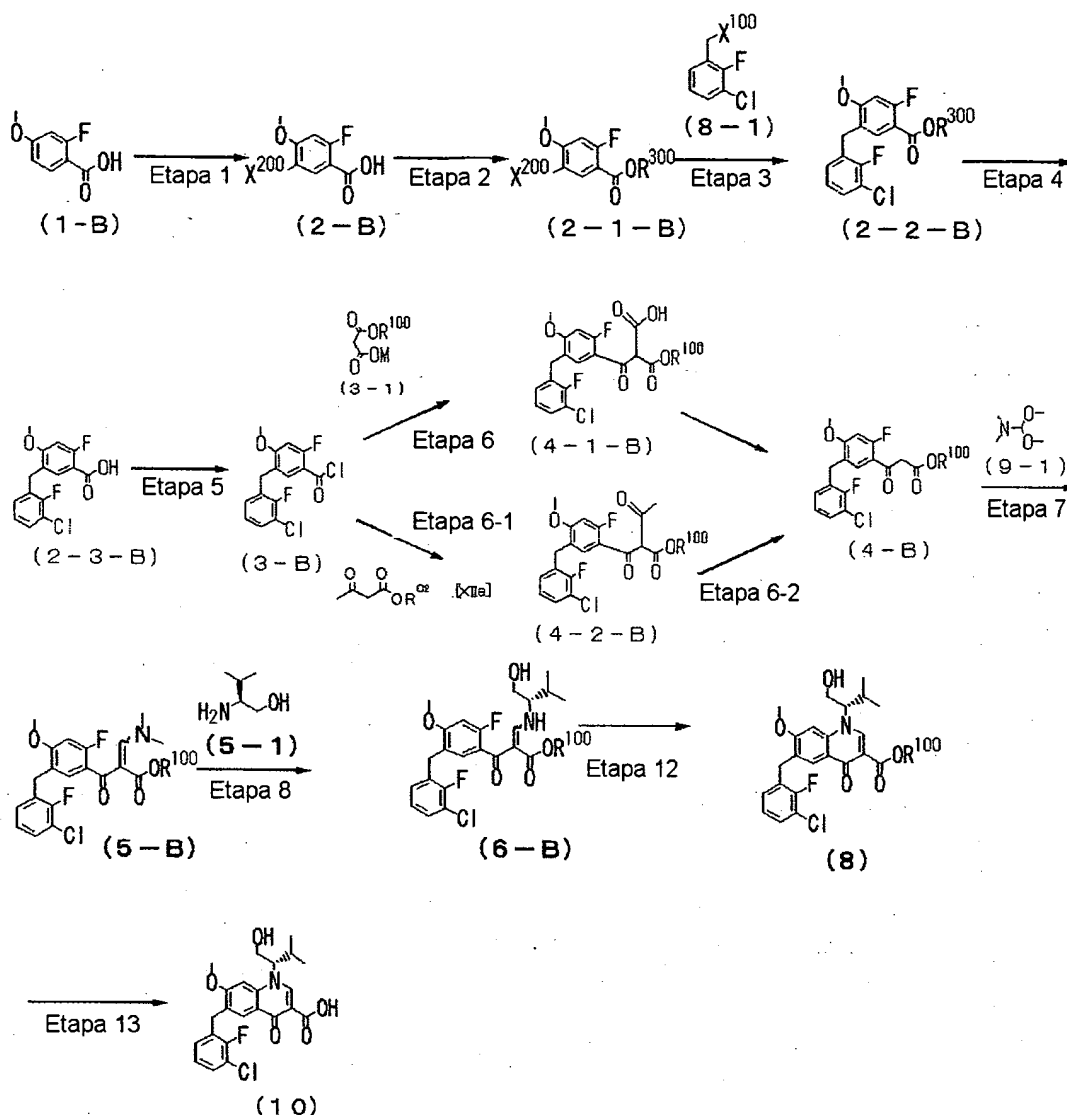
20                   O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 12 horas, mais preferivelmente uma hora a 8 horas.

                  Para a preparação, um tratamento com um carbono ativado ou operação de extração pode ser realizado com a finalidade da purificação do composto (10). Por exemplo, quando a condição reacional for uma condição básica, o tratamento de carbono ativado pode ser realizado sem qualquer  
25                   limitação na quantidade do carbono ativado a ser utilizado. Além disso, quando ácido clorídrico ou similares for utilizado na operação de extração, a quantidade deste a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (9).

30                   Exemplos do solvente utilizado na operação de extração incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila,

- acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de cetona tais como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, metilisopropilcetona e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes polares tais como acetonitrila e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno, heptano, acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, metilisopropilcetona e anisol.

Composto (10) ou um sal deste, que é um agente anti-HIV (composto), pode ser da mesma forma produzido utilizando-se composto (1-B) que é o composto (1) em que R é um átomo de flúor.



No esquema supracitado,  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $X^{100}$  é um átomo de halogênio,  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, M é um átomo de metal M,  $R^{C2}$  é um grupo protetor carboxila.

5 Composto (2-B) ou um sal deste pode ser obtido reagindo-se o composto (1-B) ou um sal deste com um agente de halogenação, da mesma maneira como na Etapa 1 supracitada. Composto (1-B) e um sal deste pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida.

10 Composto (2-1-B) pode ser obtido submetendo-se o composto (2-B) ou um sal deste para uma reação de proteção de carboxila, da mesma maneira como na Etapa 2 supracitada.

Composto (2-2-B) pode ser obtido reagindo-se o composto (2-1-

B) com o composto (8-1'), da mesma maneira como na Etapa 3 supracitada.

Composto (2-3-B) ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto (2-2-B) à hidrólise, da mesma maneira como na Etapa 4 supracitada.

5 Composto (3-B) pode ser obtido reagindo-se o composto (2-3-B) ou um sal deste com um agente de cloração, da mesma maneira como na Etapa 5 supracitada.

Composto (4-B) ou um sal deste pode ser obtido por meio do composto (4-1-B) ou um sal deste, reagindo-se o composto (3-B) com com-  
10 posto (3-1), da mesma maneira como na Etapa 6 supracitada, e tratando-se o composto resultante com um ácido.

Alternativamente, o composto (4-B) ou um sal deste pode ser obtido reagindo-se o composto (3-B) com a fórmula [XIIa] em um solvente, nas mesmas maneiras como na Etapa 6-1 e Etapa 6-2 supracitadas, e sub-  
15 metendo-se o composto obtido (4-2-B) para uma reação de desacetilação.

Composto (5-B) pode ser obtido reagindo-se o composto (4-B) ou um sal deste com o composto (9-1), da mesma maneira como na Etapa 7 supracitada.

Composto (6-B) pode ser obtido reagindo-se o composto (5-B)  
20 com o composto (5-1), da mesma maneira como na Etapa 8-1 supracitada.

#### Etapa 12

Composto (8) pode ser obtido submetendo-se o composto (6-B) a uma reação de ciclização em um solvente (Etapa 12).

Uma base pode ser adicionada ao sistema de reação, quando  
25 necessário.

Exemplos da base incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, terc-butóxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno e similares, com preferência dada ao carbonato de potássio.

30 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (6-B).

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; acetato de etila ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada à N,N-dimetilformamida.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 150°C, preferivelmente 50°C a 100°C ou 60°C a 110°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente 5 horas a 12 horas, particularmente preferivelmente 8 horas a 10 horas.

### Etapa 13

Composto (10) ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto (8) à hidrólise em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares).

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto (8).

A quantidade do ácido a ser utilizado não está particularmente limitada.

A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada particularmente preferivelmente na presença de hidróxido de sódio.

Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano

e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de etanol e água.

A temperatura de reação é preferivelmente 0°C a 100°C, mais preferivelmente 40°C a 60°C.

O tempo de reação é preferivelmente 0,5 h a 12 horas, preferivelmente 0,5 h a 3 h.

Na preparação, o pH da mistura reacional é preferivelmente 3 - 5.

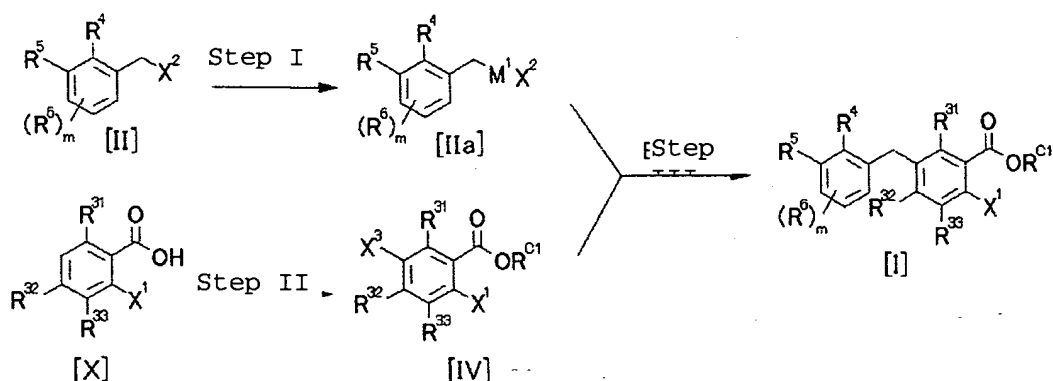
O composto obtido (10) pode ser purificado através de recristalização.

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto como tolueno, xileno, hexano, heptano e similares; solventes de éster tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila, acetato de butila, acetato de isobutila e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de cetona tais como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano, anisol e similares; solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrila, água e similares ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de etanol e água, e tolueno.

O método de produção do composto [I] e o método de produção do composto [III] do composto [I] é mostrado abaixo.

#### Método de produção-1

O método de produção do composto [I] ou um sal deste caracterizado por reagir o composto [II] com composto [IV] na presença de um átomo de metal M<sup>1</sup> é mostrado no esquema seguinte.



em que  $M^1$  é um átomo de metal tal como zinco e similares, e cada símbolo é como definido acima.

### Etapa I

Um composto representado pela fórmula [IIa] (em seguida às vezes sendo abreviado como composto [IIa]) pode ser obtido reagindo-se, com antecedência, um átomo de metal com um haleto e um composto de alquilsilila em um solvente, e reagindo-se a mistura reacional com a solução do composto [II].

Composto [II] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzila.

A quantidade do átomo de metal  $M^1$  a ser utilizada é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 1,5 mol, por 1 mol do composto [II].

Exemplos do haleto incluem 1,2-dibromoetano e similares, com preferência dada a 1,2-dibromoetano.

A quantidade do haleto a ser utilizada é 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol do composto [II].

Exemplos do composto de alquilsilila incluem cloreto de trimetilsilila e similares, com preferência dada ao cloreto de trimetilsilila.

A quantidade do composto de alquilsilila a ser utilizada é 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol do composto [II].

Exemplos do solvente incluem solventes de éter tal como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano (THF) e similares; solventes de hidrocarboneto como tolueno, hexano e similares, e similares. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes de éter, particularmente

preferivelmente THF.

A quantidade do solvente a ser utilizada é geralmente 1 a 20 ml, preferivelmente 2 a 5 ml, por 1 g do haleto.

5 A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, particularmente preferivelmente 20°C a 65°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 12 horas, particularmente preferivelmente 3 horas a 8 horas.

10 A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

#### Etapa II

15 Composto [IV] pode ser obtido submetendo-se um composto representado pela fórmula [X] (em seguida às vezes sendo abreviado como composto [X]) a uma reação de proteção de carboxila (por exemplo, reação de esterificação) em um solvente de álcool sob uma condição ácida, e reagindo-se o composto resultando com um agente de halogenação.

A reação de proteção de carboxila pode ser realizada de acordo com um método conhecido por aqueles versados na técnica.

20 Como um exemplo da reação de proteção de carboxila, uma reação de esterificação é explicada no seguinte. Porém, aqueles versados na técnica entenderão que a reação de proteção de carboxila não está limitada a esta.

#### (Reação de Esterificação)

25 Composto [X] pode ser o produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida.

Exemplos de ácido incluem ácido trifluorometanossulfônico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico concentrado e similares, com preferência dada ao ácido sulfúrico.

30 O número de equivalência do ácido a ser utilizado é 0,1 a 1,0, preferivelmente 0,2 a 0,3, relativo ao composto [X].

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivel-

mente 30°C a 80°C, particularmente preferivelmente 60°C a 70°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferivelmente 6 h a 12 h.

#### (Halogenação)

5 Exemplos do agente de halogenação incluem bromo, iodo, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida e similares, com preferência dada ao bromo.

A quantidade do agente de halogenação a ser utilizada é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 3 mols, por 1 mol do composto [X].

10 Além disso, um sulfito (por exemplo, sulfito de sódio etc.) pode ser adicionado quando necessário, com a finalidade do tratamento do halogênio livre.

A quantidade do sulfito a ser utilizada é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [X].

15 Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e  
20 similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares, e similares. Um solvente de álcool é preferível e metanol é particularmente preferível.

A quantidade do solvente a ser utilizada é geralmente 1 a 20 ml, preferivelmente 10 a 12 ml, por 1 g do composto [X].

25 A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 20°C a 50°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 48 horas, preferivelmente uma hora a 12 horas, particularmente preferivelmente 1 a 5 horas.

#### Etapa III

30 Composto [I] ou um sal deste pode ser obtido reagindo-se o composto [IIa] com composto [IV] em um solvente na presença de um catalisador, quando necessário, na presença de um ligando.

A quantidade do composto [IIa] a ser utilizada é geralmente 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [IV].

Exemplos do catalisador incluem catalisador de paládio tais como bis(dibenzilidenoacetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, 5 diclorobis(trifenilfosfina)paládio, diclorobis(benzonitrila)paládio, dicloroetilenodiaminapaládio, acetato de paládio, cloreto de paládio, tetrakis(trifenilfosfina)paládio, dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), paládio-carbono e similares, catalisador de níquel e similares, com preferência dada a tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio.

10 Exemplos do ligando incluem trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina, tri(2-furil)fosfina e similares, com preferência dada a trifenilfosfina.

A quantidade do ligando e catalisador a ser utilizada é geralmente 0,01 a 0,1 mol, preferivelmente 0,02 a 0,07 mol, particularmente preferivelmente 0,02 a 0,06 mol, por 1 mol do composto [IV], respectivamente.

15 Exemplos do solvente incluem solventes de éter tais como 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes polares tais como 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares, e similares, com preferência 20 dada à 1-metil-2-pirrolidinona.

A quantidade do solvente a ser utilizada é geralmente 1 a 20 ml, preferivelmente 10 a 15 ml, por 1 g do composto [IV].

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente 70°C a 90°C.

25 O tempo de reação é uma hora a 24 horas, preferivelmente uma hora a 6 h.

A reação é realizada preferivelmente sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de nitrogênio, particularmente preferivelmente sob atmosfera de nitrogênio.

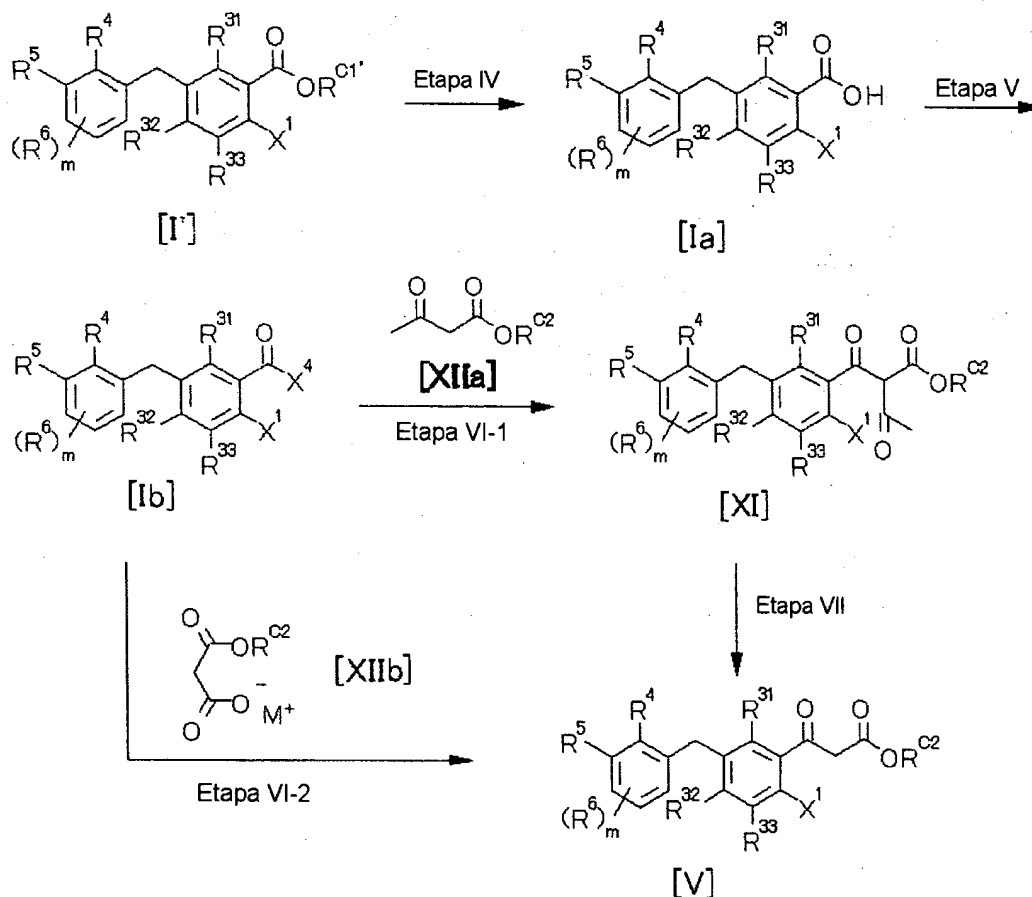
30 Quando o catalisador utilizado é removido, a mistura reacional é tratada preferivelmente com uma base tais como cloreto de amônio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, dietilenotriamina, etile-

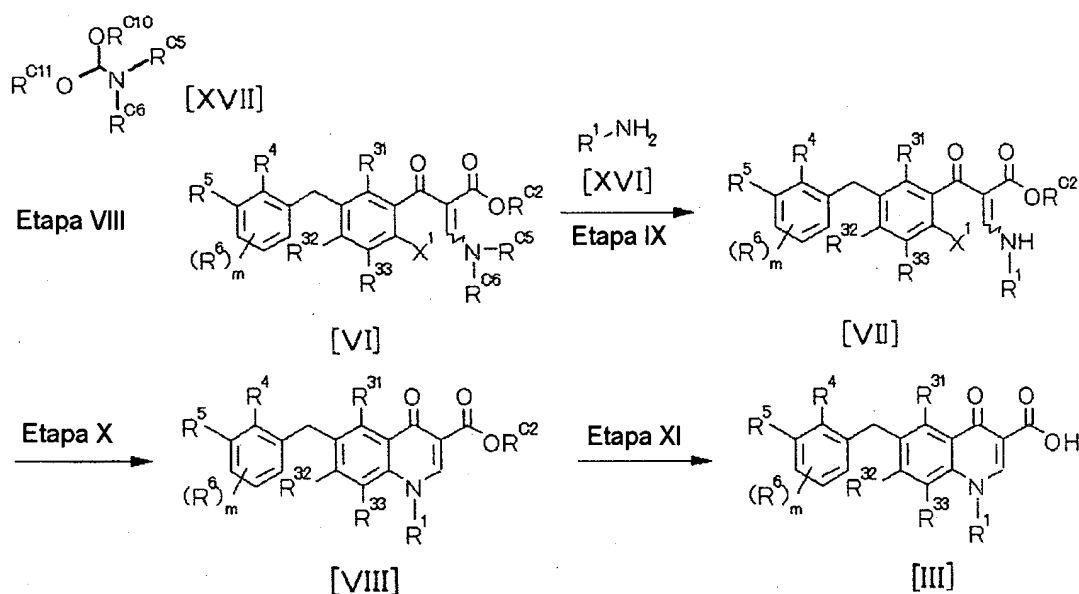
nodiamina e similares, particularmente preferivelmente uma solução de cloreto de amônio aquosa ou uma solução de etilenodiamina aquosa.

A quantidade da base a ser utilizada não está particularmente limitada contanto que o catalisador utilizado possa ser removido.

### 5 Método de produção-2

O método de produção do composto [III] ou um sal deste do composto [I] ou um sal deste por meio do composto de  $\beta$ -cetoéster [V] é mostrado no seguinte. Composto [I'], que é o composto [I] em que  $R^{C1}$  é um grupo protetor carboxila, é utilizado como um material de partida. Quando  $R^{C1}$  for um átomo de hidrogênio, o composto [Ia] é utilizado como um material de partida.





- em que  $R^{C1'}$  é um grupo protetor carboxila,  $R^{C2}$  é um grupo protetor carboxila,  $R^{C5}$  e  $R^{C6}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou opcionalmente formam, junto com o átomo de nitrogênio adjacente, um heterociclo de 5 ou 6 membros,  $R^{C10}$  e  $R^{C11}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $X^4$  é um átomo de halogênio, M é um átomo de metal M, e outros símbolos são como definidos acima.

#### Etapa IV

- Composto [Ia] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [I'] ou um sal deste à hidrólise em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares). O sal do composto [Ia] é como definido para a definição supracitada "sal farmaceuticamente aceitável" do composto da presente invenção.

- Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes polares tais como 1-metil-2-pirrolidiona, N,N-dimetilfor-

mamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de 1-metil-2-pirrolidinona e água.

5 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [I'].

A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

10 A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada mais preferivelmente na presença de hidróxido de sódio, utilizando-se particularmente preferivelmente uma solução de hidróxido de sódio aquosa.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente temperatura ambiente a 40°C.

15 O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente 3 horas a 5 horas.

#### Etapa V

20 Composto [Ib] ou um sal deste é obtido reagindo-se o composto [Ia] ou um sal deste com agente de halogenação em um solvente de acordo com um método convencional. O sal do composto [Ib] é como definido para a definição supracitada "sal farmacologicamente aceitável" do composto da presente invenção.

Exemplos do agente de halogenação incluem oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, cloreto de tionila e similares, com preferência dada ao cloreto de tionila.

25 A quantidade do agente de halogenação a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [Ia].

Quando o cloreto de tionila é utilizado como um agente de halogenação, uma base (por exemplo, N,N-dimetilformamida (DMF) etc.) pode ser adicionada quando necessário.

30 A quantidade da base a ser utilizada não está particularmente limitada.

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais

como tolueno, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; acetato de etila e similares, com preferência dada ao tolueno.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente 50°C a 100°C, particularmente preferivelmente 70°C a 90°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 10 horas, preferivelmente uma hora a 3 horas.

#### Etapa VI-1

10 Composto [XI] ou um sal deste que é um  $\beta$ -dicetoéster, pode ser obtido reagindo-se o composto [Ib] ou um sal deste e composto de  $\beta$ -cetoéster [XIIa] em um solvente na presença de uma base. O sal do composto [XI] é como definido para a definição supracitada "sal farmacêuticamente aceitável" do composto da presente invenção.

15 Exemplos da base (ligando) incluem composto de magnésio (por exemplo, cloreto de magnésio etc.) ou óxido de bário e similares.

Como a base, óxido de bário é preferível.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [Ib].

20 Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e  
25 similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares. Um solvente misto de tolueno e água, ou etanol é preferível e um solvente misto de tolueno e água é mais preferível.

30 Composto [XIIa] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente acetoacetato de etila.

A quantidade do composto [XIIa] a ser utilizada é geralmente 1 a

10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [Ib].

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, particularmente preferivelmente 0°C a 30°C.

#### Etapa VI-2

5 Composto [V] ou um sal deste que é um  $\beta$ -dicetoéster, pode ser obtido reagindo-se o composto [Ib] ou um sal deste com composto [XIIb] que é um monoéster de ácido malônico em um solvente na presença de uma base e um quelador, e tratando-se o composto resultante com um ácido. O sal do composto [V] é como definido para a definição supracitada "sal farmacologicamente aceitável" do composto da presente invenção.

No composto [XIIb], M é um átomo de metal M.

Composto [XIIb] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente etil malonato de potássio.

15 A quantidade do composto [XIIb] a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, por 1 mol do composto [Ib].

Exemplos da base incluem trietilamina e similares, com preferência dada à trietilamina.

20 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, por 1 mol do composto [Ib].

Exemplos de quelador incluem composto de magnésio tais como cloreto de magnésio(II) e similares, com preferência dada ao cloreto de magnésio(II).

25 A quantidade do quelador a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, por 1 mol do composto [Ib].

Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares, e similares.

Um solvente de éter é preferível e THF é mais preferível.

Exemplos do ácido incluem ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares, com preferência dada ao ácido clorídrico.

5 A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente 60°C a 80°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 12 horas, preferivelmente 3 h a 8 h.

## 10 Etapa VII

Composto [V] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [XI] ou um sal deste a uma reação de desacetilação em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tal como acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido acético e similares).

15 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, particularmente preferivelmente 3 mols, por 1 mol do composto [XI].

20 A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada particularmente preferivelmente na presença de acetato de sódio.

25 Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares.

30

Solvente preferível é um solvente misto de etanol e água.

A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C preferivelmente 0°C a 50°C, particularmente preferivelmente 0°C a 30°C.

O tempo de reação é geralmente 20 h a 120 h, preferivelmente 24 horas a 100 h.

5                    Etapa VII pode ser realizada continuamente depois da Etapa VI-1 supracitado sem tratamento de isolamento do composto [XI] obtido na Etapa VI-1 supracitado.

10                   Neste caso, a condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada particularmente preferivelmente na presença de acetato de sódio.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 2 a 4 mols, particularmente preferivelmente 3 mols, por 1 mol do composto [Ib].

15                   A temperatura de reação é geralmente 0°C a 100°C, preferivelmente 0°C a 50°C, particularmente preferivelmente 0°C para 30°C.

O tempo de reação é geralmente 20 horas a 120 horas, preferivelmente 24 horas a 100 horas.

#### Etapa VIII

20                   Composto [VI] ou um sal deste pode ser obtido reagindo-se o composto [V] ou um sal deste com composto [XVII] em um solvente. O sal do composto [VI] é como definido para a definição supracitada "sal farmacologicamente aceitável" do composto da presente invenção.

25                   Composto [XVII] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É preferivelmente N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

A quantidade do composto [XVII] a ser utilizada é geralmente 1 a 20 mols, preferivelmente 1 a 10 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [V].

30                   Exemplos do solvente incluem solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano e similares, e similares, com preferência dada ao tolueno.

A temperatura de reação é geralmente 20°C a 100°C, preferivelmente 75°C a 90°C.

O tempo de reação é preferivelmente uma hora a 24 horas, preferivelmente 3 horas a 5 horas.

## 5 Etapa IX

Composto [VII] pode ser obtido reagindo-se o composto [VI] ou um sal deste com composto [XVI] em um solvente.

Composto [XVI] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida.

10 É particularmente preferivelmente (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol.

A quantidade do composto [XVI] a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [VI].

15 Uma base pode ser adicionada ao sistema de reação, quando necessário.

Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de potássio e similares.

A quantidade da base a ser utilizada não está particularmente limitada.

20 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; acetato de etila ou  
25 um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente temperatura ambiente a 70°C, particularmente preferivelmente temperatura ambiente a 50°C.

30 O tempo de reação é geralmente uma hora a 12 horas, preferivelmente uma hora a 8 horas, particularmente preferivelmente 1,5 h a 5 horas.

O pH do sistema de reação depois da reação é preferivelmente 7 a 8.

#### Etapa X

5 Composto [VIII] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [VII] a uma reação de ciclização em um solvente. O sal do composto [VIII] é como definido para a definição supracitada "sal farmacêuticamente aceitável" do composto da presente invenção.

Uma base pode ser adicionada ao sistema de reação, quando necessário.

10 Exemplos da base incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, terc-botóxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno e similares, com preferência dada ao carbonato de potássio.

15 A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [VII].

20 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; acetato de etila ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a N,N-dimetilformamida.

25 A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 150°C, preferivelmente 50°C a 100°C ou 60°C a 110°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente 5 horas a 12 horas, particularmente preferivelmente 8 horas a 10 horas.

#### 30 Etapa XI

Composto [III] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [VIII] ou um sal deste à hidrólise em um solvente sob uma condi-

ção básica (por exemplo, na presença de uma base tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares). O sal do composto [III] é como definido para a definição supracitada "sal farmacologicamente aceitável" do composto da presente invenção.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [VIII].

A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada particularmente preferivelmente na presença de hidróxido de sódio.

Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloroeto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de etanol e água.

A temperatura de reação é preferivelmente 0°C a 100°C, mais preferivelmente 40°C a 60°C.

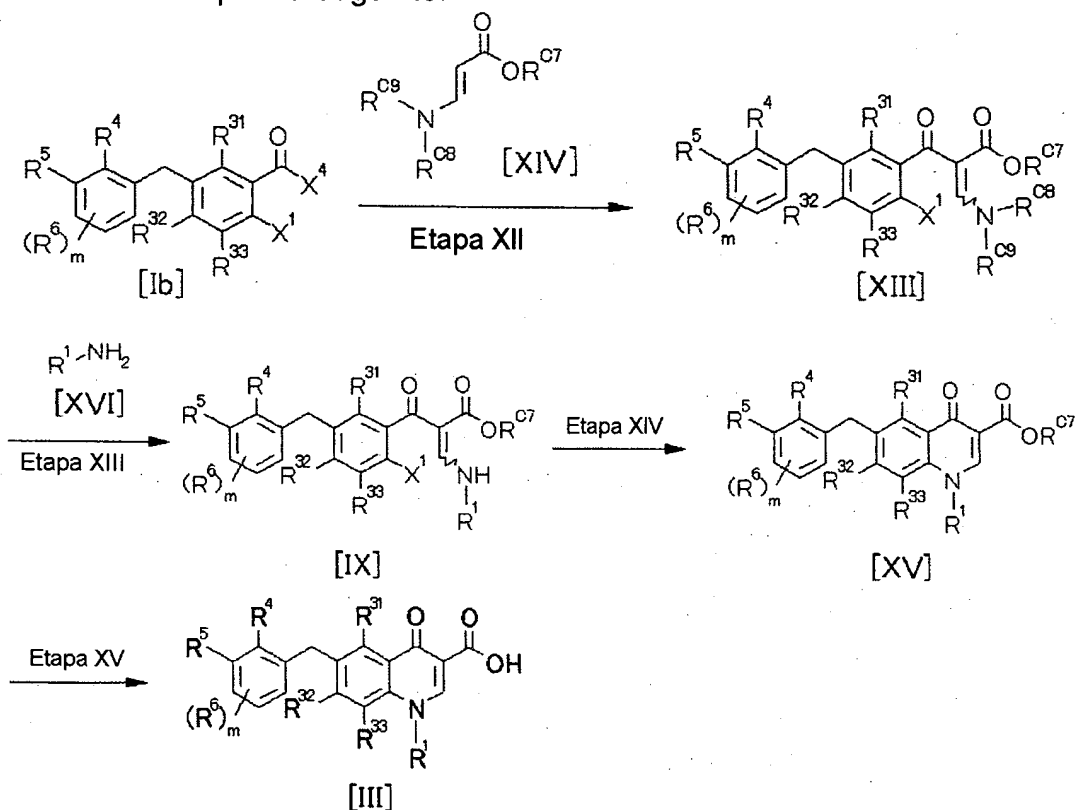
O tempo de reação é preferivelmente 0,5 h a 12 horas, preferivelmente 0,5 h a 3 horas.

Na preparação, o pH da mistura reacional é preferivelmente 3 - 5.

### Método de produção-3

O método de produção do composto [III] ou um sal deste do composto [Ib] ou um sal obtido destes no Método de produção-2, por meio do composto [XIII] (que é um derivado de éster de ácido 3-aminoacrílico), é

mostrado no esquema seguinte.



em que  $R^{C7}$  é um grupo  $C_{1-4}$  alquila,  $R^{C8}$  e  $R^{C9}$  são os mesmos ou diferentes e cada qual é um grupo  $C_{1-4}$  alquila, ou opcionalmente formam, junto com o átomo de nitrogênio adjacente, um heterociclo de 5 ou 6 membros, e os outros símbolos são como definidos acima.

#### Etapa XII

Composto [XIII] pode ser obtido reagindo-se o composto [Ib] ou um sal obtido deste na Etapa V do Método de produção-2 com composto [XIV] em um solvente na presença de uma base.

Composto [XIV] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente 3-dimetilaminoacrilato de etila.

A quantidade do composto [XIV] a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 3 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [Ib].

Exemplos da base incluem trietilamina, N,N-diisopropilamina, carbonato de potássio, piridina e similares, com preferência dada à N,N-diisopropilamina.

A quantidade da base a ser utilizada não está particularmente limitada.

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, THF e similares; solventes polares tais como acetonitrila e similares; acetato de etila ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

10 A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente 70°C a 80°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 12 horas, preferivelmente 6 horas a 12 horas.

Etapa XIII (similar à Etapa IX do Método de produção-2)

15 Composto [IX] pode ser obtido reagindo-se o composto [XIII] com composto [XVI] em um solvente.

Composto [XVI] pode ser produto comercialmente disponível, ou pode ser sintetizado separadamente de acordo com uma técnica conhecida. É particularmente preferivelmente (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol.

20 A quantidade do composto [XVI] a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [XIII].

Uma base pode ser adicionada ao sistema de reação, quando necessário.

25 Exemplos da base incluem trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de potássio e similares.

A quantidade da base a ser utilizada não está particularmente limitada.

30 Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano,

tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; acetato de etila ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada ao tolueno.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente temperatura ambiente a 70°C, particularmente preferivelmente temperatura ambiente a 50°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 12 horas, preferivelmente uma hora a 8 h, particularmente preferivelmente 1,5 h a 5 horas.

O pH do sistema de reação depois da reação é preferivelmente 7 a 8.

#### Etapa XIV (similar à Etapa X do Método de produção-2)

Composto [XV] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [IX] a uma reação de ciclização em um solvente. O sal do composto [XV] é como definido para a definição supracitada "sal farmacologicamente aceitável" do composto da presente invenção.

Uma base pode ser adicionada ao sistema de reação, quando necessário.

Exemplos da base incluem carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, terc-botóxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno e similares, com preferência dada ao carbonato de potássio.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [IX].

Exemplos do solvente incluem solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; acetato de etila ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada à N,N-dimetilformamida.

A temperatura de reação é geralmente temperatura ambiente a 150°C, preferivelmente 50°C a 100°C ou 60°C a 110°C.

O tempo de reação é geralmente uma hora a 24 horas, preferivelmente 5 horas a 12 horas, particularmente preferivelmente 8 horas a 10 horas.

5 Etapa XV (similar a Etapa XI do Método de produção-2)

Composto [III] ou um sal deste pode ser obtido submetendo-se o composto [XV] ou um sal deste à hidrólise em um solvente sob uma condição básica (por exemplo, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares) ou sob uma  
10 condição ácida (por exemplo, na presença de um ácido tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares).

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 5 mols, particularmente preferivelmente 1 a 2 mols, por 1 mol do composto [XV].

15 A quantidade do ácido a ser utilizada não está particularmente limitada.

A condição reacional é preferivelmente uma condição básica, e a reação é realizada particularmente preferivelmente na presença de hidróxido de sódio.

20 Exemplos do solvente incluem solventes de álcool tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol e similares; solventes de hidrocarboneto tais como tolueno, hexano, xileno e similares; solventes halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-diclorometano e similares; solventes de éter tais como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-  
25 dimetoxietano, tetraidrofurano e similares; solventes polares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrila e similares; água ou um solvente misto destes e similares, com preferência dada a um solvente misto de etanol e água.

30 A temperatura de reação é preferivelmente 0°C a 100°C, mais preferivelmente 40°C a 60°C.

O tempo de reação é preferivelmente 0,5 h a 12 horas, preferivelmente 0,5 h a 3 horas.

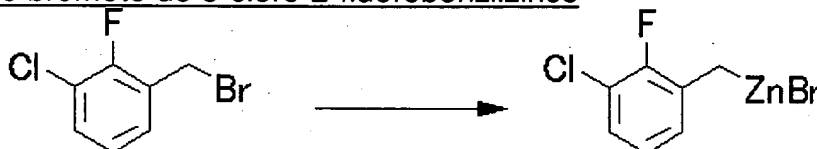
Na preparação, o pH da mistura reacional é preferivelmente 3 - 5.

### Exemplos.

Um composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético especificamente é agora explicado. Aqueles versados na técnica entenderão que a presente invenção não está limitada a estes Exemplos.

#### 10 Exemplo de Referência 1

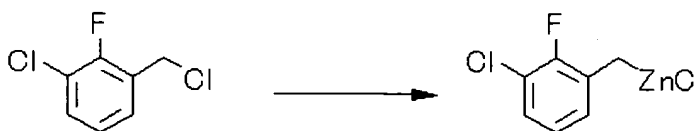
##### Síntese de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco



Sob uma atmosfera de argônio, um pó de zinco (3,18 g) foi suspenso em tetraidrofurano (8 ml), 1,2-dibromoetano (0,061 g, 0,32 mmol) e trimetilsililcloreto (0,071 g, 0,65 mmol) foram sucessivamente adicionados a 60°C, e a mistura foi agitada durante 30 min. Uma solução de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzila (7,48 g, 32,5 mmols) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada gota a gota à solução preparada acima a 60°C. A mistura foi também agitada sob aquecimento durante uma hora para produzir uma solução de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco em tetraidrofurano.

#### 20 Exemplo de Referência 2

##### Síntese de cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco



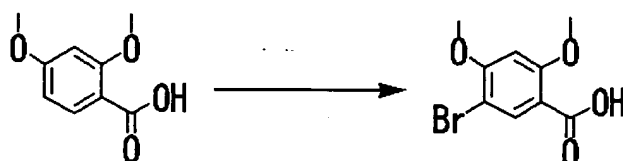
Sob uma atmosfera de argônio, um pó de zinco (1,44 g) foi suspenso em tetraidrofurano (3,6 ml), 1,2-dibromoetano (38 mg) e cloreto de trimetilsilila (43 mg) foram sucessivamente adicionados a 60°C, e a mistura foi agitada durante 30 min. Uma solução de 3-cloro-2-fluorobenzilcloreto (3,58 g) em tetraidrofurano (9 ml) foi adicionada gota a gota a 60°C à solução pre-

parada acima. A mistura foi também agitada sob aquecimento durante uma hora para preparar uma solução de cloreto de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco em tetraidrofurano.

(Exemplo 1)

5 Etapa 1

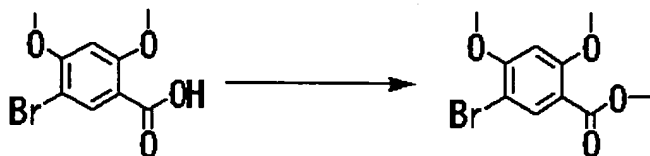
Síntese de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzóico



Ácido 2,4-dimetoxibenzóico (30,0 g) foi suspenso em ácido acético (180 mL). Uma solução de bromo (27,6 g)/ ácido acético (60 mL) foi adicionada gota a gota lentamente à suspensão e, depois da conclusão da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 25°C a duas horas, e a terminação da reação foi confirmada por HPLC. Uma solução aquosa de sulfito de sódio (2,10 g) e água (360 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional. Depois da conclusão da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 25°C durante uma hora. Cristais precipitados foram filtrados, lavados 4 vezes com água (150 mL), e secos à vácuo para produzir ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzóico como cristais brancos (41,2 g) (96%).

Etapa 2

Síntese de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metila

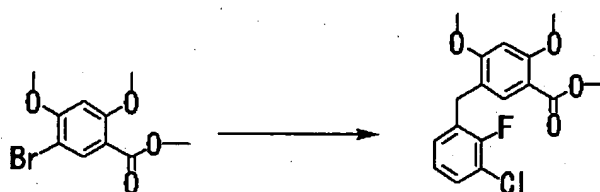


Ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzóico (10,0 g) e ácido sulfúrico concentrado (2,4 g) foram adicionados ao metanol (80 mL). Depois da reação a 70°C durante 5 h, a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. A mistura reacional foi resfriada e ajustada ao pH 7 com 2 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa, e acetato de etila (50 mL) foi adicionado. O solvente orgânico foi evaporado da mistura sob pressão reduzida. Ao resíduo concentrado foi adicionado acetato de etila (50 mL), e a mistura foi nova-

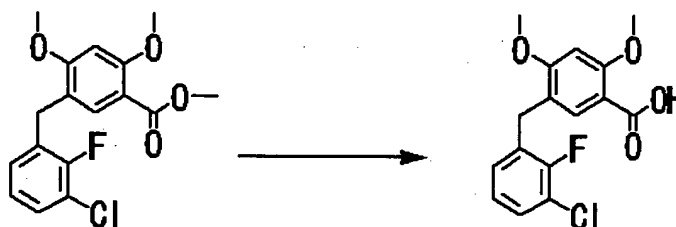
mente concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo concentrado foi adicionado acetato de etila (70 mL), e a mistura foi agitada e dividida. A camada orgânica obtida foi lavada sucessivamente com água (50 mL), 5% de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL) e água (50 mL). Depois da lavagem, acetato de etila foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metila (9,4 g) (90%).

### Etapa 3

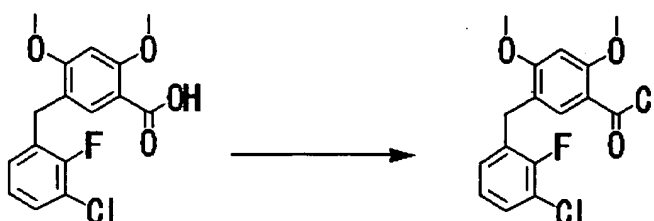
#### Síntese de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoato de metila



Sob uma atmosfera de nitrogênio, tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (318 mg) e trifenilfosfina (286 mg) foram adicionados ao THF (40 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metila (5,0 g) obtida na Etapa 2/1 supracitada -metil-2-pirrolidinona (40 mL) e uma solução (23,4 g) de 29% de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco em tetraidrofurano foram adicionadas gota a gota sucessivamente em temperatura ambiente. Depois da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 65°C durante duas horas, e a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. Depois do resfriamento a mistura reacional, tolueno (75 mL) e 12,5% de solução de cloreto de amônio aquosa (50 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada completamente e a camada aquosa foi descartada. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 25% de solução de cloreto de amônio aquosa (25 mL), duas vezes com 2% de solução de etilenodiamina aquosa (25 mL) e três vezes com 10% de salmoura (25 mL). Depois da lavagem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoato de metila (6,81 g). Este foi diretamente utilizado na próxima etapa.

Etapa 4Síntese de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoico

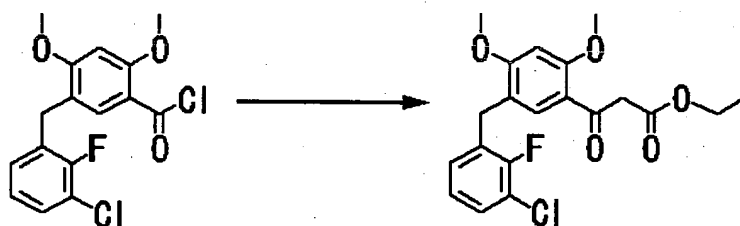
5-(3-Cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoato de metila foi dissolvido em isopropanol (20 mL), e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (30 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 70°C durante 3 horas, e a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. Depois do resfriamento a mistura reacional em temperatura ambiente, carbono ativado (Sirasagi A) (1,0 g) foi adicionado. Depois da agitação, a mistura foi filtrada utilizando-se celulose em pó (KC FLOCK). O recipiente de reação e o filtro foram lavados com solução de isopropanol (5 mL)/água (5 mL), e combinado com o filtrado. Água (20 mL) e hexano (20 mL) foram adicionados ao filtrado obtido e, depois da gitação a camada orgânica foi removida. A camada aquosa foi lavada novamente com hexano (20 mL). A camada aquosa foi resfriada com gelo, metilisopropilcetona (50 mL) foi adicionada enquanto adicionando 2 mol/L de solução de ácido clorídrico (10 mL) gota a gota a 10°C. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente e a camada aquosa foi descartada. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura (20 mL). Depois da lavagem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoico (4,8 g, rendimento 81%, de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metila obtido na Etapa 2).

Etapa 5Síntese de cloreto de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoico

Sob uma atmosfera de nitrogênio, ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzóico (4,7 g) foi dissolvido na solução de DMF/tolueno (25 mL) (concentração de DMF: 300 ppm). Cloreto de tionila (2,1 g) foi adicionado gota a gota a esta solução a 75°C. Depois da agitação a 75°C durante uma hora, a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. Tolueno e cloreto de tionila em excesso foram evaporados sob pressão reduzida. Tolueno (20 mL) foi adicionado ao resíduo concentrado, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida para produzir cloreto de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzóico (5,07 g). THF (15 mL) foi adicionado para produzir uma suspensão de cloreto ácido (cloreto de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzóico) em THF que foi diretamente utilizado na próxima etapa.

#### Etapa 6

Síntese de 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etila

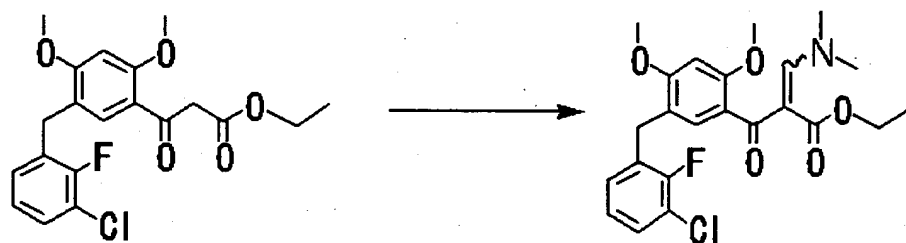


Sob uma atmosfera de nitrogênio, THF (5,23 g) foi adicionado gota a gota lentamente a uma suspensão de cloreto de magnésio anidroso (3,45 g) em acetato de etila (30 mL). Depois da conclusão da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 75°C durante duas horas para dissolver cloreto de magnésio anidroso. A solução foi adicionada gota a gota a uma suspensão gelada de etil malonato de potássio (4,94 g) e trietilamina (4,40 g) em acetato de etila (20 mL). Depois da adição gota a gota, a suspensão foi aquecida a 70°C. À suspensão foi lentamente adicionada gota a gota uma suspensão de cloreto ácido obtido na Etapa 5 supracitado em THF a 70°C. Depois da conclusão da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 70°C durante 0,5 h, e a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. 2N de ácido clorídrico (30 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante

- 0,5 h. A camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (25 mL), duas vezes com 5% de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL), e água (25 mL). Depois da lavagem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, tolueno (25 mL) foi adicionado ao resíduo concentrado e a mistura
- 5 foi novamente concentrada sob pressão reduzida para produzir 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etila (5,52 g).

#### Etapa 7

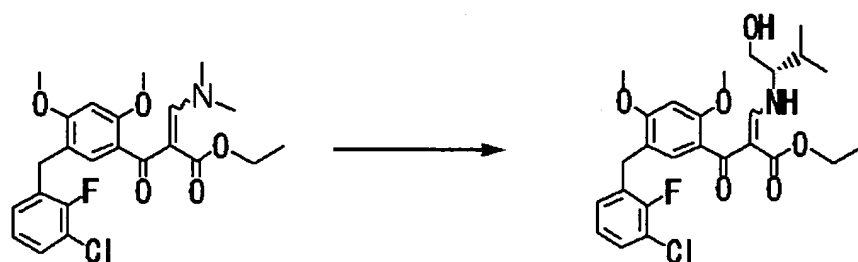
Síntese de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrilato de etila



- 10 Sob uma atmosfera de nitrogênio, 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etila (2,76 g) e N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,36 g) foi dissolvido em tolueno. Esta solução foi agitada a 95°C durante 10 horas, e a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente para produzir uma
- 15 solução de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrilato de etila em tolueno. A mistura reacional foi diretamente utilizada na próxima etapa.

#### Etapa 8

- 20 Síntese de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etila

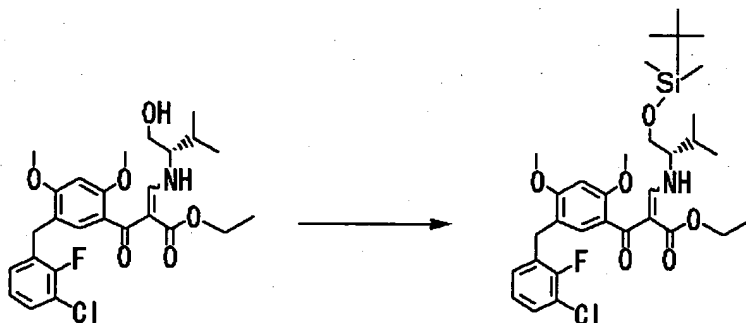


Sob uma atmosfera de nitrogênio, L-valinol (1,05 g) foi adiciona-

do à mistura reacional obtida na Etapa 7 supracitada. Depois da agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. 1 mol/L de ácido clorídrico (15 mL) foi adicionado à mistura reacional e, depois da agitação, a camada de tolueno foi separada. A camada de tolueno foi também lavada sucessivamente com 1 mol/L de ácido clorídrico (15 mL), água (15 mL), 5% de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (15 mL) e água (15 mL). Depois da lavagem, tolueno foi evaporado sob pressão reduzida, tolueno (10 mL) foi adicionado ao resíduo concentrado, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida para produzir 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etila (3,48 g). Isto foi diretamente utilizado na próxima etapa.

#### Etapa 9

Síntese de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etila

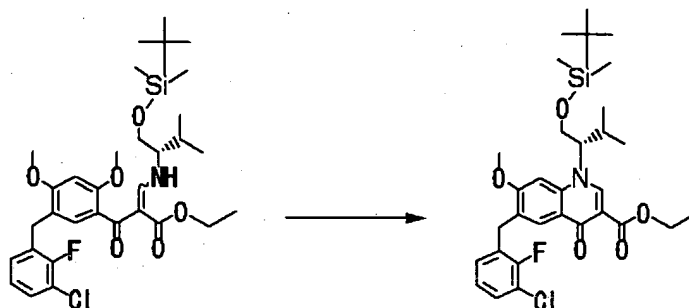


Sob uma atmosfera de nitrogênio, 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etila obtida na Etapa 8 supracitada e imidazol (646 mg) foram adicionados ao THF (9,4 mL). Uma solução (2,39 g) de cloreto de terc-butildimetilsilila em 50% de tolueno foi adicionada gota a gota à solução a 50 - 70°C. Depois de conclusão da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 50 - 70°C durante 3 horas, e a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. A mistura reacional foi resfriada, THF (19 mL) e 10% de salmoura (24 mL) foram adicionados e, depois da agitação, a mistura foi dividida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura (24 mL). Depois da lavagem, THF foi evaporado sob pressão reduzida, tolueno (21 mL) foi adicionado ao resíduo

concentrado, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida para produzir um produto bruto. Isto foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila/hexano (1v/2v)) para produzir 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etila (3,62 g, rendimento 79,7%, de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzóico obtido na Etapa 4) como um óleo amarelo.

#### Etapa 10

#### 10 Síntese de etil éster de ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico



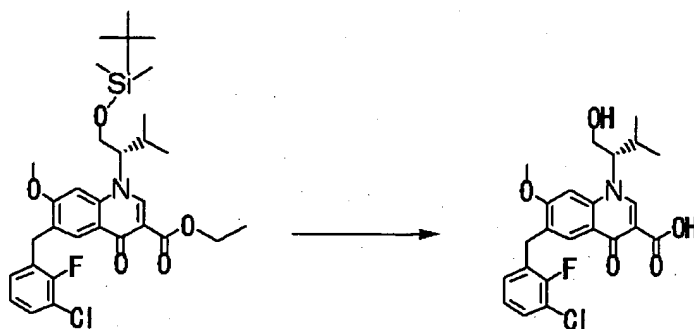
Sob uma atmosfera de nitrogênio, 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etila (2,0 g) foi adicionado ao tolueno (12 mL), e carbonato de potássio (444 mg) e brometo de tetra-n-butilfosfônio (1,09 g) foi adicionado. Depois da agitação a 110°C durante 22 horas, brometo de tetra-n-butilfosfônio (0,55 g), e em seguida carbonato de potássio (44 mg) foram adicionados, e terminação da reação foi confirmada por HPLC. A mistura reacional foi resfriada, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente, e THF (16 mL) e 10% de salmoura (16 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada e dividida. A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura (16 mL). Depois da lavagem, THF foi evaporado sob pressão reduzida para produzir etil éster de ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico bruto como um sólido. Este foi purificado por cromatografia de coluna (acetato de etila/hexano (2v/3v)) para produzir etil éster de ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-

cloro-2-fluorobenzil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (937 mg, rendimento 49,6%) como um sólido amarelo-branco.

### Etapa 11

Síntese de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-

#### 5 7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



Etil éster de ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-

metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (900 mg) foi adicionado ao álcool isopropílico (3,6 mL), e 1N de hidróxido de sódio (3,6 mL) foi adicionado. Depois de agitar a 70°C durante 10 3 horas, a conclusão da reação foi confirmada por HPLC. A mistura reacional foi resfriada, e permitida resfriar em temperatura ambiente. n-Heptano (5 mL) foi adicionado e, depois da agitação, a mistura foi dividida. A camada aquosa foi lavada com n-heptano (5 mL). 35% de ácido clorídrico (400 mg) foi adicionado à camada aquosa, metilisopropilcetona (10 mL) foi adicionada e, depois da agitação, a mistura foi dividida. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 8,5% de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (5 mL) (3 vezes), 0,5N de ácido clorídrico (5 mL) contendo cloreto de sódio (250 mg), e 10% de salmoura (5 mL). Depois da lavagem, metilisopropilcetona foi evaporada sob pressão reduzida para produzir ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (680 mg, rendimento 99,3%) como um sólido amarelo-branco.

O composto obtido no Exemplo 1, Etapa 11 foi identificado como composto (10).

25 O dados de propriedade do composto título em cada etapa é como segue.

Tabela 1.

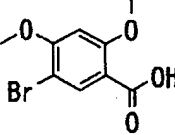
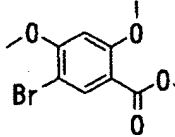
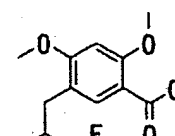
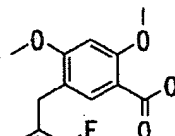
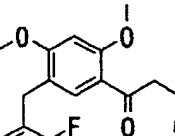
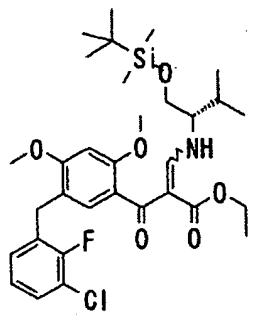
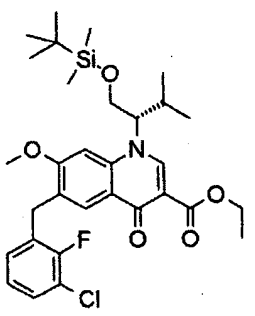
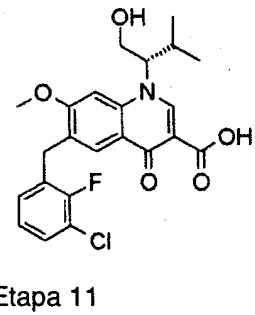
Fórmula estrutural	<sup>1</sup> H-RMN	MS (ESI) M+
 <p>Etapa 1</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 3,91 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).	261
 <p>Etapa 2</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).	275
 <p>Etapa 3</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,06 – 7,16 (m, 2H), 7,34 – 7,48 (m, 1H), 7,51 (s, 1H).	339
 <p>Etapa 4</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,09 – 7,16 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,69 (s, 1H).	325
 <p>Etapa 6</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 400 MHz) δ (ppm): 1,21 (t, 3H, J = 14,4 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,85 – 3,90 (m, 8H), 4,07 (q, 2H, J = 14,4 Hz), 6,72 (s, 1H), 7,10 – 7,15 (m, 2H), 7,42 – 7,45 (m, 1H), 7,52 (s, 1H).	395

Tabela 2

Fórmula estrutural	<sup>1</sup> H-RMN	MS (ESI) M+
 <p>Etapa 9</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 0,00 – 0,1 (m, 6H), 0,79 – 1,00 (m, 10H), 0,85 (s, 9H), 1,88 – 1,94 (m, 1H), 3,30 – 3,34 (m, 1H), 3,60 – 3,90 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,10 – 7,15 (m, 2H), 7,38 – 7,42 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 10,5 Hz).	622
 <p>Etapa 10</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 0,00 (d, 6H, J=3,4 Hz), 0,81 (s, 9H), 0,85 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,40 – 2,48 (m, 1H), 3,93 – 3,97 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,09 – 4,15 (m, 3H), 4,20 – 4,33 (m, 2H), 4,80 – 4,82 (m, 1H), 7,23 – 7,36 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).	590
 <p>Etapa 11</p>	(DMSO-D <sub>6</sub> , 300 MHz) δ (ppm): 0,73 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,16 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,30 – 2,55 (m, 1H), 3,75 – 3,85 (m, 1H), 3,95 – 4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,80 – 4,95 (m, 1H), 5,15 – 5,25 (m, 1H), 7,10 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,25 (m, 1H), 7,40 – 7,55 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 15,4 (s, 1H).	448

As condições da análise de HPLC utilizadas no Exemplo 1 supracitado são descritas no seguinte.

#### Condições de análise de HPLC

#### 5 Método de análise 1 (Exemplo 1, Etapa 1 - Etapa 3)

condições de análise

coluna: AM-302 5 μm (150 mm × 4,6 mm i.d.) (YMC)

temperatura da coluna: 40°C

fase móvel: fase móvel A: 0,01% de solução de TFA aquosa (ácido trifluoroacético)

10

fase móvel B: 0,01% de solução de TFA acetonitrila

programa de gradiente

Tabela 3.

tempo (min.)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
fase móvel A	70	70	50	50	30	20	20	70	interrompi- da
fase móvel B	30	30	50	50	70	80	80	30	

taxa de fluxo: 1,0 mL/min.

detecção: UV 220 nm

tempo de análise: 55 min.

5 método de análise 2 (Exemplo 1, Etapa 4 - Etapa 8)

condições de análise

coluna: Inertsil ODS-80A 5  $\mu$ m (150 mm  $\times$  4,6 mm i.d.) (GL Sciences Inc)

temperatura da coluna: 40°C

fase móvel: fase móvel A: 0,01% de solução aquosa de TFA

10 fase móvel B: 0,01% de solução de TFA acetonitrila

programa de gradiente

Tabela 4.

tempo (min.)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
fase móvel A	70	70	50	50	30	20	20	70	Interrom- pida
fase móvel B	30	30	50	50	70	80	80	30	

taxa de fluxo: 1,0 mL/min.

detecção: UV 220 nm

15 tempo de análise: 55 min.

método de análise 3 (Exemplo 1, Etapa 9 - Etapa 11)

condições de análise

coluna: Inertsil ODS-80A 5  $\mu$ m (150 mm  $\times$  4,6 mm i.d.) (GL Sciences Inc)

temperatura da coluna: 40°C

20 fase móvel: fase móvel A: 0,01% de solução de TFA aquosa

fase móvel B: 0,01% de solução de TFA acetonitrila

programa de gradiente

Tabela 5.

tempo (min.)	0	5	15	20	35	45	65	66	75
Fase móvel A	70	70	50	50	30	20	20	70	inter- rompida
Fase móvel B	30	30	50	50	70	80	80	30	

taxa de fluxo: 1,0 mL/min.

detecção: UV 220 nm

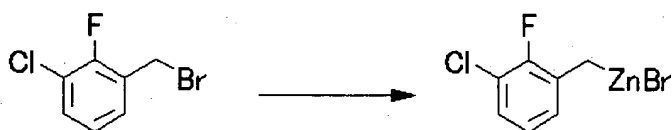
tempo de análise: 65 min.

Em seguida, o composto da presente invenção representado pela fórmula [I], que é útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase e um método de produção deste e um método de produção do agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético especificamente é explicado. Porém, a presente invenção não está limitada por estes Exemplos.

10 (Exemplo 2)

Etapa I

Síntese de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco

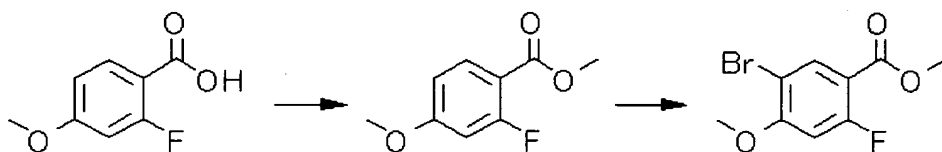


Sob uma atmosfera de argônio, um pó de zinco (3,18 g) foi suspenso em tetraidrofurano (8 ml), 1,2-dibromoetano (0,061 g, 0,32 mmol) e cloreto de trimetilsilila (0,071 g, 0,65 mmol) foram sucessivamente adicionados a 60°C, e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de 3-cloro-2-fluorobenzilbrometo (7,48 g, 32,5 mmols) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado gota a gota a 60°C à solução preparada acima. A mistura foi também agitada sob aquecimento durante uma hora para produzir uma solução de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco em tetraidrofurano.

20

Etapa II

Síntese de metil éster de ácido 5-bromo-2-flúor-4-metoxibenzóico



Enquanto agitando sob resfriamento com gelo, ácido sulfúrico conc. (14 ml) foi adicionado gota a gota em metanol (840 ml). Em seguida, ácido 2-flúor-4-metoxibenzóico (70,0 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 65°C durante 14 horas. Depois do resfriamento a mistura reacional, bromo

25

(152 g) foi adicionado gota a gota a esta com agitação sob resfriamento com gelo. Depois da adição gota a gota, a mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. Água (840 ml) e sulfito de sódio (71,9 g) foram sucessivamente adicionados. Depois da adição, a mistura foi também agitada a duas horas, e os cristais precipitados foram coletados por filtração. Os cristais filtrados foram lavados duas vezes com água (210 ml), e dissolvidos em tolueno (560 ml). A solução de tolueno foi lavada sucessivamente com 5% de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (280 ml) e água (280 ml, duas vezes). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e 1-metil-2-pirrolidinona (700 ml) foi adicionada ao resíduo para permitir a dissolução produzir solução de metil éster de ácido 5-bromo-2-flúor-4-metoxibenzóico.

O composto foi identificado como o composto título por HPLC.

Condições de HPLC:

15 coluna: Inertsil ODS-80A (4,6x150 mm)(GL Sciences, Inc.)

fase móvel A: 0,01% de solução de TFA aquosa

fase móvel B: 0,01% de solução de TFA-MeCN

taxa de fluxo: 1 ml/min.

temperatura da coluna: 40°C

20 tempo de análise: 35 min.

gradiente

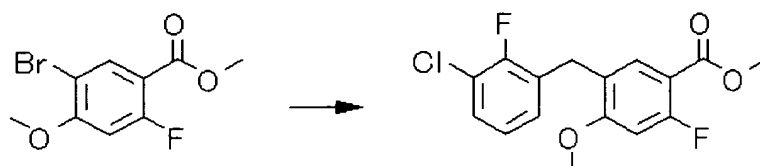
tempo (min.): 0 10 20 35 36 45

fase móvel A: 70 50 20 20 70 Interrompida

fase móvel B: 30 50 80 80 30 Interrompida

25 Etapa III

Síntese de metil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico



Sob uma atmosfera de nitrogênio,

tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (6,63 g) e trifenilfosfina (5,98 g) foram sucessivamente adicionados a 1-metil-2-pirrolidinona (350 ml) com agitação em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante uma hora. Uma solução de metil éster de ácido 5-bromo-2-flúor-4-metoxibenzóico preparada no Exemplo 2, Etapa II, em 1-metil-2-pirrolidinona e uma solução de brometo de 3-cloro-2-fluorobenzilzinco preparado no Exemplo 2, Etapa I, em tetraidrofurano foram adicionados gota a gota sucessivamente. Depois da adição gota a gota, a mistura foi agitada a 85°C durante duas horas e resfriada. À mistura reacional foi adicionado tolueno (560 ml) e 12,5% de solução de cloreto de amônio aquosa (980 ml) e a mistura foi agitada. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 25% de solução de cloreto de amônio aquosa (490 ml), 2% de solução de etilenodiamina aquosa (490 ml, duas vezes) e 10% de salmoura (490 ml, duas vezes). Depois da lavagem, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. Acetato de etila (105 ml) e heptano (420 ml) foram adicionados ao resíduo para permitir a recristalização produzir metil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico (106,8 g, rendimento 79,4%).

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, 300MHz)}$  ( $\delta$ ) ppm: 3,79(s,3H), 3,86(s,3H), 3,96(s,2H), 7,03(d,1H,J=12,8Hz), 7,14(m,2H), 7,45(m,1H), 7,64(d,1H,J=8,1Hz).

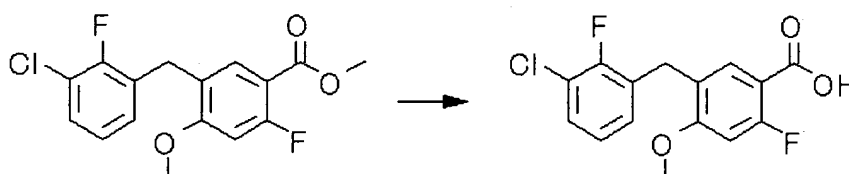
EM(ESI): $\text{M}^+327$

### (Exemplo 3)

Síntese de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

### Etapa IV

25 Síntese de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico



Metil éster de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico (100 g) obtido no Exemplo 2, Etapa III foi dissolvido em 1-metil-2-pirrolidinona (500 ml), e 2,5% em V/P de solução alcalina aquosa

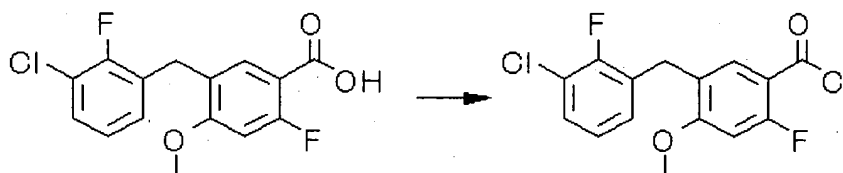
preparada da solução de 8N de hidróxido de sódio aquosa (54,7 ml) e água (192,6 ml) foi adicionada gota a gota com agitação em temperatura ambiente. Depois da adição gota a gota, a mistura foi agitada durante 3,5 h, e acidificada por adição gota a gota de 2N de ácido clorídrico (240 ml) com agitação em temperatura ambiente. Os cristais precipitados foram agitados durante duas horas e coletados por filtração. O filtrado foi lavado com 50% de solução aquosa de metanol (100 ml) e seca em uma temperatura externa de 70°C para produzir ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico (89,4 g, rendimento 93,4%).

10  $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, 300MHz)}$  ( $\delta$ ) ppm: 3,85(s,3H), 3,94(s,2H), 6,98(d,1H,J=12,8Hz), 7,15(m,2H), 7,44(m,1H), 7,60(d,1H,J=8,8Hz), 12,8(s,1H).

EM(ESI):M<sup>+</sup>313

#### Etapa V

15 Síntese de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla

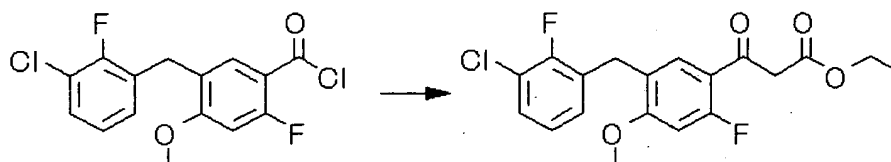


Ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzóico (10 g)

obtido na Etapa IV foi suspenso em tolueno (50 ml), e cloreto de tionila (4,56 g) foi adicionado gota a gota a 65 - 75°C. Depois da adição gota a gota, a mistura foi agitada durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida.

20 Tolueno (30 ml) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno (30 ml) para produzir uma solução de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla em tolueno. Isto foi identificado como o composto título por HPLC.

25 Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II, exceto que 10% de solução de dietilamina-MeCN seja utilizado como a fase móvel B. Conseqüentemente, uma forma de dietilamida do composto título foi detectada.

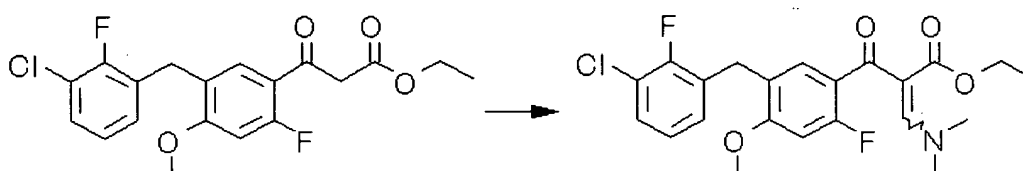
Etapa VI-2Síntese de etil éster de ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxifenil)-3-oxopropiônico

Trietilamina (9,71 g) e cloreto de magnésio (7,61 g) foram sucessivamente adicionados a uma suspensão de etil malonato de potássio (10,8 g) em tetraidrofurano com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação a 60 - 70°C durante 1,5 h, uma solução de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla preparada na Etapa V em tolueno foi adicionada gota a gota, e a mistura foi também agitada durante 30 min. Depois do resfriamento, tolueno (50 ml) e 2N de ácido clorídrico (60 ml) foram adicionados à mistura reacional, e a mistura foi agitada durante 1 h. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água (50 ml), 5% de hidrogenocarbonato de sódio (50 ml, duas vezes), e água (50 ml) novamente, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Tolueno (50 ml) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno (50 ml) para produzir uma solução de etil éster de ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxifenil)-3-oxopropiônico em tolueno. Isto foi identificado como o composto título por HPLC.

Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II, exceto que 10% de solução de dietilamina-MeCN foi utilizado como fase móvel B. Conseqüentemente, uma forma de dietilamida do composto título foi detectada.

Etapa VIII

Síntese de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico

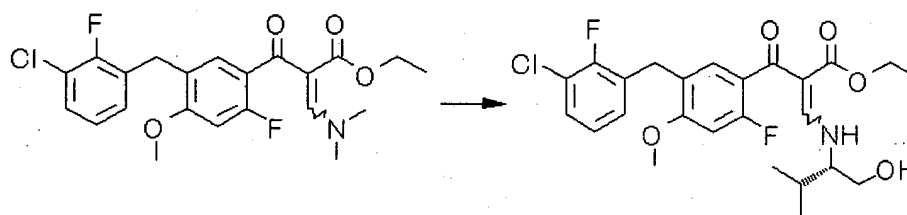


A uma solução de etil éster de ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxifenil)-3-oxopropiônico preparada na Etapa VI-2 em tolueno gota a gota foi adicionado a 75 - 85°C N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5,08 g) com agitação, e a mistura foi agitada durante 3 h. Depois do resfriamento, uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico foi obtida em tolueno. Isto foi identificado como o composto título por HPLC.

Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II.

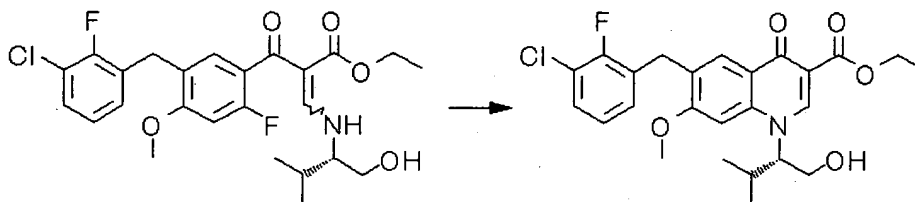
#### 10 Etapa IX

Síntese de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico



Em uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico preparada na Etapa VIII em tolueno foi adicionado (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3,96 g) com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação durante 30 min., 1N de ácido clorídrico (60 ml) foi adicionado, e a mistura foi também agitada durante uma hora. A camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (60 ml), 5% de hidrogenocarbonato de sódio (60 ml) e água (60 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, N,N-dimetilformamida (40 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (50 ml) para produzir uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico em N,N-dimetilformamida. Este foi identificado como o composto título por HPLC.

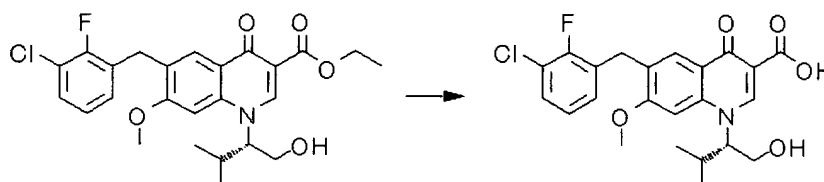
Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II.

**Etapa X****Síntese de etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico**

- A uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-
- 5 2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroxi-2-metilpropilamino)acrílico prepa-  
rada na Etapa IX em N,N-dimetilformamida foi adicionado carbonato de po-  
tássio anidro (4,86 g) com agitação em temperatura ambiente. Depois da  
agitação a 95 - 105°C durante 6 horas, N,N-dimetilformamida (10 ml) e água  
(50 ml) foram adicionados gota a gota sucessivamente a 65 - 75°C permitir a
- 10 cristalização. Depois da agitação durante uma hora, a mistura foi resfriada em  
temperatura ambiente, e também agitada durante uma hora. Água (20 ml) foi  
também adicionado e, depois da agitação durante uma hora, a mistura foi fil-  
trada, e o resíduo foi lavado sucessivamente com 50% de solução de N,N-  
dimetilformamida aquosa (20 ml) e água (20 ml), e seca à vácuo para produzir
- 15 etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-  
7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (13,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0,74(d,2H,J=6,6Hz),  
1,14(d,2H,J=6,6Hz), 1,26(t,3H,J=7,2Hz), 2,29(m,1H), 3,78(m,1H),  
3,94(m,1H), 3,98(s,3H), 4,04(s,2H), 4,20(q,2H,J=7,0Hz), 4,63(m,1H),  
20 5,11(s,1H), 7,21(m,3H), 7,47(m,1H), 7,88(s,1H), 8,62(s,1H).

EM(ESI):M<sup>+</sup>476

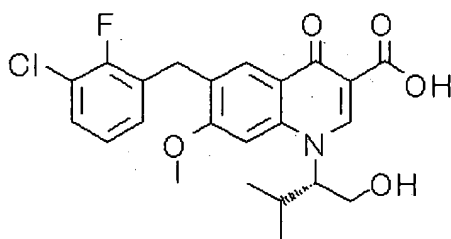
**Etapa XI****Síntese de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico**

Etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (5,0 g) foi suspenso em etanol (30 ml), e 1,5% em V/P de solução alcalina aquosa preparada de 8N de solução de hidróxido de sódio aquosa (30 ml) e água (5,53 ml) foi adicionado gota a gota com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação a 45 - 55°C durante 30 min., a mistura foi resfriada, e 2N de ácido clorídrico (7,88 ml) foram adicionados gota a gota com agitação em temperatura ambiente. Em seguida, um cristal de semente (5 mg) do composto título foi adicionado, e a mistura foi também agitada durante uma hora. Depois da filtração, o resíduo foi lavado com 60% de etanol (10 ml) e seca à vácuo para produzir ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (4,34 g, rendimento 92,9%) tendo um ponto de fusão de 166°C.

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) (δ) ppm: 0,73 (d,2H,J=6,6Hz), 1,16 (d, 2H,J=6,2Hz), 2,48 (m,1H), 3,78 (m,1H), 3,98 (m,1H), 4,03 (s,3H), 4,11 (s,2H), 4,87 (m,1H), 5,19 (s,1H), 7,22 (m,2H), 7,48 (m,2H), 8,04 (s,1H), 8,88 (s,1H).

EM(ESI):M<sup>+</sup>448

Síntese de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico



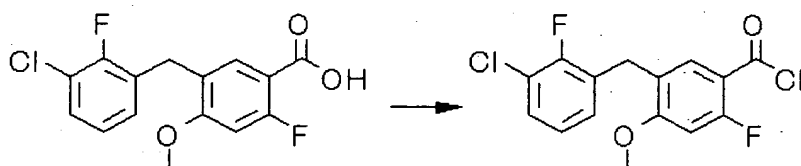
Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (8 g) obtido na Etapa XI foi dissolvido em isobutil éster de ácido acético (40 ml) a 110 - 120°C e, depois do resfriamento em temperatura ambiente, um cristal de semente (8 mg) do composto título foi adicionado. Depois da agitação em temperatura ambiente durante 5 horas, os cristais precipitados foram coletados por filtração, lavados com isobutil éster de ácido acético (8 ml) e secos à vácuo para produzir ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)-7-

metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (6,99 g, taxa de recuperação 87,4%).

(Exemplo 4)

### Etapa V

#### 5 Síntese de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla

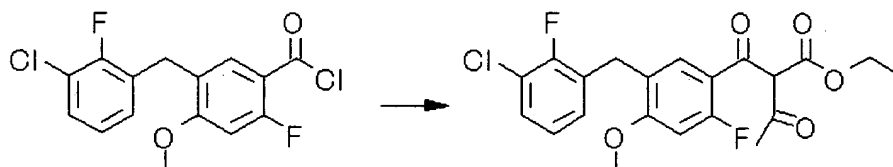


Ácido 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoico (10 g) foi suspenso em tolueno (50 ml) com agitação em temperatura ambiente, cloreto de tionila (4,57 g) foi adicionado gota a gota a 65 - 75°C, e a mistura foi agitada durante 1,5 h. Depois do resfriamento, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida, tolueno (50 ml) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno (20 ml) para produzir uma solução de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla em tolueno. Este foi identificado como o composto título por HPLC.

15 Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II, exceto que 10% de solução de dietilamina-MeCN foi utilizada como fase móvel B. Conseqüentemente, uma forma de dietilamida do composto título foi detectada.

### Etapa VI-1

#### 20 Síntese de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico



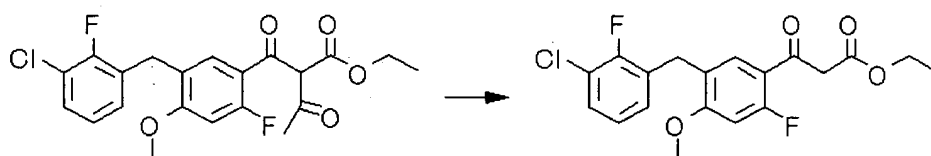
Óxido de bário (6,54 g) foi adicionado a uma solução misturada de água (0,69 g) e tolueno (100 ml) com agitação sob resfriamento com água, e a mistura foi agitada durante duas horas. Em seguida, uma solução de éster de etila de ácido acetoacético (4,99 g) em tolueno (5 ml) foi adicio-

nada sob resfriamento com água, e a mistura foi agitada durante duas horas. Uma solução (20 ml) de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla obtida da mesma maneira como no Exemplo 3 ou 4, Etapa V, em tolueno foi adicionada novamente com agitação sob resfriamento com gelo. Depois da agitação durante uma hora, 0,5N de ácido clorídrico (100 ml) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi também agitada durante duas horas. A camada orgânica foi separada, lavada 3 vezes com 20% de salmoura (50 ml), e concentrada sob pressão reduzida. Etanol (100 ml) foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (100 ml) para produzir uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico em etanol. Este foi identificado como o composto título por H-PLC.

Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II, exceto que 10% de solução de dietilamina-MeCN foi utilizado como fase móvel B. Conseqüentemente, uma forma de dietilamida do composto título foi detectada.

#### Etapa VII

Síntese de etil éster de ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxifenil)-3-oxopropiônico



Em uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico preparada na Etapa VI-1 em etanol foi adicionado sucessivamente água (5 ml) e acetato de sódio (7,87 g) com agitação em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 4 dias. Água (20 ml) foi adicionada à suspensão de reação a 70°C e, depois da confirmação da dissolução, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente. Um cristal de semente (10 mg) do composto título foi adicionado e, depois da agitação durante uma hora, água (75 ml) foi adicionada novamente, e a mistura foi agitada durante 4 horas. Os cristais precipitados foram

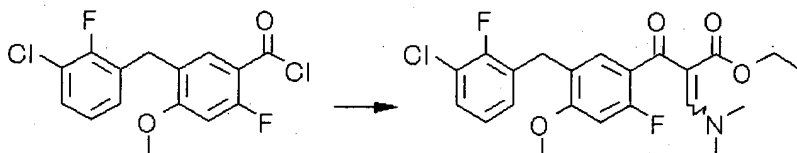
coletados por filtração, lavados com 50% de etanol (20 ml) e secos à vácuo para produzir etil éster de ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxifenil)-3-oxopropiônico (10,3 g, rendimento 84,5%). Este foi identificado como o composto título por HPLC.

- 5 Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II.

(Exemplo 5)

Etapa XII

- 10 Síntese de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico

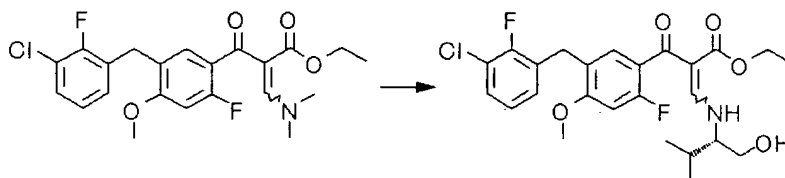


- Sob uma atmosfera de nitrogênio, etil éster de ácido 3-dimetilaminoacrílico (1,0 g) e N,N-diisopropilamina (1,07 g) foram dissolvidos em tolueno (6,0 ml), e uma solução de cloreto de 5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoíla obtida da mesma maneira como no Exemplo 3 ou 4, Etapa V, em tolueno gota a gota foi adicionada a 75°C. Depois da adição gota a gota, a mistura foi agitada durante 6 horas, e também aquecida sob refluxo durante 5 horas. Depois do resfriamento, uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico foi obtida em tolueno. Esta foi identificada como o composto título por HPLC.

Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II.

Etapa XIII

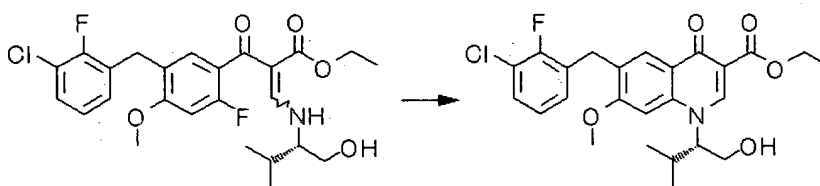
- 25 Síntese de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico



- Em uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico preparada na Etapa XII em tolueno foi adicionado (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3,96 g) com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação durante 30 min., 1N de ácido clorídrico (60 ml) foi adicionado, e a mistura foi também agitada durante 1 h. A camada orgânica foi separada, e lavada sucessivamente com água (60 ml), 5% de hidrogenocarbonato de sódio (60 ml) e água (60 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. N,N-dimetilformamida (40 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (60 ml) para produzir uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico em N,N-dimetilformamida. Este foi identificado como o composto título por HPLC.
- 15 Condições de HPLC: mesmas como as condições de HPLC no Exemplo 2 supracitado, Etapa II.

#### Etapa XIV

#### Síntese de etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

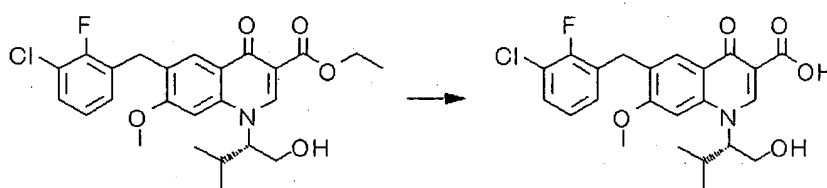


- 20 A uma solução de etil éster de ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-flúor-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico preparada na Etapa IX ou Etapa III em N,N-dimetilformamida foi adicionado carbonato de potássio anidro (4,86 g) com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação a 95 - 105°C durante 6 h, N,N-dimetilformamida (10 ml) e água (50 ml) foram adicionados gota a gota sucessivamente a 65 - 75°C para permitir a cristalização. Depois da agitação durante 1 h, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e também agitada durante 1 h. Água (20 ml) foi também adicionada e, depois da agitação durante 1 h, a mistura

foi filtrada, e o resíduo foi lavado sucessivamente com 50% de solução de N,N-dimetilformamida aquosa (20 ml) e água (20 ml), e seco à vácuo para produzir etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (13,5 g)).

## 5 Etapa XV

Síntese de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico



Etil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (5,0 g) foi dissolvido em etanol (30 ml), e 1,5% em V/P de solução alcalina aquosa preparada de 8N de solução de hidróxido de sódio aquosa (30 ml) e água (5,53 ml) foram adicionados gota a gota com agitação em temperatura ambiente. Depois da agitação a 45 - 50°C durante 30 min., a mistura foi resfriada, e 2N de ácido clorídrico (7,88 ml) foram adicionados gota a gota com agitação em temperatura ambiente. Em seguida, um cristal de semente foi adicionado, e a mistura foi também agitada durante uma hora. A mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com 60% de etanol (10 ml) e seca à vácuo para produzir ácido 6-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metóxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (4,23 g, rendimento 89,8%).

Este pedido é baseado em um pedido de patente N<sup>os</sup> 2006-60277 e 2006-60298 depositado no Japão, os teores dos quais são incorporados integralmente aqui por esta referência.

### Aplicabilidade Industrial

O composto (2') da presente invenção é particularmente útil como um intermediário sintético para um composto ter uma atividade inibidora de HIV integrase extremamente alta (vide, por exemplo, WO2004/046115).

Além disso, a presente invenção pode fornecer um método de produzir um composto tendo uma atividade inibidora de HIV integrase em

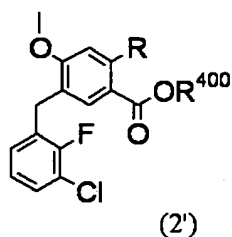
um bom rendimento.

Além disso, o método de produção da presente invenção é útil como um método para massa industrial sintética porque o método não usa um reagente altamente perigoso e altamente tóxico que requer manipulação cuidadosa e pode ser realizado sob condições moderadas.

5

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula (2'):

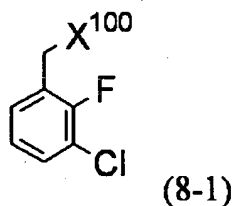


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila,

5 ou um sal deste.

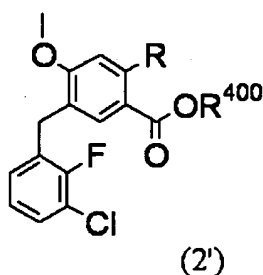
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é um grupo metóxi, ou um sal deste.

3. Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



em que X<sup>100</sup> é um átomo de halogênio para a produção de um composto re-

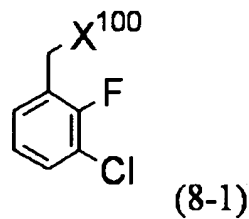
10 presentado pela fórmula (2'):



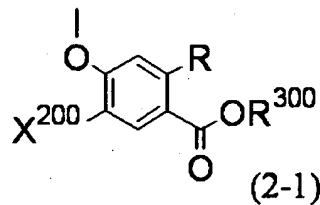
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila,

ou um sal deste.

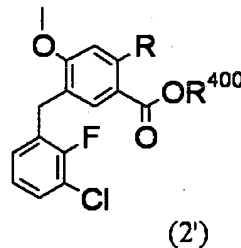
4. Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



em que  $X^{100}$  é um átomo de halogênio, e  
um composto representado pela fórmula (2-1):

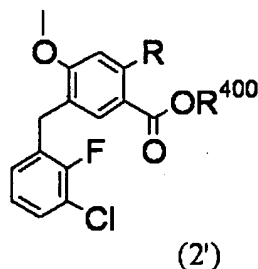


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1 - C_4$   
alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, na presença de um átomo de metal  
5  $M^1$ , para a produção de um composto representado pela fórmula (2'):

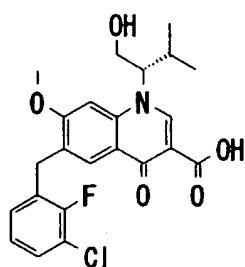


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de  
hidrogênio ou um grupo  $C_1 - C_4$  alquila,  
ou um sal deste.

5. Uso de um composto representado pela fórmula (2'):



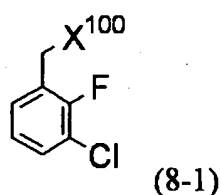
10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de  
hidrogênio ou um grupo  $C_1 - C_4$  alquila,  
ou um sal deste, para a produção do composto (10):



(10)

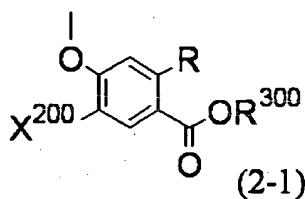
ou um sal deste.

6. Uso de um composto representado pela fórmula (8-1):



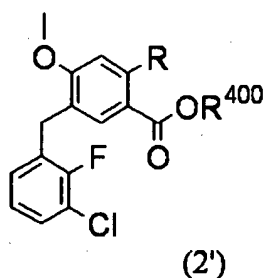
(8-1)

em que  $X^{100}$  é um átomo de halogênio, um composto representado pela fórmula (2-1):



(2-1)

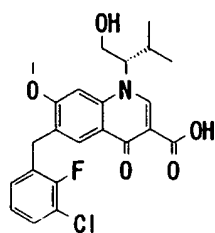
5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, e um composto representado pela fórmula (2'):



(2')

em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{400}$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste, para a produção do composto (10):

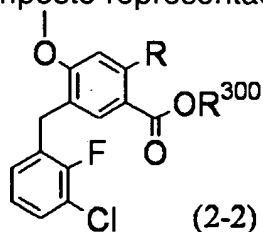
10



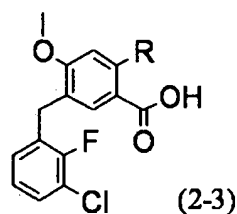
(10)

ou um sal deste.

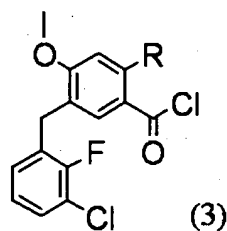
7. Uso de um composto representado pela fórmula (2-2):



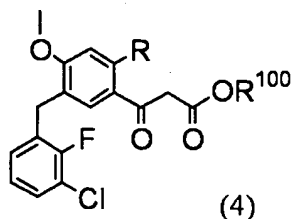
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (2-3):



5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (3):

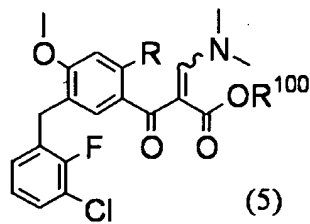


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, um composto representado pela fórmula (4):

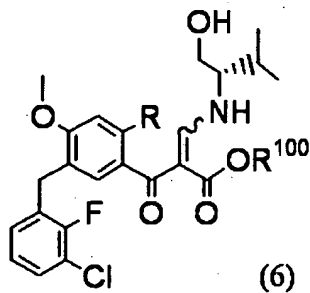


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5):

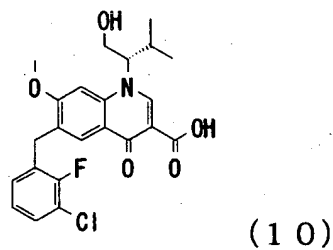
10



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, e um composto representado pela fórmula (6):

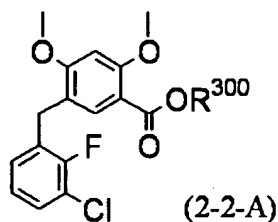


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, para a produção do composto (10):

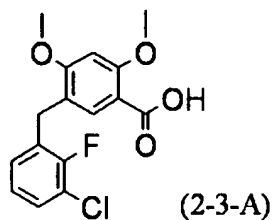


5 ou um sal deste.

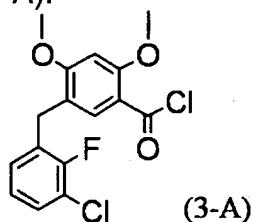
8. Uso de um composto representado pela fórmula (2-2-A):



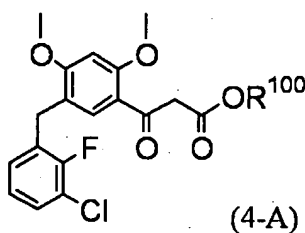
em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, composto (2-3-A):



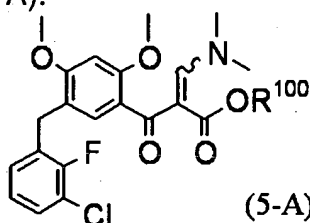
ou um sal deste, composto (3-A):



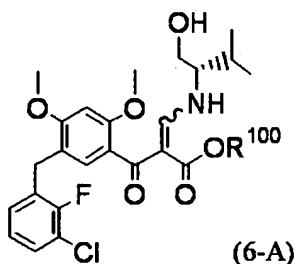
um composto representado pela fórmula (4-A):



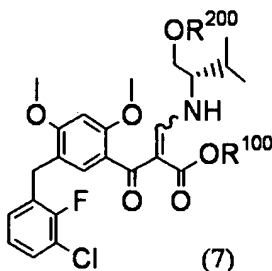
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-A):



5 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (6-A):

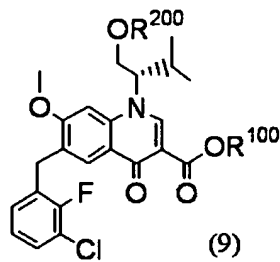


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (7):

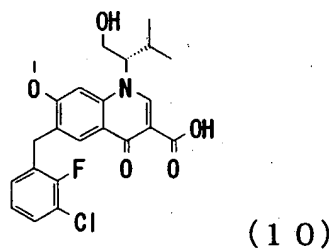


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidroxila, e um composto representado pela fórmula (9):

10

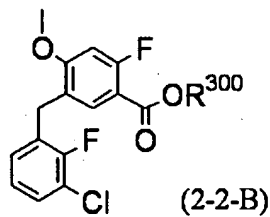


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, para a produção do composto (10):

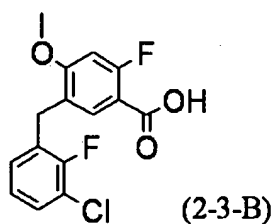


ou um sal deste.

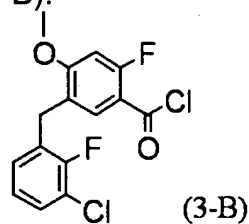
9. Uso de um composto representado pela fórmula (2-2-B):



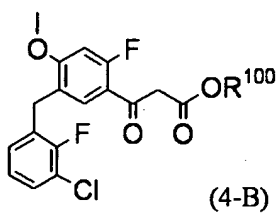
5 em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, composto (2-3-B):



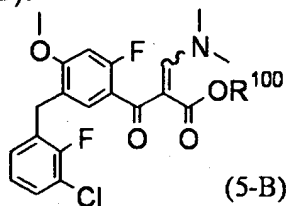
ou um sal deste, composto (3-B):



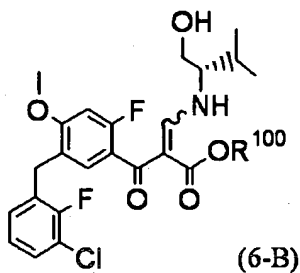
um composto representado pela fórmula (4-B):



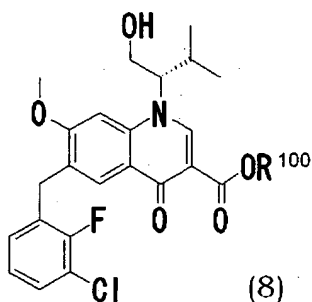
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-B):



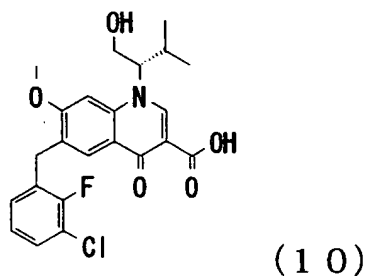
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, um composto representado pela fórmula (6-B):



5 em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e um composto representado pela fórmula (8):

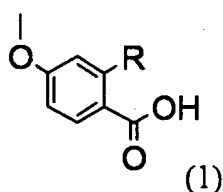


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, para a produção do composto (10):

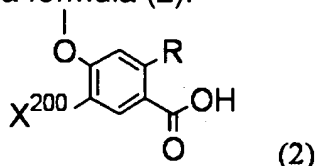


ou um sal deste.

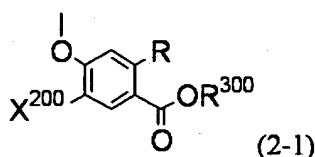
10. Uso de um composto representado pela fórmula (1):



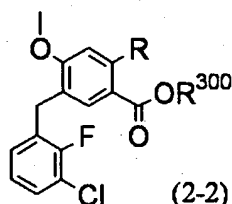
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2):



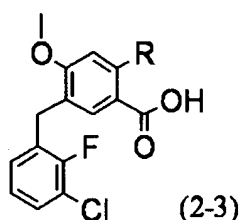
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1):



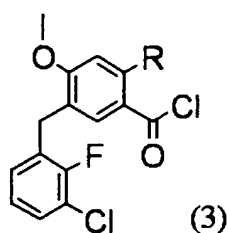
- 5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio, um composto representado pela fórmula (2-2):



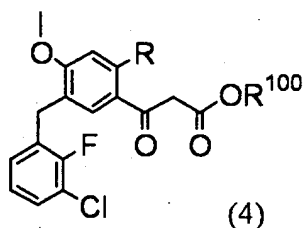
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (2-3):



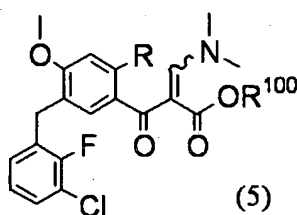
- 10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (3):



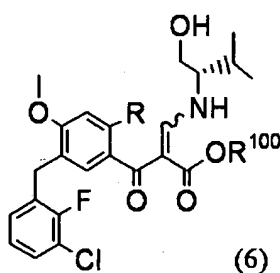
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, um composto representado pela fórmula (4):



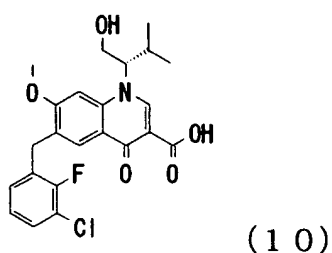
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5):



5 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, e um composto representado pela fórmula (6):

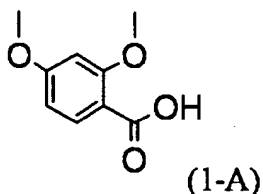


em que R é um átomo de flúor e um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, para a produção do composto (10):

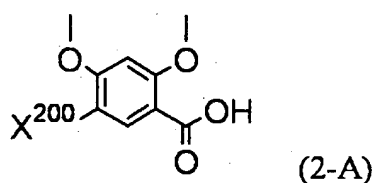


ou um sal deste.

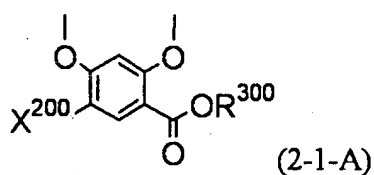
11. Uso do composto (1-A):



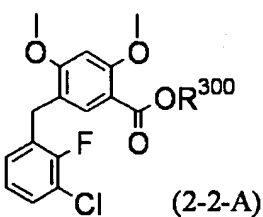
ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-A):



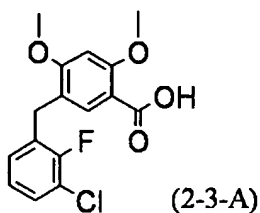
5 em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1-A):



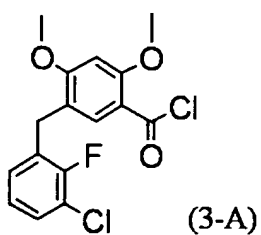
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, um composto representado pela fórmula (2-2-A):



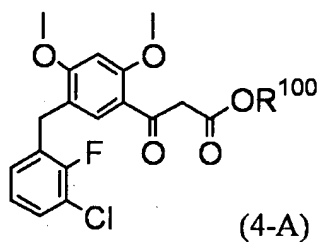
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, composto (2-3-A):



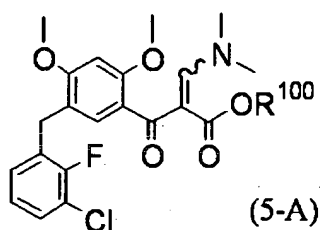
ou um sal deste, composto (3-A):



um composto representado pela fórmula (4-A):

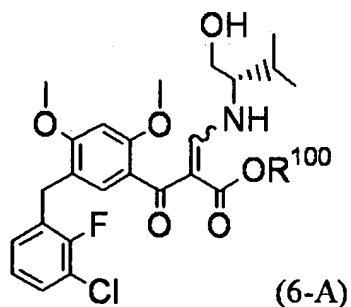


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (5-A):

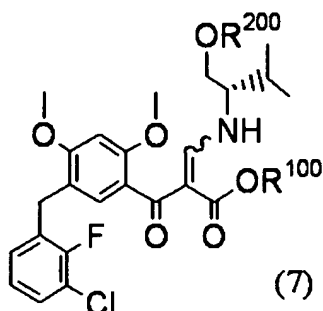


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (6-A):

5

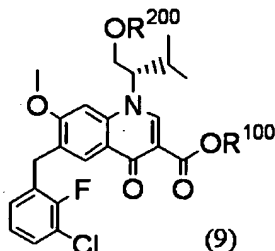


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, um composto representado pela fórmula (7):

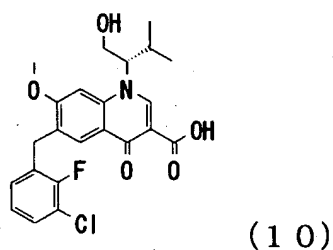


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidro-

xila, e um composto representado pela fórmula (9):

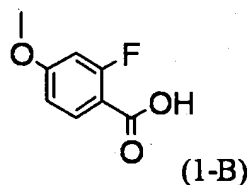


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, para a produção do composto (10):

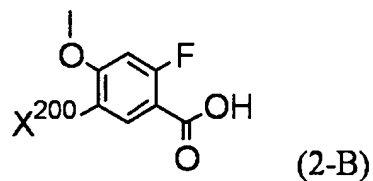


ou um sal deste.

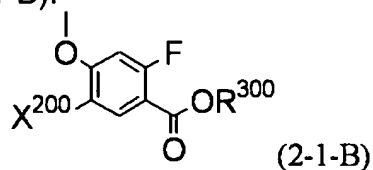
5 12. Uso do composto (1-B):



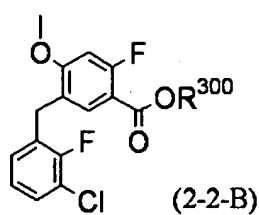
ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-B):



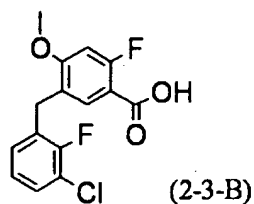
em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, um composto representado pela fórmula (2-1-B):



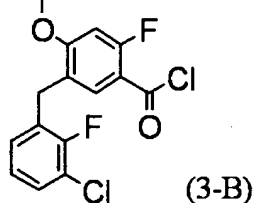
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, um composto representado pela fórmula (2-2-B):



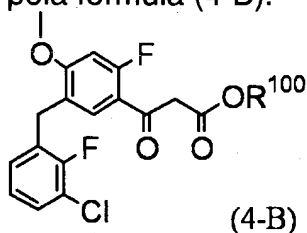
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, composto (2-3-B):



ou um sal deste, composto (3-B):

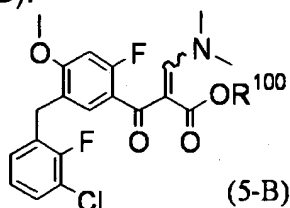


um composto representado pela fórmula (4-B):

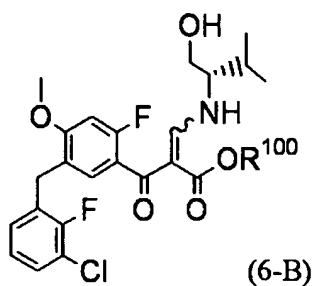


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, ou um sal deste, um composto re-

5 representado pela fórmula (5-B):

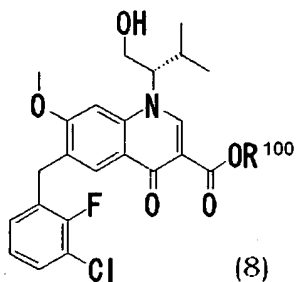


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, um composto representado pela fórmula (6-B):

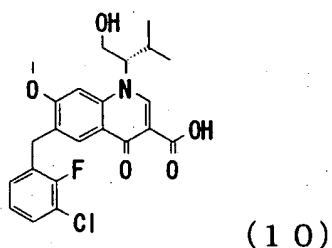


em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e um composto representado pela

fórmula (8):



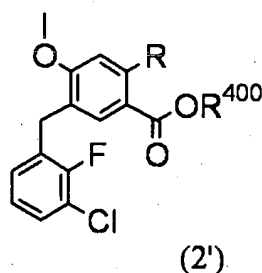
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, para a produção do composto (10):



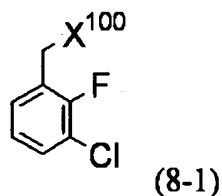
ou um sal deste.

13. Método de produzir um composto representado pela fórmula

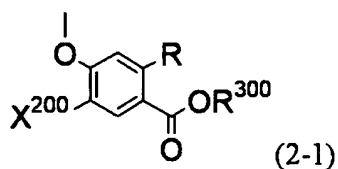
5 (2'):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste que compreende reagindo um composto representado pela fórmula (8-1):

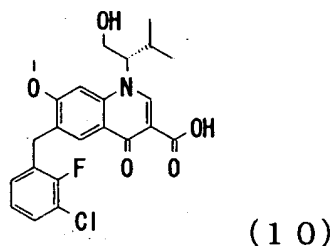


10 em que X<sup>100</sup> é um átomo de halogênio, com um composto representado pela fórmula (2-1):

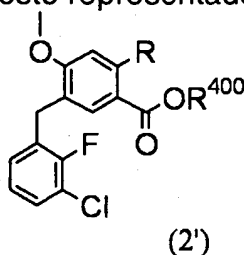


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, e X<sup>200</sup> é um átomo de halogênio na presença de um átomo de metal M<sup>1</sup>.

14. Método de produzir o composto (10):

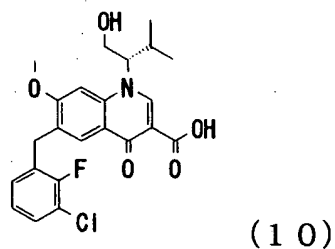


5 ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula (2'):



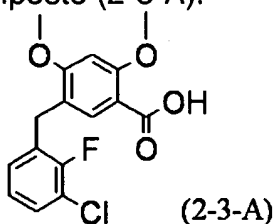
em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

15. Método de produzir o composto (10):

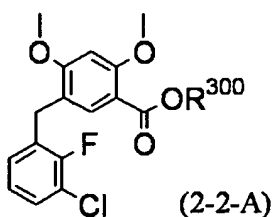


ou um sal deste que compreende

10 uma etapa de produzir o composto (2-3-A):

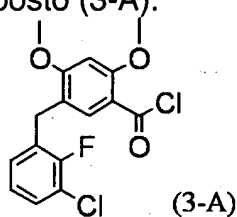


ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula (2-2-A):



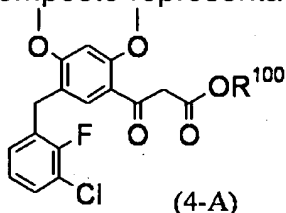
em que R<sup>300</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila;

uma etapa de produzir o composto (3-A):



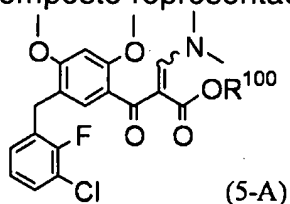
do composto (2-3-A) supracitado ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (4-A):



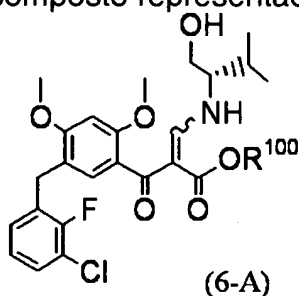
- 5 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, do composto supracitado (3-A);

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (5-A):



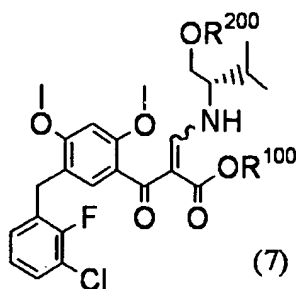
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do referido composto representado pela fórmula (4-A) ou um sal deste;

- 10 uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (6-A):



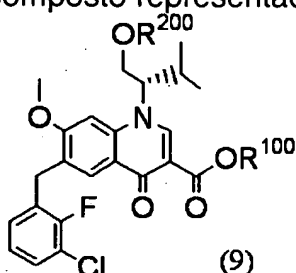
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do referido composto representado pela fórmula (5-A);

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (7):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila, do referido composto representado pela fórmula (6-A);

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (9):



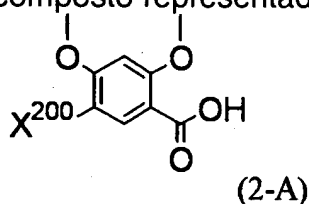
em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $R^{200}$  é um grupo protetor de hidroxila,

5 do referido composto representado pela fórmula (7); e

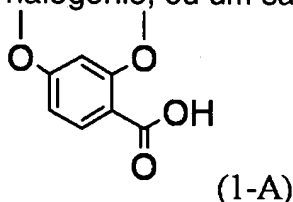
uma etapa de produzir o composto (10) supracitado ou um sal deste do referido composto representado pela fórmula (9).

16. Método de produção de acordo com a reivindicação 15, que também compreende

10 uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-A):

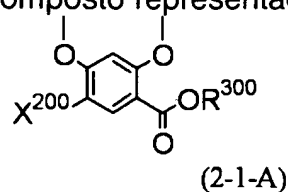


em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, do composto (1-A):

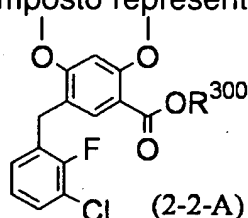


ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-1-A):

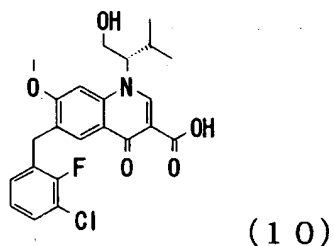


em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, do referido composto representado pela fórmula (2-A) ou um sal deste; e uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-2-A):



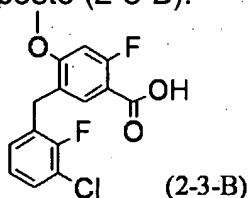
em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila, do referido composto representado pela fórmula (2-1-A).

17. Método de produzir o composto (10):

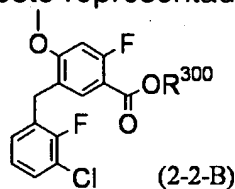


ou um sal deste que compreende

uma etapa de produzir o composto (2-3-B):

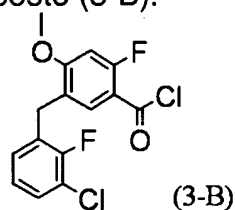


ou um sal deste, de um composto representado pela fórmula (2-2-B):



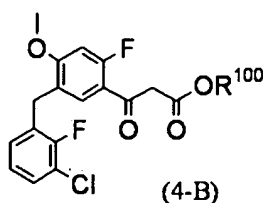
10 em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquila;

uma etapa de produzir o composto (3-B):



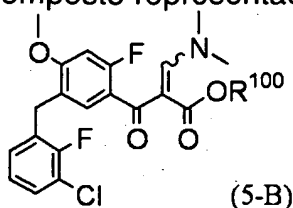
do composto (2-3-B) supracitado ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (4-B):



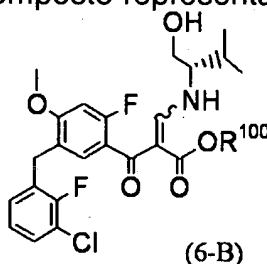
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, do composto (3-B) supracitado;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (5-B):



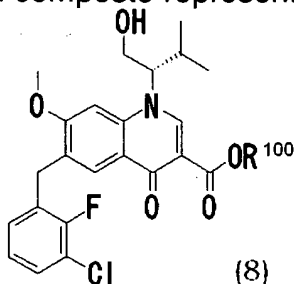
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do referido composto representado pela fórmula (4-B) ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (6-B):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do referido composto representado pela fórmula (5-B);

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (8):

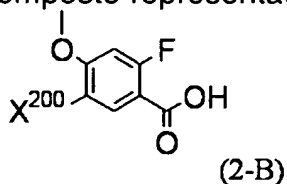


10 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, do referido composto representado pela fórmula (6-B); e

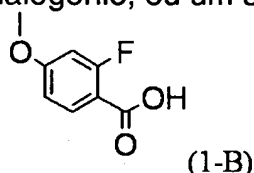
uma etapa de produzir o composto (10) supracitado ou um sal deste do referido composto representado pela fórmula (8).

15 18. Método de produção de acordo com a reivindicação 17, que também compreende

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-B):

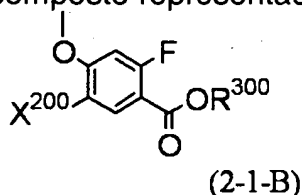


em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste, do composto (1-B):

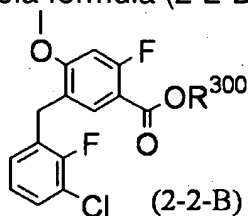


ou um sal deste;

uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-1-B):



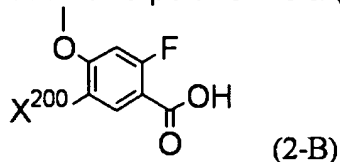
- 5 em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, do referido composto representado pela fórmula (2-B); e uma etapa de produzir um composto representado pela fórmula (2-2-B):



em que  $R^{300}$  é um grupo  $C_1$  - $C_4$  alquila, do referido composto representado pela fórmula (2-1-B).

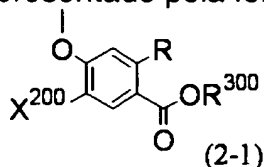
10

19. Composto representado pela fórmula (2-B):



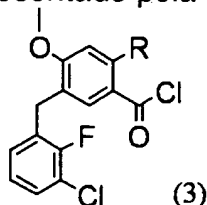
em que  $X^{200}$  é um átomo de halogênio, ou um sal deste.

20. Composto representado pela fórmula (2-1):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi,  $R^{300}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, e  $X^{200}$  é um átomo de halogênio.

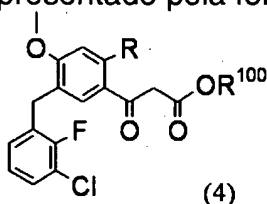
21. Composto representado pela fórmula (3):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi.

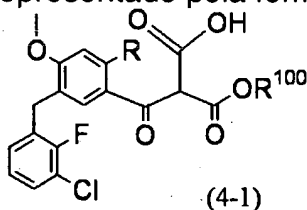
5

22. Composto representado pela fórmula (4):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{100}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste.

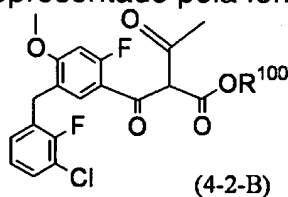
23. Composto representado pela fórmula (4-1)



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{100}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste.

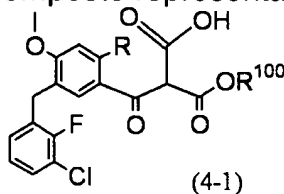
10

24. Composto representado pela fórmula (4-2-B):



em que  $R^{100}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste.

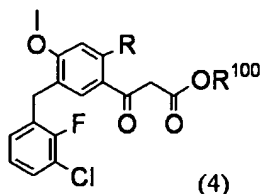
25. Uso de um composto representado pela fórmula (4-1):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e  $R^{100}$  é um grupo  $C_1 - C_4$  alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado

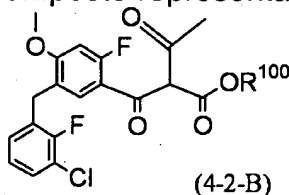
15

pela fórmula (4):

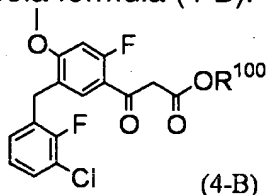


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

26. Uso de um composto representado pela fórmula (4-2-B):

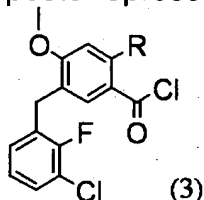


- 5 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4-B):

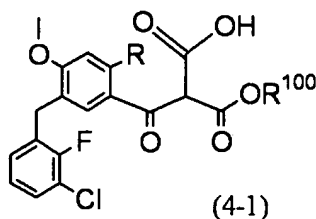


em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

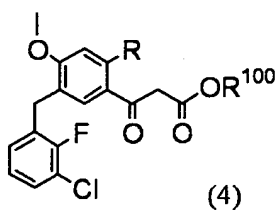
27. Uso de um composto representado pela fórmula (3):



- 10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e um composto representado pela fórmula (4-1):

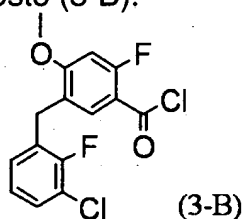


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4):

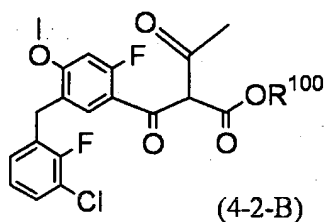


em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

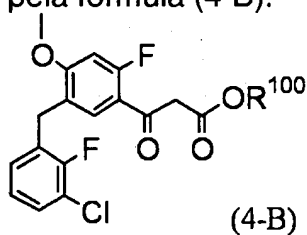
28. Uso do composto (3-B):



e um composto representado pela fórmula (4-2-B):

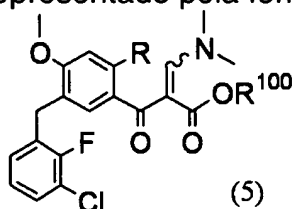


5 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, para a produção de um composto representado pela fórmula (4-B):



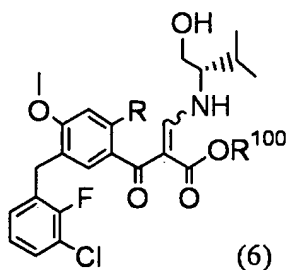
em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste.

29. Composto representado pela fórmula (5):



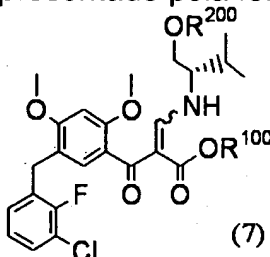
10 em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila.

30. Composto representado pela fórmula (6):



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila.

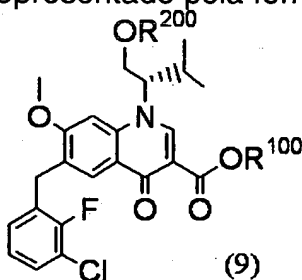
31. Composto representado pela fórmula (7):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidroxila.

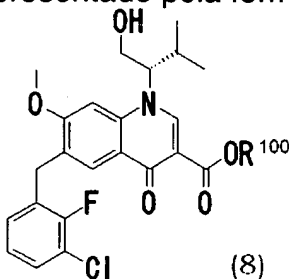
5

32. Composto representado pela fórmula (9):



em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila, e R<sup>200</sup> é um grupo protetor de hidroxila.

33. Composto representado pela fórmula (8):

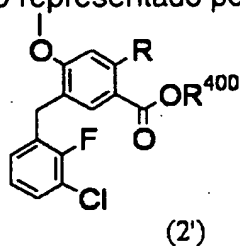


10 em que R<sup>100</sup> é um grupo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquila.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 4-OXOQUINOLINA".

A presente invenção refere-se a um composto útil como um intermediário sintético para um agente anti-HIV que tem uma atividade inibidora de integrase, e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético. Especificamente, por exemplo, um composto representado pela fórmula (2')



em que R é um átomo de flúor ou um grupo metóxi, e R<sup>400</sup> é um átomo de hidrogênio ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, ou um sal deste, e um método de produção deste, e um método de produção de um agente anti-HIV utilizando-se o intermediário sintético.