



(11) *Número de Publicação:* PT 1009749 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D498/04 A C07D217/26 B

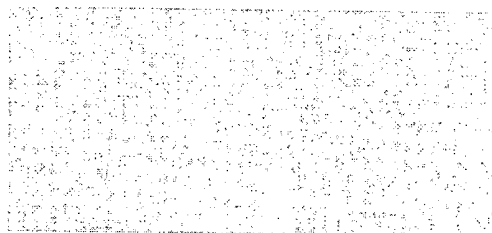
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1999.06.17	(73) <i>Titular(es):</i> CLARIANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) S.P.A. VIA VITTOR PISANI, 16 20124 MILANO IT
(30) <i>Prioridade:</i> 1998.06.26 IT MI981478	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 2000.06.21	(72) <i>Inventor(es):</i> PIETRO BELLANI MARCO FRIGERIO IT IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.08.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 50, 5º AND. 1269-163 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PREPARAÇÃO DA (S)-N-TER-BUTIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXIAMIDA

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DA (S)-N-TER-BUTIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXIAMIDA



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA

Telefs.: 21 881 81 00

Linha azul: 808 200 689

Fax: 21 887 53 08 - 21 886 00 66

E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

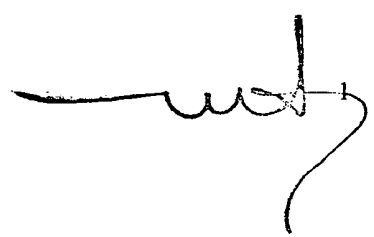


INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒					MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 1009749					N.º Objectos ☐		N.º Desenhos ☐		
N.º ☐ (11)					DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)				
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) Clariant Life Science Molecules (Italia) S.p.A., italiana, industrial e comercial, com sede em Via Vittor Pisani 16, 20124 Milano, Itália									
CÓDIGO POSTAL									
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) Pietro BELLANI, Marco FRIGERIO									
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)									
DATA DO PEDIDO			PAÍS DE ORIGEM			N.º DO PEDIDO			
26-06-1998			ITÁLIA			MI981478			
EPIGRAFE (54) "PREPARAÇÃO DA (S)-N-TER-BUTIL-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXIAMIDA"									
RESUMO (max. 150 palavras) (57)									

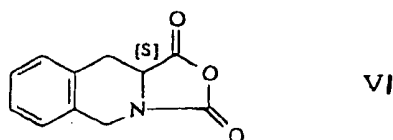
NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS



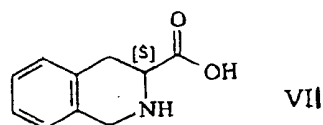
DESCRIÇÃO

“PREPARAÇÃO DA (S)-N-TER-BUTIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXIAMIDA”

A presente patente diz respeito a um novo processo para a preparação de N-carboxianidrido (NCA) com a fórmula VI

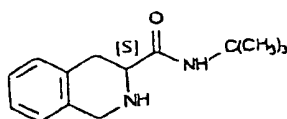


através da reacção de ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico VII



com o trifosgénio em dioxano.

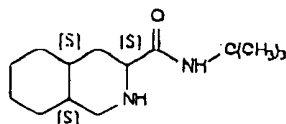
O N-carboxianidrido VI é um intermediário de primária importância na preparação da (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxiamida I, cuja fórmula de estrutura é a abaixo apresentada,



e a qual, por sua vez é um intermediário fundamental na preparação de compostos que apresentam uma actividade farmacológica alta e que podem ser utilizados em particular no tratamento e prevenção de infecções causadas pelo HIV.

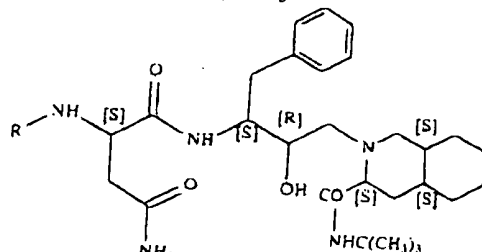
Na maioria dos medicamentos anti-virais conhecidos, a carboxiamida I não é directamente utilizada como tal mas é previamente hidrogenada para originar uma N-ter-butil-decahidro-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxiamida com a fórmula II

2



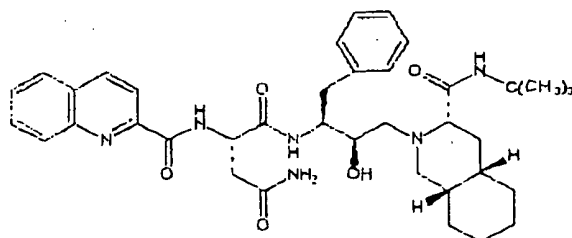
I

a qual, através de substituições adequadas no nitrogénio da isoquinolina que deverão ser óbvias para qualquer pessoa com qualificações neste campo, é convertida no seu derivado com actividade farmacológica. Na Patente dos Estados Unidos N.º 5.196.438, é dada uma descrição precisa dos compostos farmacologicamente activos que apresentam actividade anti-viral, e cuja fórmula de estrutura é abaixo apresentada



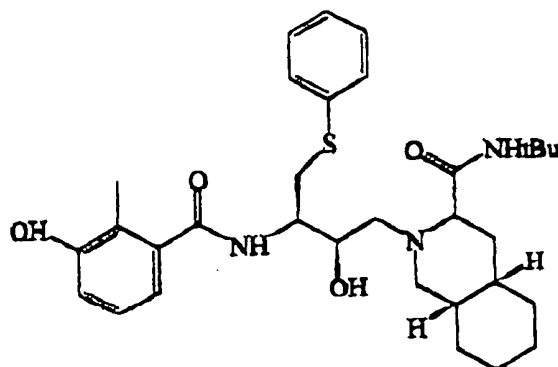
II

na qual o resíduo de decahidroisoquinolina derivado da carboxiamida II é imediatamente identificável; entre estes, o derivado com maior interesse, cuja fórmula estrutural está em baixo representada,



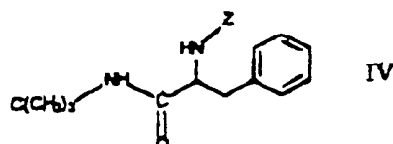
é o conhecido pelo nome comercial de Saquinavir.

Outro medicamento anti-viral de importância significativa, o qual também contém o resíduo de decahidroisoquinolina presente no Saquinavir, é o Nelfinavir, cuja fórmula estrutural é igualmente apresentada de seguida

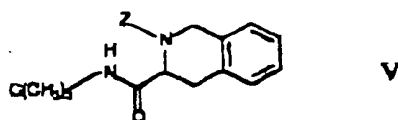


3

Tanto o Nelfinavir como o Saquinavir são normalmente utilizados na forma dos seus correspondentes sais solúveis em água, em particular, na forma dos seus sais mesilados. A aplicação de Patente Europeia EP 533000 descreve um processo sintético no qual um composto com a fórmula IV



Em que Z=benzilóxicarbonilo, é feito reagir com o formaldeído em ácido acético e na presença de ácido sulfúrico de modo a dar origem ao composto V



O qual é por sua vez convertido na carboxiamida I através da remoção do grupo benzilóxicarbonilo. Essa síntese apresenta, no entanto, pouco interesse para a indústria pois é conhecida por apresentar rendimentos relativamente modestos.

A patente dos Estados Unidos US 5,587,481 descreve um processo no qual o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico VII é feito reagir com o fosgénio de modo a dar origem ao N-carboxianidrido com a fórmula VI o qual é, de seguida, feito reagir directamente com a ter-butilamina com a consequente formação da carboxiamida I, os solventes indicados para realizar a conversão de VII para VI são o tetrahydrofurano (THF), o dioxano, o acetato de etilo, o acetato de butilo e o acetato de isopropilo, embora o acetato de etilo seja o único dissolvente mencionado nos Exemplos.

Embora o processo descrito na US 5.587.481 seja mais rápido e mais lucrativo do que o descrito na EP 533000, apresenta no entanto algumas desvantagens consideráveis. Em primeiro lugar entre estas está o facto de que utiliza fosgénio que é um gás tóxico

altamente perigoso, e cuja utilização é agora severamente regulamentada em maior parte dos países industrializados, tanto por motivos de segurança no trabalho como, e acima de tudo, por motivos de segurança ambiental.

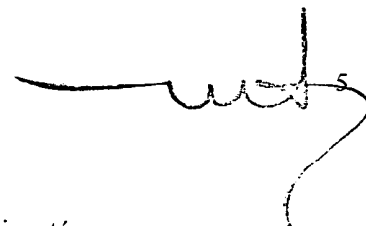
Também deveria ser enfatizado que os rendimentos do processo em questão continuam, não obstante, relativamente modestos: a carboxiamida I é de facto produzida com um rendimento variando de 74 a 84%, enquanto que o rendimento total do processo que conduz à formação da amida II varia de 47 a 56%.

A Aplicação de Patente Europeia EP 751128 descreve um processo sintético semelhante no qual a conversão do composto VII em composto VI pode ser feita com fosgénio ou com trifosgénio.

As vantagens resultantes do processo descrito na EP 751128 são claras porque a utilização de trifosgénio, o qual ao contrário do fosgénio, não é um gás tóxico, permite uma completa segurança de implementação com uma consequente economia nos custos operacionais bem como nos custos da planta da fábrica; o trifosgénio é também um composto sólido o que lhe permite ser utilizado de uma maneira mais precisa eliminando deste modo as típicas reacções secundárias que podem acontecer quando se utiliza um reagente gasoso em excesso. Neste segundo caso, o dissolvente utilizado para a conversão de VII em VI é o THF; o qual pode ser utilizado como dissolvente único ou, numa mistura com o cloreto de metileno.

Deve ser salientado nesta referência que, na EP 751128, a utilização do trifosgénio é apenas limitada à produção à escala laboratorial (Exemplo 1) com rendimentos finais em termos do composto I de 84,7%. Porém, no que respeita à produção numa escala industrial, ou pelo menos numa planta piloto, apenas são mencionadas as sínteses utilizando o fosgénio com rendimentos finais, ainda em termos do composto I, de 72,5% (Exemplo 2).

No entanto, foi agora estabelecido, tal como é demonstrado pelos dados apresentados na Tabela I (Amostra E), que a utilização do trifosgénio para converter o composto VII para o composto VI é na verdade um processo limitado apenas à escala laboratorial (5 - 20 g); numa escala maior (100-1000 g) ocorrem quebras importantes no rendimento de um modo tal que prejudica a sua utilização a um nível industrial. Também foi estabelecido que a utilização de acetato de etilo, tal como é apresentado na EUA



5.587.481, não é compatível com a utilização de trifosgénio, até mesmo para a produção numa escala laboratorial (ver tabela 1-amostra A).

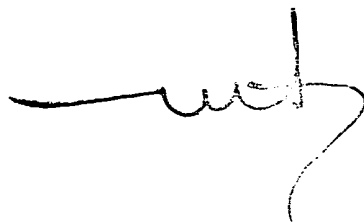
O propósito da presente patente é então otimizar a conversão do composto VII no composto VI através da reacção com o trifosgénio, identificando um dissolvente adequado o qual seja capaz de permitir a reprodução, com rendimentos elevados, da reacção acima mencionada mesmo até numa escala industrial.

Foi agora descoberto, e isto constitui o assunto principal da presente patente, que efectuando a reacção do ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (VII) com trifosgénio em dioxano, começa a dar-se a formação de n6 com a fórmula VI de um modo idêntico e com rendimentos igualmente e substancialmente elevados tanto quando se opera a uma escala laboratorial como quando se opera a uma escala industrial.

O facto de que a produção do composto VI através da reacção do composto VII com o trifosgénio em dioxano poder ser realizada com rendimentos substancialmente idênticos tanto numa escala laboratorial como numa escala industrial é, *per se*, um fenómeno muito surpreendente, sobretudo quando se compara com as disparidades encontradas quando se trabalhava com o THF.

Nas manipulações correntes feitas em química orgânica o THF e dioxano são normalmente considerados dissolventes completamente equivalentes (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons 4th Ed., páginas 357-362), em particular no que respeita precisamente à produção de -NCA através do fosgénio (Kricheldorf, "Amino-N-Carboxyanhydrides and Related Heterocycles" Springer Verlag, Nova Iorque, 1987, páginas 1-58); deste modo com base nos conhecimentos existentes, teria então sido razoável esperar uma queda substancial no que respeita ao rendimento quando se utilizasse o dioxano.

Ao invés, como será observado nos Exemplos abaixo apresentados, a carboxiamida VI é obtida com rendimentos substancialmente quantitativos quando a reacção do ácido VII com o trifosgénio é realizada em dioxano; em particular, a carboxiamida VI assim obtida pode então ser convertida em (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida com um rendimento final entre 84 e 85% se a reacção for feita com de 5 a 100 g de reagente ácido VII, ou com um rendimento final de 82% se a reacção for feita

 6

com 100 kg de reagente ácido VII, ou seja, se a reacção for feita numa escala comercial típica.

Deste modo a presente patente diz também respeito a:

1. Um processo para a produção de (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida que compreende a reacção do ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico com o trifosgénio em dioxano;
2. Um processo para a produção de medicamentos anti-virais, em particular Nelfinavir e Saquinavir, bem como dos correspondentes sais derivados, processo no está incluída a referida reacção do ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico com o trifosgénio em dioxano;

Na configuração preferida da presente patente, o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico VII é tratado, em dioxano e numa concentração inicial de 0,3 a 2,0 m/l, preferivelmente de 0,5 a 1,5 m/l, com de 0,3 a 1,2 equivalentes de trifosgénio a temperaturas variando de +20 a +105°C, de preferência com refluxo da mistura reaccional.

O segundo passo opcional do processo, ou seja, o que corresponde à abertura do intermediário VI de modo a dar a (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida, é realizado num dissolvente orgânico inerte, de preferência em tolueno, THF, dioxano, cloreto de metileno, ou, ainda mais preferível, em tolueno, trabalhando a uma temperatura variando de -20 a +30°C, preferivelmente de -10 a +5°C, e acrescentando de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente de 3 a 5 equivalentes de ter-butilamina.

O produto final é então isolado de acordo com as técnicas convencionais, preferivelmente através de cristalização. A cristalização pode ser feita em dissolventes tais como a acetona, o metanol, o etanol, o n-propanol, o isopropanol, a água e misturas dos referidos; o isopropanol é o dissolvente preferido para realizar a cristalização.

A (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida I pode então ser hidrogenada para obter a N-ter-butil-decahidro-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxiamida II de acordo com técnicas convencionais na presença de um catalisador de redução em fase heterogénea, preferivelmente o ródio com um suporte de óxido de alumínio; a hidrogenação é normalmente realizada num dissolvente orgânico polar, preferivelmente um álcool, ou ainda mais preferível no isopropanol.

7

Estes e outros aspectos da patente ficarão mais claros a partir dos seguintes Exemplos os quais devem ser tomados apenas como ilustrações não limitantes da patente.

Exemplo 1

É aquecida a refluxo uma mistura de ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico VII (1 partes em peso) e trifosgênio [bis(triclorometil)carbonato] (0,7 partes em peso) no dissolvente 1 (7 volumes) durante 3 a 5 horas, depois é arrefecida e destilada sob vácuo.

Ao resíduo dissolvido no dissolvente 2, o qual foi arrefecido até uma temperatura de 0 a 5°C, adiciona-se ter-butilamina (1,8 partes em peso) durante um período de aproximadamente 2 horas. O resultante foi agitado durante 2 a 5 horas à temperatura ambiente após o que se extraiu a fase orgânica com água e HCl. A fase aquosa separada é tornada básica com hidróxido de sódio e o sólido assim obtido é filtrado, lavado com água e seco, originando a (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida I.

Em seguida são apresentados, na forma de uma tabela, os rendimentos como uma função dos dissolventes 1 e 2 e como uma função das quantidades de ácido VII. Esta tabela demonstra que, ao contrário da situação observada quando se utiliza o THF, o rendimento permanece substancialmente inalterado quando se utiliza o dioxano.

Tabela 1

Amostra	Dissolvente 1/ Dissolvente 2	Rendimento (5 g de VII)	Rendimento (100 g de VII)
A	AcOEt/AcOEt	<20%	-
B	Tolueno/Tolueno	<7%	-
C	THF/THF	80%	30%
D	THF/CH ₂ Cl ₂	85%	56%
E	THF/Tolueno	82%	64%
F	Dioxano/Tolueno	84%	85%

Exemplo 2

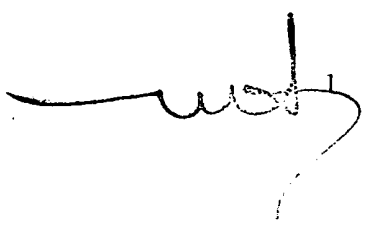
É adicionada gota a gota e sob agitação, uma solução de trifosgénio (75 kg) dissolvido em dioxano (200 l), durante um período de 2 horas, a uma mistura de ácido VII (100 kg) em dioxano (300 l) e a mistura é aquecida a refluxo. Depois de 1 hora a essa temperatura, a mistura é arrefecida até 40°C e destilada originando um resíduo. O resíduo é tomado em tolueno (200l) e a mistura é destilada originando um resíduo que é novamente tomado em tolueno (800 l). É então provocado um arrefecimento até uma temperatura de 0 a 5°C e adiciona-se uma solução de ter-butilamina (177 l) durante um período de, aproximadamente, 2 horas.

A agitação é continuada durante mais uma hora à mesma temperatura e depois é adicionada uma solução de NaCl (50 kg) em água (1000 l); a fase orgânica é extraída com água (1000 l) e ácido acético (100l), é tratada com carvão, filtrada e tornada básica com hidróxido de sódio. O sólido assim obtido é filtrado, é lavado com água e é seco originando 107,5 kg de (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida I (rendimento 82%) na forma de um pó cristalino branco, p.f. = 93,5-97°C, pureza = 99.6% (HPLC).

Lisboa, - 6 NOV. 2001

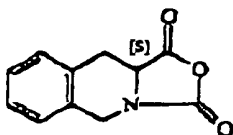


Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial do Procedimento Industrial
R. Castilho, 50 - 8º - 1200 - 163 LISBOA
Telefs. 213 851339 - 2138150 50



REIVINDICAÇÕES

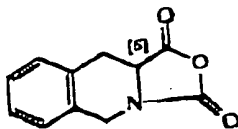
1. Um processo para a produção de N-carboxianidrido com a fórmula VI



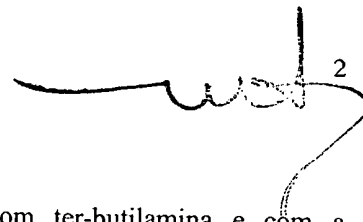
VI

Do tipo em que um ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico é feito reagir com trifosgênio num dissolvente orgânico e caracterizado por o dissolvente orgânico ser o dioxano.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser realizado a uma temperatura variando de +20 a +105°C, de preferência sob refluxo.
3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico ser utilizado com uma concentração inicial variando de 0,3 a 2,0 m/l, de preferência, variando de 0,5 a 1,5 m/l.
4. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico ser tratado com de 0,3 a 1,2 equivalentes de trifosgênio.
5. Um processo para a produção de (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxiamida compreendendo os seguintes passos:
 - a. Tratamento do ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico com trifosgênio em dioxano com a consequente formação de um carboxianidrido com a fórmula VI



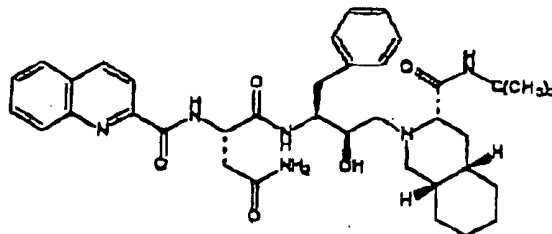
VI



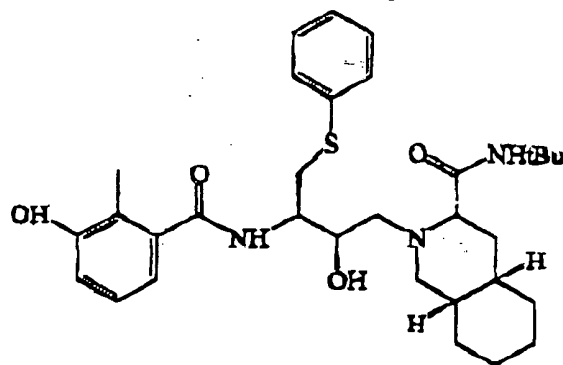
- b. Tratamento da mistura assim obtida com ter-butilamina e com a consequente formação do produto final.
6. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o passo a) ser realizado a uma temperatura variando de +20 a +105°C, de preferência sob refluxo.
 7. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico ser utilizado com uma concentração inicial variando de 0,3 a 2,0 m/l, de preferência, variando de 0,5 a 1,5 m/l.
 8. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico ser tratado com de 0,3 a 1,2 equivalentes de trifosgênio.
 9. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o passo b) ser realizado a uma temperatura variando de -20 a +30°C, de preferência de -10 a +5°C.
 10. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o N-carboxianidrido com a fórmula VI ser tratado com de 1 a 10 equivalentes de ter-butilamina, de preferência com de 3 a 5 equivalentes de ter-butilamina.
 11. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a (S)-N-ter-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxiamida ser isolado por cristalização.
 12. Um processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o passo b) ser feito em tolueno.

[Handwritten signature] 3

13. Um processo para a produção de medicamentos anti-virais bem como dos seus correspondentes derivados salinos, compreendendo um processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12.
14. Um processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por as medicamentos anti-virais serem escolhidas de entre as que apresentam as seguintes fórmulas.



e



15. Um processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por os derivados salinos serem sais mesilados.

Lisboa, - 6 NOV. 2001

[Handwritten signature]

Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 50 - 83 - 1200 - 185 LISBOA
Telefs. 215 851 339 - 21 581 50 50