

(11) Número de Publicação: **PT 1581475 E**

(51) Classificação Internacional:
C07C 227/16 (2007.10) **C07C 229/26** (2007.10)
C07F 9/54 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.12.19	(73) Titular(es): SIGMA - TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A. VIALE SHAKESPEARE, 47 I-00144 ROMA IT
(30) Prioridade(s): 2003.01.08 US 338045 2003.02.25 US 372627	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.10.05	(72) Inventor(es): MARIA ORNELLA TINTI IT FABIO GIANNESI IT NATALINA DELL'UOMO IT FRANCESCO DE ANGELIS IT
(45) Data e BPI da concessão: 2009.09.16 217/2009	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SÍNTESE DE (R)- E (S)-AMINOCARNITINAS E DE SEUS DERIVADOS A PARTIR DOS ÁCIDOS D- E L-ASPÁRTICO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"SÍNTESE DE (R)- E (S)-AMINOCARNITINAS E DE SEUS DERIVADOS A PARTIR DOS ÁCIDOS D- E L-ASPÁRTICO"

A presente invenção aqui descrita diz respeito a um processo para a produção de (R)- e (S)-4-fosfónio-3-aminobutanoato e de seus derivados.

Uma aminocarnitina é uma substância dotada de propriedades farmacêuticas que despertam interesse, suscitando os seus N-derivados um grau de interesse muito semelhante. Por exemplo, D.L. Jenkins e W.O. Griffith relataram os efeitos anticetogénicos e hipoglicemiantes dos N-acetilatos sob a forma racémica. A Patente de invenção norte-americana Nº 4 521 432 descreve as possíveis aplicações da (-)-N-acetil-aminocarnitina, sob a forma de sal interno, no tratamento das complicações inerentes à diabetes. Para a (+)-aminocarnitina, sob a forma de cloridrato, tem sido descrita uma actividade similar. Consequentemente seria de interesse apresentar processos de preparações do enantiomorfo, que fossem compatíveis com os critérios de conveniência económica em escala industrial.

A R(+)-aminocarnitina obtém-se através da hidrólise de R-(-)-N-acetil-carnitina, isolando-se este último composto da cultura de microrganismos dos géneros *Emericella* ou *Aspergillus*, ou, alternativamente, através de um complexo processo químico descrito na patente de invenção de Takeda citada antes.

Conhecem-se outros processos de síntese química, todos bastante complexos, como, por exemplo, os descritos por

Shinagawa, J. Med. Chem., 30; 1458 (1987), que utiliza diazometano, que é conhecido por ser perigoso. Em qualquer caso, esse processo não tem interesse industrial, na medida em que foi concebido para estabelecer a configuração absoluta do enantiomorfo (enantiómero) individual.

Os enantiomorfos individuais podem também obter-se procedendo ao desdobramento da mistura racémica de (\pm)-N-acetilaminocarnitina, como descrito na Patente de invenção europeia EP 0 287 523.

Como alternativa, pode obter-se o cloreto de R(+)- e S(-)-aminocarnitina procedendo ao desdobramento mediante cromatografia sobre gele de sílica ou cristalização fraccionada dos respectivos cloretos de N- α -metilbenzilo e de éster benzílico, conforme descrito na Patente de invenção italiana 1 231 751. Esse processo, que envolve desbenzilação subsequente, é trabalhoso e não muito adequado para produção à escala industrial.

Conhece-se também um processo que utiliza carnitina quiral como produto inicial (Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 8318-8319; (Sigma-Tau) EP 636603, 1995). Esse processo utiliza reagentes, tais como anidrido metano sulfónico e azida de sódio e solventes como sulfóxido de dimetilo, e implica uma etapa de redução catalítica.

Presentemente encontrou-se um processo para a preparação dos enantiomorfos individuais de (R)- e (S)-4-fosfónio-3-aminobutanoato (adiante designado como aminocarnitina de fosfónio) a partir do ácido D-aspártico e do ácido L-aspártico, respectivamente, com um rendimento global de pelo menos 38% em 6 a 7 passos, mas sem que seja necessário purificar os

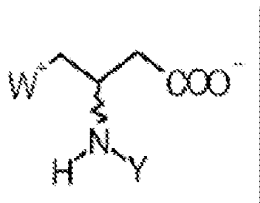
compostos intermédios. Na prática, o processo aqui descrito de acordo com a presente invenção realiza-se através da hidrólise directa do éster quiral de aminocarnitina de fosfónio em um meio ácido para produzir um sal interno quiral de aminocarnitina sem purificar os produtos intermédios. A pureza enantiomérica da aminocarnitina de fosfónio assim obtida é >99%.

O 4-fosfónio-3-aminobutanoato é potencialmente útil como inibidor da CPT (Carnitina Palmitoil Transferase) com efeitos anticetogénicos e hipoglicemiantes e como composto intermédio para a síntese de compostos activos sob o ponto de vista farmacológico.

Assim, um objectivo da presente invenção aqui descrito é um processo para a preparação de (R)- e (S)-aminocarnitina de fosfónio e de uma série de seus derivados N-substituídos. Em particular, a invenção descrita na presente memória descritiva fornece um processo que permite também obter aminocarnitina de fosfónio útil para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças associadas com hiperactividade da carnitina palmitoil transferase.

Esses derivados estão descritos no Pedido de Patente de invenção italiana IT 1299 266 (M198A001075), depositada em 15 de Maio de 1998, e no Pedido de Patente de invenção internacional WO99/59957 (PCT/IT99/00126), depositada em 11 de Maio de 1999. Ambas em nome do mesmo requerente da patente de invenção internacional WO01/02341 divulgam um processo para a preparação exclusiva de aminocarnitina.

O processo de acordo com a invenção descrita na presente memória descritiva permite a preparação de compostos com a seguinte fórmula geral:



na qual

W representa um grupo $Q(CH_3)_3$, em que Q representa P

Y representa um átomo de hidrogénio ou um dos seguintes grupos:

- R₁,
- COR₁,
- CSR₁,
- COOR₁,
- CSOR₁,
- CONHR₁,
- CSNHR₁,
- SOR₁,
- SO₂R₁,
- SONHR₁,
- SO₂NHR₁,

em que

R₁ representa um grupo alquilo saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 20 átomos de carbono, comportando eventualmente como substituinte um grupo A₁, em que A₁ é escolhido do grupo constituído por um átomo de halogéneo, um grupo arilo ou heteroarilo, ariloxi ou heteroariloxi C₆-C₁₄, que pode comportar eventualmente como substituinte um grupo alquilo ou alcoxi inferior saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada, contendo de 1 a 20 átomos de carbono, átomos de halogéneo; processo esse que

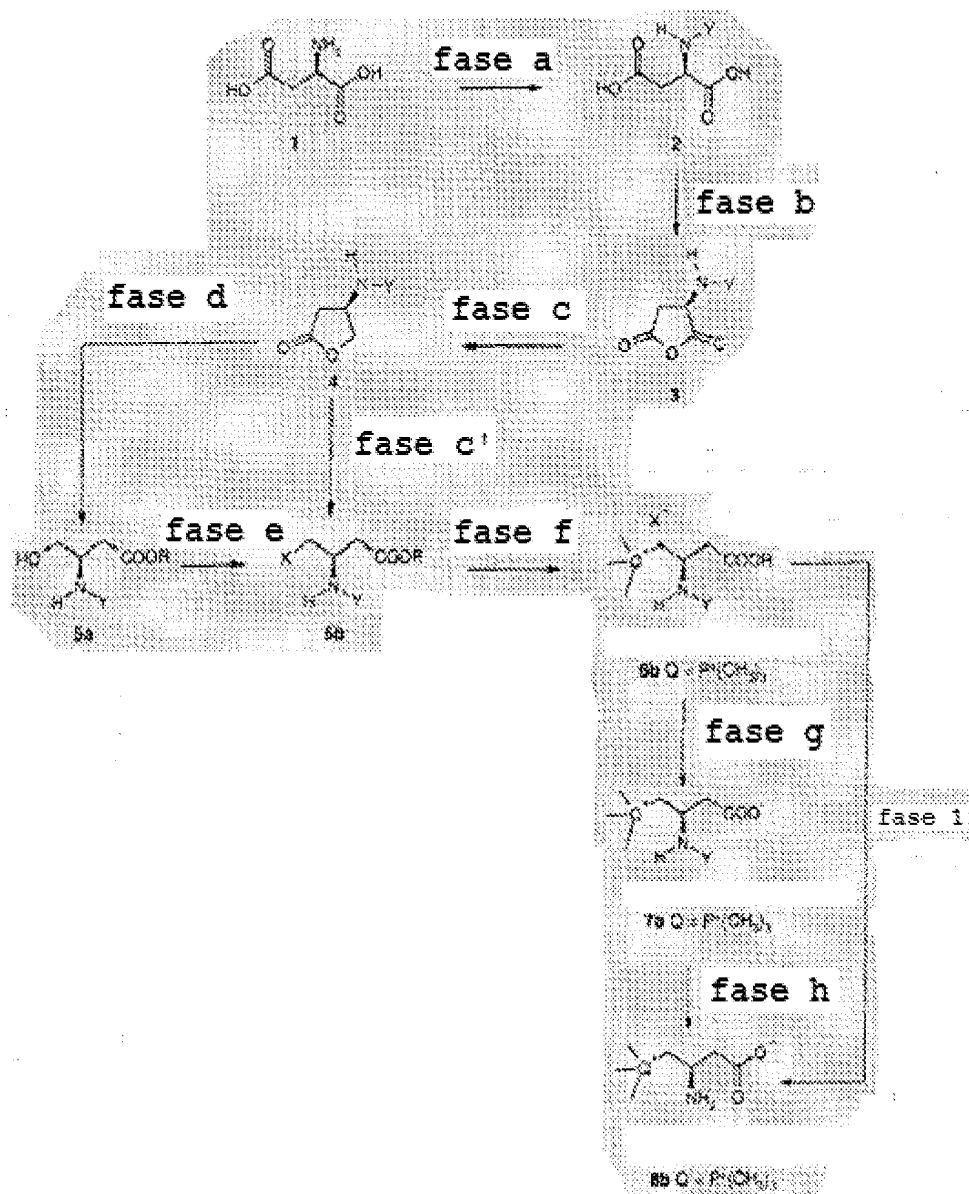
compreende as seguintes etapas a)-h) conforme definido reivindicação 1..

A utilidade dessa nova via de síntese para o produto aminocarnitina de fosfónio opticamente puro, em comparação com o processo que inclui a utilização de carnitina quirál como produto inicial (Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 8318-8319; EP 0 636 603 (Sigma-Tau)), consiste no facto de que se evita a utilização de reagentes tais como o anidrido metano sulfónico e a azida de sódio, de sulfóxido de dimetilo como solvente, e de uma etapa de redução catalítica. Além disso, os volumes envolvidos são menores, permitindo assim uma melhor gestão das reacções e de qualquer purificação dos produtos intermédios. Na verdade, o processo de acordo com a presente invenção apresenta a vantagem adicional de que se podem realizar todos os passos evitando a purificação dos compostos intermédios, sem que isso prejudique a pureza do produto final. Essa característica vantajosa é óbvia para um perito na arte; em especial, apreciar-se-á o facto de não serem necessários quaisquer processos de purificação os quais constituiriam um encargo adicional para o processo de síntese em termos de custos económicos, tempo, materiais, pessoal especializado e equipamento.

A grande versatilidade dessa nova via permite pelo contrário obter (R)-aminocarnitina de fosfónio.

Os processos que constituem o objectivo da presente invenção descritos na presente memória descritiva estão representados no esquema, tendo em vista as formas (R). É absolutamente óbvio para os especialistas no sector que o esquema descreve igualmente o caso das S-(-)-formas e que não há necessidade de qualquer modificação, além do facto do

composto inicial ser de configuração oposta, isto é o ácido S-(-)-aspártico.



No contexto da presente invenção descrito na presente memória descritiva, exemplos de grupos alquilo C₁-C₂₀ lineares ou ramificados são os grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, octilo, nonilfenol, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo e eicosilo e seus isômeros possíveis, como, por exemplo, isopropilo, e isobutilo terc-butilo.

Exemplos do grupo arilo (C_6-C_{14}), ou ariloxi (C_6-C_{14}), heteroarilo ou heteroariloxi, comportando eventualmente como substituinte um grupo alquilo ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com 1 a 20 átomos de carbono, sendo esse grupo alquilo como exemplificado antes, são grupos fenilo, 1- ou 2-naftilo, antraceno, benzilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-antracenilpropilo, 1-antracenilpropilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, 1-naftiletilo, 3-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 1-naftilpropilo, ciclo-hexilmetilo, 5-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 2-fenil-3-metilbutilo, tienilo, quinolilo, piridilo, 5-tetrazolilo, e os derivados de éter equivalentes.

O termo halogéneo significa um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Em uma primeira forma de realização de acordo com a invenção aqui descrita na presente memória descritiva, o processo envolve as etapas a) a g), descritas antes. De acordo com essa primeira forma de realização, e com referência ao esquema apresentado antes, o ácido aspártico quiral comercial (1) é tratado com um reagente adequado para a introdução do grupo Y no átomo de azoto. Essa etapa contribui quer para proteger o grupo amino nas etapas subsequentes do processo quer, no caso de devidamente seleccionada, representar o grupo que estará presente no composto final, de acordo com os significados atribuídos antes ao grupo Y.

Supondo que, no composto final, o grupo Y representa um outro grupo diferente de hidrogénio, diversos casos podem ser previstos no processo de acordo com a presente invenção.

No caso em que Y é representado pelo símbolo R_1 , ocorre a reacção de substituição de um átomo de hidrogénio do grupo amino através da reacção com alcanocarbaldeídos, em que a porção alquilo representa um homólogo de um termo inferior do grupo R_1 desejado, e subsequente redução.

Quando Y representa um grupo de fórmula geral $-COR_1$, $-CSR_1$, $-COOR_1$, $-CSOR_1$, $-CONHR_1$, $-CSNHR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$, $-SONHR_1$ e $-SO_2NHR_1$, os compostos obtêm-se pela reacção com cloretos acílicos, cloretos tioacílicos, cloroformatos de alquilo, tiocloroformatos de alquilo, isocianatos de alquilo, tioisocianatos de alquilo, cloretos de alquilsulfinilo, cloretos de alquilsulfonilo, $SOCl_2$ e alquilaminas, cloretos de alquilsulfamoílo (ou SO_2Cl_2 e alquilaminas), que contêm o desejado grupo alquilo representado pelo símbolo R_1 .

No que diz respeito aos diferentes significados do símbolo R_1 , presente nos vários reagentes, esses estão disponíveis comercialmente, ou podem preparar-se de acordo com processos conhecidos descritos na literatura, que os peritos na arte podem aplicar, complementando o seu conhecimento geral sobre o assunto.

Em uma segunda forma de realização de acordo com a presente invenção descrita na presente memória descritiva, o processo envolve as etapas a)-c), e depois uma fase c'), em outras palavras a abertura da lactona com a introdução de um grupo eliminável X, seguida pela etapa 1) ou pelas etapas f) e g), descritas antes.

Em uma terceira forma de realização de acordo com a presente invenção descrita na presente memória descritiva, o processo requer que a fase f), que se obteve de acordo com

uma das duas primeiras formas de realização da presente invenção, seja seguida pela fase i), isto é a transformação directa do éster das aminocarnitinas N-Y substituídas em aminocarnitinas.

Em uma forma preferida, e como exemplo, o ácido aspártico quiral comercial (1) é protegido para originar um derivado (2). Os grupos protectores (Y no esquema) são do conhecimento geral e não requerem nenhuma descrição específica. Como exemplo, podemos citar o grupo tosilo, que, na reacção considerada na presente invenção, é descrito na *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 1203-1216, ou o grupo benziloxicarbonilo, que, na reacção considerada na presente invenção, é descrito no *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 4943-4952. Assim, o derivado (2) é ciclizado em anidrido (3), como descrito, por exemplo, em *Helv. Chim. Acta* 1994, 77, 2142-2146, e posteriormente reduzido a lactona 4 (ver *Helv. Chim. Acta* 1994, 77, 2142-2146).

O composto (4) pode ser transformado em composto (5a) mediante tratamento com um álcool de fórmula geral ROH, em que R representa um grupo alquilo, ou arilalquilo, linear ou ramificado com 1 a 14 átomos, por exemplo metanol, isobutanol ou álcool benzílico, na presença de um catalisador de transesterificação adequado, como, por exemplo, um ácido ou uma base (também sob a forma de resina), preferivelmente uma amina, como a trimetilamina. Mediante tratamento com um reagente adequado para transformar o grupo hidroxilo em um grupo final, por exemplo, cloretos de alquilo ou de arilsulfonilo, como o cloreto de metanossulfonilo em piridina, anidrido triflico, (5a) origina (5b), que mediante reacção com trimetilfosfina origina (6b). A aminocarnitina de fosfónio pode obter-se (6b) mediante hidrólise do éster e

desprotecção do grupo amino de acordo com procedimentos habituais.

De acordo com a segunda forma de realização do processo de acordo com a presente invenção, a fase c') permite a abertura da lactona com iodotrimetilsilano, descrita na bibliografia quando se utiliza etanol como álcool (Helv. Chim. Acta, 79, 1996, 1203-1216) e faz com que seja possível obter o iododerivado 5b (X = iodo) com bons rendimentos. Com outros grupos elimináveis pode-se, naturalmente, considerar a fácil realização de reacções similares de abertura da lactona.

Assim, trata-se o composto intermédio (5b) no decurso de uma reacção de substituição nucleofílica com trimetilfosfina para se obter o composto intermédio (6b), que, por hidrólise alcalina e desprotecção subsequente do grupo amina produz os produtos desejados, por exemplo mediante desprotecção com 48% de HBr, obtém-se o dibromo-hidrato. Depois de uma fase sobre resina IRA 402 (forma OH-) obtém-se o sal interno aminocarnitina de fosfónio (8b).

De acordo com a terceira forma de realização da presente invenção descrita na presente memória descritiva, prosseguindo directamente na hidrólise ácida de (6b) para se obter (8b) o rendimento global aumenta até 36% em seis fases. A pureza enantiomérica da aminocarnitina de fosfónio assim obtida (determinada mediante a conversão do derivado obtido com aldeído o-ftálico e L-acetilcisteína e análise por HPLC, ver J. Chromatography, 1987, 387, 255-265) foi > 99%.

A invenção descrita na presente memória descritiva refere-se também à produção directa de aminocarnitina de

fosfónio quiral, em outras palavras com a vantagem de permitir que esses compostos (de fórmula geral correspondente ao composto intermédio 7b) se obtenham sem sintetizar primeiro a aminocarnitina de fosfónio e proceder depois à sua derivatização, tal como, em contraste, é considerado nos Pedidos de Patentes de invenção MI98A001075 e PCT/IT99/00126 citados antes relativamente ao composto 7b.

Na verdade, com a inserção na fase a) do grupo Y apropriado, após hidrólise (ou hidrogenação catalítica, no caso de um éster removível com essa técnica) do composto intermédio 6b, obtém-se o derivado desejado de fórmula 7b.

O grupo X pode ser um grupo eliminável escolhido, por exemplo, no grupo constituído por Br, I, Cl, OX', em que X' pode ser um grupo alquilo ou arilsulfonilo (em particular mesilo ou tosilo);

Os exemplos seguintes esclarecem ainda mais a presente invenção. Com o objectivo de informação o leitor é encaminhado para o esquema reaccional da página 6.

Exemplo 1

A preparação do ácido (R)-N-tosil-aspartico (2) (fase a), anidrido (R)-N-tosil-aspartico (3) (fase b), e (R)-3-(tosilamino)butano-4-lactona (4) (fase c) realizou-se conforme descrito na Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1203-1216 (para 2) e na Helv. Chim. Acta 1994, 77, 2142-2146 (para 3 e 4).

Preparação do éster isobutílico do ácido (R)-4-iodo-3-(tosil-amino)-butanóico (5b) (fase c')

Em um banho de gelo arrefeceu-se até à temperatura de 0 °C a solução composta por 4,1 g (16,06 mmol) de lactona, 4,47 ml de CH₂Cl₂ anidro e 7,4 ml (80,3 mmol) de álcool isobutílico e adicionou-se a 6,55 ml (48,18 mmol) de iodotrimetilsilano. A mistura reaccional permaneceu durante a noite sob agitação magnética à temperatura ambiente. Decorrido esse período de tempo adicionou-se água e a mistura permaneceu em agitação por mais 5 minutos à temperatura ambiente. Seguidamente lavou-se a fase orgânica com Na₂S₂O₃ a 5%, H₂O, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo assim obtido em uma coluna de gele de sílica, utilizando como eluente hexano/acetato de etilo 75:25. Obtiveram-se 3,07 g de produto sob a forma de um sólido ceroso, com um rendimento de 45%;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,25 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 0,90 (d, 6H);

EM ESI = 457 [(M+NH₄)⁺];

Análise elementar para C₁₅H₂₂NO₄SI;

Calculado C, 41,01; H, 5,04; N, 3,18;

Encontrado C, 42,15; H, 5,06; N, 3,02.

(Como alternativa à cromatografia, cristalizou-se o produto bruto em éter etílico/n-hexano para se obter o produto com um rendimento de 70%).

Exemplo 2Preparação do éster metílico do ácido (R)-4-hidroxi-3-
-(benziloxycarbonilamino)butanóico (5a) (fase d)

Em MeOH (15 mL) solubilizou-se o composto (4) (2,35 g, 10 mmol) (Y=benziloxycarbonilo, preparado como descrito no J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952) e adicionou-se a 18,8 mL (80 mmol) de trimetilamina a 25% em MeOH em peso. Deixou-se a mistura reaccional em agitação durante três dias à temperatura ambiente, depois do que se adicionou CHCl_3 e se lavou a fase orgânica com HCl 1N e seguidamente com NaCl s.s.. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se sob vazio até à secura para se obterem 2,27 g de um óleo contendo 90% do produto (como demonstrado por análise de RMN) e 10% do produto inicial;

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35(s,5H), 5,45(br,1H), 5,10(s,2H), 4,08(m,1H), 3,75(d,2H), 3,65(s,3H), 2,65(d,2H), 1,60(BRS,1H). Esse produto utilizou-se como tal na reacção seguinte.

Preparação do éster metílico do ácido (R)-4-mesiloxi-3-
-(benziloxycarbonilamino) butanóico (5b) (fase e)

A uma solução de (5a) (2 g, 7,5 mmol) em piridina anidra (20 mL), arrefecida até à temperatura de 0 °C em um banho de gelo, adicionou-se 0,87 mL (11,3 mmol) de cloreto de metanossulfonilo. Conservou-se depois a solução em agitação durante uma noite à temperatura ambiente. Adicionou-se CHCl_3 e lavou-se a fase orgânica com HCl 1N e depois com NaCl s.s.. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se sob vazio até à secura para se obterem 1,96 g de um sólido contendo aproximadamente 70% do produto. (^1H RMN (CDCl_3): δ 7,35(s,5H), 5,45(br,1H), 5,20(s,2H), 4,33(brm,3H),

3,70 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (d, 2H)). Esse produto utilizou-se tal e qual na reacção seguinte.

Exemplo 3

Preparação do iodeto do éster isobutílico do ácido (R)-3-tosilamino-4-(trimetilfosfónio)-butanóico (6b) (fase f).

A 2 g de (5b), adicionaram-se (4,5 mmol) 5,4 ml de trimetilfosfina (solução 1M em THF). Agitou-se a solução resultante durante 5 dias à temperatura ambiente depois do que se eliminou o solvente sob vazio e se triturou o resíduo três vezes com éter etílico para se obterem 1,81 g de 6b (78%);

PF=159-161 °C (com decomposição);

$[\alpha]_D^{20} = +21$ (c=0,51 em MeOH);

^1H NMR (CD_3OD): δ 7,75 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (d, 9H), 1,80 (m, 1H), 0,82 (d, 6H);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{PSI}$:

Calculado C, 41,95; H, 6,06; N, 2,71; S, 6,22;

Encontrado C, 42,33; H, 6,16; N, 2,88; S, 6,22.

Preparação do butanoato de (R)-3-tosilamino-4-(trimetilfosfónio) (7b) (fase g)

Dissolveram-se 1,71 g de (6-B) (3,3 mmol) em 15,5 ml de NaOH 1N e agitaram-se durante 20 h à temperatura ambiente, depois do que se evaporou a fase aquosa sob vazio e se purificou o produto bruto por cromatografia rápida utilizando como eluente um gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a partir de 9/1 a 5/5, para se obterem 530 mg de 7b correspondendo ao rendimento de 41,4%;

PF=192-194 °C (com decomposição);

$[\alpha]_D^{20} = +45$ (c = 0,5 em MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 7,66(d,2H), 7,35(d,2H), 3,86(m,1H), 2,26-
-2,50(m,5H), 1,72-1,92(m,11H);

KF = 6,1%;

Análise elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{PS}$:

Calculado C, 50,74; H, 6,69; N, 4,22, 9,67 S;

Calculado com KF: C, 47,66; H, 6,96; N, 3,97; S, 9,08;

Encontrado: C, 47,50; H, 6,85; N, 3,92; S, 8,78.

Preparação do butanoato de (R)-3-amino-4-(trimetilfosfônio)
(8b) (fase i).

Em um banho de óleo previamente aquecido à temperatura de 130 °C colocou-se um balão de fundo redondo contendo uma mistura de 1,9 g de (6b) (3,7 mmol), 1,04 g (11,06 mmol) de fenol e 27 ml de HBr a 48% e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 18 horas. Seguidamente deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente, diluiu-se com água e extraiu-se duas vezes com AcOEt. Evaporou-se a camada aquosa sob vazio, tratou-se o resíduo algumas vezes com CH_3CN (evaporação sob vazio de cada vez) até se obter um resíduo sólido, insolúvel em CH_3CN . Filtrou-se o sólido e dissolveu--se depois em 5 mL de água e submeteu-se a eluição sobre 50 ml de uma resina de troca iônica IRA 402 (OH-). Concluída a evaporação sob vazio, tratou-se o resíduo até duas vezes com CH_3CN e depois algumas vezes com CH_3OH (evaporando de cada vez o solvente sob vazio) para se obterem 600 mg de (8b) correspondente a um rendimento de 92%; ee (excesso enantiomérico) > 99% (determinado como descrito na ref. 9);

PF=66-68 °C (com decomposição);

$[\alpha]_D^{20} = -21,3^\circ$ (c=1 em H_2O);

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 3,30 (m,1H), 2,10-2,35 (m,4H), 1,75 (d,9H);

KF= 16,3%;

Análise elementar para $C_7H_{16}NO_2P$:

Calculado C, 47,45; H, 9,10; N, 7,90;

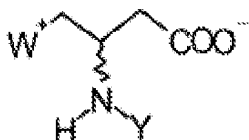
Calculado com KF: C, 39,71; H, 9,44; N, 6,61;

Encontrado: C, 40,30; H, 9,49; N, 6,79.

Lisboa, 2 de Novembro de 2009.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral:



na qual

W representa um grupo de fórmula geral $Q(CH_3)_3$, em que Q representa P

Y representa um átomo de hidrogénio ou um dos seguintes grupos:

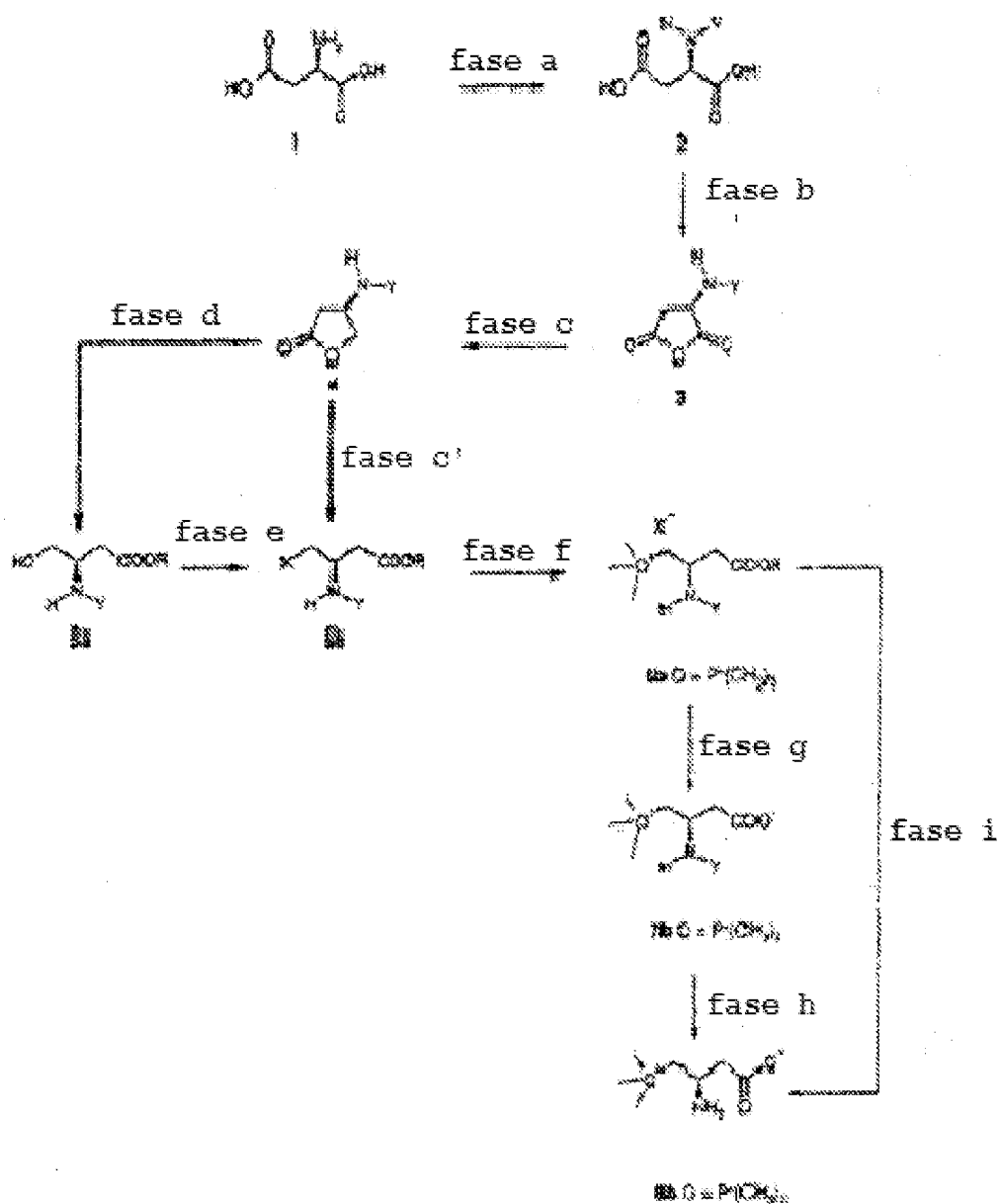
- R₁,
- COR₁,
- CSR₁,
- COOR₁,
- CSOR₁,
- CONHR₁,
- CSNHR₁,
- SOR₁,
- SO₂R₁,
- SONHR₁,
- SO₂NHR₁,

em que

R₁ representa um grupo alquilo saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 20 átomos de carbono, comportando eventualmente como substituinte um grupo representado pelo símbolo A₁, sendo A₁ escolhido do grupo constituído por um átomo de halogéneo, um grupo arilo ou heteroarilo, ariloxi ou heteroariloxi C₆-C₁₄, que pode comportar eventualmente como substituinte um grupo alquilo ou alcoxi inferior saturado ou insaturado de cadeia linear ou

ramificada, contendo de 1 a 20 átomos de carbono, átomos de halogéneo;

processo esse que compreende as fases seguintes de acordo com o esquema abaixo:



a) conversão de ácido D-aspártico ou L-aspártico (1) em ácido D-aspártico ou L-aspártico N-Y substituído (2);

b) conversão do ácido D-aspártico ou L-aspártico N-Y

substituído (2) no respectivo anidrido (3);

c) redução do anidrido (3) obtido na fase b) até à obtenção da correspondente 3-(NH-Y)-lactona (4);

d) abertura da lactona (4) obtida na fase c) com um álcool de fórmula geral ROH, em que R representa um grupo alquilo linear ou ramificado com 1 a 14 átomos, ou um grupo aralquilo, para se obter o correspondente éster R do ácido D- ou L-3-(NH-Y)-amino-4-hidroxi-butírico (5a);

e) transformação do grupo 4-hidroxi do ácido D- ou L-3-(NH-Y)-amino-4-hidroxibutírico em um grupo eliminável (5b);

f) substituição do grupo eliminável em posição 4 do ácido D- ou L-3-(NH-Y)-aminobutírico (5b) por um grupo trimetilfosfónio para se obter a correspondente aminocarnitina de fosfónio (6b);

g) hidrólise do grupo éster; e, se assim se desejar,

h) restabelecimento do grupo amino.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que as fases g) e h) são eliminadas e após a fase f) realiza-se uma hidrólise "one-pot" (no mesmo reactor) do éster e do grupo protector do grupo N em posição 3.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que à fase c) se segue directamente a fase c') que consiste na abertura da lactona para se obter o correspondente ácido D- ou L-4-X-3-(N-Y)-aminobutírico, em que X representa um grupo eliminável e Y tem os significados definidos antes, e em que à fase c') se seguem as fases f)-h) de acordo com a reivindicação 1..

4. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que à fase f) se segue a fase i) que consiste na hidrólise do éster e na desprotecção do grupo 3-amino para se obter R- ou S-aminocarnitina de fosfónio directamente.
5. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que o grupo representado pelo símbolo Y é um grupo tosilo.
6. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que o grupo eliminável é um átomo de iodo.
7. Processo de acordo com a reivindicação 1., em que o mesmo se realiza sem purificação dos produtos intermédios.

Lisboa, 2 de Novembro de 2009.

RESUMO

**"SÍNTESE DE (R)- E (S)-AMINOCARNITINAS E DE SEUS DERIVADOS A
PARTIR DOS ÁCIDOS D- E L-ASPÁRTICO"**

A presente invenção descreve um processo para a preparação de (R)- ou (S)-aminocarnitinas, (R)- ou (S)-aminocarnitinas de fosfónio e ácidos (R)- e (S)-3,4-diaminobutanoico, e de seus derivados de fórmula geral (I), em que Y tem os significados descritos na descrição anexa, a partir de ácido aspártico com configuração igual à dos compostos pretendidos. Esse processo é vantajoso do ponto de vista industrial no que respeita ao tipo de reagentes utilizados, aos diminutos volumes de solventes e à possibilidade de evitar a purificação dos produtos intermédios.

