



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112012007869-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 06/10/2010**

**(45) Data de Concessão: 13/10/2021**

**(54) Título:** PROCESSO DE SÍNTESE DE ERGOTIONEÍNA E SEUS DERIVADOS

**(51) Int.Cl.:** C07D 233/84; A61K 31/4164.

**(30) Prioridade Unionista:** 06/10/2009 FR 0956962.

**(73) Titular(es):** TETRAHEDRON.

**(72) Inventor(es):** IRENE ERDELMEIER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010064950 de 06/10/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/042480 de 14/04/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 05/04/2012

**(57) Resumo:** PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSTO DO TIPO BETAÍNA E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO A presente invenção trata um processo de síntese de ergotioneína ou de um de seus derivados de fórmula (I) indicada a seguir ou de um sal fisiologicamente aceitável, de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções desse estereoisômero, a partir de um composto do tipo betaína de fórmula (II) indicada ou de um sal fisiologicamente aceitável, de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções desse estereoisômero, por reação de clivagem em presença de um tiol, a uma temperatura superior ou igual a 60°C. A presente invenção trata igualmente dos compostos de fórmula (II) e de seu processo de síntese.

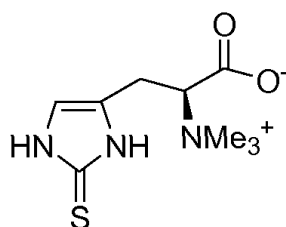
## “PROCESSO DE SÍNTESE DE ERGOTIONEÍNA E SEUS DERIVADOS”

### CAMPO DA INVENÇÃO

[001] O presente pedido de patente trata de um novo processo de síntese da ergotioneína e de derivados afins.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A ergotioneína, descoberta em 1909 por Tanret na cravagem do centeio, é um ácido aminado de origem natural, com propriedades antioxidantes, que corresponde à seguinte fórmula:



[003] Sua presença foi demonstrada não apenas em um grande número de fungos e de micobactérias, mas também nos vegetais, nos animais e no homem. É em suas raízes que os vegetais absorvem a ergotioneína biossintetizada pelos fungos que se fixaram nelas. É através de sua alimentação que os organismos superiores, e o homem em particular, ingerem esse composto.

[004] Várias sínteses dessa molécula foram assim propostas na literatura, e apenas duas delas permitem chegar à L-ergotioneína (enantiômero natural).

[005] O pedido internacional WO 95/00 494 propõe uma síntese em 5 etapas da L-ergotioneína por reação do éster metílico da N $\alpha$ ,N $\alpha$ -dimetil-histidina (que é por sua vez obtida a partir de L-histidina em 2 etapas) com clorotioformiato de fenila, e depois reação com cloroformiato de etila, formação do amônio quaternário e, finalmente, desproteção do enxofre e do éster metílico. Assim, essa estratégia de síntese requer a proteção do enxofre, que não pode estar presente em forma livre, a fim de

permitir a metilação do grupo dimetilamina para conduzir à função betaína. Além disso, o clorotioformiato de fenila deve ser preparado a partir do tiosfogeno ( $\text{CSCl}_2$ ), reagente tóxico e dificilmente disponível em grande quantidade para um uso em escala industrial.

[006] O pedido de patente US 2009/093 642 descreve igualmente uma síntese em 9 etapas de a L-ergotioneína a partir da histidina por abertura do ciclo imidazol e reação com um tiocianato tal como o tiocianato de potássio, para dar a 2-tiohistidina (de acordo com o método descrito por Heath, H. *et al.*, 1951, J.Chem.Soc. 2215), seguida da proteção do enxofre por um grupo terciobutila, formação do amônio quaternário e desproteção do enxofre. Além do uso de grandes volumes de ácido clorídrico, o KSCN, utilizado em meio ácido, é um reagente altamente tóxico.

[007] Esses dois processos apresentam vários em pontos em comum. Além de seu grande número de etapas, eles acumulam os inconvenientes de usar não apenas reagentes muito tóxicos mas também quantidades elevadas de solventes orgânicos e de ácido clorídrico concentrado, daí os riscos no plano ambiental.

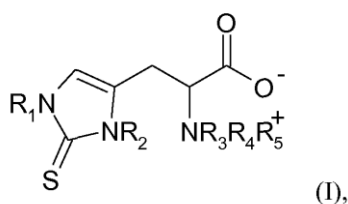
[008] No plano da estratégia de síntese, esses dois processos têm em comum o fato de introduzirem o enxofre a partir da histidina ou de um de seus derivados N-dimetilados, antes de gerar o grupo betaína, o que apresenta o inconveniente sobrecarregar a síntese com etapas adicionais de proteção e de desproteção.

[009] Assim, existe uma necessidade real de desenvolver um novo processo de síntese da ergotioneína e de seus derivados que seja aplicável ao nível industrial, isto é, que não apresente dificuldades de purificação, que não utilize produtos ou solventes perigosos e tóxicos para o homem e o meio ambiente, e que permita acessar, em escala industrial, ao produto com bom rendimento e baixo custo.

[010] Com a preocupação de desenvolver um processo que respeite o meio ambiente, utilizando ao mesmo tempo reagentes pouco tóxicos, minimizando o número de etapas bem como realizando reações em meio aquoso, a Depositante decidiu optar por uma estratégia de síntese “invertida” que consiste em introduzir o enxofre em um intermediário que já possui o grupo betaína. Essa abordagem, totalmente original, pode ser qualificada de biomimética na medida em que a biossíntese por via enzimática L-ergotioneína nos fungos procede da mesma maneira (Askari, A. e Melville, D.B., 1962, J. Biol. Chem., 237, 1615-1618).

#### DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[011] O presente pedido de patente tem assim por objeto um processo de síntese de um derivado de fórmula (I) indicada a seguir:



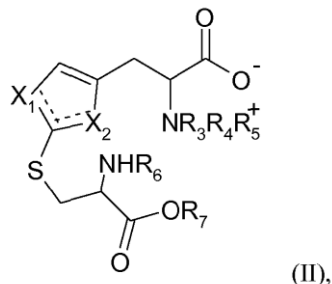
ou de um sal fisiologicamente aceitável desse, de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse enantiômero, para a qual:

- R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila tal como metila, sendo que pelo menos um dos grupos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio, e vantajosamente cada um deles representa um átomo de hidrogênio, e

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila tal como metila,

[012] Em que o processo compreende as etapas sucessivas indicadas a seguir:

(i) reação de clivagem de um composto de fórmula (II) indicada a seguir:



ou de um sal fisiologicamente aceitável desse, de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse enantiômero,

para a qual:



-  $R_1, R_2, R_3, R_4$  e  $R_5$  são conforme definidos acima,

-  $R_6$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila ou -CO-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila), e em particular um átomo de hidrogênio ou um grupo -COCH<sub>3</sub>, e mais particularmente um átomo de hidrogênio, e

-  $R_7$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, e em particular um átomo de hidrogênio,

em presença de um tiol, de preferência solúvel no solvente de reação que pode ser em particular água, a uma temperatura superior ou igual a 60°C, para gerar um composto de fórmula (I), e

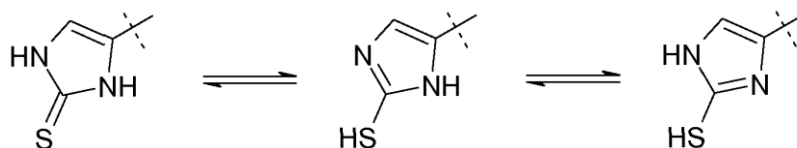
(ii) separação do composto de fórmula (I) obtido na etapa (i) acima do meio reacional.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[013] Por “tautômero”, entende-se, no sentido da presente invenção, um isômero de constituição do composto obtido por prototropia, ou seja, por migração de um átomo de hidrogênio e mudança de localização de

uma ligação dupla. Os diferentes tautômeros de um composto são geralmente interconversíveis e presentes em equilíbrio em solução, em proporções que podem variar de acordo com o solvente utilizado, a temperatura ou ainda o pH.

[014] No âmbito dos compostos da presente invenção, o ciclo 2-tioimidazol pode estar presente nas diferentes formas tautoméricas indicadas a seguir:



[015] Na presente invenção, entende-se designar por “fisiologicamente aceitável” o que é geralmente seguro, não tóxico e nem biologicamente nem de outra forma indesejável e que é aceitável para um uso farmacêutico, cosmético ou alimentar (humano ou animal), em particular alimentar.

[016] Entende-se designar por “sais fisiologicamente aceitáveis” de um composto, sais que são fisiologicamente aceitáveis, como definido acima, e que possuem a atividade (farmacológica, cosmética ou alimentar) desejada do composto parente. Esses sais compreendem:

(1) os hidratos e os solvatos,

(2) os sais de adição de ácido formados ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, o ácido benzenossulfônico, o ácido benzoico, o ácido sulfônico cânfora, o ácido cítrico, o ácido etanossulfônico, o ácido fumárico, o ácido glucoheptônico, o ácido glucônico, o ácido glutâmico, o ácido glicólico, o ácido hidroxinaftoico, o ácido 2-hidroxietanossulfônico, o ácido láctico, o ácido maleico, o ácido málico, o ácido mandélico, o ácido metanossulfônico, o ácido mucônico, o ácido 2-naftalenossulfônico, o ácido propiônico, o ácido salicílico, o

ácido succínico, o ácido dibenzoil-L-tartárico, o ácido tartárico, o ácido p-toluenossulfônico, o ácido trimetilacético, o ácido trifluoroacético e similares, ou

(3) os sais formados quando um próton ácido presente no composto parente é substituído por um íon metálico, por exemplo um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou então coordenado com uma base orgânica ou inorgânica. As bases orgânicas aceitáveis compreendem a dietanolamina, a etanolamina, N-metilglucamina, a trietanolamina, a trometamina e similares. As bases inorgânicas aceitáveis compreendem o hidróxido de alumínio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de potássio, o carbonato de sódio e o hidróxido de sódio.

[017] Por “estereoisômeros”, entendem-se, no sentido da presente invenção, diaestereoisômeros e enantiômeros. Trata-se, portanto, de isômeros óticos. Os estereoisômeros que não são imagens em um espelho um do outro são designados por “diaestereoisômeros”, e os estereoisômeros que são imagens em um espelho um do outro, mas que não podem ser superpostos, são designados por “enantiômeros”.

[018] Uma mistura que contém quantidades iguais de duas formas enantiômeros individuais de quiralidade oposta é designada por “mistura racêmica”.

[019] Por grupo “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila”, entende-se, no sentido da presente invenção, uma cadeia hidrocarbonada saturada, linear ou ramificada, que comporta 1 a 4 átomos de carbono. Pode se tratar dos grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, ou terc-butila. Em particular, tratar-se-á do grupo metila.

[020] Por “tiol”, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer reagente que contenha um grupo SH em sua estrutura molecular. Tratar-se-á mais particularmente de um composto de fórmula R-SH com R representando uma cadeia hidrocarbonada saturada com C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, em particular

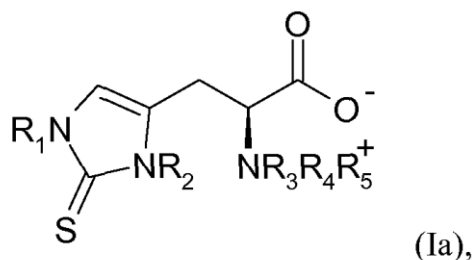
em C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, linear ou ramificada, substituída por um ou mais substituintes polares.

[021] Por “cadeia hidrocarbonada saturada”, entende-se, no sentido da presente invenção, uma cadeia hidrocarbonada saturada, linear ou ramificada, que compreende vantajosamente 1 a 8 átomos de carbono. Poderá se tratar mais particularmente de uma cadeia saturada, linear, tal como um grupo metila, etila, propila, butila, pentila ou ainda hexila.

[022] Por substituintes polares, entendem-se, no sentido da presente invenção, grupos hidrófilos tais como os grupos OH, SH, NH<sub>2</sub> e COOH.

[023] Por “reação de clivagem”, entende-se, no sentido da presente invenção, que o composto envolvido nessa reação é dividido em duas partes durante essa reação para permitir formar a função tiocarbonila do composto de fórmula (I).

[024] O composto de fórmula (I) poderá ser em particular um composto de fórmula (Ia) indicada a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável, um tautômero, um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse enantiômero,

para a qual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são tais como definidos anteriormente.

[025] O composto de fórmula (I) representará em particular a ergotioneína, e em especial a L-ergotioneína.

**ETAPA (I):**

[026] Essa reação de clivagem realizada em presença de um tiol permite obter o composto de fórmula (I) bem como ácido pirúvico ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{-CO}_2\text{H}$ ) ou um de seus derivados, em particular um éster ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{-CO}_2\text{R}_7$ ) ou um derivado obtido por reação com o tiol, tal como um derivado tiocetálico (duas moléculas de tiol que podem reagir com a função cetona do ácido pirúvico).

[027] Além disso, o tiol deverá ser de preferência solúvel no solvente de reação que poderá ser em particular água, o que apresenta a vantagem adicional de ser mais ecológico.

[028] O tiol utilizado nessa etapa (i) poderá ser mais particularmente um tiol que corresponde à fórmula  $\text{R-SH}$ , com R representando uma cadeia alquila, linear ou ramificada, e de preferência linear, que comporta de 1 a 8, em particular 2 a 6, em particular 2 a 4, átomos de carbono, substituída por um ou mais grupos escolhidos entre OH, SH,  $\text{NH}_2$  e COOH.

[029] A presença de grupos hidrófilos (OH, SH,  $\text{NH}_2$  e COOH) poderá permitir em particular tornar o tiol mais solúvel na água, quando a água for utilizada como solvente.

[030] O tiol poderá ser escolhido entre a cisteína, o ditioneitol, o 2-mercaptoetanol, o ácido 2-mercaptopropiônico, o ácido 3-mercaptopropiônico e o ácido tioglicólico, e de preferência será o ácido 3-mercaptopropiônico.

[031] Poderá se tratar igualmente do ácido mercaptoacético e do ácido mercaptohexanoico.

[032] Vantajosamente, serão utilizados pelo menos 2 equivalentes molares de tiol em relação ao composto (II), ou seja, pelo menos 2 mols de tiol são utilizados para um mol de composto (II) utilizado. Poderão

ser utilizados em particular pelo menos 5 equivalentes molares de tiol, e em particular 5 a 10 equivalentes molares de tiol, em relação ao composto (II).

[033] A mistura reacional é aquecida a uma temperatura superior a 60°C pois abaixo dessa temperatura, a cinética da reação seria muito lenta. A reação poderá ser realizada a uma temperatura compreendida entre 60 e 120°C, em particular entre 80 e 100°C, mais particularmente após adição do tiol.

[034] A reação poderá ser realizada, em particular, em meio ácido.

#### **ETAPA (II):**

[035] O produto final obtido (composto de fórmula (I)) poderá ser separado do meio reacional por técnicas bem conhecidas do técnico no assunto e aplicáveis em escala industrial, em particular por evaporação, eventualmente parcial, dos solventes, seguida de preferência de uma recristalização para purificar o produto.

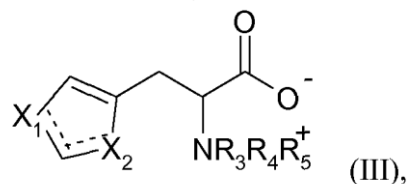
[036] Como compostos de fórmula (I) são solúveis na água, uma ou mais extrações prévias com um solvente orgânico, tal como o acetato de etila ou o éter terc-butil-metílico, poderão permitir eliminar os subprodutos orgânicos formados durante reação, tal como o ácido pirúvico ou seus derivados, bem como o excesso de tiol.

[037] O produto obtido poderá ser purificado se necessário por técnicas bem conhecidas do técnico no assunto, por exemplo por recristalização, eventualmente após dessalinização da fase aquosa que o contém, por técnicas bem conhecidas do técnico no assunto (por exemplo por eletrodialise, por adição de uma resina adequada, ou por osmose inversa).

[038] Antes ou depois dessa etapa (ii), um sal do composto formado poderá ser preparado, se isso for desejável, em particular por adição

de um ácido ou de uma base fisiologicamente aceitável tais como definidos anteriormente.

[039] O composto de fórmula (II) poderá ser preparado a partir de um sal de adição de ácido, com exceção de um sal do ácido iodídrico (HI), do composto de fórmula (III) indicada a seguir:

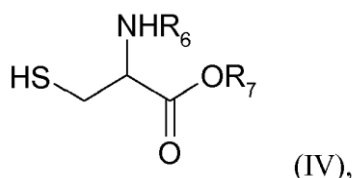


ou de um tautômero ou de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse enantiômero,

para a qual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são tais como definidos anteriormente,

por reação sucessivamente com dibromo,

e depois com um derivado de cisteína de fórmula (IV) indicada a seguir:



ou um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse enantiômero, na qual  $R_6$  e  $R_7$  são tais como anteriormente.

[040] Por “sal de adição de ácido do composto de fórmula (III)”, entende-se, no sentido da presente invenção, um sal do composto de fórmula (III) obtido por adição de um ácido, com exclusão de o ácido iodídrico HI. O ácido poderá ser em particular ácido clorídrico ou ácido sulfúrico.

[041] Nessa reação, o dibromo poderá ser utilizado à razão de 1 a 1,5 equivalentes molares em relação ao composto de fórmula (III).

[042] De preferência, o dibromo é adicionado a frio (adição muito rápida de preferência), a uma temperatura inferior a 10°C, de preferência inferior a 5°C. A adição do dibromo poderá, portanto, ser realizada a uma temperatura compreendida entre -10°C e 10°C, vantajosamente compreendida entre -5°C e 5°C.

[043] O derivado de cisteína poderá ser em particular a N-acetilcisteína ou a cisteína (em particular em forma D, L ou racêmica), e em particular a cisteína e em particular a L-cisteína.

[044] O derivado de cisteína será vantajosamente utilizado em excesso, em particular à razão de 2 a 10, vantajosamente 3 a 7 equivalentes molares de derivado de cisteína em relação ao composto de fórmula (III), ou seja, de 2 a 10, vantajosamente 3 a 7 mols de derivado de cisteína são utilizados para um mol de composto (III) utilizado.

[045] Essa reação poderá ser realizada em um solvente tal como a água.

[046] O rendimento dessa etapa poderá ser superior ou igual a 45%, e de preferência superior ou igual a 60%.

[047] De preferência, o composto de fórmula (II) não será isolado do meio reacional mas será introduzido diretamente na etapa (i) indicada a seguir. Assim, a preparação do composto (I) a partir do composto (III) pode ser realizada em um único reator, sem isolamento do composto (II) intermediário (reação "one-pot").

[048] O processo de preparação de um composto de fórmula (I) de acordo com a presente invenção poderá, portanto, compreender as etapas sucessivas indicadas a seguir:

**(a1)** reação de um sal de adição de ácido, com exclusão do sal de

o ácido iodídrico, de um composto de fórmula (III) tal como definido acima, ou de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse enantiômero, com dibromo,

e em seguida com um derivado de cisteína de fórmula (IV) tal como definido acima ou um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse enantiômero, e em particular com cisteína e em particular L-cisteína,

para dar um composto de fórmula (II) tal como definido acima,

**(b1)** reação de clivagem do composto de fórmula (II) obtido na etapa (a1) anterior em presença de um tiol tal como definido anteriormente, de preferência solúvel no solvente de reação que poderá ser em particular de a água, a uma temperatura superior ou igual a 60°C, para dar um composto de fórmula (I), e

**(c1)** separação do composto de fórmula (I) obtido na etapa (b1) anterior do meio reacional.

[049] As etapas (b1) e (c1) correspondem respectivamente às etapas (i) e (ii) anteriores. A etapa (a1), por sua vez, corresponde à etapa de preparação do composto de fórmula (II) descrita anteriormente.

[050] Vantajosamente, as etapas (a1) e (b1) serão realizadas em um mesmo solvente, tal como a água, de preferência, em um mesmo reator, ou seja, sem isolamento dos produtos intermediários (composto de fórmula (II) em particular).

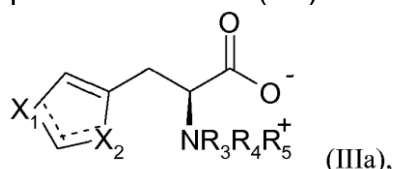
[051] Nessas condições, o meio reacional poderá conter um derivado de cisteína utilizado de preferência em excesso na etapa (a1). Antes de separar o composto de fórmula (I) do meio reacional (etapa (c1)), poderá,

portanto, ser necessário eliminar o excesso de derivado de cisteína a fim de facilitar o isolamento e a purificação do composto de fórmula (I). Em particular, no caso de um derivado de cisteína para o qual  $R_7 = H$  ou  $(C_1-C_4)$ alquila tal como a cisteína, poderá ser adicionado por exemplo benzaldeído que formará então com o derivado de cisteína em excesso um derivado do ácido 2-feniltiazolidina-4-carboxílico, composto que precipita em um solvente tal como a água. Por esse meio, o derivado de cisteína em excesso poderia ser reciclado.


[052] O rendimento global de preparação do composto de fórmula (I) a partir do composto de tipo betaína fórmula (III) poderá ser superior ou igual a 40%.

[053] De acordo com um modo de realização particular da presente invenção, o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (Ia) e seu processo de preparação compreende as etapas sucessivas indicadas a seguir:

**(a2)** reação de um sal de adição de ácido, com exclusão do sal de o ácido iodídrico, de um composto de fórmula (IIIa) indicada a seguir:



ou de um tautômero ou de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse enantiômero,

para a qual ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são tais como definidos

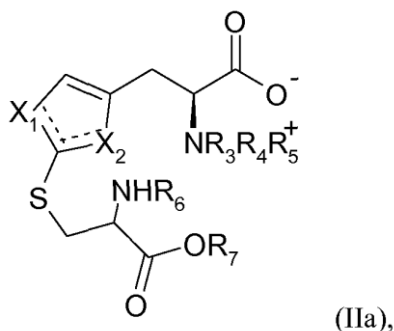
anteriormente,

sucessivamente com dibromo,


e em seguida com um derivado de cisteína de fórmula (IV) tal como definido acima ou um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de

enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse enantiômero, e em particular com cisteína e em particular L-cisteína,

para dar um composto de tipo betaína fórmula (IIa) indicada a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável, um tautômero, um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse enantiômero,

para a qual , R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> são tais como definidos anteriormente,

**(b2)** reação de clivagem do composto de fórmula (IIa) obtido na etapa (a2) anterior em presença de um tiol tal como definido anteriormente, de preferência solúvel no solvente de reação que poderá ser água, e em particular com a cisteína, o ditiotretol, o 2-mercaptoetanol, o ácido 2-mercaptopropiônico, o ácido 3-mercaptopropiônico ou o ácido tioglicólico, e de preferência com o ácido 3-mercaptopropiônico, a uma temperatura superior ou igual a 60°C,

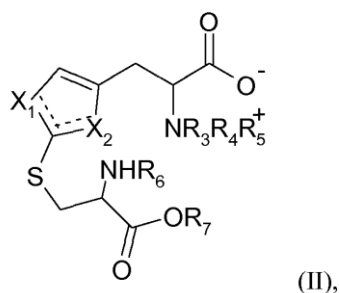
para dar um composto de fórmula (Ia), e

**(c2)** separação do composto de fórmula (a) obtido na etapa (b2) anterior do meio reacional.

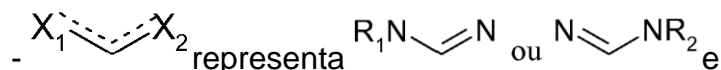
[054] As etapas (a2), (b2) e (c2) correspondem respectivamente às etapas (a1), (b1) e (c1) anteriores.

[055] Os compostos de fórmula (IIa) representam formas particulares do composto de fórmula (II). Da mesma forma, os compostos de tipo betaína fórmula (III a) representam formas particulares do composto de tipo betaína fórmula (III).

[056] A presente invenção tem igualmente por objeto um composto de fórmula (II) a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável, um tautômero, um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em uma mistura racêmica desse, para a qual:



-  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$  são conforme definidos anteriormente,

com exclusão do composto para o qual  $X_1$  e  $X_2$  representam  $HN=CH-N$  ou  $N=CH-NH$ ,  $R_3, R_4$  e  $R_5$  representam cada um grupo metila e  $R_6$  e  $R_7$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio.

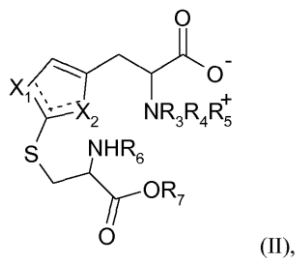
[057] O composto excluído está descrito em: Ishikawa et al. *J. Biol. Chem.* 1974, 249(14), 4420.

[058] Em particular, não se tratará de um composto de fórmula (II) para o qual  $X_1$  e  $X_2$  representam  $HN=CH-N$  ou  $N=CH-NH$ , e,  $R_3, R_4$ , e  $R_5$  representam, cada um, um grupo metila.

[059] Poderá se tratar em particular um composto de fórmula (IIa) tal como definido anteriormente. Em particular, esse composto poderá ser o

dicloridrato do 2-{2-[(2-amônio-2-carboxietil)tio]-1H-imidazol-4-il}-1-carboxi-*N,N,N*-trimetilamínio (Herc-Cys, 2HCl)

[060] A presente invenção tem igualmente por objeto um processo de preparação de um composto de fórmula (II) indicada a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável, um tautômero, um estereoisômero ou uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular uma mistura de enantiômeros, e em particular uma mistura racêmica desse,

para a qual:

-  $X_1$  e  $X_2$  representam  $R_1N=CH-N$  ou  $N=CH-NR_2$ , e

-  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  e  $R_7$  são conforme definidos anteriormente, por reação de um sal de adição de ácido, com exclusão do sal do

ácido iodídrico, de um composto de tipo betaína de fórmula (III) tal como definido anteriormente

ou de um tautômero, de um estereoisômero ou de uma mistura de estereoisômeros em quaisquer proporções, em particular de uma mistura de enantiômeros, e em particular de uma mistura racêmica desse,

para a qual  $X_1$  e  $X_2$ ,  $R_3, R_4$  e  $R_5$  são tais como definidos anteriormente,

sucessivamente com dibromo, e depois com um derivado de cisteína de fórmula (IV) tal como definido anteriormente.

[061] Nessa reação, o dibromo poderá ser utilizado à razão de 1 a 1,5 equivalentes molares em relação ao composto de tipo betaína de fórmula (III).

[062] De preferência, o dibromo é adicionado (adição muito rápida de preferência), a uma temperatura inferior a 10°C, de preferência inferior a 5°C. A adição do dibromo poderá, portanto, ser realizada a uma temperatura compreendida entre -10°C e 10°C, vantajosamente compreendida entre -5°C e 5°C.

[063] O derivado de cisteína poderá ser em particular a N-acetilcisteína ou a cisteína (em particular na forma D, L ou racêmica), e em particular da cisteína e em particular da L-cisteína.

[064] O derivado de cisteína ser vantajosamente utilizado em excesso, em particular à razão de 2 a 10, vantajosamente 3 a 7 equivalentes molares de derivado de cisteína em relação ao composto de tipo betaína de fórmula (III), ou seja, 2 a 10, vantajosamente 3 a 7 mols de derivado de cisteína são utilizados para um mol de composto (III) utilizado.

[065] Essa reação poderá ser realizada em um solvente tal como água.

[066] A presente invenção será bem entendida à luz dos exemplos a seguir, que são fornecidos simplesmente a título de ilustração e não limitam de forma alguma o alcance da presente invenção.

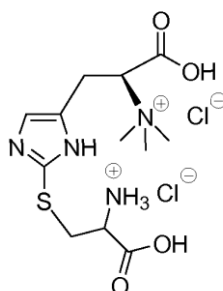
### EXEMPLOS

[067] Todas as reações são realizadas ao ar livre salvo indicação contrária.

#### 1- PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (II) DE ACORDO COM A INVENÇÃO

##### EXEMPLO 1

#### PREPARAÇÃO DO DICLORIDRATO DO 2-{2-[(2-AMÔNIO-2-CARBOXIETIL)TIO]-1H-IMIDAZOL-4-IL}-1-CARBOXI-N,N,N-TRIMETILETANAMÍNIO (HERC-CYS, 2HCL)



[068] 986 mg (5 mmols) de hercinina (*V. N. Reinhold e al., J. Med. Chem. 11, 258 (1968)*) são dissolvidos em 10 mL de água. São adicionados 417 (5 mmols) de ácido clorídrico concentrado, e em seguida a solução é resfriada a 0°C. Sob uma agitação muito forte, 308 (959 mg, 6 mmols, 1,2 equiv.) de dibromo são adicionados gota a gota (tempo de adição 1 min 20). A mistura reacional se colore de amarelo, e um sólido avermelhado se forma. Cinco minutos após o fim da adição do dibromo, 1,87 g (15 mmols, 3 equiv.) de L-Cisteína são adicionados. Imediatamente, a mistura se descolore, e o precipitado avermelhado se dissolve em alguns minutos.

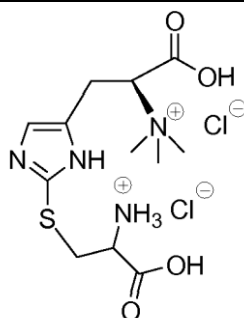
[069] Após agitação a 0°C durante 1 hora, a mistura é filtrada, e o precipitado lavado com 2x0,5 mL de água.

[070] O filtrado é depositado sobre uma coluna cheia de 75g de DOWEX 50WX2-400, condicionada anteriormente com ácido clorídrico HCl 1N. Após eluição com 400 mL de ácido clorídrico HCl 1N, e depois 500 mL de ácido clorídrico HCl 2N, as frações que contêm o produto desejado são reunidas. Após evaporação e 2 co-evaporações com 2x20 mL de tolueno, são obtidos após secagem 894 mg (46%) do produto desejado na forma de cristais amarelos.

[071] (*Esse produto foi sintetizado com baixo rendimento a partir da ergotioneína e da Cloroalanina, mas em forma ácido aminado livre, por Ishikawa et al., J. Biol. Chem. 249 (14), 4420 (1974).*)

[072] <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O/DCL, 400 MHz): δ (ppm) = 3,14 (s, 9H); 3,37 (m, 2H); 3,56 (m, 2H), 4,20 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 7,31 (s, 1H).

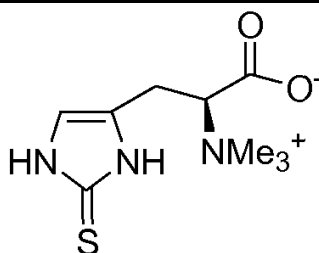
[073] UPLC-MS (ES+): 317,4 (MH+)

**EXEMPLO 2****PREPARAÇÃO DO DICLORIDRATO DO 2-{2-[(2-AMÔNIO-2-CARBOXIETIL)TIO]-1H-  
IMIDAZOL-4-IL}-1-CARBOXI-N,N-N-TRIMETILETETANAMÍNIO DICLORETO (HERC-  
CYS, 2HCL) - VARIAÇÃO DA QUANTIDADE DE L-CISTEÍNA**

[074] Procede-se do modo descrito no Exemplo 1, com a diferença que são adicionados 3,12g (25 mmols, 5 equiv.) de L-Cisteína. Sete minutos após o fim da adição de dibromo.

[075] Após tratamento e purificação em coluna de DOWEX, é obtido após secagem 1,13 g (58%) do produto desejado na forma de cristais amarelos.

[076] A análise <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O/DCL) é idêntica à descrita no Exemplo 1.

**2- PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM A PRESENTE****INVENÇÃO A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS DE FÓRMULA (II)****EXEMPLO 3****PREPARAÇÃO DA L-ERGOTIONEÍNA POR CLIVAGEM DE HERC-CYS, 2HCl**

[077] 1,67g (4,4 mmols) de Herc-Cys, 2HCl são solubilizados em 16,7 mL de água, e são adicionados 1,895 mL (2,29g, 21,39 mmols, 5 equiv.)

de ácido 3-mercaptopropiônico. A mistura límpida, ligeiramente amarela, é aquecida sob agitação durante 24h a 85°C. Em seguida, é adicionado novamente 1,895 mL (2,29g, 21,39 mmols, 5 equiv.) de ácido 3-mercaptopropiônico, e o aquecimento é prosseguido durante 48h.

[078] A mistura reacional é resfriada a 0°C, e um precipitado branco se forma. Após filtração e enxágue do precipitado com 2x2 mL de água fria, o filtrado é lavado com 5x20 mL de diclorometano e 5x20 mL de acetato de etila.

[079] A fase aquosa é evaporada sob vácuo, e o resíduo dissolvido em 33 mL de água. Por adição de uma solução de amônia a 20%, o pH da solução é ajustado a 6. Após liofilização, o pó obtido é solubilizado a quente em uma mistura etanol/água (7/1). Após adição de carvão ativado (100 mg) e filtração a quente em Clarcel, a solução obtida é mantida a frio durante 14h. Após filtração e secagem, são obtidos 676 mg (69%) de L-Ergotioneína em forma de pó branco.

[080] Os dados analíticos obtidos são idênticos aos obtidos na literatura (*J. Xu, J. C. Yadan, J. Org. Chem. 60, 6296 - 6301 (1995)*).

[081] <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ (ppm) = 3,20 (m, 2H); 3,29 (s, 9H); 3,90 (dd, j = 11 Hz, J = 5 Hz, 1H); 6,81 (s, 1H).

[082] UPLC-MS (ES+): 230,6 (MH+)

### **3- PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) DE ACORDO COM A PRESENTE**

#### **INVENÇÃO SEM ISOLAMENTO DOS INTERMEDIÁRIOS DE FÓRMULA (II)**

##### **EXEMPLO 4**

#### **PREPARAÇÃO DA L-ERGOTIONEÍNA A PARTIR DA HERCININA (“ONE-POT”) -**

#### **PURIFICAÇÃO APÓS DESSALINIZAÇÃO DA FASE AQUOSA COM UMA RESINA**

##### **A) FORMAÇÃO DO ADUTO HERC-CYS (COMPOSTO DE FÓRMULA (III))**

[083] 19,72 g (0,1 mole) de hercinina (*V. N. Reinhold e al, J. Med. Chem. 11, 258 (1968)*) são dissolvidos em 200 mL de água. São adicionados 8,35 mL (0,1 mole) de ácido clorídrico concentrado, e em seguida a solução é resfriada a 2°C. Sob uma agitação muito forte, 6,68 mL (20,77 g,

130 mmols, 1,3 equiv.) de dibromo são adicionados gota a gota sem ultrapassar 3°C (tempo de adição 10 min). A mistura reacional se colore de amarelo, e um sólido avermelhado se forma. Sete minutos após o fim da adição do dibromo, 62,4 g (0,5 mols, 5 equiv.) de L-Cisteína são adicionados, e a temperatura interna sobe para 3°C. Imediatamente, a mistura se descolore, e o precipitado avermelhado se dissolve em alguns minutos.

[084] Após agitação a 0°C durante 1 hora, uma análise de uma amostra por <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) mostra que o aduto Herc-Cys é formado com um rendimento reacional de 55%.

[085] O banho de gelo é retirado, e a mistura reacional é deixada sob agitação durante uma hora. A temperatura interna sobe para 10°C. O produto obtido não é isolado do meio reacional e é utilizado diretamente na etapa seguinte.

### **B) FORMAÇÃO DA L-ERGOTIONEÍNA**

[086] 87,7 mL (106 g, 10 equiv.) de ácido 3-mercaptopropiônico são adicionados em seguida à mistura, que é aquecida sob forte agitação a 80°C durante 22h.

[087] Uma análise de uma amostra por <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) mostra que o aduto Herc-Cys está completamente clivado em Ergotioneína.

#### **c) Isolamento da L-Ergotioneína**

[088] Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de cor laranja-marrom é extraída com 4x400 mL de acetato de etila.

[089] A fase aquosa é mantida, e o pH é ajustado a 4,5 - 5 com uma solução de amônia aquosa a 20% (aproximadamente 21 mL). A fim de absorver o excesso de a L-cisteína presente no meio, são adicionados 50,8 mL (53,0 g, 5 equiv.) de benzaldeído (de acordo com *M. P. Schubert, J. Biol. Chem. 114, 341-350 (1936) ou M. Seki et al., J. Org. Chem. 67 (16), 5532 (2002)*)).

[090] A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 15h, e o ácido 2-feniltiazolidina-4-carboxílico precipita em forma de um sólido amarelo claro. Após filtração do sólido e enxágue com 4x50 mL de água, o filtrado é extraído com 2x200 mL de acetato de etila.

#### **D) PURIFICAÇÃO APÓS DESSALINIZAÇÃO DA FASE AQUOSA COM UMA RESINA**

[091] Para facilitar a cristalização do produto final, a fase aquosa é dessalinizada.

[092] Para isso, ela tratada, por exemplo, com resina Amberlite IRA 410 em forma hidrogenado carbonato (de acordo com *K. A. Piez et al, J. Biol. Chem. 194, 669-672 (1952)*). 120 g da resina são adicionados à mistura reacional que é depois agitada durante 2h à temperatura ambiente. Uma forte liberação gasosa é observada, bem como uma descoloração progressiva do meio. Além disso, o pH da mistura reacional desde para pH = 8. Após 2 horas de tempo de contato, a resina é filtrada. Após enxágue com 5x20 mL de água, a operação é repetida mais 2 vezes.

[093] O filtrado é em seguida evaporado a seco, e o sólido obtido é recristalizado com etanol aquoso. São obtidos 8,21g (34,9%) de L-Ergotioneína em forma de um pó branco.

[094]  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,20 (m, 2H); 3,29 (s, 9H); 3,90 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H); 6,81 (s, 1H).

[095] UPLC-MS (ES+): 230,6 (MH+)

[096]  $[\text{cc}]_D = +124,6^\circ$  (C=1,  $\text{H}_2\text{O}$ )

#### **EXEMPLO 5**

#### **PREPARAÇÃO DE L-ERGOTIONEÍNA A PARTIR DE HERCININA (“ONE-POT”) - PURIFICAÇÃO APÓS DESSALINIZAÇÃO DA FASE AQUOSA POR ELETRODIÁLISE**

##### **A) FORMAÇÃO DO ADUTO HERC-CYS (COMPOSTO DE FÓRMULA (II))**

[097] 98,6 g (0,5 mole) de hercinina são dissolvidos em 1,5 L de água. A solução é transferida para um reator de vidro com invólucro duplo com

agitação mecânica. São adicionados 41,75 mL (0,5 mole) de ácido clorídrico concentrado, e em seguida a solução é resfriada a 0°C. Sob uma agitação muito forte, 34 mL (106 g, 0,66 mole, 1,3 equiv.) de dibromo são adicionados gota a gota sem ultrapassar 2°C (tempo de adição 6,5min). A mistura reacional se colore de amarelo, e flocos avermelhados se formam. Sete minutos após o fim da adição do dibromo, 432 g (3,5 mols, 7 equiv.) de L-Cisteína são adicionados, e a temperatura interna sobe para 4°C. Imediatamente, a mistura se descolore, e o precipitado avermelhado se dissolve em alguns minutos. Obtém-se uma suspensão esbranquiçada.

[098] Após agitação a 0°C durante 1 hora, uma análise de uma amostra por <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) mostra que o aduto Herc-Cys é formado com um rendimento reacional de 56%.

[099] O sistema de resfriamento é interrompido, e a mistura reacional é deixada sob agitação durante uma hora. A temperatura interna sobe para 10°C.

#### **B) FORMAÇÃO DA L-ERGOTIONEÍNA**

[0100] 441 mL (533 g, 5 mols, 10 equiv.) de ácido 3-mercaptopropiônico são adicionados em seguida à mistura, que é depois aquecida sob forte agitação a 80°C durante 24h.

[0101] Uma análise de uma amostra por <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) mostra que o aduto Herc-Cys está completamente clivado em Ergotioneína.

#### **C) ISOLAMENTO DA L-ERGOTIONEÍNA**

[0102] Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de uma cor laranja-marrom é extraída com 4 x 2 L de acetato de etila.

[0103] A fase aquosa é mantida, e o pH é ajustado a 4,5 - 5 com uma solução de amônia aquosa a 20% (aproximadamente 110 mL). A fim de absorver o excesso da cisteína presente no meio, são adicionados 359 mL (375 g, 3,5 mols, 7 equiv.) de benzaldeído (de acordo com M. P. Schubert, J.

Biol. Chem. 114, 341-350 (1936) ou M. Seki et al. , J. Org. Chem. 67 (16), 5532 (2002)).

[0104] A mistura à agitada à temperatura ambiente durante 15h, e o ácido 2-feniltiazolidina-4-carboxílico precipita na forma de um sólido amarelo claro. Após filtração do sólido e enxágue com 4x500 mL de água, o filtrado é extraído com 4 x 1,5 L de acetato de etila.

#### **D) PURIFICAÇÃO APÓS DESSALINIZAÇÃO DA FASE AQUOSA POR ELETRODIÁLISE**

[0105] Para facilitar a cristalização do produto final, a fase aquosa mantida é dessalinizada. Para isso, ela é, por exemplo, dessalinizada por eletrodiálise (Bench Scale Electrodialysis Pump System BED 1-3 de PCCell (Alemanha), célula ED200-020, 20 pares de membranas (cátion troca PC-S, ânion-troca PC-SA), 10V).

[0106] A solução dessalinizada é em seguida evaporada a seco, e o sólido obtido é recristalizado com etanol aquoso. São obtidos 47,68 g (41%) de L-Ergotioneína na forma de um pó branco.

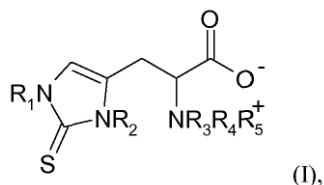
[0107]  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,20 (m, 2H); 3,29 (s, 9H); 3,90 (dd, J = 11 Hz, J = 5 Hz, 1H); 6,81 (s, 1H).

[0108] UPLC-MS (ES+): 230,6 (MH+)

[0109]  $[\text{c}]\text{D} = +125,2^\circ$  (c=1,  $\text{H}_2\text{O}$ )

**REIVINDICAÇÕES**

1. PROCESSO DE SÍNTESE DE UM DERIVADO DE FÓRMULA (I), indicada a seguir:



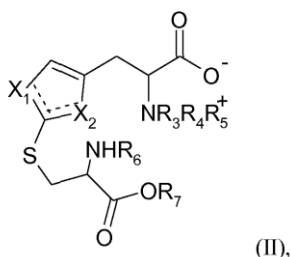
ou um sal fisiologicamente aceitável desse composto, em que:

- R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, sendo que pelo menos um dos grupos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio, e

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> representam, independentemente uns dos outros, um grupo (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>)alquila,

o dito processo sendo caracterizado por compreender as seguintes etapas sucessivas:

(i) reação de clivagem de um composto de tipo betaína de fórmula (II) indicada a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável,

em que:



- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são conforme definidos acima,

- R<sub>6</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila ou -CO-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila), e

- R<sub>7</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)alquila,

na presença de um tiol a uma temperatura entre 60 °C e 120 °C, para gerar um composto de fórmula (I), e

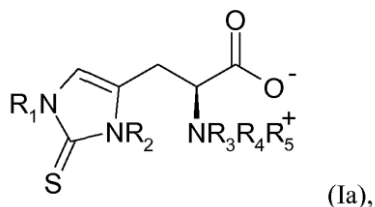
(ii) separação do composto de fórmula (I), obtido na etapa (i) anterior, a partir do meio reacional.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo tiol corresponder à fórmula R-SH, com R representando uma cadeia alquila, linear ou ramificada, que compreende de 1 a 8 átomos de carbono, substituída com um ou mais grupos selecionados entre OH, SH, NH<sub>2</sub> e COOH.

3. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo tiol ser escolhido a partir de cisteína, ditioneitol, 2-mercaptoetanol, ácido 2-mercaptopropiônico, ácido 3-mercaptopropiônico, ácido mercaptoacético, ácido mercaptohexanoico e ácido tioglicólico.

4. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela etapa (i) ser realizada a uma temperatura entre 80 °C e 100 °C.

5. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo composto de fórmula (I) corresponder à fórmula (Ia) indicada a seguir:

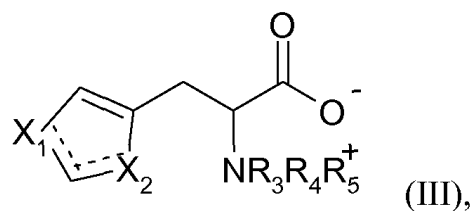



ou um sal fisiologicamente aceitável desse composto, em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub>, são conforme definidos na reivindicação 1.

6. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo composto de fórmula (I) representar

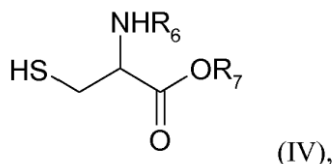
ergotioneína.

7. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo composto de tipo betaína de fórmula (II) ser preparado a partir de um sal de adição de ácido, com exclusão do sal do ácido iodídrico, de um composto de tipo betaína de fórmula (III) indicada a seguir:



em que , R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub>, são conforme definidos na reivindicação 1, por reação sucessiva com dibromo,

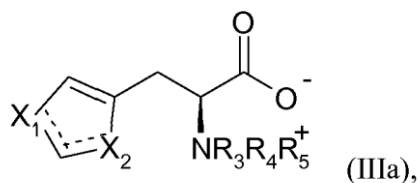
e depois com um derivado de cisteína de fórmula (IV) indicada a seguir:




na qual R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub>, são conforme definidos na reivindicação 1.

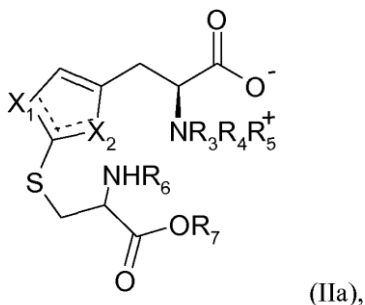
8. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo composto de fórmula (I) corresponder à fórmula (Ia), conforme definida na reivindicação 5 e de que o processo compreender as seguintes etapas sucessivas:

(a2) reação de um sal de adição de ácido, com exclusão do sal do ácido iodídrico, de um composto de tipo betaína de fórmula (IIIa) indicada a seguir:




em que , R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são conforme definidos na reivindicação 1, sucessivamente com dibromo,

e depois com um derivado de cisteína de fórmula (IV), conforme definido na reivindicação 7 para gerar um composto de tipo betaína de fórmula (IIa) a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável,

em que , R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub>, são conforme definidos na reivindicação 1,

(b2) reação de clivagem do composto de tipo betaína de fórmula (IIa) obtido na etapa (a2) anterior em presença de um tiol, a uma temperatura entre 60 °C e 120 °C, para gerar um composto de fórmula (Ia), e

(c2) separação do composto de fórmula (Ia), obtido na etapa (b2) anterior, do meio reacional.

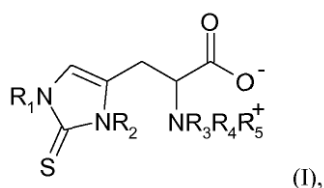
9. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 8, caracterizado pelo derivado de cisteína ser utilizado em excesso, à razão de 2 a 10 equivalentes molares de derivado de cisteína em relação ao composto de tipo betaína de fórmula (III).

10. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações

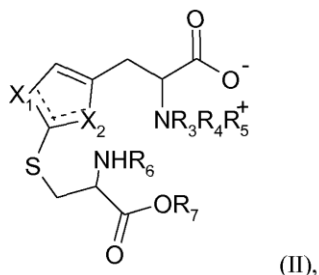
7 a 9, caracterizado pelo dibromo ser utilizado à razão de 1 a 1,5 equivalentes molares em relação ao composto de tipo betaína de fórmula (III).

11. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado pela preparação do composto (I) a partir do composto (III) ser realizada em um único reator, sem isolamento do composto (II) intermediário.

12. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo derivado de fórmula (I), abaixo:

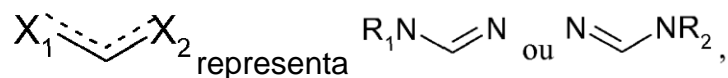


ser obtido pelo uso de um composto do tipo betaína de fórmula (II), indicada a seguir:



ou um sal fisiologicamente aceitável,

em que:



-  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$ , são conforme definidos na reivindicação 1,

com exclusão do composto para o qual:



$R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  representam cada um, um grupo metila e  $R_6$  e  $R_7$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio;

pela síntese química compreendendo a clivagem na presença de

um tiol pelo aquecimento a uma temperatura entre 60 °C e 120 °C.

13. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo tiol ser ácido 3-mercaptopropiônico.

14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo composto de fórmula (I) representar L-ergotioneína.

15. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por na etapa (a2) o composto de fórmula (IIIa) reagir sucessivamente com dibromo e depois com cisteína.