

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

(21) **PI0618591-6 A2**

(22) Data de Depósito: 13/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 7/56
C07K 1/113

(54) Título: COMPOSTO DE AZA
CICLOHEXAPEPTÍDEO, BEM COMO SEU PROCESSO
DE PRODUÇÃO E SEU USO

(30) Prioridade Unionista: 15/11/2005 EP 05 024961.4

(73) Titular(es): Sandoz AG

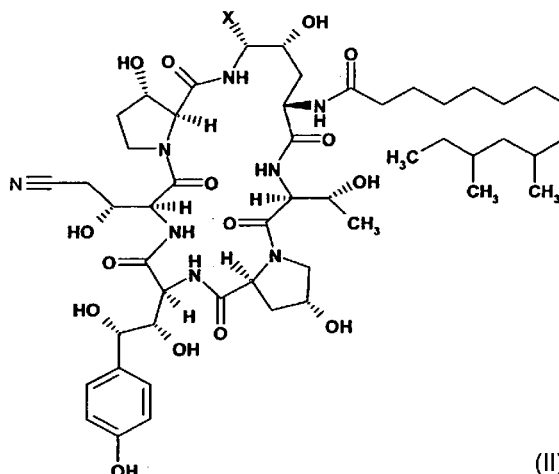
(72) Inventor(es): Ingolf Macher, Johannes Ludescher, Ole
Storm, Stephan Bertel

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006010867 de
13/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057141de
24/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTO DE AZA CICLOHEXAPEPTÍDEO,
BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO E SEU USO. A
presente invenção refere-se a novos processos para preparar certos
compostos aza ciclohexapeptídeo, por exemplo, caspofungina, novos
intermediários usados nos ditos processos e um processo para
preparar os ditos intermediários. Em particular, os intermediários têm
fórmula (II), em que X é amina ou amina substituída, e contém
funcionalidade ciano/nitrila.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DE AZA CICLOHEXAPEPTÍDEO, BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO E SEU USO**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a novos processos para preparar certos compostos aza ciclohexapeptídeo, novos intermediários usados nos ditos processos e um processo para preparar os ditos intermediários.

Antecedentes da Invenção

10 Compostos aza ciclohexapeptídeo de fórmula I como definido abaixo são lipopeptídeos macrocíclicos pertencentes à família equinocandinas que são úteis no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, especialmente aquelas causadas por *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Coccidioides* e *Blastomyces*. Eles também são úteis no tratamento e prevenção de infecções causadas por *Pneumocystis carinii* que são freqüentemente encontrados em pacientes imunodeficientes, tal como aqueles com AIDS. Pneumocandinas são um subconjunto de equinocandinas que são naturalmente produzidas pelo fungo *Glarea lozoyensis*. Seu isolamento, elucidação de estrutura e avaliação biológica foram relatados por Schmatz e outros em Cutaneous Antifungal Agents, 1993, pág. 375-394.

20 Pneumocandina B₀ é um metabólito secundário produzido pelo fungo *Glarea lozoyensis*, previamente identificada como *Zalerion arboricola*, e serve como um intermediário na produção de caspofungina (ver, por exemplo, Patentes U.S no. 5,194,377 e 5,202,309). Pneumocandina B₀ também foi chamada composto 1-[4,5-dihidróxi-N²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)ornitina]-5-(3-hidroxiglutamina)-6-[3-hidróxi prolina]equinocandina B, com seu esteroisômero preferido sendo 1-[4,5-dihidróxi-N²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)-L-ornitina]-5-(3-hidróxi-L-glutamina)-6-(3-hidróxi-L-prolina]equinocandina B como é descrito, por exemplo, na Patente U.S No. 5,202,309. Pneumocandina B₀ serve como um intermediário na produção de caspofungina como é descrito, por exemplo, na Patente Européia EP 620232.

30 O composto 1-[(4R,5S)-5-[(2-Aminoetil)amino]-N²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)-4-hidróxi-L-ornitina]-5-[(3R)-3-hidróxi-L-ornitina]-

pneumocandina B₀ e seus sais farmacêuticos aceitáveis são conhecidos sob o INN caspofungina (vide Merck Index, 13^a edição, monografia no. 1899). A caspofungina é conhecida por ser útil no tratamento de infecções fúngicas e por prevenir e/ou tratar infecções causadas por *Pneumocystis carinii* particularmente em pacientes imunodeficientes, tal como pacientes que sofrem de AIDS.

Os processos para a preparação de compostos aza ciclohexapeptídeos e de caspofungina são descritos em WO 94/21677, EP 620232, WO 96/24613, US 5,552,521, WO 97/47645, US 5,936,062 e WO 02/083713.

WO 94/21677 e EP 620232 descrevem processos começando a partir da pneumocandina B₀ envolvendo uma reação com alquiltiol ou ariltiol, por exemplo, aminoetiltiol, seguida por oxidação em um intermediário sulfona que pode subsequente ser reagida com um composto de amina, por exemplo, com um composto de diamina, tal como etilenodiamina, em um solvente aprótico anidro, e o produto da reação pode ser isolado entre outros por métodos cromatográficos.

WO 96/24613 e US 5,552,521 descrevem, entre outros, um processo onde a pneumocandina B₀ é reduzida em sua função de amida primária ao grupo amina correspondente, seguida por uma reação com tiofenol e mais adiante com etilenodiamina para obter o composto aza ciclohexapeptídeo, por exemplo, caspofungina. O resultado da etapa de redução é relatado como sendo aproximadamente 47% à medida que expresso em resultado de ensaio de Composto III de WO 96/24613 ou US 5,552,521.

WO 97/47645 e US 5,936,062 descrevem 2 processos estereoseletivos começando da pneumocandina B₀. O primeiro processo compreende a redução da função de amida primária da pneumocandina B₀ ao grupo amina correspondente usando fenilboronatos como grupos de proteção, reagindo o intermediário reduzido com, por exemplo, feniltiol e subsequente mente com etilenodiamina. O segundo processo envolve a redução da função de amida primária de um intermediário tendo uma porção S-arila na posição de 5-orn à amina correspondente na presença de fenilboronato como

grupo de proteção seguido pela reação com, por exemplo, etilenodiamina. A redução da amida ao grupo amina é relatada como tendo resultados de reação de aproximadamente 61% (ensaio HPLC) em nas variações de processo.

5 WO 02/083713 descreve processos para preparar certas equinocandinas substituídas com sulfeto e/ou compostos de nitrila sendo úteis como intermediários na preparação de caspofunina. A preparação desses intermediários envolve o uso de ácido borônico ou borato para fornecer grupos de proteção.

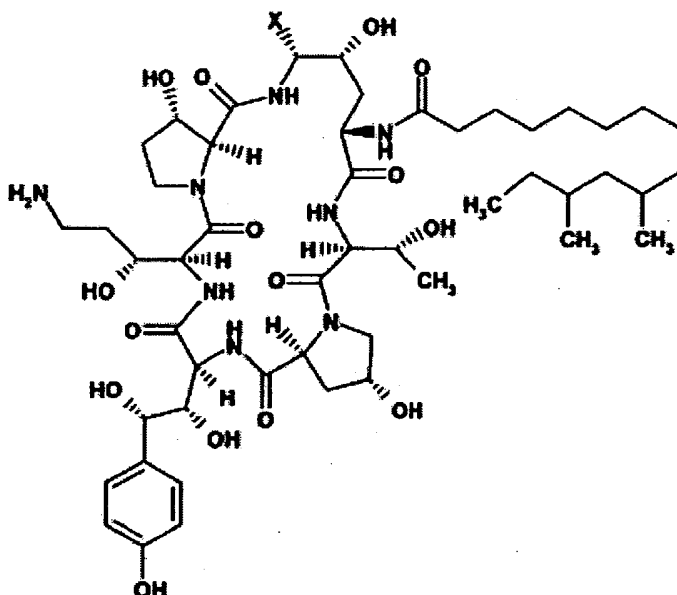
10 Processos conhecidos, entretanto, não são ótimos para a produção industrial em termos de resultado, pureza, estabilidade e quantidade de produtos secundários. Alguns processos aumentam a necessidade de operar sob condições estritamente anídricas, por exemplo, usando peneiras moleculares. Em adição ao uso de grupos de proteção, exige-se, em alguns
15 processos, alcançar a pureza desejada. Várias etapas cromatográficas são necessárias para purificar intermediários bem como o produto final. Portanto, há uma necessidade por um processo aperfeiçoado para preparar compostos de aza ciclohexapeptídeo de uma forma econômica aplicável em escala industrial. Adicionalmente, seria desejável aperfeiçoar resultados de reação
20 quando reduzindo a amida ao grupo amina em compostos aza ciclohexapeptídeo. Além disso, há uma necessidade por intermediários que podem ser isolados em uma forma pura, isto é, estando substancialmente livre de impurezas.

Sumário da Invenção

25 A presente invenção, portanto, fornece um processo para preparar compostos de aza ciclohexapeptídeo ou sais farmacêuticos aceitáveis desses em alto resultado e alta pureza. O processo da presente invenção é facilmente aplicável e é capaz de ser produzido em escala facilmente, por exemplo, em uma escala industrial. A presente invenção adicionalmente fornece
30 novos intermediários altamente purificados para serem usados nos ditos processos, por exemplo, para a preparação de caspofungina.

Conseqüentemente, em um aspecto, a presente invenção refere-

se a um processo para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I.



onde

X é NR_1R_2 e onde

5 R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

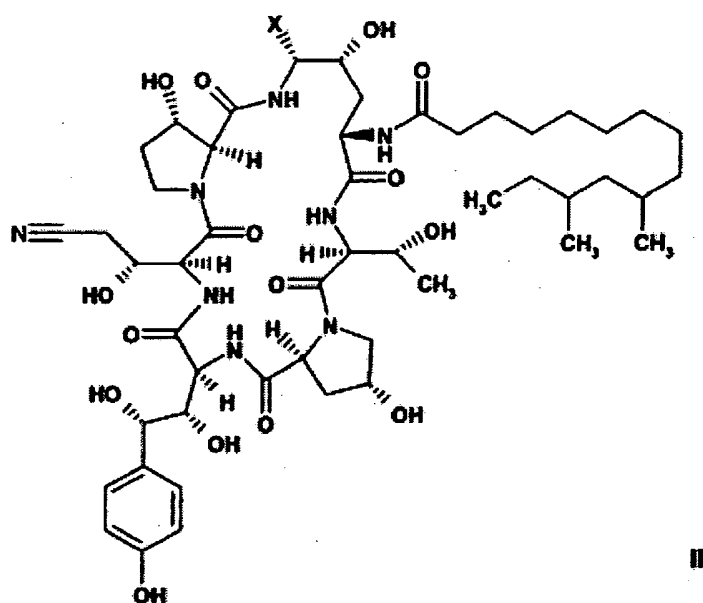
onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$,
10 $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável desse compreendendo as etapas de

a) reduzir um composto de fórmula II ou um sal ácido de adição
15 desse



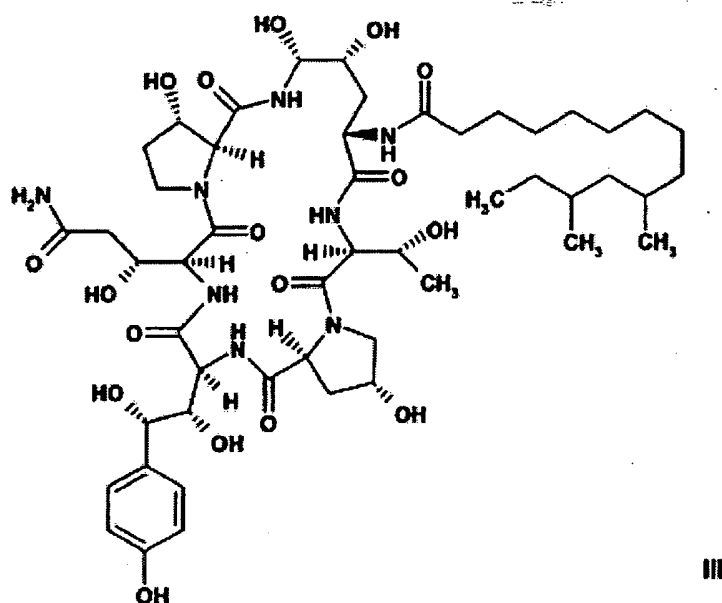
onde X é definido como acima,

para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse, e

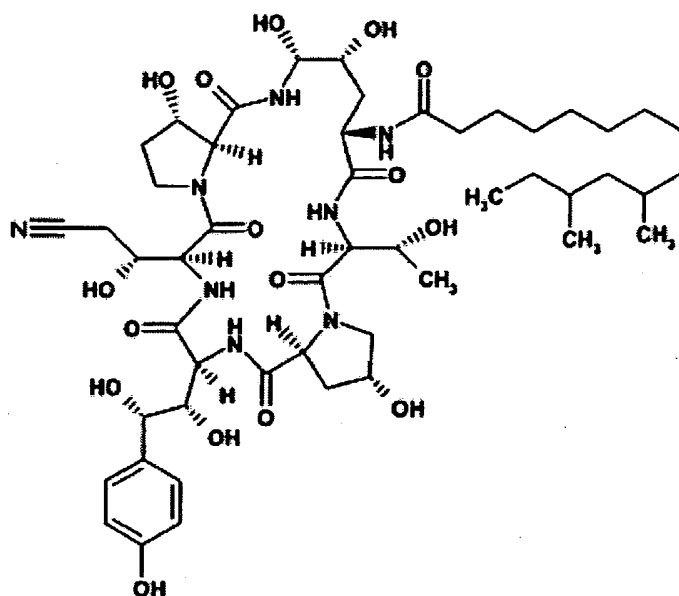
- b) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse como obtido na etapa a).

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse adicionalmente compreendendo as etapas de

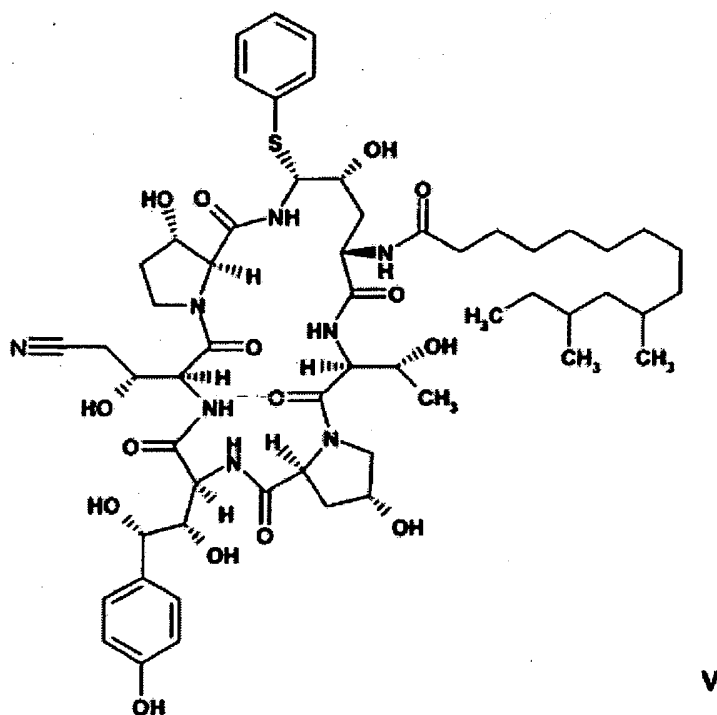
- a) reagir um composto de fórmula III



- 10 com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



c) criar o composto de fórmula V como obtida na etapa b) com um composto de fórmula HX, onde X é como definido acima, para obter um

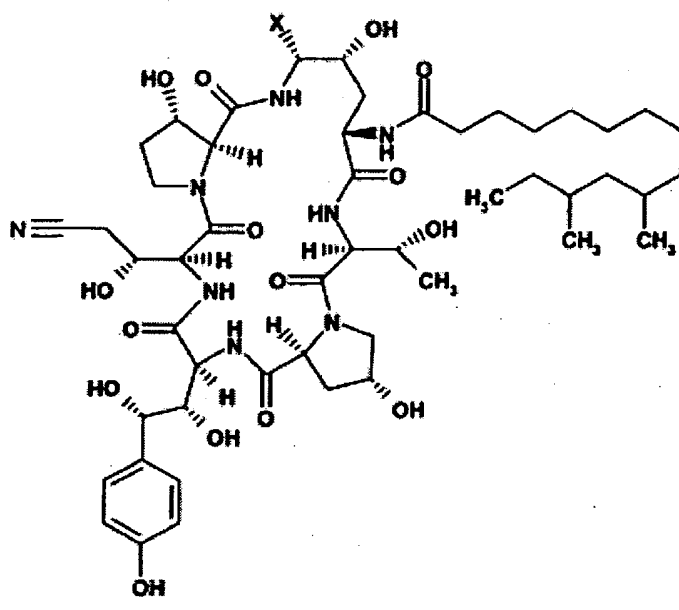
5 composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse,

d) reduzir um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse como obtido na etapa c) para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse, e

e) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável desse como obtido na etapa d).

Preferencialmente, X é $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ nos processos mencionados acima.

5 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula II.



ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, onde X é NR_1R_2 e onde

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou
10 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$,
 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são
 $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

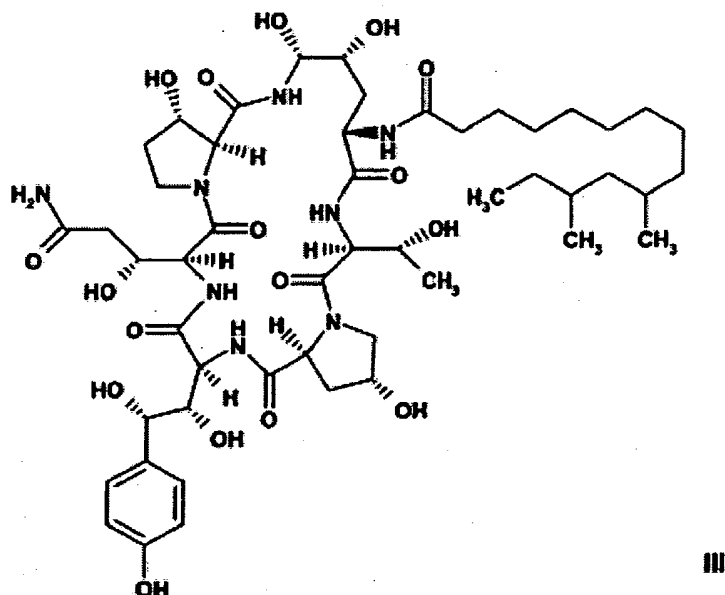
15 R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$.

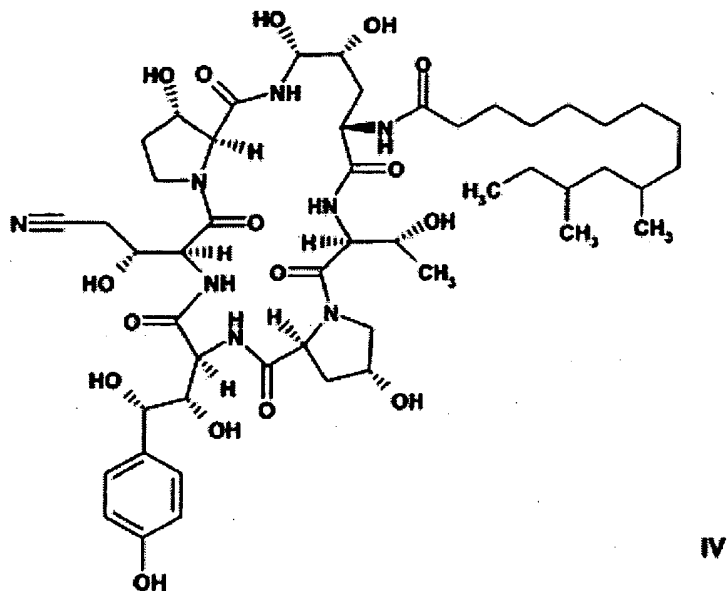
Além disso, a invenção fornece um composto de fórmula II onde
X é $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ que é um composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, preferencialmente o sal monoacetato
20 desse que é composto de fórmula VIa.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse compreendendo as etapas de

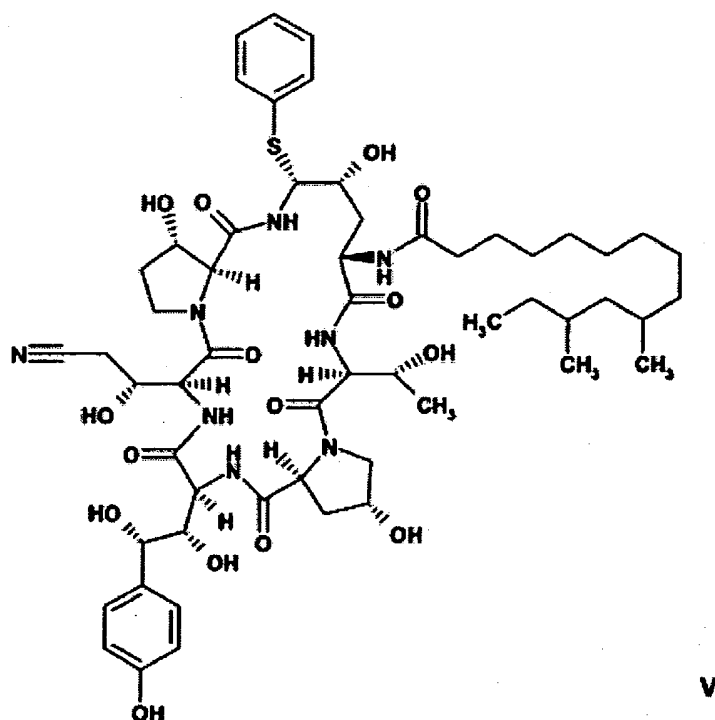
a) reagir um composto de fórmula III



5 com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV.



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V.



c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa b) com um composto de fórmula HX, onde X é NR_1R_2 e onde

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

5 R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

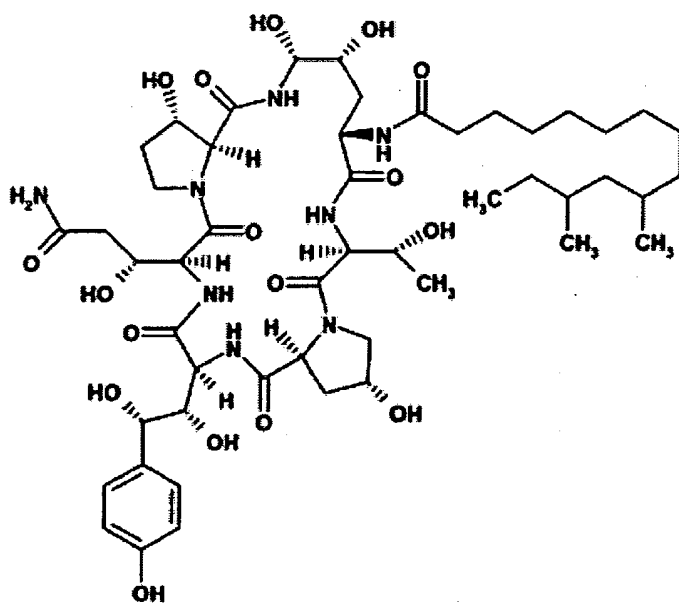
10 R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

para obter um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, e

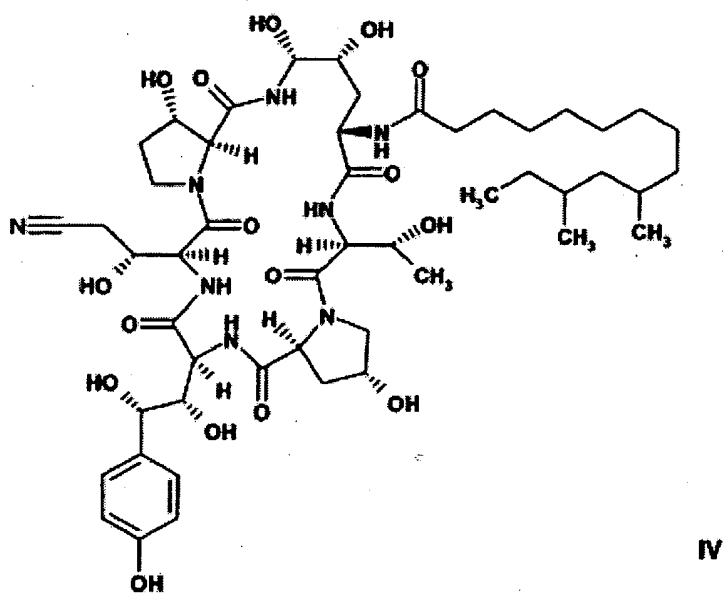
d) opcionalmente isolar o composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse como obtido na etapa c).

15 Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse compreendendo as etapas de

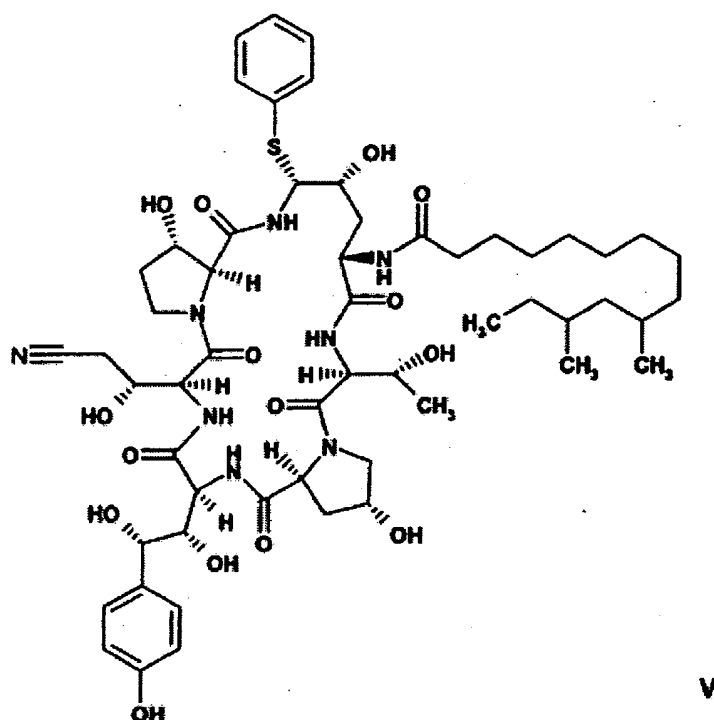
a) reagir o composto de fórmula III



com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa b) com $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ para obter um composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, e

- d) opcionalmente isolar o composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse como obtido na etapa c).

Além disso, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula II ou VI ou VIa para preparar caspofungina.

Descrição Detalhada da Invenção

- Em modalidades preferenciais dos processos descritos acima para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável desse R_1 é H e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1-C_8 , alquenila C_3-C_4 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é alquila C_1-C_8 e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1-C_8 , alquenila C_3-C_4 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

- R_1 é alquenila C_3-C_4 e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1-C_8 , alquenila C_3-C_4 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1-C_8 , alquenila C_3-C_4 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1-

C₈, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH; (CH₂)₂₋₄NR₃R₄.

Em uma modalidade preferencial adicional do processo acima, X é HN-CH₂-CH₂-NH₂.

Em ainda uma modalidade preferencial adicional dos processos
5 acima, compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse são produzidos onde

X é NR₁R₂ e onde

R₁ é H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH ou (CH₂)₂₋₄NR₃R₄;

10 R₂ é H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₂₋₄NR₃R₄; ou

onde NR₁R₂ forma um anel heterocíclico e R₁ e R₂ juntos são (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂O(CH₂)₂ ou (CH₂)₂NH(CH₂)₂;

R₃ é H ou alquila C₁-C₄;

15 R₄ é H ou alquila C₁-C₄.

Em modalidades adicionalmente preferenciais dos processos acima para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável desse

R₁ é H e R₂ é selecionado a partir de H, alquila C₁-C₄, alquenila
20 C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH; (CH₂)₂₋₄NR₃R₄; ou

R₁ é alquila C₁-C₄ e R₂ é selecionado a partir de H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₂₋₄NR₃R₄; ou

R₁ é alquenila C₃-C₄ e R₂ é selecionado a partir de H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH; (CH₂)₂₋₄NR₃R₄; ou

25 R₁ é (CH₂)₂₋₄OH e R₂ é selecionado a partir de H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH; (CH₂)₂₋₄NR₃R₄; ou

R₁ é (CH₂)₂₋₄NR₃R₄ e R₂ é selecionado a partir de H, alquila C₁-C₄, alquenila C₃-C₄, (CH₂)₂₋₄OH; (CH₂)₂₋₄NR₃R₄.

As condições abaixo descritas referem-se ao primeiro processo
30 da invenção como descrito acima para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável desse que compreende as etapas de

a) reduzir um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse onde X é definido como acima, para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse, e

5 b) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse como obtido na etapa a).

Opcionalmente, X pode ser protegido de modo a alcançar a regioseletividade desejada, por exemplo, se X contém vários grupos nucleofílicos reativos, por grupos de proteção tal como grupos de proteção amina ou hidroxila. Os ditos grupos de proteção podem ser removidos antes, simultaneamente ou depois da etapa de redução.

A redução de compostos de fórmula II ou de sais com adição de ácido desses na etapa (a) para obter compostos de fórmula I pode ser executada usando-se qualquer agente de redução de nitrila. Preferencialmente, a hidrogenação catalítica é aplicada. Catalisadores adequados para a redução são, por exemplo, catalisadores originando de metais nobres, por exemplo, paládio, platina, ródio, rutênio, por exemplo, $\text{HRh}(\text{PR}_3)_3$ onde R representa um grupo fenila opcionalmente substituído ou um grupo alquila, por exemplo, isopropila, $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{CIR}(\text{PR}_3)_3$, Pt, PtO_2 , Pd, Pd em carbono ou Ru ou RuCl_2 ou catalisador tal como níquel. Preferencialmente, $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ou Pd em carbono é usado como catalisador. A fonte de hidrogênio pode ser H_2 ou gerada no local, por exemplo, de reações de formiato de amônio ou diimina. Preferencialmente, H_2 é usado.

A quantidade de catalisador usada na etapa de redução pode variar de 5% a 500%, em peso baseado no composto de fórmula II.

25 Pressões aplicadas podem variar da pressão atmosférica até 2 mPa (20 bar), por exemplo, da pressão atmosférica até 1 mPa (10 bar), por exemplo, pode ser até 0,5 mPa (5 bar), por exemplo, até 0,3 mPa (3 bar), por exemplo, pode ser aproximadamente 0,1 mPa (1 bar).

A etapa de redução pode ser executada dissolvendo-se ou suspendendo-se compostos de fórmula II ou sais com adição de ácido em um solvente adequado. Os solventes adequados são solventes que são inertes à redução. Tais solventes podem ser identificados por uma pessoa versada

na técnica em testes de rotina. Os solventes adequados são, por exemplo, álcoois, tais como álcoois C₁-C₄, por exemplo, metanol, etanol ou isopropanol, amidas tais como N,N-dimetilformamida ou n-metilpirrolidona, opcionalmente em combinação com água. Um solvente preferencial é uma mistura de isopropanol e água.

Preferencialmente, a quantidade de água é mais do que 5% da quantidade de isopropanol. Opcionalmente, um ácido, por exemplo, ácido acético pode estar presente na etapa de redução para suprimir a formação de impurezas.

Depois da etapa de redução estar completa, o produto pode ser isolado na etapa (b) por métodos já conhecidos. Por exemplo, o catalisador pode ser filtrado e o produto pode ser purificado por cromatografia, por exemplo, cromatografia de fase reversa (por exemplo, uma sílica-gel do tipo modificada RP-8 ou RP-18). O isolamento das frações pode ser feito por liofilização e os produtos podem ser isolados como aminas livres ou como seus sais com adição de ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido fórmico, acético, tartárico ou trifluoroacético. A caspofungina é preferencialmente isolada como seu diacetato.

De forma surpreendente, a redução da nitrila é de alta seletividade na presença de outras funcionalidades, por exemplo, na presença de porções amina presente nos compostos de aza ciclohexapeptídeo. Sem desejar serem limitados pela teoria, os inventores acreditam que essa alta seletividade é uma razão para os altos resultados obtidos no processo de redução da invenção, onde os resultados da reação podem ser até aproximadamente 80% a aproximadamente 90%, tal como aproximadamente 82% em peso aplicando-se métodos HPLC conhecidos e calculando-se contra um padrão externo. Adicionalmente, no processo de redução da invenção, menos de 5% de material de partida é deixado, por exemplo, menos de 3%, preferencialmente menos de 2%.

Esses altos resultados da reação de redução da invenção são surpreendentes porque os processos anteriores para redução do grupo amida ao grupo amina de compostos de aza ciclohexapeptídeo como discutidos

aqui mostram resultados de reação consideravelmente menores, tal como 47% (ensaio) como visto, por exemplo, em US 5,552,521, ou tal como 61% (ensaio HPLC) apesar do uso de grupos de proteção como visto em US 5,936,062. Além disso, mais material de partida parece permanecer depois do término das reações de redução da técnica anterior como visto, por exemplo, em US 5,552,521 com relatórios no exemplo 1 a) uma relação de material de partida para produto de 1:1, e, por exemplo, em US 5,936,062 que descreve no exemplo 2 b) menos do que 30% de material de partida restante no fim da reação.

Portanto, em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um processo de reduzir um grupo nitrila a um grupo amina em um composto adicionalmente contendo porções amina na posição "C5-orn" por hidrogenação catalítica. Entende-se pelo termo "C5-orn" como sendo o 5-carbono do componente 4-hidróxi ornitina. Em particular, o dito composto é um composto de aza ciclohexapeptídeo de fórmula II ou um sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, um sal com adição, tal como um sal com adição de ácido, ou um solvato desse. Preferencialmente, o dito composto é um composto de fórmula VI, mais preferencialmente um composto de fórmula VIa, ou seu sal, por exemplo, sal com adição, ou seu solvato como descrito abaixo. O produto obtido pelo dito processo é um composto de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável desse. Preferencialmente, o dito composto é caspofungina.

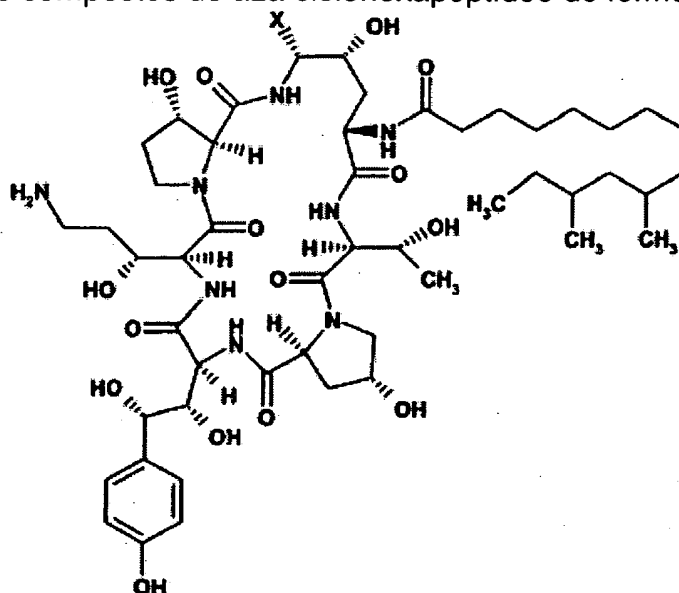
Assim, a presente invenção também se refere ao uso de hidrogenação catalítica para a conversão de um grupo nitrila em um grupo amina em um composto adicionalmente contendo uma porção amina. Os compostos mencionados acima são compostos preferenciais para esse uso.

Em adição, o isolamento e cristalização do composto de fórmula II e/ou de um composto de fórmula VI e/ou VIa como aqui descrito permitem uma fácil remoção do composto epimérico na posição benzílica C35 (porção homotirosina) dentre a remoção de outras impurezas.

Como o material de partida para o dito processo, a Pneumocandina B₀ pode ser usada. A Pneumocandina B₀ pode ser adicionalmente pro-

cessada por desidratação, reação com tiofenol e substituição do grupo tiofenila para obter um composto de fórmula II.

Portanto, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I



5 onde

X é NR_1R_2 e onde

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$,
10 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

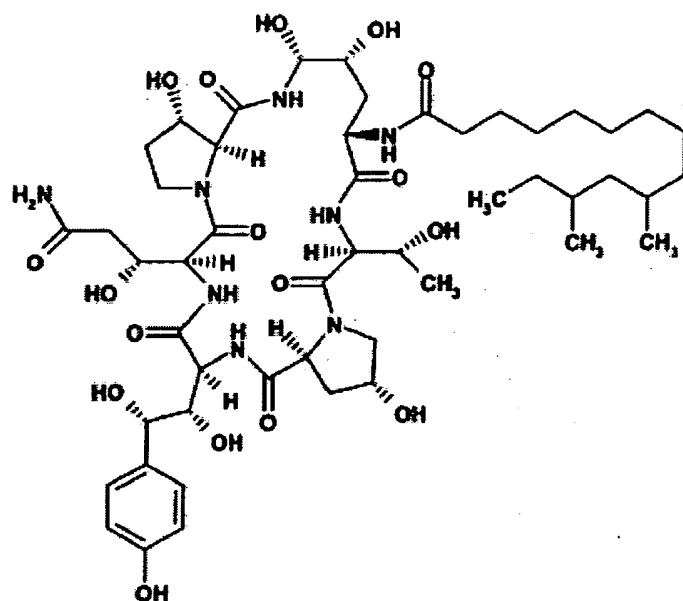
onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

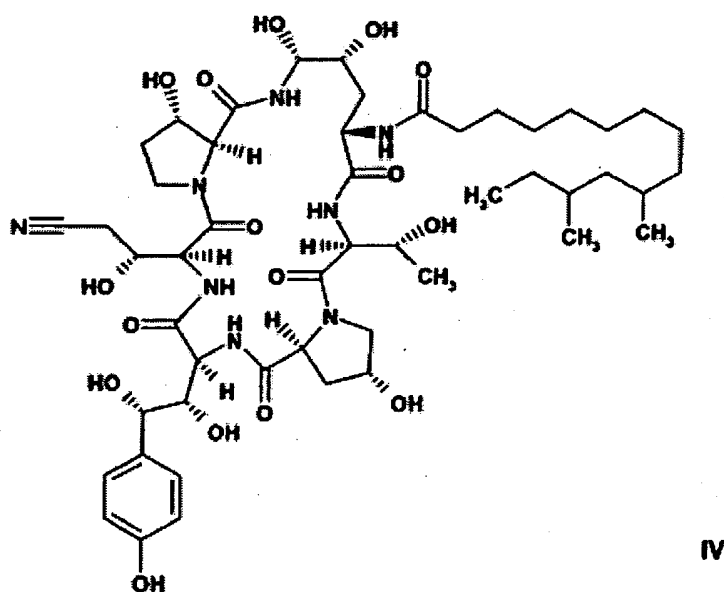
R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável desse compreendendo as etapas de

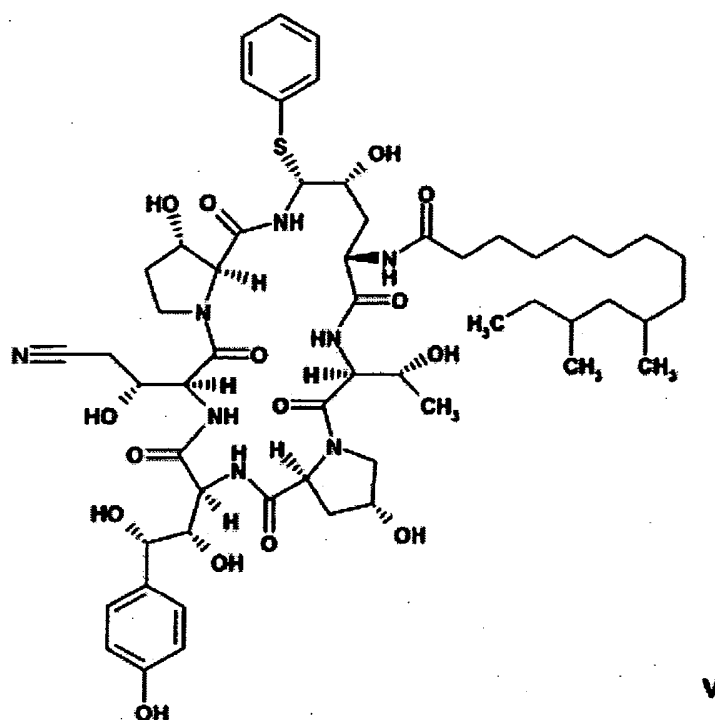
a) reduzir um composto de fórmula III



com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



c) reagir o composto de fórmula V como obtida na etapa b) com um composto de fórmula HX, onde X é como definido acima, para obter um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse,

d) reduzir um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse como obtido na etapa c) para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse, e

e) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse como obtido na etapa d).

Em modalidades preferenciais do processo acima,

10 R_1 é H e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1 - C_8 , alquenila C_3 - C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$; $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$; ou

R_1 é alquila C_1 - C_8 e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1 - C_8 , alquenila C_3 - C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$, $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$; ou

15 R_1 é alquenila C_3 - C_4 e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1 - C_8 , alquenila C_3 - C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$; $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$; ou

R_1 é $(CH_2)_{2-4}OH$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1 - C_8 , alquenila C_3 - C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$; $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$; ou

R_1 é $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila C_1 - C_8 , alquenila C_3 - C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$; $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$.

Em uma modalidade preferencial adicional do processo acima, X é $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$.

Em ainda uma outra modalidade preferencial do processo acima, os compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desses são produzidos onde

X é NR_1R_2 e onde

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Em modalidades adicionalmente preferenciais do processo acima,

R_1 é H e R_2 é selecionado a partir de H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

R_1 é $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$ e R_2 é selecionado a partir de H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$.

As condições descritas abaixo se referem ao processo adicional descrito acima da invenção para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável desses que compreende as etapas:

a) reagir um composto de fórmula III com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV,

b) reagir um composto de fórmula IV como obtido na etapa a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V,

c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa b) com um composto de fórmula HX, onde X é como definido acima, para obter um
5 composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse,

d) reduzir um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse como obtido na etapa c) para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse, e

e) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável desse como obtido na etapa d).
10

A etapa (a), isto é, reagir um composto de fórmula III com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV, pode ser executada de acordo com métodos já conhecidos, por exemplo, sob condições conhecidas para tal tipo de reação, por exemplo, como descrito em EP
15 535967 A. Reagentes adequados para desidratar a amida de fórmula III são anidridos tal como anidrido acético, anidrido trifluoroacético e pentóxido de fósforo, cloretos ácidos, tal como oxalilcloreto, oxicloreto de fósforo etc., reagentes de fosfônio, tal como trifenilfosfoniocloreto, carbodiimidas, tal como dicitclohexacarbodiimida ou outros agentes de desidratação tal como cloreto
20 cianúrico, cloreto de alumínio ou tetracloreto de titânio. Preferencialmente, o cloreto cianúrico como descrito, por exemplo, em EP 535967 A é usado.

A etapa (b), isto é, reagir o composto de fórmula IV com um tiofenol para obter um composto de fórmula V, pode ser executada em analogia, por exemplo, de acordo com métodos já conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito em EP 912603 e/ou em WO 97/47645. Conseqüentemente, um composto de fórmula IV pode ser reagido com um tiofenol em
25 acetonitrila e ácido trifluoroacético para produzir um tiofenol contendo intermediário de fórmula V. Qualquer ácido de força moderada, por exemplo, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico ou ácido tricloroacético, é esperado para
30 produzir o intermediário de fórmula V em boa produção. Outras mercaptanas podem também ser usadas tal como tiofenóis substituídos, por exemplo, tiofenóis substituídos por um ou mais halogênios, por exemplo, flúor, cloro,

bromo ou iodo, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, por exemplo, tal como 4-metoxitiofenol, ou tal como heterociclos substituídos, por exemplo, 2-mercapto-1-metilimidazol, 2-mercaptobenzotiazol, e seus similares. Preferencialmente, tiofenol é usado.

5 A etapa (c), isto é, substituir o tiofenol de um composto de fórmula V com um composto nucleofílico de fórmula HX, onde X é definido como aqui descrito, pode ser executada em analogia, por exemplo, de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, o grupo tiofenila pode ser deslocado, por exemplo, por um grupo amino através da reação com a amina correspondente, preferencialmente por deslocamento com etilenodiamina pura. A etapa (c) pode também ser executada, por exemplo, em analogia de
10 acordo com métodos como descritos em WO 97/47645.

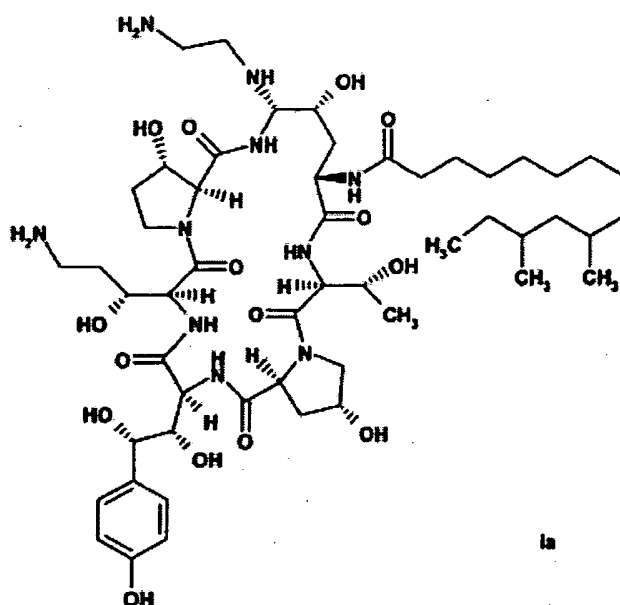
 A etapa (d), isto é, reduzir um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido desse para obter um composto de fórmula I ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável desse pode ser executada como descrito acima. A etapa (d) pode, por exemplo, ser executada como descrito na reivindicação 4, e/ou pode ser executada como descrito acima para o primeiro processo da invenção aplicando-se as condições, portanto, mencionadas.

 A etapa (e), isto é, isolar um composto de fórmula I ou um sal
20 farmaceuticamente aceitável desse pode ser executada de acordo com métodos já conhecidos ou como aqui descrito.

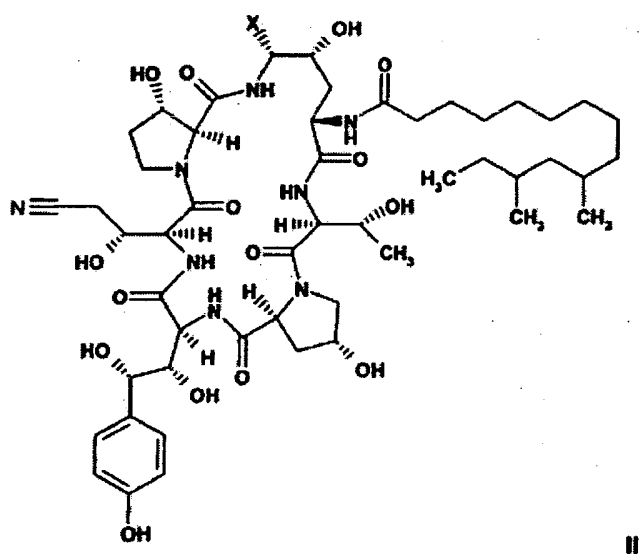
 Opcionalmente, X pode ser protegido de modo a alcançar a regiosseletividade desejada, por exemplo, se X contém vários grupos nucleofílicos reativos, por grupos de proteção tal como grupos de proteção amina ou
25 hidroxila. Os ditos grupos de proteção podem ser removidos antes, simultaneamente ou depois da etapa de redução.

 Preferencialmente, na etapa (c) como descrito acima, o composto de fórmula HX é etilenodiamina levando a caspofungina depois de redução de acordo com a etapa (d) como descrito acima.

30 Preferencialmente, o composto de fórmula I obtido nos processos descritos aqui é caspofungina tendo a fórmula Ia, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



Compostos de fórmula II e os sais com adição, por exemplo, sais com adição de ácido, e solvatos desses são novos. Conseqüentemente, em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula II.



5 ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, onde X é NR_1R_2 e onde

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$,
 10 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

onde NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são

$(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

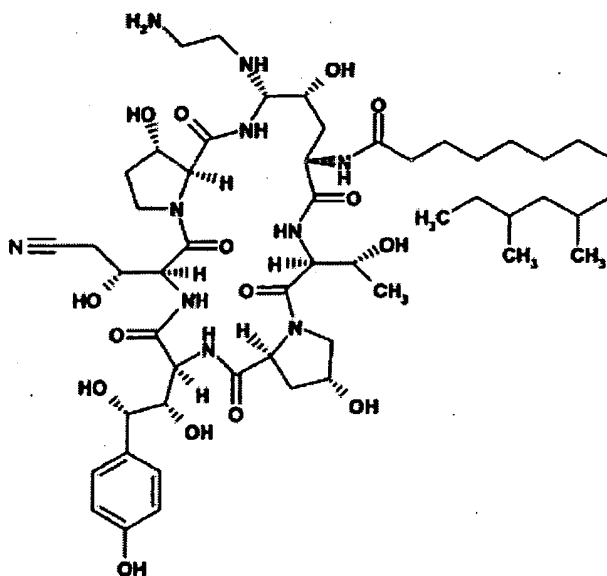
R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$.

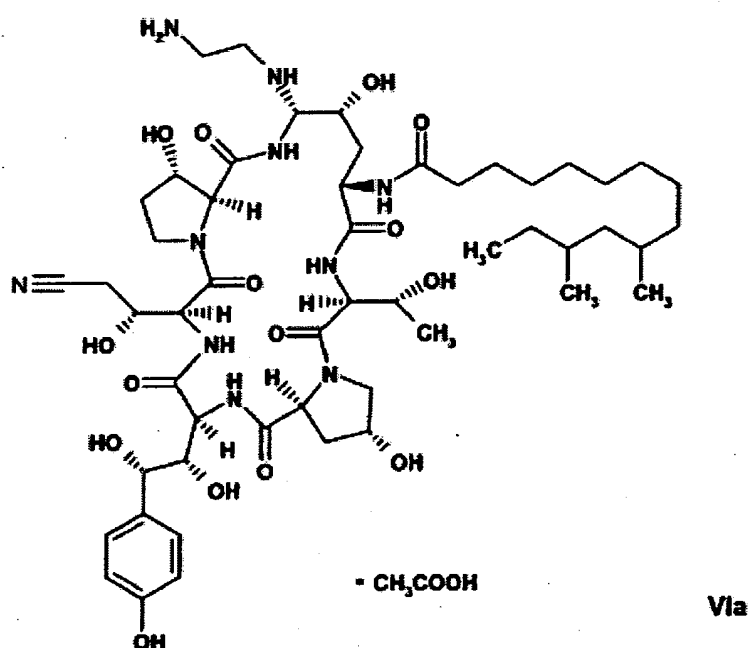
Uma modalidade preferencial de um composto de fórmula II é
 5 um composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, tal como, por exemplo, um composto de fórmula VIa como descrito abaixo.

Sais com adição de ácido de composto II e/ou VI podem ser sais com adição com um ácido mineral tal como, por exemplo, ácido hidrocloreico
 10 ou com um ácido orgânico tal como, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético ou ácido trifluoroacético. Os compostos de fórmula II ou VI podem também existir como aminas livres.

Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula VI



15 ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse. Esse composto é um intermediário valioso na preparação de caspofungina devido a sua estabilidade aperfeiçoada à medida que ele pode ser obtido na forma cristalina como um sal de monoadição com ácido acético. Conseqüentemente, o monoacetato do composto de fórmula VI, isto é, composto de fórmula VIa é uma
 20 modalidade preferencial da presente invenção:



O composto de fórmula VI pode ser isolado da mistura de reação por cromatografia em, por exemplo, o material RP-18 seguido por liofilização de ricas frações de corte. Para cromatografia, uma mistura de ácido acético e acetonitrila pode ser usada onde a relação de ácido acético para acetonitrila é de aproximadamente 60 a 40 a aproximadamente 80 a 20, por exemplo, é aproximadamente 70 a 30, tal como 75 a 25. O composto amorfo de fórmula VI pode ser então dissolvido em um solvente orgânico, por exemplo, em um álcool tal como, por exemplo, metanol ou etanol na presença de ácido acético. O monoacetato de um composto de fórmula VI pode ser cristalizado pela adição de um anti-solvente tal como um éster, por exemplo, um alquiléster C₁-C₄ de ácido acético tal como, por exemplo, etilacetato. Em adição, impurezas tal como epímero em C35 (porção homotirosina) são removidas eficientemente pelo processo de cristalização, impurezas que são difíceis ou quase impossíveis de serem removidas por cromatografia de uma forma econômica.

Os compostos de fórmula II são intermediários úteis para a preparação de compostos de aza ciclopeptídeo como aqui descrito. Em particular, os compostos de fórmulas VI e VIa são intermediários valiosos para a preparação de caspofungina.

Conseqüentemente, em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula II ou de um sal com adição

ou um solvato desse na preparação de caspofungina.

Conseqüentemente, em um aspecto ainda adicional, a presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula VI ou um sal com adição ou um solvato desse, ou se seu monoacetato, isto é, um composto de
5 fórmula VIa, na preparação de caspofungina. O uso dos ditos compostos vantajosamente leva a altos resultados de reação da redução do grupo nitrila de um composto de fórmula II a uma amina como obtido em um composto de fórmula I como aqui descrito. Os ditos resultados da reação do processo de redução da invenção são até aproximadamente 80% a aproximadamente
10 90% e assim consideravelmente maiores do que aqueles observados nos processos da técnica anterior envolvendo outros compostos de aza ciclopeptídeo, por exemplo, como relatado em EP 535967 A onde o resultado da reação é aproximadamente 43%.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um
15 processo para a produção de um composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse compreendendo as etapas de:

- a) reagir um composto de fórmula III como descrito acima com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV como descrito acima,
- 20 b) reagir um composto de fórmula IV como obtido na etapa (a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V como descrito acima,
- c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa (b) com um composto de fórmula HX, onde X é NR_1R_2 , e onde X, R_1 e R_2 são como descrito acima, para obter um composto de fórmula II ou um sal com adição
25 de ácido ou um solvato desse, e
- d) opcionalmente isolar o composto de fórmula II ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse como obtido na etapa (c).

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de um composto de fórmula VI ou um sal com
30 adição de ácido ou um solvato desse compreendendo as etapas de:

- a) reagir um composto de fórmula III como descrito acima com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV como

descrito acima,

b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa (a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V como descrito acima,

c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa (b) com
 5 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ para obter um composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse, e

d) opcionalmente isolar o composto de fórmula VI ou um sal com adição de ácido ou um solvato desse como obtido na etapa (c).

O agente de desidratação adequado para uso na etapa (a) dos
 10 processos descritos acima é como definido acima. Preferencialmente, o agente de desidratação é cloreto cianúrico.

Preferencialmente, o composto de fórmula VI é isolado na etapa (d) acima como seu sal monoacetato, isto é, como composto de fórmula VIa.

Exemplos

15 Os seguintes exemplos ilustrarão a presente invenção, mas não pretendem limitar a presente invenção de qualquer forma. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius e não estão corrigidas.

Exemplo 1: Preparação do Composto de fórmula IV

Pneumocandina B₀ (10,2 g) é dissolvida em uma mistura de 1-
 20 metil-2-pirrolidona (90 ml) seca e N,N-dimetilformamida (10 ml) seca. A solução amarela pálida é resfriada para -20° C e cloreto cianúrico (4,2 g) é adicionado em uma parte. A mistura é mexida em -20° C até que uma conversão de 98% é alcançada (HPLC, aproximadamente 3,5 horas). Água (100 ml) é adicionada por 10 minutos, e a mistura é aquecida à temperatura am-
 25 biente.

A mistura bruta é lentamente derramada em água vigorosamente mexida (1400 ml). A suspensão é envelhecida por 2 horas e então filtrada. O produto é completamente lavado com água e então seco sob vácuo. Esse material (9,3 g) é usado na próxima etapa sem purificação adicional.

30 Exemplo 2: Preparação do composto de fórmula IV

Pneumocandina B₀ (10,0 g) é dissolvida em N,N-dimetilformamida seca (100 ml). O conteúdo de água da solução é determi-

nado e é ajustado para ca. 0,15%. A solução é resfriada a -20°C e cloreto cianúrico (4,2 g) é adicionado em uma parte. A mistura é mexida em -20°C até que uma conversão de 97% é alcançada (HPLC, aproximadamente 1,0 hora). Água (100 ml) é adicionada por 10 minutos, e a mistura é aquecida à temperatura ambiente.

A mistura bruta é lentamente derramada em água vigorosamente mexida (1400 ml). A suspensão é envelhecida por 2 horas e então filtrada. O produto é completamente lavado com água e então seco sob vácuo. Esse material (8,2 g) é usado na próxima etapa sem purificação adicional.

10 Exemplo 3: Preparação de Caspofungina

O composto de fórmula VI (500 ml) é dissolvido em uma mistura de 9:1 de 2-propanol/água (13 ml) e ácido acético (650 μl). A mistura é tratada com carvão ativado (50 mg) e filtrada. Ao filtrado é adicionado acetato de amônio (1,35 g) e Rh/ Al_2O_3 (5% Ródio, 105 mg). A mistura resultante é tratada com hidrogênio (pressão atmosférica) em temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Carbono ativado (100 mg) é adicionado e a mistura é filtrada. O filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em metanol (10 ml) e água (50 ml) e carregado em uma coluna C-18 preparativa. O produto é eluído com 22% de acetonitrila/água (0,15% de ácido acético). As ricas frações de corte são fundidas e liofilizadas para fornecer diacetato de caspofungina (291 mg) como um sólido branco amorfo.

Exemplo 4: Preparação de Caspofungina

O composto de fórmula VI (250 mg) é dissolvido em uma mistura de 8:2 de 2-propanol/água (25 ml) e ácido acético (325 μl). A mistura é tratada com carvão ativado (25 mg) e filtrada. Ao filtrado é adicionado Pd/C (10% Paládio, 250 mg) e formiato de amônio (2,03 g). A mistura resultante é mexida vigorosamente em temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. A mistura é filtrada. O filtrado é diluído com água e carregado em uma coluna C-18 preparativa. O produto é eluído com 22% de acetonitrila/água (0,15% de ácido acético). As ricas frações de corte são fundidas e liofilizadas para fornecer diacetato de caspofungina (94 mg) como um sólido branco amorfo.

Exemplo 5: Preparação de Caspofungina

O composto de fórmula VI (20 g) é dissolvido em uma mistura de 85:15 de 2-propanol/água (284 ml) e ácido acético (20 ml). Acetato de amônio (50 g) e Rh/Al₂O₃ (5% Ródio, 2 g) são adicionados. A mistura resultante é tratada com hidrogênio 0,1 mPa (1 bar) em 30° C até que menos de 2% de material de partida é deixado e um resultado de reação de 82% (em peso*) é alcançado, o que acontece em aproximadamente 7,5 horas. Então o catalisador é filtrado. O filtrado é mexido com um agente de lavagem de metal (por exemplo, MSA-FC C-1, 17 g) por 2 horas em 30° C e então filtrado novamente. O bolo de filtragem é lavado com 2-propanol (3 vezes 20 ml cada). O filtrado e as lavagens são combinados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em metanol (250 ml) e água (1250 ml) e purificado por HPLC preparativo usando uma coluna C-8 de fase reversa. O produto é eluído com 22% de acetonitrila/água (0,15% de ácido acético). As ricas frações de corte são fundidas e liofilizadas para fornecer diacetato de caspofungina (13,7 g) como um sólido branco amorfo.

* Determinado contra um padrão externo usando método HPLC conhecido e aplicando as seguintes condições:

Aparelho Agilent® Série 1100;
 Coluna: Agilent Zorbax® 300SB-C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm
 Taxa de Fluxo: 1,5 ml/min; detecção: 220 nm; Temperatura: 30° C; Volume de Injeção: 20 µl
 Gradiente: Fase Móvel A: 1800 ml H₂O / 200 ml CH₃CN / 1 ml CF₃COOH +
 Fase Móvel B: 100 ml H₂O / 900 ml CH₃CN / 0,5 ml CF₃COOH
 Gradiente: 0 min: 25% B; 17 min: 50,5%; 17,1 min: 70% B; 20 min: 70% B; 20,1 min: 25% B; 25 min: 25% B.

O sólido (2g) é dissolvido em etanol (21,7 ml) e água (2,35 ml) em 25° C. Material não dissolvido é removido por filtração. Ao filtrado é adicionado ácido acético (122 µl) e subsequente acetato de etila (17,5 ml) é adicionado lentamente (2 horas). A solução é semeada e mexida por 1 hora em 25° C. Uma outra parte de acetato de etila (22,5 ml) é adicionada

durante 5 horas e a suspensão de cristal é envelhecida por 1 hora. O sólido cristalino é filtrado e lavado com uma mistura de etanol/água/acetato de etila (22 ml/2,5 ml/40 ml). O bolo molhado é seco em um fluxo de nitrogênio para resultar em 1,7 g de diacetato de caspofungina.

5 Exemplo 6: Preparação do composto de fórmula V

6,0 g de composto de fórmula IV são suspensos em 240 ml de acetonitrila seca e resfriados para -15°C . 2,6 g de tiofenol é adicionado. 12,7 ml de ácido trifluoroacético são adicionados em uma temperatura abaixo de -10°C . A mistura de reação é mexida em -15 a -10°C até que o conteúdo do composto de fórmula IV esteja menor do que aproximadamente 3% (HPLC) na mistura de reação. 581 ml de água fria são adicionados à suspensão de reação em 1 h. O precipitado é isolado e lavado com acetonitrila/água 3:1 até que a solução de lavagem tem um pH acima de 5.

5,6 g de composto de fórmula V são obtidos. Esse material é usado na próxima etapa sem purificação adicional.

15 Exemplo 7: Preparação do composto de fórmula VI

15,0 g de composto de fórmula V são adicionados a 42,6 ml de etilenodiamina pura e mexidos em temperatura ambiente até que o material de partida seja completamente consumido. 72 ml de metanol são adicionados em uma temperatura abaixo de 25°C . Subseqüentemente, 204 ml de ácido acético (65%) são adicionados à mesma temperatura. 206 ml adicionais de água são adicionados.

A solução amarelada é extraída com 140 ml de n-heptano. As camadas são separadas e a camada orgânica é extraída de volta usando 38 ml de ácido acético (65%). As camadas aquosas são filtradas e cromatografadas usando 0,15% de ácido acético/acetonitrila 70/30. Os cortes ricos são combinados e liofilizados. 7,65 g do composto de fórmula VI são obtidos como aduto de acetato.

25 Exemplo 8: Cristalização do composto de fórmula VI como sal com adição de monoacetato

69,9 g de composto amorfo de fórmula VI com um ensaio de 80% (HPLC) e um conteúdo do epímero em C35 de 3,0% (HPLC) preparado

como descrito no exemplo 5 são dissolvidos em 760 ml de metanol e 4,3 ml de ácido acético glacial em temperatura ambiente. 645 ml de acetato de etila são adicionados durante 1 h. A mistura é semeada e misturada por outra uma hora. Depois da adição de outros 1,2 l de acetato de etila durante 2 h, o produto cristalino é isolado por filtração. O bolo de filtragem é lavado com uma mistura de 183 ml de metanol, 490 ml de acetato de etila e 16 ml de água. O produto é seco em vácuo resultando em 53 g de composto cristalino de fórmula VI como sal com adição de monoacetato (resultando em 88%).

Ensaio 93,1% (HPLC)

10 Conteúdo de água: 3,0%

Impureza epímero-C35: 0,1%

MS (LC-MS, ESI)

1098,7 [M+H]

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz)

15 7,15 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,55 (m, 5H), 4,3 (m, 5H), 4,19 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,1-3,75 (m, 5H), 3,15-2,65 (m, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,35-1,85 (m, 8H), 1,93 (s, 3H), 1,7-0,8 (m, 36H)

¹³C RMN (CD₃OD, 75 MHz)

20 10,59, 18,5, 19,2, 19,74, 22,39, 22,86, 26,1, 27,01, 29,32, 29,35, 29,54, 29,72, 30,11, 30,21, 31,88, 33,62, 35,98, 37,04, 37,5, 39,04, 42,24, 44,9, 46,02, 49,96, 53,89, 54,92, 56,13, 57,6, 61,65, 63,06, 67,27, 68,31, 68,77, 69,48, 70,33, 74,04, 74,67, 76,21, 115,27, 118,71, 128,71, 131,96, 157,46, 167,28, 171,76, 171,88, 172,5, 172,66, 172,85, 175,22, 178,82

25 Exemplo 9: Cristalização do composto de fórmula VI como sal com adição de monoacetato

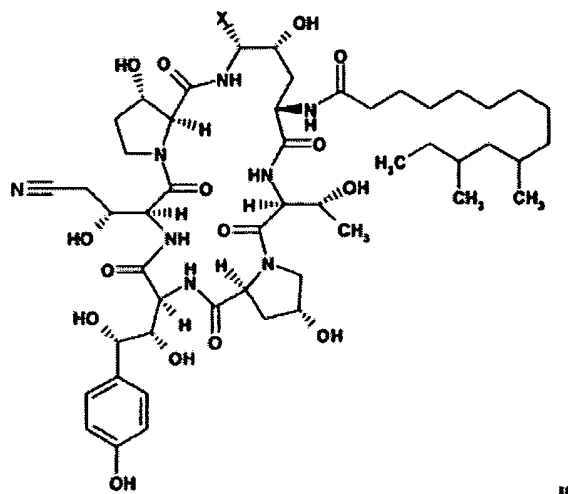
30 69,9 g de composto amorfo de fórmula VI com um ensaio de 80% (HPLC) e um conteúdo do epímero na posição benzílica C35 (porção homotirosina) de 3,0% (HPLC) preparado como descrito no exemplo 7 são dissolvidos em 760 ml de metanol e 4,3 ml de ácido acético glacial em temperatura ambiente. 645 ml de acetato de etila são adicionados durante 1 h. A mistura é semeada e mexida por outra uma hora. Depois da adição de outros 1,2 l de acetato de etila durante 2 h, o produto cristalino é isolado por

filtração. O bolo de filtragem é lavado com uma mistura de 183 ml de metanol, 490 ml de acetato de etila e 16 ml de água. O produto é seco em vácuo resultando em 53 g de composto cristalino de fórmula VI como sal com adição de monoacetato (resultando em 88%).

- 5 Ensaio 93,1% (HPLC, calculado como base livre)
 Conteúdo de água: 3,0%
 Impureza epímero-C35: 0,1%
 MS (LC-MS, ESI)
 1098,7 [M+H]
- 10 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz)
 7,15 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,55 (m, 5H), 4,3
 (m, 5H), 4,19 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,1-3,75 (m, 5H), 3,15-2,65 (m, 6H), 2,45 (m,
 1H), 2,35-1,85 (m, 8H), 1,93 (s, 3H), 1,7-0,8 (m, 36H)
 ¹³C RMN (CD₃OD, 75 MHz)
- 15 10,59, 18,5, 19,2, 19,74, 22,39, 22,86, 26,1, 27,01, 29,32, 29,35,
 29,54, 29,72, 30,11, 30,21, 31,88, 33,62, 35,98, 37,04, 37,5, 39,04, 42,24,
 44,9, 46,02, 49,96, 53,89, 54,92, 56,13, 57,6, 61,65, 63,06, 67,27, 68,31,
 68,77, 69,48, 70,33, 74,04, 74,67, 76,21, 115,27, 118,71, 128,71, 131,96,
 157,46, 167,28, 171,76, 171,88, 172,5, 172,66, 172,85, 175,22, 178,82
- 20 HPLC é executado de acordo com métodos conhecidos e apli-
 cando as seguintes condições:
 Taxa de fluxo: 1,5 ml/min; temperatura de coluna: 30° C; Tempo
 de parada: 8,5 min; Pós-destilação: 1,5 min; Comprimento de onda: 220 nm;
 volume de injeção: 10 µl (microlitro).
- 25 Eluente A: 900 ml de água-HPLC / 100 ml de grau de gradiente
 de acetonitrila / 0,5 ml de ácido trifluoroacético;
 Eluente B: 100 ml de água-HPLC / 900 ml de grau de gradiente
 de acetonitrila / 0,5 ml de ácido trifluoroacético;
 Fase Estacionária: Agilent® Technologies, Zorbax® 300 SB-C18,
- 30 Resolução Rápida, 4,6 mm x 100 mm, 3,5-Mícron.
 Gradiente: 0 min: 37% B; 2 min: 40% B; 4 min: 46% B; 7 min:
 70% B; 8,5 min: 70% B

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta fórmula II



II

ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo, na qual X é NR_1R_2 , e em que

5 R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

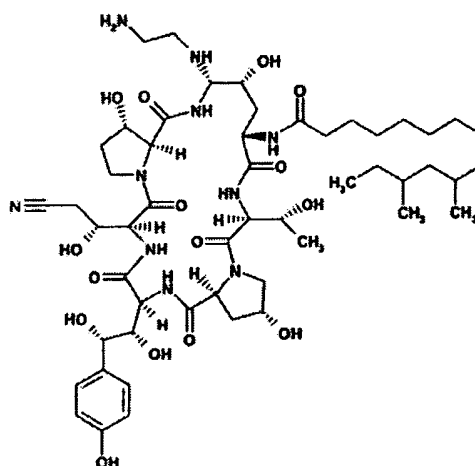
R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

em que NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são
10 $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R_4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$.

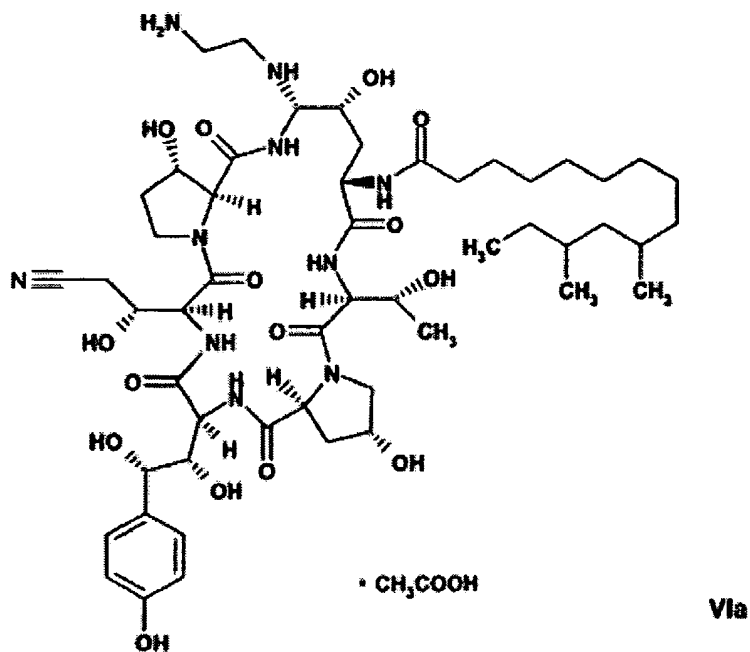
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo de que apresenta fórmula VI



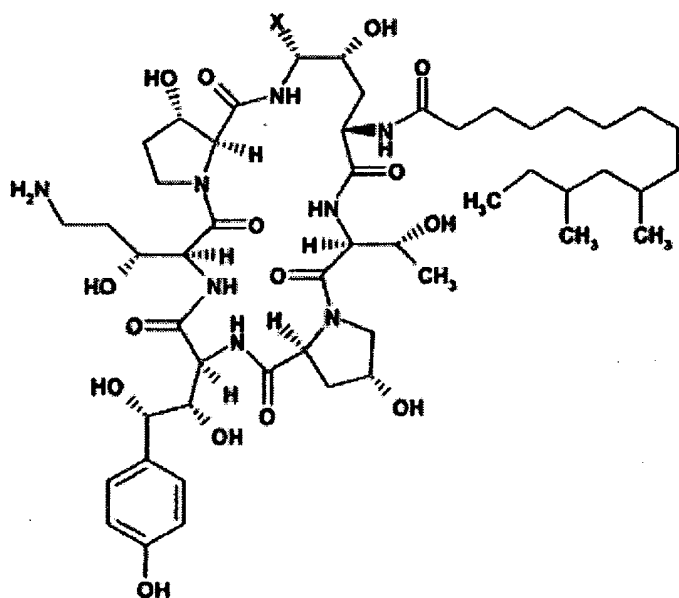
VI

ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta fórmula VIa



4. Processo para a produção de compostos de aza ciclohexa-peptídeo de fórmula I



na qual:

X é NR_1R_2 , e em que

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila C_1-C_8 , alquenila C_3-C_4 , $(CH_2)_{2-4}OH$, $(CH_2)_{2-4}NR_3R_4$; ou

em que NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ ou $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$;

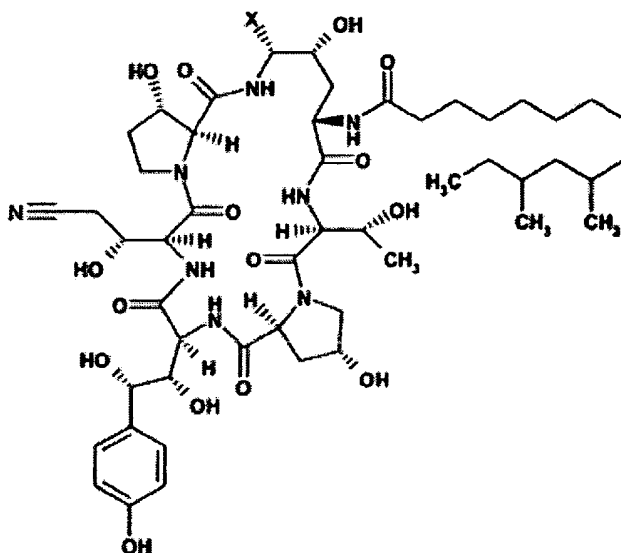
5 R_3 é H ou alquila C_1-C_8 ;

R_4 é H ou alquila C_1-C_8 ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

10 a) reduzir um composto de fórmula II ou um sal de adição de ácido do mesmo



II

em que X é definido como acima, para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

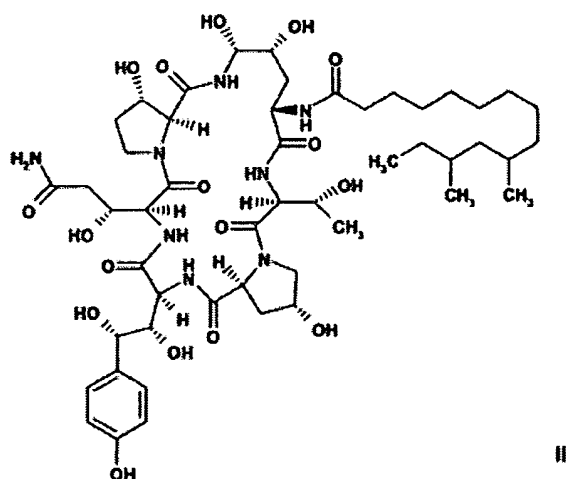
15 b) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como obtido na etapa (a).

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, para a produção de compostos de aza ciclohexapeptídeo de fórmula I, como definidos na reivindicação 4,

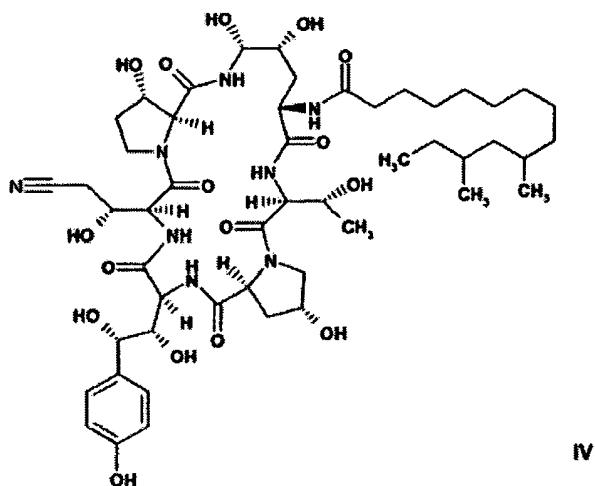
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

20 o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

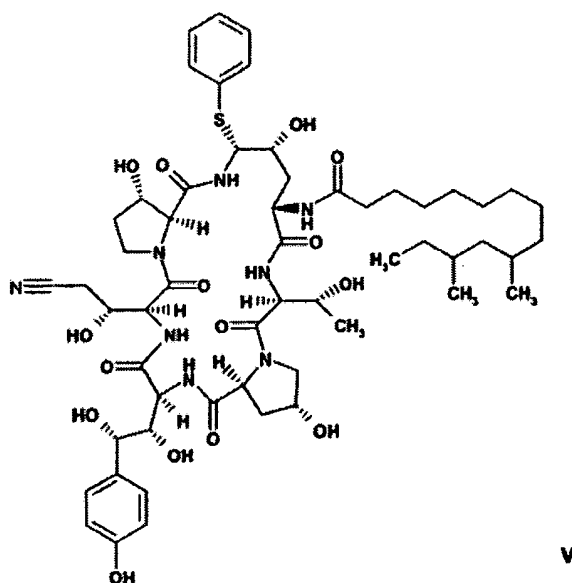
a) reagir um composto de fórmula III



com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa (a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa (b) com

um composto de fórmula HX, em que X é como definido na reivindicação 4, para obter um composto de fórmula II, como definido na reivindicação 1, ou um sal de adição de ácido do mesmo,

d) reduzir um composto de fórmula II ou um sal de adição de ácido do mesmo, como obtido na etapa (c), para obter um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

e) opcionalmente isolar o composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como obtido na etapa (d).

6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que X é $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$.

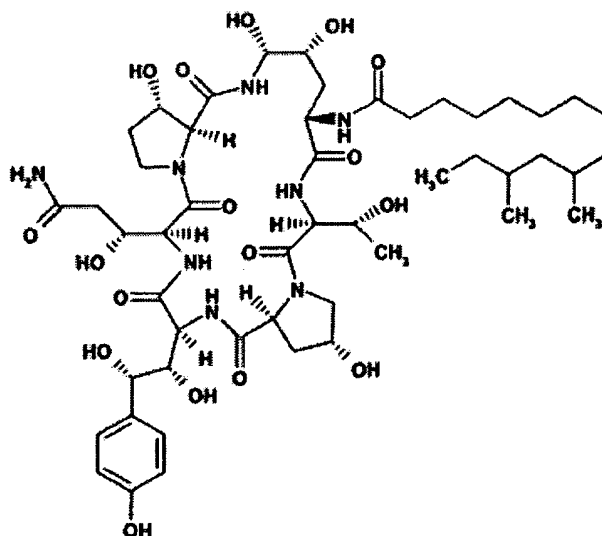
7. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a etapa de redução é executada por hidrogenação catalítica.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ ou Pd em carbono é usado como catalisador.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, caracterizado pelo fato de que na etapa de redução, H_2 é usado como fonte de hidrogênio.

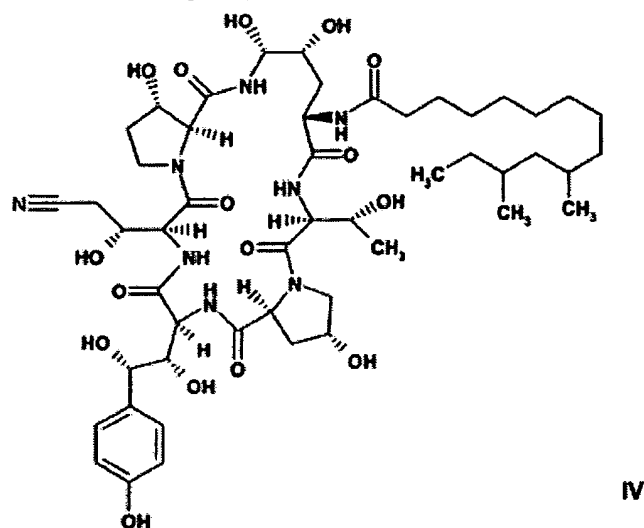
10. Processo para a produção de um composto de fórmula II como definido na reivindicação 1, ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) reagir um composto de fórmula III

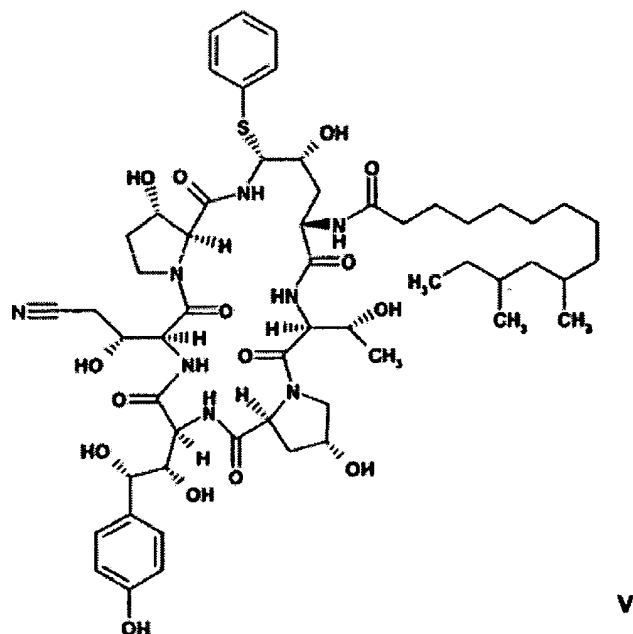


III

com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa (a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa (b) com
5 um composto de fórmula HX, em que X é NR_1R_2 , e em que

R_1 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ ou $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$;

R_2 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenila $\text{C}_3\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_3\text{R}_4$; ou

10 em que NR_1R_2 forma um anel heterocíclico e R_1 e R_2 juntos são $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$;

R_3 é H ou alquila C_1-C_8 ;

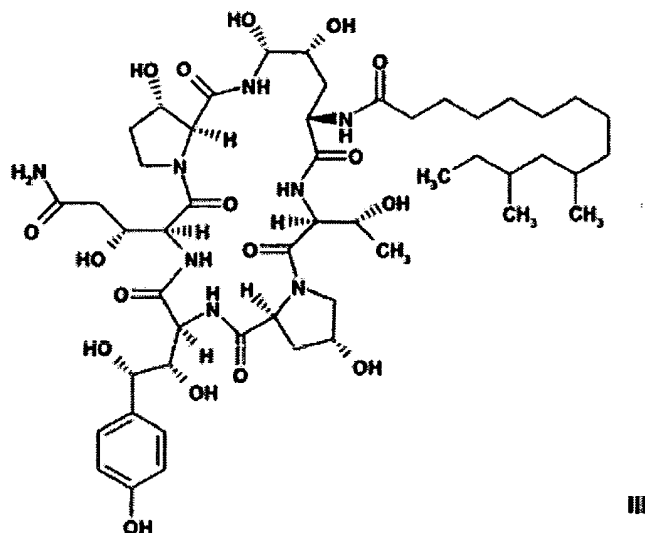
R_4 é H ou alquila C_1-C_8 ;

para obter um composto de fórmula II ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo, e

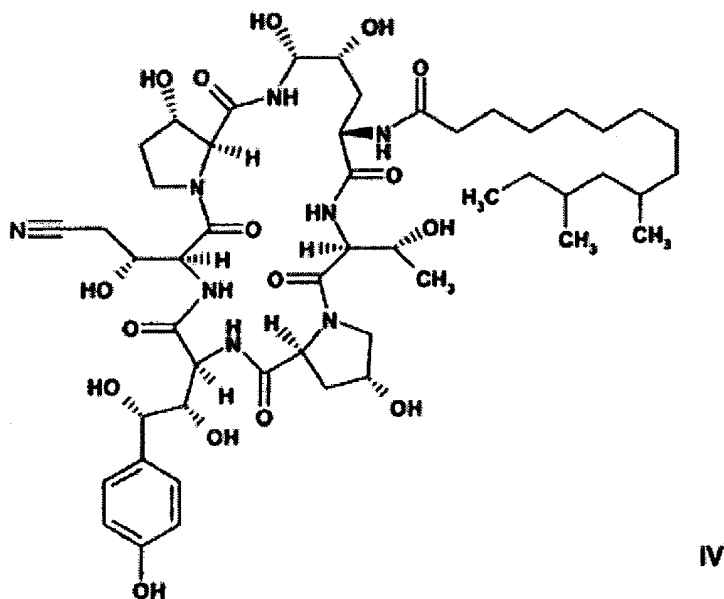
- 5 d) opcionalmente isolar o composto de fórmula II ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo como obtido na etapa (c).

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, para a produção de um composto de fórmula VI, como definido na reivindicação 2, ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que
- 10 compreende as etapas de:

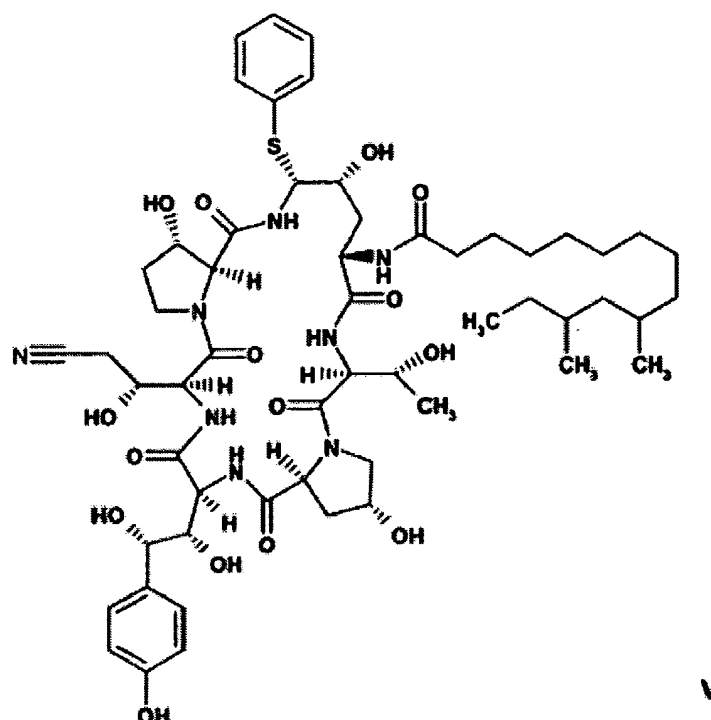
- a) reagir um composto de fórmula III



com um agente de desidratação para obter um composto de fórmula IV



b) reagir o composto de fórmula IV como obtido na etapa (a) com um tiofenol para obter um composto de fórmula V



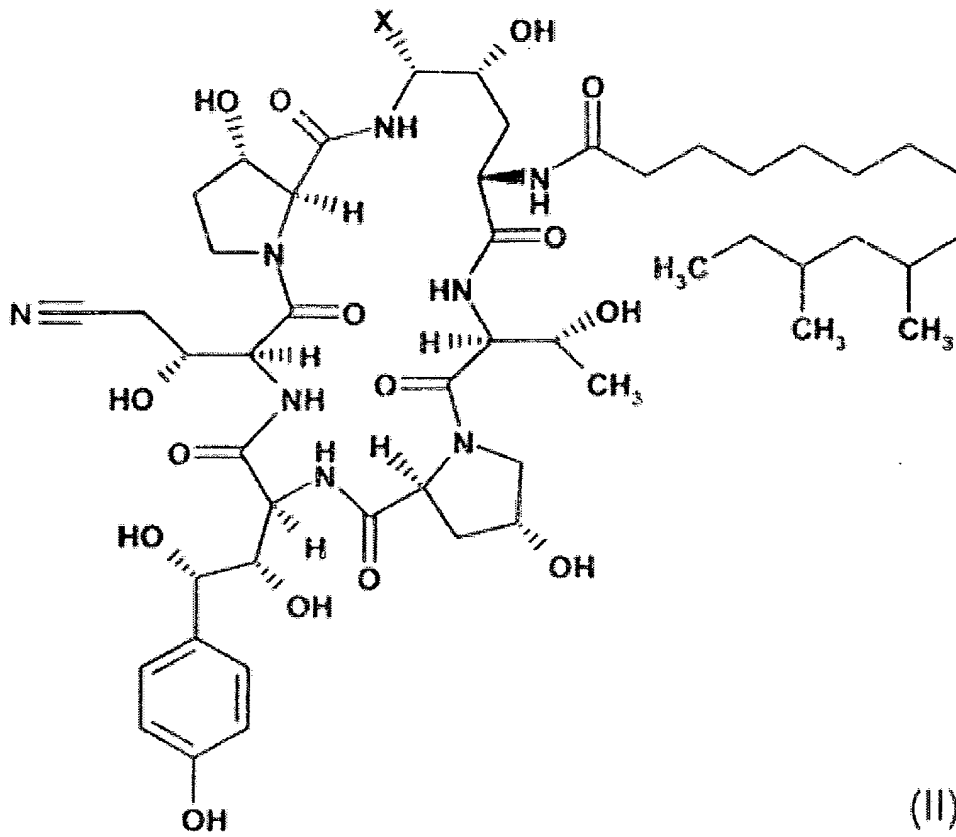
c) reagir o composto de fórmula V como obtido na etapa (b) com $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ para obter um composto de fórmula VI ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo, e

d) opcionalmente isolar o composto de fórmula VI ou um sal de adição de ácido ou um solvato do mesmo como obtido na etapa (c).

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula VI na etapa (d) é isolado em sua forma de sal de monoacetato.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 12, caracterizado pelo fato de que cloreto cianúrico é usado como agente de desidratação na etapa (a).

14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de caspo-fungina.



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTO DE AZA CICLOHEXAPEPTÍDEO, BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO E SEU USO".**

5 A presente invenção refere-se a novos processos para preparar certos compostos aza ciclohexapeptídeo, por exemplo, caspofungina, novos intermediários usados nos ditos processos e um processo para preparar os ditos intermediários. Em particular, os intermediários têm fórmula (II), em que X é amina ou amina substituída, e contém funcionalidade ciano/nitrila.