



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 101952 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
C07C231/02 A C07C233/00 B

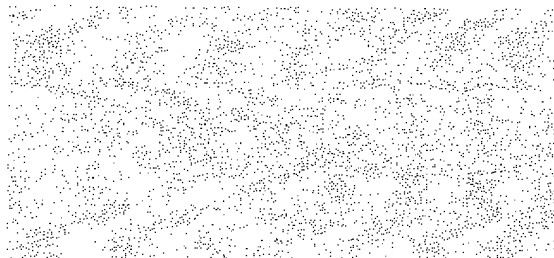
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) Data de depósito: 1996.12.30	(73) Titular(es): HOVIONE-SOCIEDADE QUIMICA, S.A. QUINTA DE S. PEDRO, SETE CASAS 2670 LOURES PT
(30) Prioridade:	
(43) Data de publicação do pedido: 1998.07.31	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 06/99 1999.06.15	(74) Mandatário(s):

(54) Epigrafe: PREPARAÇÃO DE MONO, DI-, TRI-, TETRA-AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

(57) Resumo:

PREPARAÇÃO DE MONO- DI- TRI- TETRA-AMIDAS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS





INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

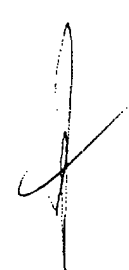
DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101952			
Requerente (71): JOÃO EMÉRICO VILLAX, que também usa o nome de IVAN VILLAX.			
Inventores (72): João Emérico Villax, de nacionalidade portuguesa, doutor em química, residente na Travessa do Ferreiro 8, 1200 Lisboa.			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
Epigrafe: (54) PREPARAÇÃO DE MONO-, DI-, TRI-, TETRA-AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) O objecto do presente invento é um processo de preparação de mono-, di-, tri-, tetra-amidas de ácidos carboxílicos, de alto rendimento, sem provocar racemização, por meio de um cloreto de ácido tendo pelo menos um grupo de amina primária protegido por um grupo sulfanilamida, sendo o grupo protector eliminado na altura desejada, num solvente miscível com água que contenha a quantidade de água, ou de um álcool inferior, necessária para eliminar o grupo sulfanilamida de modo a não racemizar os compostos quirais, quando presentes.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



DESCRIÇÃO:

PREPARAÇÃO DE MONO-, DI-, TRI, TETRA-AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

A preparação de poliamidas inferiores de ácidos carboxílicos aminados é bem conhecida, e variadíssimos processos têm sido elaborados ao longo dos anos. A síntese das peptidas, que representa um grupo importante das poliamidas carboxílicas, contribuiu largamente para a elaboração de numerosas vias de síntese.

Os processos iniciais empregavam cloreto de ácidos carboxílicos para a preparação destas amidas. A fim de excluir a possibilidade de polimerização dos cloretos de ácidos carboxílicos, contendo uma amina primária ou secundária, o grupo amino foi previamente protegido com um grupo de protecção, que seja facilmente clivado, fazendo-os reagir em seguida com um agente de clorinação, tal como tricloreto, pentacloreto de fósforo, cloreto de tionilo, etc..

Já em 1903, E. Fischer descreveu a preparação de di-, tri-amidas de glicina, em que o grupo de amina tinha de ser previamente protegido, empregando cloreto de tionilo para obter o cloreto de ácido de glicina, protegido por um grupo propionilo (Ber. 36, 2094-2106, 1903).

A patente norte-americana nº 4,001,323 descreve a preparação de cloreto ácido 5-amino-2,4,6-tri-iodo-isoftálico, sem proteger o grupo amino, empregando também cloreto de tionilo em excesso, à temperatura de refluxo. Obtem-se, de maneira surpreendente, um bom rendimento de 97,5%, sem polimerização apreciável, contrariamente ao utilizar-se outros agentes de clorinação. Após terminar a reacção, o excesso de cloreto de tionilo é eliminado por destilação a uma pressão reduzida.

Segundo a patente norte-americana nº 4,001,323, o produto sólido bruto, assim obtido, é dissolvido em acetato de etilo e destilado de novo até seco, arrastando os últimos traços de cloreto de tionilo.

Finalmente, obtem-se o cloreto de ácido em estado puro por lavagem com água, contendo cloreto de sódio e bicarbonato de sódio; todavia o volume de solvente e de água é mais de 16 vezes aquele do substrato empregado, apresentando muitas limitações e custos elevados na produção industrial.

Verificou-se que, omitindo esta lavagem, quando se faz reagir o sólido com S-2-acetoxi-propionilo cloreto, obtem-se um composto parcialmente racemizado.

Conseguiu-se verificar que a razão da ausência de uma polimerização apreciável é devida, essencialmente, ao facto de o grupo amino ficar protegido durante a reacção com cloreto de tionilo pela formação de sulfinilamina, e que é eliminado em seguida durante a lavagem da solução do produto.

Foi possível isolar e identificar vários cloretos de ácido, contendo um grupo amino, protegido sob forma de sulfinilamina, apesar desta ser pouco estável, e que se decompõe lentamente na presença de humidade. Supunha-se que no processo da patente norte-americana nº 4,001,323 também se formava transitoriamente sulfinilamina, mas esta é logo eliminada durante o refluxo e a lavagem da mesma.

O presente invento representa:

- um processo, que permite preparar e identificar cloretos de ácidos carboxílicos, contendo um grupo de amina protegido com sulfinilamina;
- e eliminar esta protecção de maneira eficiente, na altura desejada, no meio reaccional de um volume muito reduzido, com a total eliminação de compostos sulfurados, permitindo, assim, a preparação de intermediários valiosos na preparação de di-, tri-, tetra-amidas de ácidos carboxílicos de maneira eficiente, especialmente à escala industrial, com um rendimento superior aos processos anteriores.

Os cloretos de ácidos, assim obtidos, quando reagem com um composto quirál, não provocam a racemização deste último.

De acordo com o presente invento, faz-se reagir um ácido carboxílico com, pelo menos, um grupo de amina primária ou secundária, num excesso de cloreto de tionilo, que também serve como solvente, eventualmente em presença de um outro co-solvente, realizando a reacção a uma temperatura compreendida ente $+10^{\circ}\text{C}$ e $+65^{\circ}\text{C}$. O tempo de reacção varia de acordo com o substrato e a temperatura. Alguns ensaios preliminares permitem encontrar a temperatura e duração da reacção mais adequadas para cada composto.

O decorrer da reacção é verificado por HPLC ou TLC do consumo do produto de partida.

A adição de quantidades catalíticas de piridina ou de dimetilformamida permite completar a reacção mais rapidamente, além de que a dimetilformamida permite realizar a reacção com cloreto de tionilo mesmo no ponto de ebulição, com ou sem um solvente presente na reacção, sem degradação do grupo sulfinilamina.

Em seguida, evapora-se o cloreto de tionilo sob vácuo até obter um óleo espesso. Os últimos traços de cloreto de tionilo são eliminados por arrastamento com tolueno, sob vácuo. A quantidade de tolueno é 1 a 2 vezes a quantidade do substrato e o rendimento é estequiométrico.

A curva em infra-vermelho destes compostos é muito bem definida e é distinta do composto já desprotegido.

Também se pode verificar a formação de sulfinilaminas por HPLC (coluna: Porasil 125; eluente: hexano, tetrahydrofurano, ácido trifluoroacético; 800:200:0,5, a 40°C). Durante a execução do ensaio, uma pequena parte (2 a 3%) do composto sofre uma clivagem no eluente, mas a técnica fornece uma informação clara se o produto de partida foi totalmente consumido. O tempo de retenção relativa do composto desprotegido é 2,3 vezes maior do que o da sulfinilamina, no caso do cloreto de ácido de 5-amino-2,4,6-tri-iodo-isoftálico. No sistema supracitado, o tempo de retenção da sulfinilamina é de cerca de 4,5 minutos.

Dissolve-se então o óleo obtido num solvente adequado, como por exemplo dimetilacetamida, tetrahydrofurano, etc., que se pode fazer reagir com um composto contendo um grupo de amina primária ou secundária livre, tais como ácidos carboxílicos aminados, amino-alcóois, aminas aromáticas, etc., fornecendo as respectivas amidas. Também se pode fazer reagir o cloreto de ácido, após clivagem do grupo sulfanilamido, com cloreto de ácido contendo um grupo amino já protegido.

Verificou-se que a referida protecção sulfinilamina pode ser clivada, não só com água, mas também por alcóois inferiores, mesmo a uma temperatura muito baixa. É de notar que, a uma temperatura superior, a velocidade da reacção concorrente, ou seja a reacção de cloreto de ácido com a água ou com um álcool inferior, torna-se mais rápida, reduzindo o rendimento.

A estabilidade do grupo sulfinilamina varia imenso de uma molécula para a outra e pode ser facilmente destruída na presença de humidade. Por exemplo, a protecção da amina no núcleo 5-amino-isoftálico é muito mais instável do que o seu homólogo trihalogenado. Algumas experiências permitem, porém, estabelecer as condições mais favoráveis para cada molécula de ácido carboxílico contendo um grupo de amina. Em certas condições da reacção, pode obter-se, a partir do cloreto de ácido de 5-sulfonylilamina isoftálico, o cloreto de ácido do composto dimerizado.

O processo mais conveniente para obter a função de amina livre, a partir de sulfinilaminas mais estáveis, consiste em tratar o composto, que contem a sulfinilamina, num solvente inerte, contendo uma quantidade de água ligeiramente superior à quantidade estequiométrica necessária para a libertação do grupo amino. Para completar a reacção, é necessário agitar a mistura de reacção durante 2 a 3 horas. O termo da reacção é controlado por HPLC, empregando o sistema acima indicado. Em seguida, destila-se a seco, a uma pressão reduzida, e a uma temperatura entre 0°C e 40°C. O solvente é escolhido entre acetona, dioxano e tetrahydrofurano, cuja quantidade é 3 a 4 vezes o peso do substrato.

A adição de um álcool inferior, em vez de água, em quantidade ligeiramente superior à quantidade estequiométrica também liberta o grupo amino, formando dialquilsulfito. A temperatura de eliminação da protecção sulfinilo deve ser inferior a 10°C, a fim de evitar reacções secundárias. Quando a reacção estiver completada, elimina-se o dialquilsulfito inferior formado por destilação sob vácuo muito forte e evapora-se o solvente sob alto vácuo a baixa temperatura.

Junta-se a dimetilacetamida ao sólido obtido por evaporação e aquece-se a mistura de reacção a 20-25°C, sob alto vácuo. Normalmente, basta 1 hora de agitação para eliminar os últimos traços de dióxido de enxofre da mistura de reacção, quando a clivagem é feita por água. No caso de a clivagem se efectuar por meio de um álcool

inferior, deve-se verificar, ao fim de 1 hora, a ausência de dialquilsulfito na mistura de reacção. O rendimento é superior a 99°C.

Fazendo reagir o cloreto de ácido com um cloreto de ácido quiral, como por exemplo S-2-acetoxi-propionilo cloreto, o produto obtido não se racemiza de maneira apreciável.

As poliamidas inferiores são intermediários cada vez mais importantes na síntese de vários fármacos, tais como meios de contraste, como o iopamidol e o iohexol, etc., anti-hipertensores, como o captopril e enalapril, bem como vários compostos anti-virais, só para citar alguns.

Os exemplos que seguidamente se descrevem destinam-se a ilustrar o presente invento sem, no entanto, limitarem o seu âmbito.

EXEMPLO 1

Junta-se 10 g de ácido 5-amino-isoftálico a 31,2 ml de cloreto de tionilo, seguida da adição de 0,15 ml de dimetilformamida; refluxa-se então durante 6 horas. Destila-se a seco, sob vácuo, e arrastam-se os traços de cloreto de tionilo, sob vácuo, com 2 x 20 ml de tolueno. Em seguida, junta-se o óleo, assim obtido, a 50 ml de tolueno a 40°C, agita-se durante 1 hora, e a seguir destila-se a seco, sob vácuo forte. Obtem-se um óleo claro, espesso, pesando 14,59 g, de cloreto ácido de 5-sulfinilamina de ácido isoftálico, com um teor de cloro igual a 27% e de dióxido de enxofre igual a 24,8%. A curva no infra-vermelho em KBr mostra os seguintes picos mais característicos: 1780 cm^{-1} , muito forte e largo com cotovelo; 1580 cm^{-1} , 1430 cm^{-1} ; 1310 cm^{-1} e 1300 cm^{-1} , picos fortes; 920 cm^{-1} e 910 cm^{-1} , picos fortes, e entre 715 cm^{-1} e 685 cm^{-1} tripleto forte.

EXEMPLO 2

Adiciona-se 30 ml de acetona, contendo 10,8 ml de água, arrefecida a -15°C, ao sólido obtido no Exemplo 1. Dissolve-se e agita-se, mantendo a temperatura a -15°C. Após agitar durante 3 horas entre -5°C e +10°C, evapora-se até seco, sob vácuo, e junta-se ao sólido, assim obtido, 20 ml de dimetilacetamida, aquecendo a mistura de reacção até uma temperatura entre 20°C e 25°C. Agita-se então a mistura

de reacção, sob alto vácuo, a esta temperatura. Após agitar durante 1 hora, doseia-se o teor do dióxido de enxofre, que deve ser $<0,2$ mg/ml. O produto seco, assim obtido, tem uma curva de absorção no infra-vermelho com os seguintes picos importantes: 1795 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1448 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} , 900 cm^{-1} , 960 cm^{-1} , 675 cm^{-1} .

EXEMPLO 3

Adiciona-se 3 g do produto obtido no exemplo anterior a 15 ml de tetrahidrofurano, contendo 0,16 ml de trietilamina. Junta-se então 1,67 ml de benzilamina. Agita-se durante 48 horas à temperatura ambiente e, em seguida, evapora-se até seco. Suspende-se o produto assim obtido em éter etílico, filtra-se, lava-se e seca-se a 40°C . Obtem-se, assim, uma benzilamida do ácido 5-amino-isoftálico.

EXEMPLO 4

Junta-se 7 g de ácido 5-amino-2,4,6-tri-iodo-isoftálico a 7,7 ml de cloreto de tionilo, contendo 0,1 ml de piridina, sob agitação. Após manter a mistura de reacção sob agitação a 65°C até o substrato dissolver completamente, o que leva aproximadamente 11 horas, considera-se a reacção acabada. Destila-se então o cloreto de tionilo sob alto vácuo, e em seguida arrastam-se os traços de cloreto de tionilo com 3×7 ml de tolueno, destilando sob alto vácuo. Obtem-se, assim, o dicloreto ácido de 5-sulfinilamina-2,4,6-tri-iodo-isoftálico com um rendimento estequiométrico de 100% e uma pureza superior a 90%. No HPLC, o tempo de retenção é de 4,725 minutos com coluna " μ Proasil 125", eluente: hexano/tetrahidrofurano/ácido trifluoroacético (800:200:0,5) a uma temperatura de 40°C . Neste sistema, durante o tempo de análise, 2,29% do produto perdeu a protecção sulfinilamina, sendo o tempo de retenção relativo 2,13 em relação ao produto não protegido. O rendimento é estequiométrico, sendo a pureza do produto obtido superior a 93,6%.

A curva no infra-vermelho em KBr tem os seguintes picos de absorção importantes para o diferenciar do composto desprotegido: 1795 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} ; 1360 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 700 cm^{-1} ; não há picos de absorção ou só muito reduzidos a 3460 cm^{-1} , 3360 cm^{-1} , 1800 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} , em contraste com a curva no infra-vermelho da molécula desprotegida.

EXEMPLO 5

Junta-se 21 ml de acetona, arrefecida a -10°C , ao óleo obtido no Exemplo 4, e adiciona-se então 0,45 ml de água sob agitação, mantendo a temperatura entre 0°C e 5°C . Continua-se a agitar a mistura de reacção a uma temperatura entre 5°C e 10°C , e verifica-se a completação da reacção por HPLC. Após agitar durante 2 horas, destila-se todo o solvente, sob vácuo, a uma temperatura inferior a 25°C , obtendo, assim, o cloreto de ácido de 5-amino-2,4,6-tri-iodo-isoftálico sob forma de óleo espesso.

EXEMPLO 6

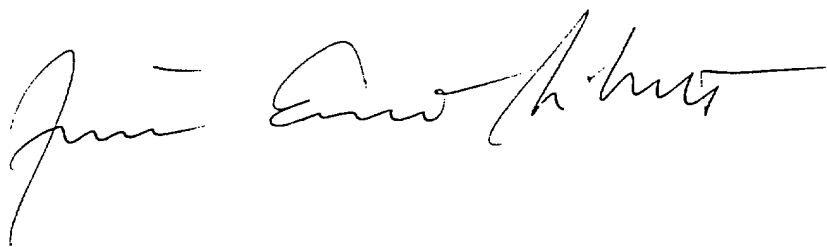
Junta-se 11 ml de dimetilacetamida (DMA) ao produto obtido no Exemplo 5, e subsequentemente controla-se o teor de dióxido de enxofre e de tolueno. No caso destes teores serem superiores a 0,2 g/l de dióxido de enxofre e 1% de tolueno, destila-se sob vácuo a uma temperatura inferior a 35°C até obter valores inferiores àqueles acima indicados. Em seguida, junta-se DMA até perfazer o volume inicial, e arrefece-se a mistura de reacção a uma temperatura entre 5°C e 10°C . Adiciona-se então 4,2 ml de cloreto de S-2-acetoxipropionilo, mantendo a temperatura abaixo de 10°C , e continua-se a agitar até se completar a reacção. Em seguida, arrefece-se a mistura de reacção a temperatura abaixo de 0°C , e junta-se esta solução, arrefecida lentamente, a uma solução consistindo de 5,25 g de bicarbonato de sódio em 52,5 ml de água, arrefecida a 5°C . Durante a adição, mantém-se a uma temperatura entre 5°C e 10°C , sob agitação, durante 1 hora. Filtra-se o precipitado aquoso, assim obtido, e o produto molhado é re-precipitado em isopropanol/água a uma temperatura inferior a 10°C , ajustando, se necessário, o pH entre 4,5 e 5. Finalmente, seca-se até obter 0,5% de teor de água por KF. O dicloreto de 5-S-[acetoxi-1-oxipropilo]-2,4,6-tri-iodo-isoftálico, assim formado, tem uma pureza de 96,1%. A transformação deste composto em Iopamidol pelos processos já conhecidos fornece um produto com uma pureza superior a 99,8%. A sua rotação óptica específica situa-se entre -4,8 e -5,2 ($c = 40$ em água, $t = 20^{\circ}\text{C}$, a 436 nm. No caso de não ser eliminado o dióxido de enxofre, conforme acima descrito, o grau de pureza e a rotação óptica específica situam-se fora do limite mínimo estabelecido pela farmacopeia.

EXEMPLO 7

Arrefece-se a 10°C, 10 g de L-alanina em 50 ml de tolueno, e adiciona-se, gota a gota, 9,8 ml de cloreto de tionilo a uma temperatura inferior a 10°C. Agita-se durante 7 horas entre 10°C e 15°C, e a seguir durante 17 horas a 4°-5°C. Evapora-se até seco, sob alto vácuo, e em seguida arrastam-se os traços de tolueno e de cloreto de tionilo, sob alto vácuo, destilando até seco. O sólido, assim obtido, é o ácido de S- α -sulfinil-amido-propiónico. A curva no infra-vermelho em KBr tem os seguintes picos mais característicos: 3100 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} , 1365 cm^{-1} , 1310 cm^{-1} e 1110 cm^{-1} .

Eliminando o grupo protector deste composto pelo processo descrito no Exemplo 2 e fazendo reagir em seguida com L-prolina, obtem-se L-alanil-l-prolina. Ponto de fusão: 169°-173°C com decomposição.

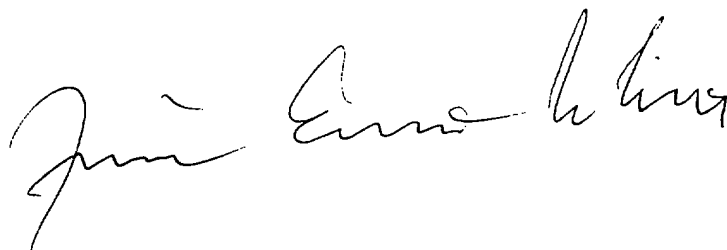
Lisboa, 5 de Dezembro de 1997.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'José Augusto', is written over the date line.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de mono-, di-, tri-, tetra-amidas de ácidos carboxílicos contendo aminas, de alto rendimento, sem provocar racemização, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um ácido carboxílico contendo na molécula pelo menos uma amina primária com cloreto de tionilo em excesso, a uma temperatura compreendida entre +10° e +75°C à pressão atmosférica, num meio adequado, anidro, na presença de um catalisador, de modo a poder obter um cloreto de ácido carboxílico com um grupo, ou grupos, de amina presentes na molécula, protegida simultaneamente sob a forma de sufinilamina, fazendo-o reagir, após o desbloqueamento do grupo protector deste cloreto de ácido, com um outro cloreto de ácido carboxílico contendo uma amina já protegida além de outros eventuais substituintes inertes na reacção, fornecendo amidas de cloreto de ácido carboxílico e fazer reagir, em seguida, este cloreto de ácido com um composto contendo um grupo de amina primária ou secundária, fornecendo di-, tri-, ou tetra-amidas e isolar as respectivas amidas por processos "per se" conhecidos.
2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o meio de reacção adequado, anidro, ser um excesso de cloreto de tionilo suficiente para actuar como meio de reacção.
3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o catalisador ser piridina ou dimetilformamida.
4. Um processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o grupo protector de sufinilamina ser eliminado, num solvente apolar, miscível com água, inerte na reacção e contendo a quantidade necessária de água, ou de um álcool inferior, para efectuar o desbloqueamento, a uma temperatura compreendida entre +0° e +40°C, e os derivados de enxofre formados, ácido sulfuroso ou dialquilsulfito inferior, serem eliminados por destilação a seco, sob alto vácuo.
5. Um processo de acordo com a reivindicação anterior, caracterizado pelo facto de o solvente apolar ser acetona, dioxano ou tetrahydrofurano.
6. Um processo de acordo com as reivindicações 4 e 5, caracterizado pelo facto de os compostos quirais não sofrerem racemização apreciável.

7. Os compostos caracterizados pelo facto de serem preparados pelo processo descrito nas reivindicações anteriores.



Lisboa, 5 de Dezembro de 1997.