



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

**(11) PI 0920834-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 27/10/2009**

**(45) Data de Concessão: 24/11/2020**

---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS PROTEGIDOS DE L-ALANINA

**(51) Int.Cl.:** C07C 229/12; C07C 227/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 27/10/2008 US 61/108,649.

**(73) Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA NV.

**(72) Inventor(es):** PENINA FEIBUSH; LUIGI ANZALONE; FRANK J. VILLANI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009062191 de 27/10/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/062590 de 03/06/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 26/04/2011

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS PROTEGIDOS DE L-ALANINA. A presente invenção refere-se a um processo inovador destinado à preparação de derivados protegidos de L-alanina, úteis como intermediários na síntese de compostos úteis como moduladores de mu/delta opioides.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS PROTEGIDOS DE L-ALANINA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a um processo inovador destinado à preparação de derivados protegidos de L-alanina, úteis como intermediários na síntese de compostos úteis como moduladores de mu/delta opioides.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Os receptores opioides foram identificados em meados dos anos 1970, e foram rapidamente categorizados em três subconjuntos de receptores (mu, delta e kappa). Mais recentemente, os três tipos originais de receptores foram adicionalmente divididos em subtipos. É sabido, também, que a família de receptores opioides são membros da superfamília (GPCR) de receptor acoplado à proteína G. Mais fisiologicamente pertinentes são os fatos bem estabelecidos de que os receptores opioides são encontrados ao longo do sistema nervoso periférico e central de muitas espécies de mamífero, incluindo seres humanos, e que a modulação dos receptores respectivos pode produzir inúmeros, embora diferentes, efeitos biológicos, tanto desejáveis quanto indesejáveis (D.S. Fries, "Analgesics", em Principles of Medicinal Chemistry, 4a. Edição.; W.O. Foye, T.L. Lemke, e D.A. Williams, Eds.; Williams e Wilkins: Baltimore, Md., 1995; páginas. 247 a 269; J.V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edição, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, páginas. 321 a 441). Na literatura mais atual, a probabilidade da heterodimerização das subclasses de receptores opioides foi relatada, com as respostas fisiológicas respectivas ainda indeterminadas (Pierre J.M. Riviere e Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development 2000, páginas. 203

a 238).

[003] Os efeitos biológicos identificados nos moduladores de opioides levaram a muitos agentes medicinais úteis. Mais significativos são os muitos moduladores do agonista opioide  $\mu$  que atuam de maneira central comercializados como agentes analgésicos para atenuar a dor (por exemplo, morfina), bem como agonistas  $\mu$  que atuam periféricamente para regular a motilidade (por exemplo, loperamida). Atualmente, os estudos clínicos continuam a avaliar a utilidade medicinal de moduladores de delta,  $\mu$ , e kappa seletivos, bem como dos compostos que possuem a modulação do subtipo combinado. Prevê-se que essas investigações podem levar a agentes com novas utilidades, ou agentes com efeitos colaterais adversos minimizados relacionados a agentes atualmente disponíveis (exemplos de efeitos colaterais relacionados à morfina incluem constipação, depressão respiratória, e potenciais adicionais). Algumas áreas GI novas onde os moduladores de opioides misturados ou seletivos estão sendo atualmente avaliados incluem um tratamento em potencial para várias síndromes diarreicas transtornos de motilidade (íleo pós-operatório, constipação), e dor visceral (dor pós-operatória, síndrome do intestino irritável, e transtornos inflamatórios do intestino) (Pierre J. M. Riviere e Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", *Drug Development* 2000, páginas. 203 a 238).

[004] Quase ao mesmo tempo, os receptores opioides foram identificados, as encefalinas foram identificadas como um conjunto de ligantes opioides endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", em *Principles of Medicinal Chemistry*, 4a. Edição; W.O. Foye; T.L. Lemke, e D.A. Williams, Eds.; Williams e Wilkins: Baltimore, Md., 1995; páginas 247 a 269). Schiller verificou que o truncamento do pentapeptídeo original encefalina em dipeptídeos simplificados rendeu uma série de compostos que mantiveram a atividade opioide (Schiller, P. WO 96/06855).

Entretanto, uma desvantagem em potencial mencionada com relação a esses compostos é a possibilidade de sua instabilidade inerente (P.W. Schiller et al., *Int. J. Pept. Protein Res.* 1993, 41 (3), páginas 313 a 316).

[005] Mais recentemente, uma série de pseudopeptídeos opioídes contendo núcleos heteroalifáticos ou heteroaromáticos foi apresentada, entretanto, essa série é relatada mostrando um perfil funcional diferente do que foi descrito nos trabalhos de Schiller. (L.H. Lazarus et al., *Peptides* 2000, 21, páginas 1663 a 1671)

[006] Adicionalmente, os trabalhos sobre as estruturas relacionadas a morfina foram relatados por Wentland, et al, onde os derivados de carboxamido morfina e seus análogos foram preparados (M.P. Wentland et al., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, páginas 1717 a 1721; M.P. Wentland et al., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, páginas 623 a 626). Wentland constatou que a substituição quanto à porção fenol das estruturas relacionadas a morfina por uma carboxamida primária gerou desde atividades iguais até atividades reduzidas em 40 vezes, dependendo do receptor opioide e da carboxamida. Revelou-se, também, que quaisquer N substituições adicionais sobre carboxamida diminuiriam significativamente a atividade de ligação desejada.

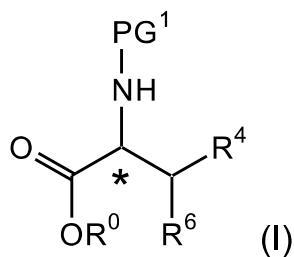
[007] Os moduladores do receptor opioide, agonistas ou antagonistas são úteis no tratamento e prevenção de vários estados doentes dos mamíferos, por exemplo, dores e transtornos gastrointestinais, como síndromes diarreicas transtornos de motilidade, incluindo íleo pós-operatório e constipação, e dor visceral, incluindo dor pós-operatória, síndrome do intestino irritável, e transtornos inflamatórios do intestino.

[008] Breslin, H.J., et al., na publicação de patentes U.S. n° 2005/0203143 A1, publicada em 15 de setembro de 2005, que está expressamente incorporada na presente invenção por referência em

sua totalidade apresenta moduladores do receptor opioide, composições farmacêuticas incluindo esses moduladores, e métodos de tratamento com o uso desses moduladores. A presente invenção refere-se a processos para a preparação de intermediários úteis na síntese dos moduladores do receptor opioide conforme descrito na publicação de patente U.S. n° 2005/0203143 A1.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I)



[0010] sendo que

[0011] PG1 é um grupo protetor de nitrogênio;

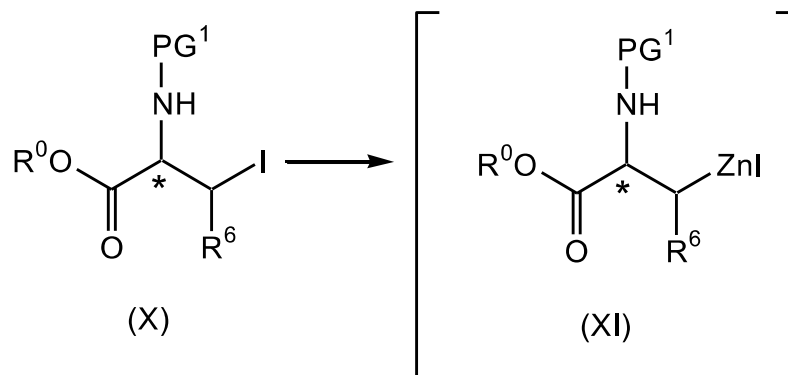
[0012] R0 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila e C1-4benzila;

[0013] R6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C1-6 alquila

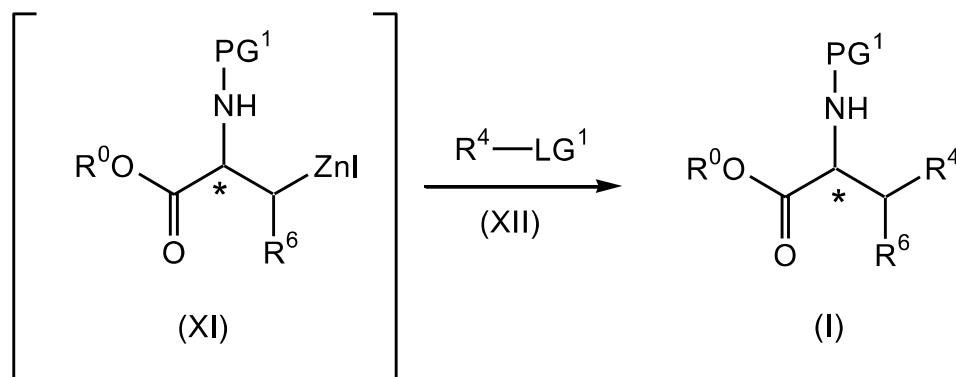
[0014] R4 é arila ou heteroarila; em que arila ou heteroarila é, opcionalmente, substituído por um a cinco substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C1-6alquila, C1-6alcóxi, aril C1-6alcóxi, aril C1-6alquila carbonilóxi, heteroaril C1-6alquila carbonilóxi, heteroarila, hidróxi, halogênio, aminossulfonila, formilamino, aminocarbonila, C1-6alquilaminocarbonila, di(C1-6alquila)aminocarbonila, heterociclilcarbonila, carbóxi, e ciano; sendo que C1-6alquila é, opcionalmente, substituído por amino, C1-6alquilamino, ou (C1-6alquila)2amino; e sendo que a porção arila de aril C1-6alquila carbonilóxi é, opcionalmente, substituída por um a quatro substituintes independentemente selecionados do grupo consistin-

do em C1-6alquila, C1-6alcóxi, halogênio, ciano, amino e hidróxi;

[0015] e enantiômeros farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros farmacologicamente aceitáveis, racematos farmacologicamente aceitáveis e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; compreendendo, consistindo em e/ou consistindo essencialmente em



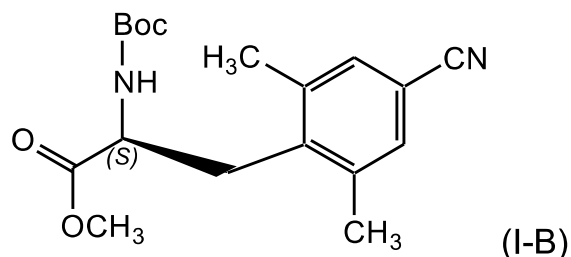
[0016] reagir um composto de fórmula (X), sendo que PG<sup>1</sup> é um grupo de proteção de nitrogênio, com zinco; na presença de uma fonte de iodo; em um primeiro solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos, sendo que o primeiro solvente orgânico é não-reativo em relação ao iodo da fonte; para produzir o composto correspondente de fórmula (XI);



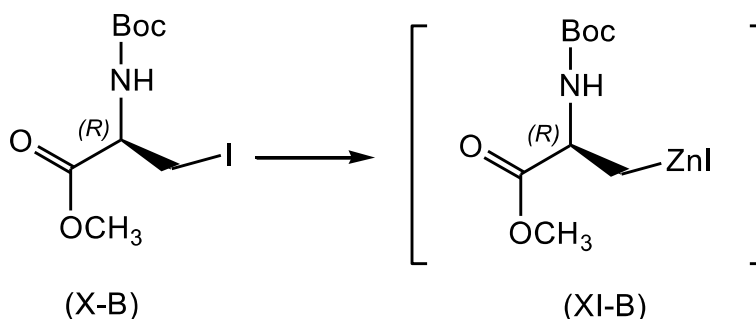
[0017] reagir o composto de fórmula (XI) com um composto de fórmula (XII), em que LG<sup>1</sup> é um grupo de saída; na presença de um sistema de catalisador paládio e ligante fosfina; em um segundo solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos; para produzir o composto correspondente de fórmula (I).

[0018] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a um pro-

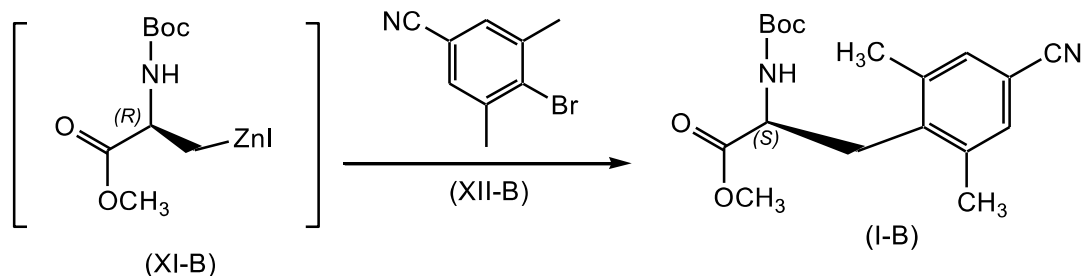
cesso para a preparação de um composto de fórmula (I-B)



[0019] Compreendendo, consistindo em e/ou consistindo essencialmente em

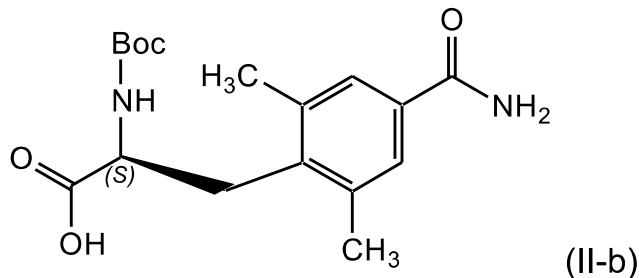


[0020] reagir um composto de fórmula (X-B) com zinco; na presença de uma fonte de iodo; em um primeiro solvente orgânico ou mistura, uma mistura de solventes orgânicos, em que o primeiro solvente orgânico é não-reativo ao iodo da fonte; para produzir o composto correspondente de fórmula (XI-B);

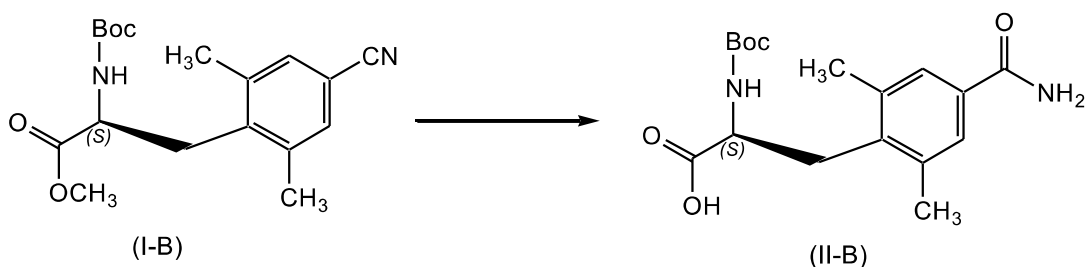


[0021] reagir o composto de fórmula (XI-B) com um composto de fórmula (XII-B); na presença de um sistema de catalisador paládio e ligante fosfina; em um segundo solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos; para produzir o composto correspondente de fórmula (I-B).

[0022] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a um processo para a preparação de um composto de fórmula (II-B)



[0023] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; que compreende, que consiste em e/ou consistindo essencialmente em

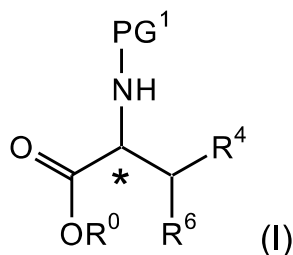


[0024] reagir um composto de fórmula (I-B) com um agente oxidante; na presença de uma base inorgânica; em um terceiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II-B).

[0025] A presente invenção refere-se, adicionalmente, a um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos aqui descritos. De preferência, os compostos preparados de acordo com os processos da presente invenção são substancialmente puros.

### DESCRIÇÃO DETALHADA

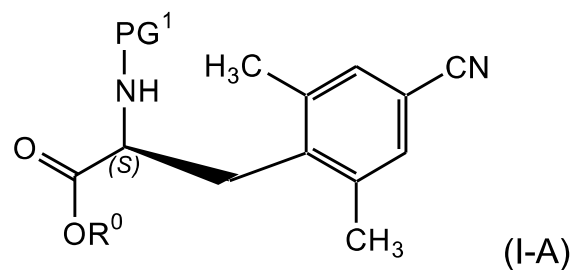
[0026] A presente invenção refere-se a um processo inovador para a preparação de compostos de fórmula (I)



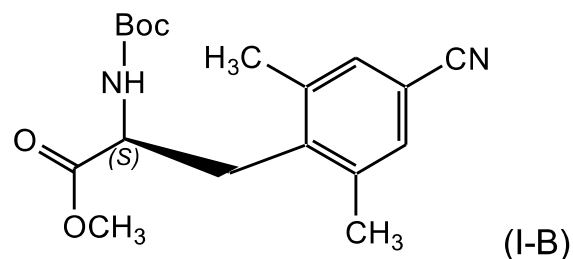
[0027] em que PG1, R0, R4 e R6 são, conforme definido no presente documento, enantiômeros farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros, racematos bem como sais dessas substâncias. Os compostos de fórmula (I) são úteis como intermediários na preparação de mo-

duladores de receptor opioide conforme revelado na publicação de patente U.S. n° US2005/0203143 A1, publicada em 15 de setembro de 2005, a qual está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

[0028] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-A)

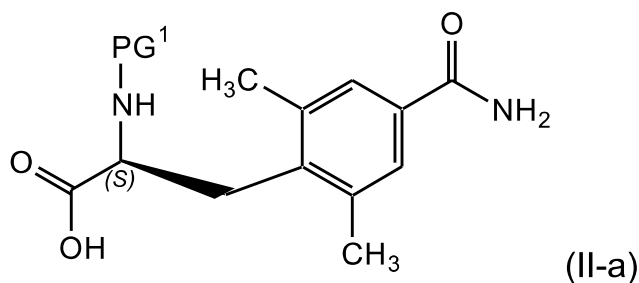


[0029] e, adicionalmente, a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-B)

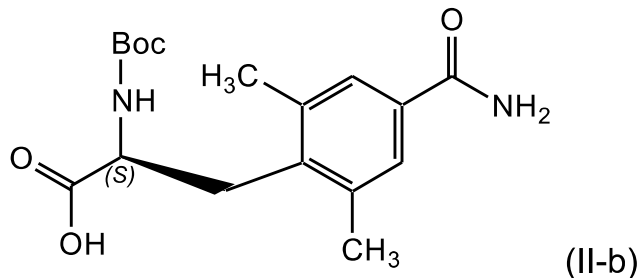


[0030] também chamado de éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico)

[0031] A presente invenção refere-se adicionalmente a um processo para a preparação de um composto de fórmula (II-A)



[0032] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e, adicionalmente, a um processo para a preparação de um composto de fórmula (II-B)



[0033] também chamado de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoila-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0034] Em uma modalidade da presente invenção, PG1 é selecionado do grupo que consiste em Boc e Cbz. Em outra modalidade da presente invenção, PG1 é Boc.

[0035] Em uma modalidade da presente invenção, R0 é selecionado do grupo que consiste em C1-4alquila e benzila. Em outra modalidade da presente invenção R0 é selecionado do grupo que consiste em metila, etila, isopropila, t-butila e benzila. Em outra modalidade da presente invenção, R0 é metila ou benzila. Em outra modalidade da presente invenção R0 é metila. Em outra modalidade da presente invenção, R0 é outro elemento além de hidrogênio.

[0036] Em uma modalidade da presente invenção, R6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metila. Em outra modalidade da presente invenção, R6 é hidrogênio.

[0037] Em uma modalidade da presente invenção, R4 é selecionado do grupo que consiste em C6-10arila e heteroarila; sendo que heteroarila é selecionada do grupo que consiste em furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, indolila, isoindolila, indolinila, benzofurila, benzotienila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinozinila, quinolinila, isoquinolinila e quinazolinila; e sendo que R4 é, opcionalmente substituído por um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C1-6alquila (sendo que C1-6alquila é, opcionalmente,

substituído por amino, C1-6alquilamino, ou di(C1-6alquil)amino); C1-6alcóxi; fenilC1-6alcóxi; fenil C1-6alquila carbonilóxi (sendo que a porção C1-6alquila é, opcionalmente substituída por amino; e sendo que a porção fenila de fenilC1-6alquila carbonilóxi é, opcionalmente, substituída por C1-6alquila, C1-6alcóxi, halogênio, ciano, amino, ou hidróxi); heteroaril C1-6alquila carbonilóxi fundida com 5 membros; heteroarila com 5 membros não fundida; hidróxi; halogênio; aminossulfonila; formilamino; aminocarbonila; C1-6alquilaminocarbonila (sendo que a porção C1-6alquila é, opcionalmente, substituída por amino, C1-6alquilamino, ou (C1-6alquil)2amino); di(C1-6alquil)aminocarbonila (sendo que cada porção C1-6alquila é, opcionalmente, substituída por amino, C1-6alquilamino, ou (C1-6alquila)2amino); heterociclilcarbonila (sendo que heterociclila é um anel contendo nitrogênio com 5 a 7 membros, e sendo que a dita heterociclila é fixada ao carbono da carbonila por meio de um átomo de nitrogênio); carbóxi; e ciano.

[0038] Em outra modalidade da presente invenção, R4 é C6-10arila opcionalmente substituída por um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em (C1-3)alquila, (C1-6)alcóxi, fenil(C1-6)alcóxi; hidróxi; halogênio; formilamino; aminocarbonila; C1-6alquilaminocarbonila; (C1-6alquil)2aminocarbonila; heterociclilcarbonila, sendo que heterociclila é um anel contendo nitrogênio de 5 a 7 membros e a dita heterociclila é fixada ao carbono da carbonila por meio de um átomo de nitrogênio; carbóxi; e ciano; desde que não mais que um dos substituintes seja formilamino, aminocarbonila, C1-6alquilaminocarbonila, (C1-6alquila)2aminocarbonila, heterociclilcarbonila, hidróxi, carbóxi, ou um substituinte contendo fenila.

[0039] Em outra modalidade da presente invenção, R4 é fenila substituída por um a três substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em (C1-3)alquila, (C1-3)alcóxi, fenila(C1-3)alcóxi, hidróxi, C1-6alquilaminocarbonila, e aminocarbonila; desde

que não mais que um dos substituintes seja aminocarbonila, C1-6alquilaminocarbonila, hidróxi, ou um substituinte contendo fenila.

[0040] Em outra modalidade da presente invenção, R4 é fenila substituída na posição 4 por hidróxi, C1-3alquilaminocarbonila, ou aminocarbonila, e adicional e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em metila, metóxi, e benzilóxi. Em outra modalidade da presente invenção, R4 é fenila substituída na posição 4 por hidróxi, C1-3alquilaminocarbonila, ou aminocarbonila, e adicional e opcionalmente substituído por um ou dois substituintes metila. Em outra modalidade da presente invenção, R4 é fenila substituída na posição 4 por hidróxi, C1-3alquilaminocarbonila, ou aminocarbonila, e adicionalmente substituído nas posições 2 e 6 por substituintes metila.

[0041] Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), em que o centro estéreo, conforme indicado pelo "\*" está presente em um excesso enantiomérico do enantiômero (R). Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), sendo que o centro estéreo, conforme indicado pelo "\*" está presente em um excesso enantiomérico do enantiômero (S).

[0042] Conforme usado no presente documento, exceto onde especificado em contrário, o termo "alquila" sendo usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte refere-se a cadeias carbônicas lineares ou ramificadas que têm de 1 a 8 átomos de carbono ou inúmeros átomos de carbono nos pontos finais dessa faixa. O termo "alcóxi" refere-se a um grupo substituinte Oalquila, sendo que alquila é conforme definido acima. Uma cadeia alquila e alcóxi podem ser substituída em um único átomo de carbono. Em grupos substituintes com múltiplos grupos alquila como di(C1-6alquil)amino- os grupos C1-6alquila do di-

alquilamino podem ser iguais ou diferentes.

[0043] O termo "heterociclila" refere-se a um anel cíclico não-aromático com 5 a 7 membros em que de 1 a 2 membros são nitrogênio, ou um anel cíclico não-aromático com 5 a 7 membros em que zero, um ou dois membros são nitrogênio e até dois membros são oxigênio ou enxofre; sendo que, opcionalmente, o anel contém de zero a uma ligações insaturadas e, opcionalmente, quando o anel tiver 6 ou 7 membros, ele conterá duas ligações insaturadas. O termo "heterociclila" inclui um anel heterocíclico, monocíclico com 5 a 7 membros fundido a um anel benzeno (heterociclila benzofundida), um anel de heteroarila com 5 ou 6 membros (contendo um dentre O, S ou N e, opcionalmente, um nitrogênio adicional), anel de cicloalquila ou cicloalquenila com 5 a 7 membros, um anel de heterociclila com 5 a 7 membros (com a mesma definição acima, mas ausente da opção de um anel fundido adicional) ou fundido com o carbono de ligação de um anel de cicloalquila, cicloalquenila ou heterociclila para formar uma porção espiro. Para os compostos da presente invenção, os membros de anel de átomo de carbono que formam o anel de heterociclila são completamente saturados. Outros compostos da invenção podem ter um anel de heterociclila parcialmente saturado. O termo "heterociclila" inclui, também, um heterociclo monocíclico de ponte com 5 a 7 membros para formar anéis bicíclicos. Esses compostos não são considerados como sendo completamente aromáticos e não são denominados como compostos de heteroarila. Exemplos de grupos heterociclila incluem, e não se limitam a, pirrolinila (incluindo 2H-pirrol, 2-pirrolinila ou 3-pirrolinila), pirrolidinila, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila e piperazinila.

[0044] O termo "arila" refere-se a um anel monocíclico aromático insaturado com 6 membros de carbono ou a um anel policíclico aromático insaturado com 10 a 14 membros de carbono. Exemplos desses

anéis de arila incluem fenila, naftalenila, ou antraceniila. Os grupos arila preferenciais para a prática desta invenção são fenila e naftalenila.

[0045] O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático com 5 ou 6 membros, sendo que o anel consiste em átomos de carbono e tem pelo menos um membro heteroátomo. Os heteroátomos adequados incluem N, O, ou S. No caso de anéis de 5 membros, o anel de heteroarila contém um membro dentre N, O, ou S e, além disso, pode conter até três nitrogênios adicionais. No caso de anéis com 6 membros, o anel de heteroarila pode conter de um a três átomos de nitrogênio. Para o caso em que o anel de 6 membros tem três átomos de nitrogênio, no máximo dois átomos de nitrogênio são adjacentes. Opcionalmente, o anel de heteroarila é fundido a um anel benzeno (heteroarila benzofundida), um anel de heteroarila com 5 ou 6 membros (contendo um dentre O, S, ou N e, opcionalmente, um nitrogênio adicional), um anel de cicloalquila com 5 a 7 membros ou um anel heterociclo com 5 a 7 membros (conforme definido acima, mas ausente da opção de um anel fundido adicional). Exemplos de grupos heteroarila incluem, porém não se limitam a furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, Isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila e pirazinila; grupos de heteroarila fundida incluem indolila, isoindolila, indolinila, benzofurila, benzotienila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, quinozinila, quinolinila, isoquinolinila, e quinazolinila.

[0046] O termo "arilalquila" significa um grupo alquila substituído por um grupo arila (por exemplo, benzila e fenetila). De maneira similar, o termo "arilalcóxi" indica um grupo alcóxi substituído por um grupo arila (por exemplo, benzilóxi).

[0047] O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo. Os substituintes que são substituídos por múltiplos halogênios são

substituídos de uma maneira que forneçam compostos que são estáveis.

[0048] Toda vez que o termo "alquila" ou "arila" ou qualquer de suas raízes de prefixo aparecer em um nome de um substituinte (por exemplo, arilalquila, alquilamino) isso deve ser interpretado como incluindo aquelas limitações dadas acima para "alquila" e "arila". Os números designados de átomos de carbono (por exemplo, C1-C6) se referem independentemente ao número de átomos de carbono em uma porção alquila ou à porção alquila de um substituinte maior em que alquila aparece como sua raiz de prefixo. Para alquila e substituintes alcóxi, o número designado de átomos de carbono inclui todo o membro independente incluído na faixa individualmente especificada e toda a combinação de faixas dentro da faixa especificada. Por exemplo, C1-6alquila poderia incluir metila, etila, propila, butila, pentila e hexila individualmente, bem como, subcombinações dos mesmos (por exemplo, C1-2, C1-3, C1-4, C1-5, C2-6, C3-6, C4-6, C5-6, C2-5, etc.).

[0049] Quando um grupo particular é "substituído" (por exemplo, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila, etc.), esse grupo pode ter um ou mais substituintes, de preferência, de um a cinco substituintes, com mais preferência, de um a três substituintes, com a máxima preferência, de uma dois substituintes, independentemente selecionados a partir da lista de substituintes.

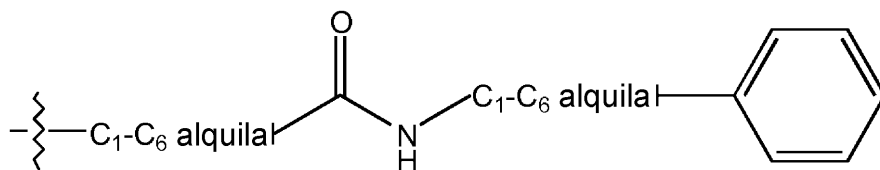
[0050] Com referência aos substituintes, o termo "independentemente" significa que, quando for possível mais de um desses substituintes, os mesmos podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0051] Para uso na presente invenção, a notação "\*" deve significar a presença de um centro estereogênico. Onde os compostos têm, de acordo com esta invenção, pelo menos um centro quiral, os mesmos podem, conseqüentemente, existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem adicio-

nalmente existir como diastereômeros. Deve-se entender que todos estes isômeros e misturas dos mesmos estão no escopo da presente invenção. Sendo que, de preferência, o composto está presente como um enantiômero, o enantiômero está presente como um excesso enantiomérico maior que ou igual cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior que ou igual cerca de 90%, ainda mais preferivelmente, e um excesso enantiomérico maior que ou igual cerca de 95%, ainda mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior que ou igual cerca de 98%, com a máxima preferência, em um excesso enantiomérico maior que ou igual cerca de 99%. Similarmente, em que o composto está presente como um diastereômero, o diastereômero está presente como um excesso diastereomérico maior que ou igual cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior que ou igual cerca de 90%, ainda mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior que ou igual cerca de 95%, ainda mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior que ou igual cerca de 98%, com a máxima preferência, em um excesso diastereomérico maior que ou igual cerca de 99%.

[0052] Mais adicionalmente, algumas das formas cristalinas para os compostos da presente invenção podem existir como polimorfos e são previstos a estarem incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e que tais solvatos são previstos a estarem situados dentro do escopo desta invenção.

[0053] Sob nomenclatura padrão usada ao longo desta descrição, a porção terminal da cadeia lateral é primeiramente descrita, seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de fixação. Assim, por exemplo, um substituinte "fenil C1-C6 alquilaminocarbonil C1-C6 alquila" refere-se a um grupo com a fórmula



[0054] As abreviações usadas no relatório descritivo, particularmente nos esquemas e nos exemplos, são as seguintes:

AcCN	=	Acetonitrila
Boc ou BOC	=	<i>Terc</i> -butoxicarbonila
Cbz	=	benziloxicarbonila
AMD ou DMAc	=	dimetilacetamida
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EtOAc	=	Acetato de etila
HPLC	=	Cromatografia líquida de alta pressão
MeOH	=	Metanol
2-Me-THF	=	2-metil-tetra-hidrofurano
NMP	=	N-metil-pirrolidona
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	=	Tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	=	Tetrakistrifenilfosfona paládio (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	=	Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)
P(o-tol) <sub>3</sub>	=	Tri-(o-tolil) fosfina
PPh <sub>3</sub>	=	Trifenil fosfina
THF	=	Tetra-hidrofurano

[0055] Conforme usado no presente documento, exceto onde especificado em contrário, o termo "composto substancialmente puro" deverá significar que o mol por cento de impurezas no composto isolado é menor que cerca de 5 mol por cento, de preferência, menor que cerca de 2 mol por cento, com mais preferência, menor que cerca de 0,5 mol por cento e, com a máxima preferência, menor que cerca de 0,1 mol por cento. Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é preparado como um composto substancialmente

puro. Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I-A) é preparado como um composto substancialmente puro. Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I-B) é preparado como um composto substancialmente puro. Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II-A) é preparado como um composto substancialmente puro. Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II-B) é preparado como um composto substancialmente puro.

[0056] Conforme usado no presente documento, exceto onde especificado em contrário, o termo "substancialmente isento de uma(s) forma(s) de sal correspondente(s)" quando usado para descrever o composto de fórmula (I) deverá significar que o mol por cento da(s) forma(s) de sal correspondente(s) na base isolada de fórmula (I) é menor que cerca de 5 mol por cento, de preferência, menor que cerca de 2 mol por cento, com mais preferência, menor que cerca de 0,5 mol por cento e, com a máxima preferência, menor que cerca de 0,1 mol por cento. Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (I) é preparado em uma forma que seja substancialmente isenta de forma(s) de sal correspondentes. Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II-A) é preparado em uma forma que seja substancialmente isenta de forma(s) de sal correspondente(s). Em outra modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II-B) é preparado em uma forma que seja substancialmente isenta de forma(s) de sal correspondente(s).

[0057] Conforme apresentado mais extensivamente nesta descrição escrita, termos como "reagir" e "reagido" são usados na presente invenção em referência a uma entidade química que é qualquer uma dentre: (a) a forma realmente mencionada dessa entidade química, e (b) qualquer uma das formas dessa entidade química no meio em que o composto estiver sendo considerado, ao ser mencionado.

[0058] O versado na técnica irá reconhecer que, onde não for especificado de outro modo, a(s) etapa(s) de reação será(ão) executada(s) sob condições adequadas, de acordo com métodos conhecidos, para fornecer o produto desejado. O versado na técnica reconhecerá adicionalmente que, no relatório descritivo e reivindicações conforme apresentados no presente documento, em que um reagente ou tipo/classe de reagente (por exemplo, base, solvente, etc.) é relatado em mais de uma etapa de um processo, os reagentes individuais são independentemente selecionados para cada etapa de reação e podem ser iguais ou diferentes entre si. Por exemplo, onde duas etapas de um processo relatam uma base orgânica ou inorgânica como um reagente, a base orgânica ou inorgânica selecionada para a primeira etapa pode ser igual a ou diferente da base orgânica ou inorgânica da segunda etapa. Adicionalmente, o versado na técnica irá reconhecer que, onde uma etapa de reação da presente invenção puder ser executada em uma gama de solventes ou sistemas solventes, a dita etapa de reação poderá, também, ser executada em uma mistura dos solventes adequados ou sistemas solventes. O versado na técnica reconhecerá adicionalmente que, em que duas etapas de processo ou de reação consecutivas são executadas sem isolamento do produto intermediário (isto é, o produto da primeira dentre as duas etapas de processo ou de reação consecutivas), então, a primeira e a segunda etapas de processo ou de reação podem ser executadas no mesmo solvente ou sistema de solvente; ou, alternativamente, podem ser executadas em solventes diferentes ou sistemas de solvente seguindo a troca de solvente, que pode ser concluída de acordo com métodos conhecidos.

[0059] Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas no presente documento não estão qualificadas com o termo "cerca de". Deve-se compreender que se o

termo "cerca de" for usado explicitamente ou não, cada quantidade dada na presente invenção irá se referir ao dado valor real e também irá se referir à aproximação para tal valor dado que poderia, de modo aceitável, ser inferido com base na habilidade comum na técnica, incluindo aproximações devido às condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

[0060] Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas da presente invenção são referidas como uma faixa de aproximadamente uma quantidade X para aproximadamente uma quantidade Y. Entende-se que, onde uma faixa é referida, a faixa não se limita aos limites superiores e inferiores referidos, mas inclui, de preferência, a faixa total de aproximadamente uma quantidade X até aproximadamente uma quantidade Y, ou qualquer faixa nesse intervalo.

[0061] Exemplos de solventes, bases, temperaturas de reação e outros parâmetros e componentes de reação adequados são fornecidos nas descrições detalhadas que seguem na presente invenção. O versado na técnica irá reconhecer que a lista dos ditos exemplos não pretende, e não deve ser entendida como limitadora, de qualquer forma, da invenção estabelecida nas reivindicações que seguem depois disso.

[0062] Para uso na presente invenção, exceto onde especificado em contrário, o termo "grupo de saída" significará um átomo ou grupo carregado ou descarregado que se afasta durante uma reação de substituição ou deslocamento. Os exemplos adequados incluem, mas não se limitam a, Cl, Br, I, mesilato, tosilato e similares.

[0063] Durante quaisquer desses processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger os grupos sensíveis ou reativos em quaisquer das moléculas relacionadas. Isso pode ser obtido por meio de grupos protetores

convencionais, como aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente com o uso de métodos conhecidos na técnica.

[0064] Conforme usado no presente documento, exceto onde especificado em contrário, o termo "grupo de proteção de nitrogênio" se refere a um grupo que pode ser fixado a um átomo de nitrogênio para proteger o átomo de nitrogênio de participar em uma reação e que pode ser prontamente removido após a reação. Os grupos de proteção de nitrogênio adequados incluem carbamatos – grupos com a seguinte fórmula  $-C(O)O-R$ , em que R é, por exemplo, metila, etila, t-butila, benzila, feniletila,  $CH_2=CH-CH_2-$ , e similares; amidas – grupos com a seguinte fórmula  $-C(O)-R'$ , em que R é, por exemplo, metila, fenila, trifluorometila, e similares; derivados de N-sulfonil - grupos com a seguinte fórmula  $-SO_2-R''$ , em que R'' é, por exemplo, toluila, fenila, trifluorometila, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ila-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzeno e similares. Outros grupos protetores de nitrogênio adequados podem ser encontrados em textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

[0065] O versado na técnica reconhecerá que onde uma etapa de reação da presente invenção pode ser executada em uma variedade de solventes ou sistemas solvente, a dita etapa de reação também pode ser executada em uma mistura dos solventes adequados ou sistemas de solvente.

[0066] Onde os processos para a preparação dos compostos, de acordo com a invenção, dão origem a uma mistura de estereoisômeros, esses isômeros poderão ser separados por meio de técnicas con-

vencionais, como cromatografia preparatória. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser separados em seus enantiômeros de componente por técnicas-padrão, como, a formação de pares diastereoméricos através da formação de sal com um ácido opticamente ativo, como, ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalização fracional e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser separados através da formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguida de separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral, Alternativamente, os compostos podem ser separados com o uso de uma coluna HPLC quiral.

[0067] Adicionalmente, a HPLC quiral contra um padrão pode ser usada para determinar o percentual de excesso enantiomérico (%ee). O excesso enantiomérico pode ser calculado da seguinte forma

$$\left[ \frac{R_{\text{moles}} - S_{\text{moles}}}{R_{\text{moles}} + S_{\text{moles}}} \right] \times 100\%$$

[0068] onde Rmoles e Smoles são as frações molares de R e S na mistura de tal modo que  $R_{\text{moles}} + S_{\text{moles}} = 1$ . O excesso enantiomérico pode, alternativamente, ser calculado a partir de rotações específicas do enantiômero desejado e da mistura preparada da seguinte forma:

$$ee = \left[ \frac{[a]_{\text{obs}}}{[a]_{\text{max}}} \right] \times 100.$$

[0069] Para o uso em medicina, os sais dos compostos desta invenção se referem a "sais farmacologicamente aceitáveis" não-tóxicos. Outros sais podem, porém, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente adequados dos compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados pela mistura de uma solução do composto com uma solução de um ácido

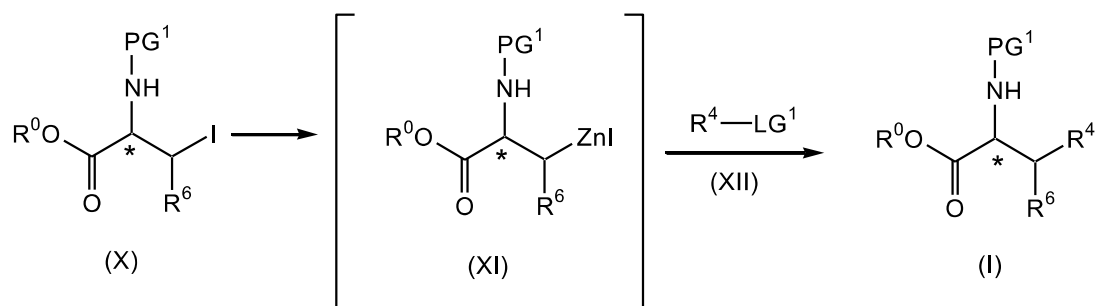
farmaceuticamente aceitável, como, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico e ácido fosfórico. Adicionalmente, em que os compostos da invenção transportam uma porção ácida, sais farmaceuticamente aceitáveis adequados da mesma podem incluir sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio; sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de cálcio e magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário. Dessa forma, sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amônio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, silicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietideto e valerato.

[0070] Os ácidos representativos que podem ser usados nas preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem: ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilssulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico,

ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico.

[0071] As bases representativas que podem ser usadas na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem: bases incluindo, amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanol amina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanol amina, trometamina e hidróxido de zinco.

[0072] A presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) conforme descrito em detalhe no Esquema 1 abaixo.



### Esquema 1

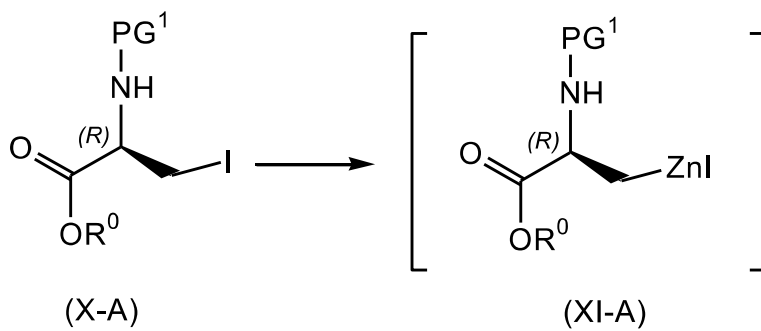
[0073] Em conformidade, um composto de fórmula (X) adequada-

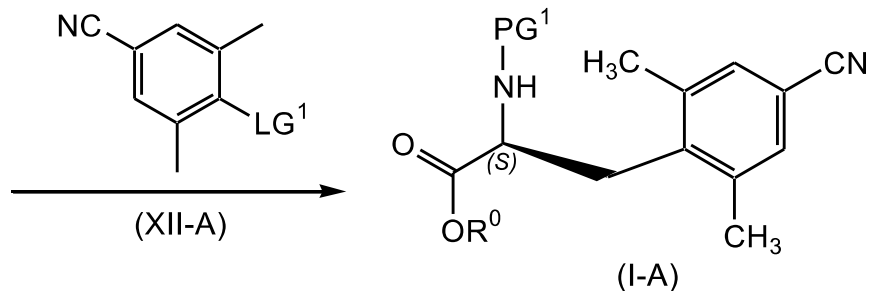
mente substituído, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, em que PG1 é um grupo de proteção de nitrogênio adequadamente selecionado como Boc, Cbz e similares, de preferência, Boc; é reagido com zinco, de preferência, pó de zinco; em que o zinco está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 1,5 equivalentes molares, com mais preferência, cerca de 1,1 equivalentes molares; na presença de uma fonte de iodo, de preferência iodo; em que a fonte de iodo está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,1 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 equivalentes molares, com mais preferência cerca de 0,3 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade catalítica suficiente para ativar o zinco; em um primeiro solvente orgânico ou mistura desse material, em que o primeiro solvente orgânico é não-reativo em relação ao iodo de fonte, como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF e similares, com mais preferência DMAc; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de -20°C a 10°C, com mais preferência, em uma temperatura menor que cerca de 10°C, com mais preferência a cerca de -8°C; para render o composto de fórmula (XI) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI) não é isolado. De preferência, o zinco e a fonte de iodo são misturados antes da adição ao composto de fórmula (X), a fim de ativar o zinco.

[0074] O composto de fórmula (XI) é reagido com um composto de fórmula adequadamente substituído (XII), em que LG1 é um grupo de saída adequadamente selecionado tal como, Cl, Br, I e similares, de preferência, Br; em que o composto de fórmula (XII) está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de

3,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,25 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a sobre 1,1 equivalentes molares; na presença de um sistema de catalisador de paládio e ligante fosfina tal como Pd2(dba)3 em combinação com P(o-tol)3, cloreto de paládio em combinação com PPh3, Pd(PPh3)2Cl2, Pd(PPh3)4, e similares, com mais preferência Pd2(dba)3 em combinação com P(o-tol)3, em que o sistema de catalisador de paládio e ligante fosfina está presente, de preferência, em uma quantidade catalítica; em um segundo solvente orgânico ou mistura desse material como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno e similares, com mais preferência DMAc; de preferência no mesmo solvente conforme usado na etapa anterior; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 50°C a cerca de 100°C, com mais preferência, a cerca de 80°C; para render o composto de fórmula (I) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI) é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (XII), ao catalisador de paládio e ao agente de fosfina.

[0075] A presente invenção é direcionada adicionalmente a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-A) conforme descrito em maiores detalhes no Esquema 2, abaixo.





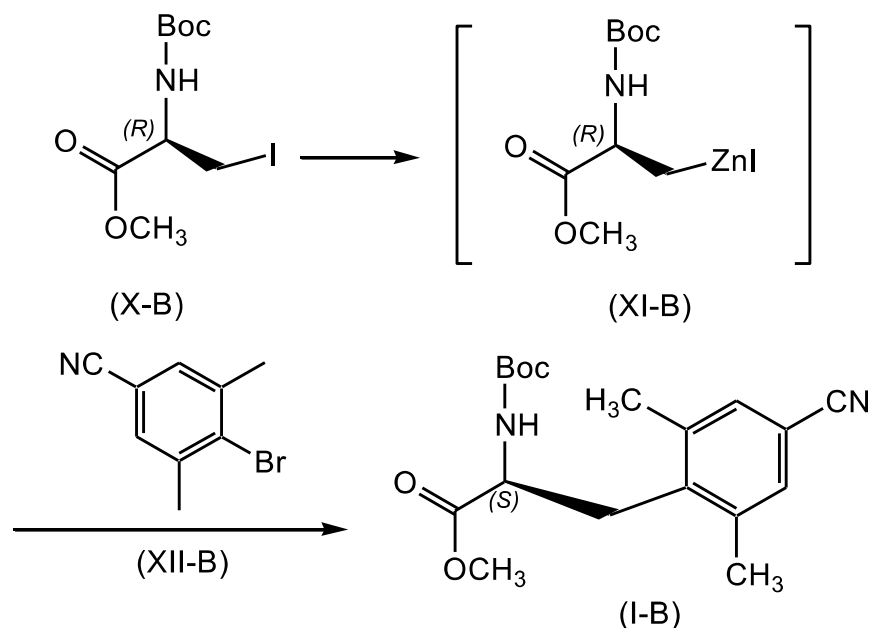
## Esquema 2

[0076] Em conformidade, um composto de fórmula (X-A) adequadamente substituído, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, em que PG<sup>1</sup> é um grupo de proteção de nitrogênio adequadamente selecionado tal como Boc, Cbz, e similares, de preferência, Boc; é reagido com zinco, de preferência pó de zinco; em que o zinco está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,5 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, presente em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,5 a cerca de 1,5 equivalentes molares, com mais preferência cerca de 1,1 equivalentes molares; na presença de uma fonte de iodo, de preferência iodo; em que a fonte de iodo está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,1 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade na faixa de de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 equivalentes molares, com mais preferência cerca de 0,3 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade catalítica suficiente para ativar o zinco; em um primeiro solvente orgânico ou misturas do mesmo, em que o primeiro solvente orgânico é não-reativo em relação ao iodo da fonte, como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF e similares, com mais preferência DMAc; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de -20°C a cerca de 10°C, com mais preferência a uma temperatura menor do que cerca de 10°C, com mais preferência a cerca de -8°C; para render o composto de fórmula (XI-A) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI-A) não é isolado. De prefe-

rência, o zinco e fonte de iodo são misturados antes da adição ao composto de fórmula (V-A), a fim de ativar o zinco.

[0077] O composto de fórmula (XI-A) é reagido com um composto de fórmula (XII-A) adequadamente substituído, em que LG1 é um grupo de saída adequadamente selecionado, como, Cl, Br, I e similares, de preferência Br; em que o composto de fórmula (XII-A) está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,25 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 1,1 equivalentes molares; na presença de um sistema de catalisador de paládio e ligante de fosfina como Pd2(dba)3 em combinação com P(o-tol)3, cloreto de paládio em combinação com PPh3, Pd(PPh3)2Cl2, Pd(PPh3)4, e similares, com mais preferência Pd2(dba)3 em combinação com P(o-tol)3, em que o sistema de catalisador de paládio e ligante fosfina está presente, de preferência, em uma quantidade catalítica; em um segundo solvente orgânico ou mistura do mesmo, como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno, e similares, com mais preferência DMAc; de preferência no mesmo solvente que aquele usado na etapa anterior; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 50°C a cerca de 100°C, com mais preferência a cerca de 80°C; para render o composto de fórmula (I-A) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI-A) é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (XII-A), ao catalisador de paládio e ao agente fosfina.

[0078] A presente invenção é direcionada adicionalmente a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-B), conforme descrito em maiores detalhes no Esquema 3, abaixo.



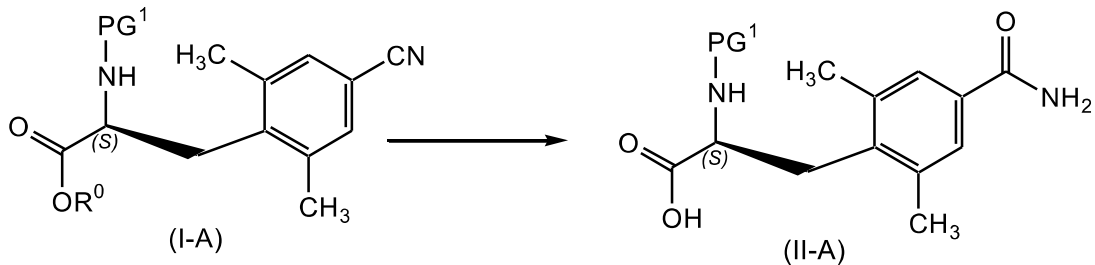
### Esquema 3

[0079] Em conformidade, um composto de fórmula (X-B) adequadamente substituído, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com zinco, de preferência, pó de zinco; em que o zinco está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 1,5 equivalentes molares, com mais preferência cerca de 1,1 equivalentes molares; na presença de uma fonte de iodo, de preferência iodo; em que a fonte de iodo está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 equivalentes molares, com mais preferência cerca de 0,3 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade catalítica suficiente para ativar o zinco; em um primeiro solvente orgânico ou mistura do mesmo, em que o primeiro solvente orgânico é não-reativo em relação ao iodo da fonte, como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF e similares, com mais preferência DMAc; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de  $-20^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $10^{\circ}\text{C}$ , com mais preferência a uma tem-

peratura menor que cerca de 10°C, com mais preferência a cerca de -8°C; para render o composto de fórmula (XI-B) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI-B) é não isolado. De preferência, o zinco e fonte de iodo são misturados antes da adição ao composto de fórmula (V-B), para ativar o zinco.

[0080] O composto de fórmula (XI-B) é reagido com um composto de fórmula (XII-B) adequadamente substituído, em que o composto de fórmula (XII-B) está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,25 a cerca de 1,0 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 1,1 equivalentes molares; na presença de um sistema de catalisador de paládio e ligante fosfina como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> em combinação com P(o-tol)<sub>3</sub>, cloreto de paládio em combinação com PPh<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, e similares, com mais preferência Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> em combinação com P(o-tol)<sub>3</sub>, em que o sistema de catalisador de paládio e ligante fosfina está presente, de preferência, em uma quantidade catalítica; em um segundo solvente orgânico ou mistura do mesmo, como, DMAc, uma mistura de DMAc e 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno, e similares, com mais preferência DMAc; de preferência no mesmo solvente que aquele usado na etapa anterior; de preferência em uma temperatura na faixa de cerca de 50°C a cerca de 100°C, com mais preferência a cerca de 80°C; para render o composto de fórmula (I-B) correspondente. De preferência, o composto de fórmula (XI-B) é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (XII-B), ao catalisador de paládio e ao agente fosfina.

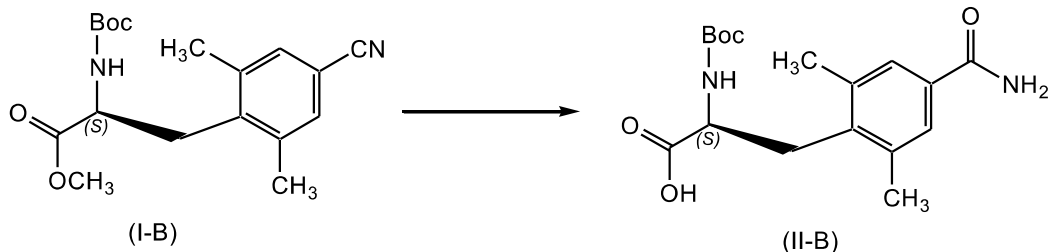
[0081] A presente invenção é direcionada adicionalmente a um processo para a preparação de um composto de fórmula (II-A), conforme descrito em maiores detalhes no Esquema 4, abaixo.



#### Esquema 4

[0082] Em conformidade, um composto de fórmula (I-A) adequadamente substituído, em que R<sub>0</sub> é, de preferência, diferente de hidrogênio e em que PG<sub>1</sub> é um grupo de proteção de nitrogênio adequadamente selecionado como Boc, Cbz, e similares, de preferência PG<sub>1</sub> é Boc, é reagido com um agente oxidante adequadamente selecionado, como, peróxido de hidrogênio, LiOH, LiOOH, e similares, de preferência 30% de peróxido de hidrogênio; em que o agente oxidante está presente, de preferência, em uma quantidade excessiva; na presença de uma base inorgânica, como, carbonato de potássio, carbonato de sódio, percarbonato sódio, e similares, de preferência, carbonato de potássio; em que a base inorgânica está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência, em uma quantidade de cerca de 1,6 equivalentes molares; em um terceiro solvente orgânico, como, DMSO, DMF, DMAc, NMP, e similares, de preferência DMSO; em uma temperatura na faixa a partir da temperatura ambiente a cerca de 60°C, de preferência, a cerca de 45°C; para render o composto de fórmula (II-A) correspondente.

[0083] Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de um composto de fórmula (II-B), conforme descrito em maiores detalhes no Esquema 5, abaixo.



### Esquema 5

[0084] Em conformidade, um composto de fórmula (I-B) adequadamente substituído é reagido com um agente oxidante adequadamente selecionado, como, peróxido de hidrogênio, LiOH, LiOOH, e similares, de preferência cerca de 30% de peróxido de hidrogênio; em que o agente oxidante está presente, de preferência, em uma quantidade excessiva, com mais preferência em que o agente oxidante está em um quantidade excessiva de cerca de 30% de peróxido de hidrogênio; na presença de uma base inorgânica, como, carbonato de potássio, carbonatos de sódio, percarbonato sódio, e similares, de preferência, carbonato de potássio; em que a base inorgânica está presente, de preferência, em uma quantidade na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 3,0 equivalentes molares, com mais preferência em uma quantidade de cerca de 1,6 equivalentes molares; em um terceiro solvente orgânico como DMSO, DMF, DMAc, NMP, e similares, de preferência DMSO; em uma temperatura na faixa a partir da temperatura ambiente a cerca de 60°C, de preferência, a cerca de 45°C; para render o composto de fórmula (II-B) correspondente.

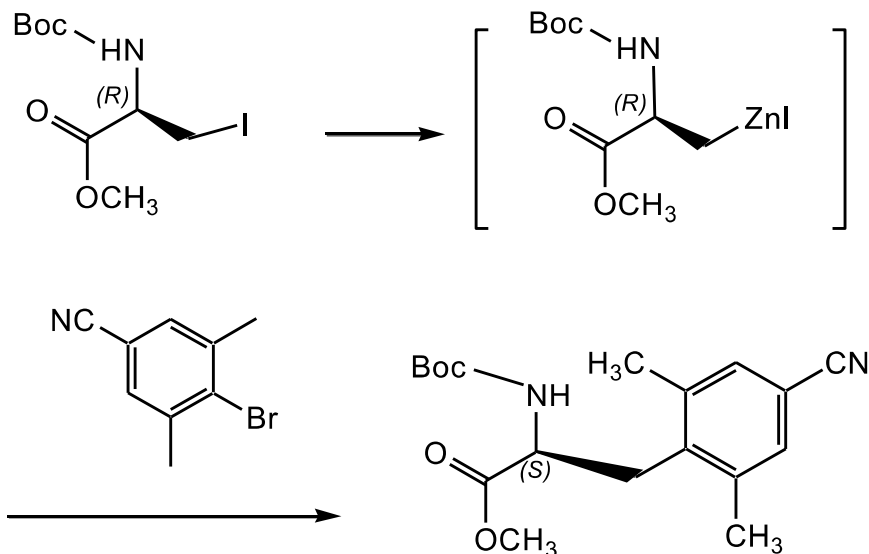
[0085] Os exemplos a seguir são demonstrados para auxílio no entendimento da invenção, e não têm intenção e não devem ser interpretados para limitar em nenhum aspecto a invenção exposta nas reivindicações que seguem.

[0086] Nos exemplos a seguir, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será compreendido pelo de habilidade comum na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico em que o produto foi isolado e pode incluir, por exem-

plo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma goma, um xarope, e similares.

### Exemplo 1

#### Preparação de metil éster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



#### Etapa A:

[0087] DMAc seco (300 ml), 2-Me-THF (150 ml), I<sub>2</sub> (25,4 g, 0,10 mol) e pó de zinco (294,3 g, 4,5 mol), foram adicionados sob nitrogênio em um frasco de fundo redondo 3 L de quatro gargalos equipado com um funil de adição, agitador mecânico, camisa de aquecimento, condensador e termopar. A pasta aquosa resultante foi agitada até que a cor vermelha de I<sub>2</sub> desaparecesse (cerca de 2 minutos). Durante a adição, um aumento da temperatura foi observado (de 23°C para 43°C). A mistura resultante foi resfriada com o uso de um banho de gelo/NaCl a cerca de -5°C a -2°C. Durante essa temperatura, uma solução de Boc-β-iodo-alanina-OCH<sub>3</sub> (também chamada de metil éster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-iodo-propiónico, 658,3 g, 2,0 mol) em uma mistura de DMAc (250 ml) e 2-Me-THF (500 ml) foi adicionada lentamente ao longo de um período de 2 horas. A temperatura da mistura resultante foi mantida abaixo de 10°C e a mistura envelheceu por um período de cerca de 1 a 2 horas no banho de gelo, então, aquecida pa-

ra cerca de 15°C a fim de render uma mistura. A mistura resfriada resultante foi usada na etapa seguinte sem manipulação adicional.

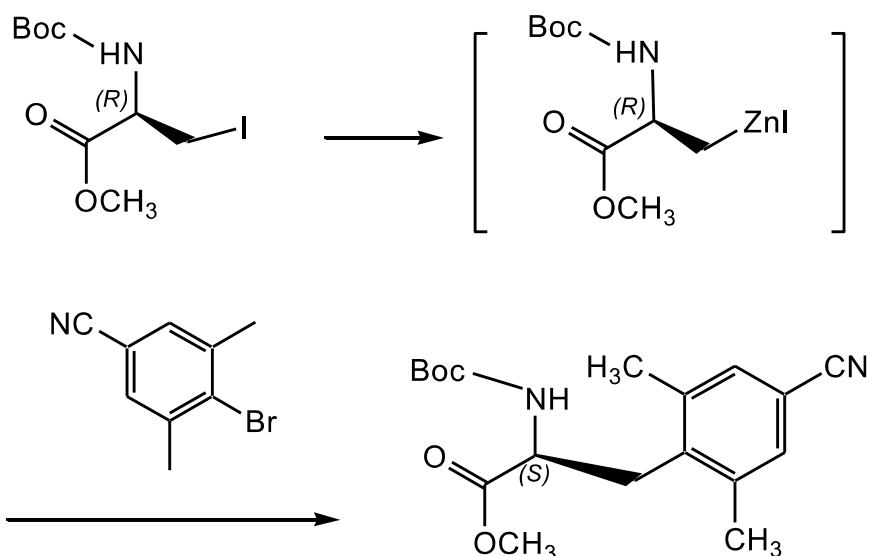
### **Etapa B:**

[0088] 4-iodo-3,5-dimetil-benzamida (275 g, 1,0 mol), 2-Me-THF (500 ml) e DMA (200 ml), foram adicionados a um frasco de fundo arredondado de 5 L com quatro gargalos equipado com agitador mecânico, camisa de aquecimento, condensador, termopar e entrada de nitrogênio. P(o-tol)<sub>3</sub> (24,5 g, 0,08 mol) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (36,6 g, 0,04 mol) foram adicionados à suspensão e a pasta aquosa resultante foi aquecida para 45 a 50°C. Durante essa temperatura, a mistura preparada na ETAPA A foi adicionada através de cânula ao longo de um período de cerca de 1,5 a 2 horas. A mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente. Foi adicionada sílica (275 g) e a pasta aquosa foi agitada por cerca de 30 minutos. O bloco de sílica foi lavado com 2-Me-THF (3X 500 ml) e EtOAc (3X1 L). A solução resultante foi bruscamente arrefecida com 2 L de HCl aquoso a 1,0 N e as camadas foram separadas. A camada ácida foi novamente extraída com EtOAc (2X1 L). A camada orgânica foi concentrada a cerca de 5,0 L em um rotoevaporador e enxaguada com água (3X1 L), e com 50% de salmoura (2,0 L). Os solventes foram removidos pelo rotoevaporador a fim de render um sólido esbranquiçado.

[0089] O composto do título foi cristalizado a partir de EtOAc (2 L) e heptano (2 L) conforme a seguir. Após 16 horas, a mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo por 2 horas e mais heptano (500 ml) foi adicionado para completar a precipitação. O sólido foi filtrado e seco em forno a vácuo a 55°C por 48 horas a fim de render o composto do título como um sólido branco.

### Exemplo 2

Preparação de metil éster de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico

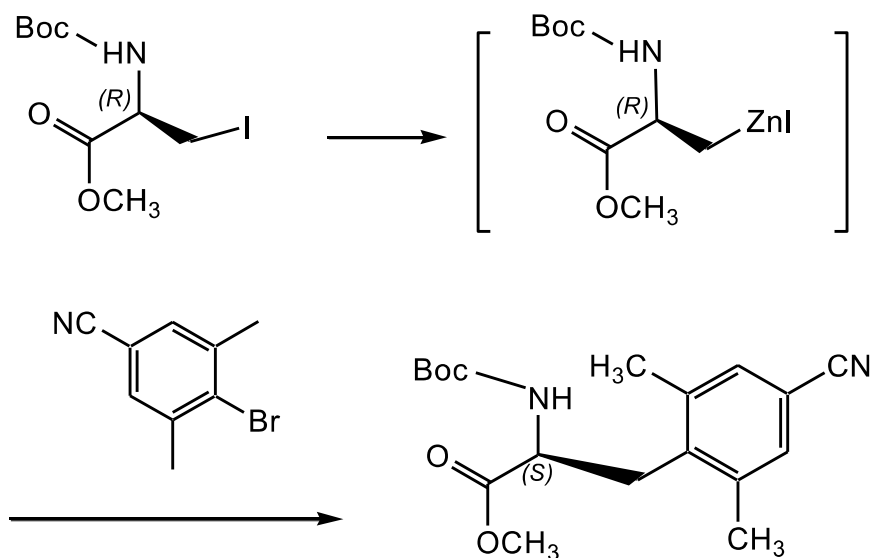


[0090] Um frasco com fundo arredondado de 50 ml com três gargalos equipado com um funil de adição, agitador magnético, camisa de aquecimento e termopar foi carregado sob nitrogênio, DMAc seco (2 ml), I<sub>2</sub> (38,1 mg, 0,15 mmol) e pó de zinco ativado (lavado com 10% de HCl, enxaguado com H<sub>2</sub>O e acetona) (393 mg, 6 mmol). A mistura resultante foi agitada a 23°C até que a cor vermelha de I<sub>2</sub> desaparecesse (2 minutos). Uma solução de metil éster de Boc-β-iodo-L-alanina (1 g, 3 mmol) em DMAc (2 ml) foi adicionada lentamente, (alteração da temperatura de 21°C para 29°C) e a mistura resultante foi agitada a 80°C por 0,5 a 1 hora, então, foi resfriada a 35°C. À mistura resultante foram adicionados, sucessivamente, 4-bromo-3,5-dimetil-benzonitrila (315 mg, 1,5 mmol) em DMAc (6 ml), P(o-tol)<sub>3</sub> (36,5 mg, 0,12 mmol) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg, 0,06 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 70°C, com agitação por 1 hora, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura resultante foi diluída com EtOAc (15 ml) e filtrada com STAND SUPER-CEL 815520. A solução EtOAc foi bruscamente arrefecida com HCl a 1 N (40 ml) e extraída com acetato de etila (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) e, então, com 50% de salmoura, foram submetidas à secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas até a secura a vácuo para render um

sólido castanho. O composto do título foi cristalizado a partir de EtOAc (5 ml) e de heptano (40 ml) para render um sólido branco.

### Exemplo 3

#### Preparação de metil éster de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



#### Etapa A: metil éster Boc-β-iodo-alanina

[0091] Um frasco de fundo arredondado com 4 gargalos de 2 L equipado com uma entrada de nitrogênio, um agitador mecânico, um funil de adição e um termopar foi carregado com DMAc anidro (500 ml) e iodo (16,8 g, 0,06 mol) para render uma solução vermelha. À solução agitada foi, então, adicionado pó de zinco (143,9 g, 2,2 mol). A cor vermelha da mistura resultante foi observada até desaparecer em cerca de 2 minutos e uma exoterma (22°C a cerca de 36°C) foi observada. A mistura resultante foi resfriada a -8°C e, então, uma solução de metil éster N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-iodo-L-alanina (658 g, 2,0 mol) em DMAc anidro (500 ml) foi adicionada lentamente ao longo de cerca de 2 horas, mantendo a temperatura da mistura abaixo de cerca de 10°C, sem agitação. A mistura resfriada resultante foi usada na etapa seguinte sem manipulação adicional.

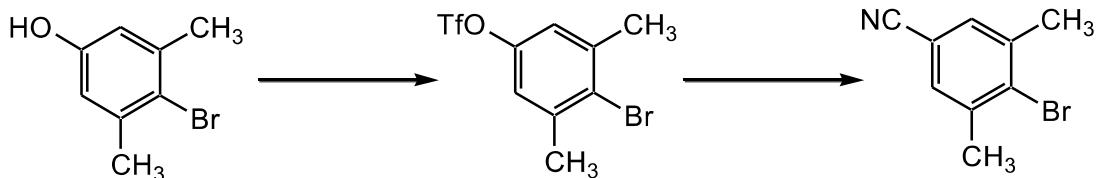
#### Etapa B: metil éster de ácido (S)-2-terc-

butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico

[0092] Um frasco de fundo arredondado de 5 L com três gargalos equipado com uma entrada de nitrogênio, um agitador mecânico, um funil de adição e um termopar foi carregado com 4-bromo-3,5-dimetil-benzonitrila (210 g, 1,0 mol) e DMAc (750 ml). A suspensão resultante foi agitada e aquecida a 35°C para dissolver os sólidos. À mistura resultante foi, então, adicionado P(o-tol)<sub>3</sub> (6,0 g, 0,02 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,2 g, 0,01 mol) e a mistura resultante aquecida a cerca de 75 a 80°C. A mistura resfriada preparada na ETAPA A acima foi adicionada através de cânula à mistura de reação em uma taxa que manteve a temperatura a cerca de 75 a 80°C (cerca de 2 horas). A suspensão resultante foi resfriada à temperatura ambiente, então, envelhecida de um dia para o outro com agitação moderada. A suspensão resultante foi, então, aquecida a cerca de 35 a 40°C e filtrada com sílica (540 g). O leito de sílica foi lavado com DMAc (400 ml x 2), as soluções de DMAc combinadas foram resfriadas a cerca de 0 a 5°C e, então, adicionadas lentamente a uma mistura de gelo e água desionizada. A mistura resultante foi mantida fria por 2 horas, ao longo desse tempo, foi observada a precipitação de um sólido branco. A mistura resultante foi, então, aquecida à temperatura ambiente e envelhecida de um dia para o outro. O precipitado sólido foi resfriado por filtragem a vácuo com o uso de um funil de Buchner. O bolo do filtro foi enxaguado com água desionizada (1 L x 3), submetido à secagem a ar de um dia para o outro, então, seca em um forno a vácuo de um dia para o outro. MeOH (1 L) foi adicionado ao sólido e a pasta aquosa resultante foi resfriada a cerca de 0 a 5°C, então, agitada a essa temperatura por 1 hora, com agitação. O sólido foi coletado por filtragem, lavado com metanol frio (400 ml) e seco em um forno a vácuo a 45°C para render o composto do título como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 4

Preparação de 4-Bromo-3,5-dimetil-benzonitrila



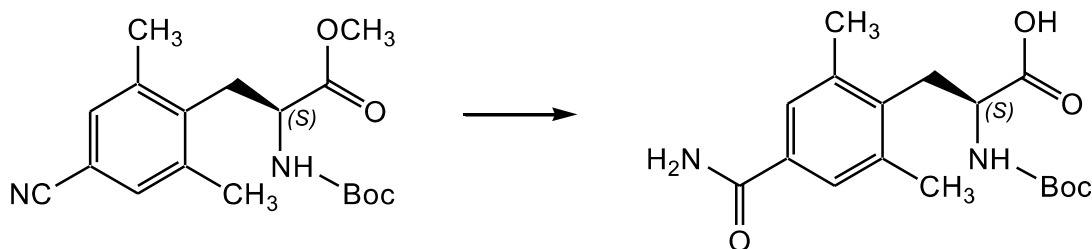
[0093] 4-Bromo-3,5-dimetilfenol (50,0 g, 0,25 mol de Aldrich a 99%) e piridina (250 ml), foram adicionados a um frasco de fundo arredondado de 2,0 L com 3 gargalos equipado com funil de adição, agitador mecânico e termopar. A solução resultante foi resfriada a 0°C e anidrido trifluorometanossulfônico (anidrido trifílico) (80,5 g, 0,285 mol de Aldrich a 99%) foi adicionado por gotejamento ao longo de um período de 2 horas. Após a adição, a mistura resultante foi mantida a 0°C por 15 minutos, então, deixada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo e bruscamente arrefecida com H<sub>2</sub>O (1,7 l), e EtOAc (1,7 l). As camadas da mistura bifásica resultante foram separadas e a camada orgânica foi tratada com HCl 2N (2 x 1,0 L), então, enxaguada uma vez com água (1,0 L) e uma vez com 50% de salmoura. A camada orgânica foi submetida à secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, então, concentrada até a secura pelo rotavapor a fim de render 4-bromo-3,5-dimetil-fenil éster de ácido trifluorometanossulfônico como óleo espesso.

[0094] 4-bromo-3,5-dimetil-fenil éster de ácido trifluorometanossulfônico (79,8 g, 0,24 mol) e AcCN (500 ml) foram adicionados a um frasco de fundo arredondado 2,0 L com 3 gargalos equipado com agitador mecânico, adaptador para entrada de nitrogênio, camisa de aquecimento e termopar. À solução resultante foram adicionados Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27,7 g, 0,024 mol), CuI (9,2 g, 0,048 mol) e Zn(CN)<sub>2</sub> (79,8 g, 0,24 mol). A mistura resultante foi agitada por 45 minutos a 50°C, DMAc (150 ml) foi adicionado e a temperatura foi elevada para 80 a 88°C e a mistura envelheceu nessa temperatura de um dia para o ou-

tro. A mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc (200 ml) e filtrada com STAND SUPER-CEL 815520. O bolo SUPER-CEL foi enxaguado com EtOAc (200 ml x 6). As soluções de EtOAc foram combinadas e resfriadas bruscamente com uma mistura de 4:1:4 de NH<sub>4</sub>Cl saturado: NH<sub>4</sub>OH concentrado: H<sub>2</sub>O (240 ml: 60 ml: 240 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi enxaguada uma vez com água (500 ml) e uma vez com salmoura (500 ml), então, concentradas até a secura a vácuo para render um óleo vermelho espesso. O composto do título foi cristalizado de EtOAc (135 ml) e de heptano (500 ml) para render um cristal branco amarelado.

#### Exemplo 5

#### Preparação de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico

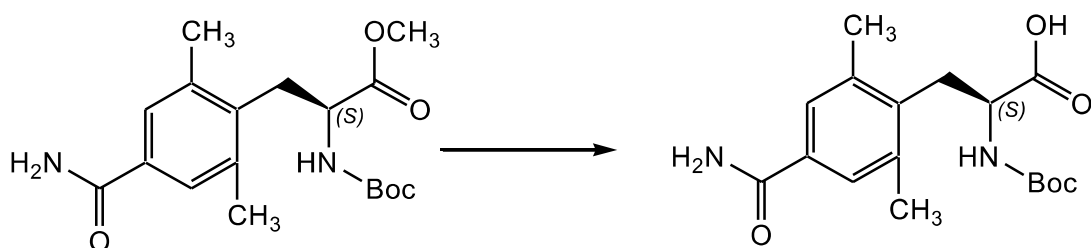


[0095] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml com três gargalos equipado com agitador magnético e termopar foi carregado sob nitrogênio com metil éster de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (166,2 mg, 0,5 mmol), DMSO (5,0 ml), e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,5 mmol) e a mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo. À mistura resultante foi, então, adicionado 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (110 ml), por gotejamento via uma seringa. Permitiu-se, então, que a mistura resultante aquecesse à temperatura ambiente e foi observada a dissolução dos sólidos para render uma solução limpa. Após agitação por 2 horas a 45 a 50°C, adicionou-se água (10 ml), o resfriamento foi aplicado e um produto precipitado isolado por filtragem. O

sólido branco isolado foi lavado com água (2 x 25 ml), então, seco por 24 horas em bomba de alto vácuo para render o composto do título como um sólido branco.

### Exemplo 6

#### Preparação de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



[0096] Metil éster de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (250 g, 0,713 mol), DMSO (750 ml) e 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250 ml) foram adicionados a um frasco de fundo arredondado de 5 L com três gargalos equipado com funil de adição, agitador mecânico, camisa de aquecimento, condensador de refluxo, termopar e entrada de nitrogênio. O carbonato de potássio (158 g, 1,14 mol, 1,6 eq) foi dissolvido em água (750 ml) e adicionado por gotejamento ao longo de 30 minutos. Durante a adição, um aumento da temperatura foi observado (de 23°C a 34°C). A mistura resultante foi aquecida a cerca de 42 a 45°C e o progresso da reação monitorado por HPLC. Após 3 horas, foi adicionado à mistura aquecida carvão ativado (ECOSORB-941) (37,5 g, 15% por peso). A pasta aquosa resultante foi submetida a condições de refluxo por 1 hora e, então, filtrada a quente através de Celite®. O bloco de Celite® foi enxaguado com H<sub>2</sub>O (1,5 L). A mistura resultante foi resfriada a cerca de 10°C e bruscamente arrefecida com 2,0N HCl (pH 2, 1,22 L), para render uma mistura que compreende um sólido branco precipitado. A mistura foi envelhecida sob agitação durante um período de cerca de 4 horas em um

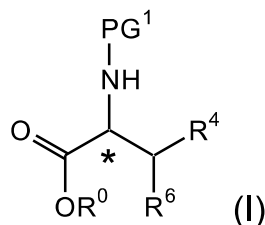
banho de gelo e, então, filtrada e seca por 48 horas em um forno a vácuo para render o composto do título como um sólido cristalino branco.

[0097] Embora o relatório descritivo anteriormente mencionado ensine os princípios da presente invenção, com os exemplos fornecidos com o propósito de ilustração, ficará compreendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações usuais de acordo com o escopo das reivindicações a seguir e seus equivalentes.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula

(I)



em que

PG<sup>1</sup> é um grupo protetor de nitrogênio;

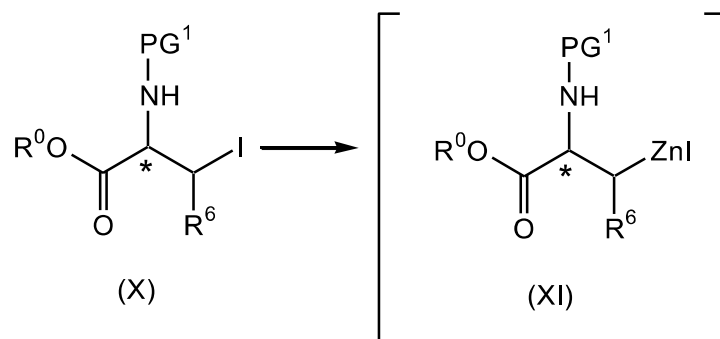
R<sup>0</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquila e benzila;

R<sup>6</sup> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C<sub>1-6</sub>alquila;

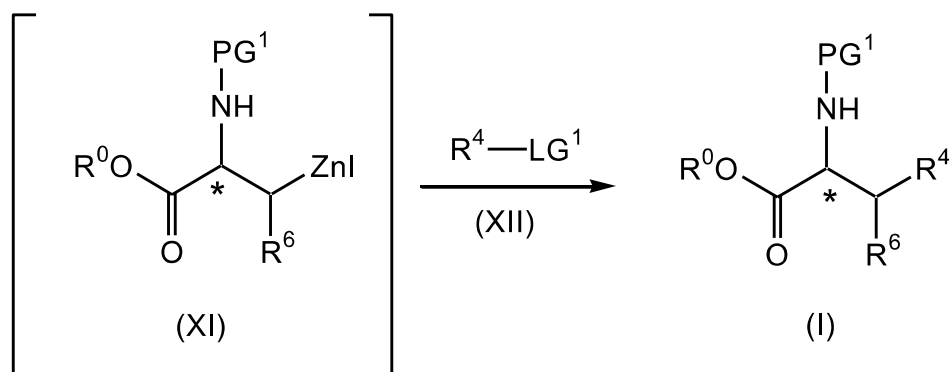
R<sup>4</sup> é arila; sendo que a arila é, opcionalmente substituída por um a cinco substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub>alquila, C<sub>1-6</sub>alcóxi, aril C<sub>1-6</sub>alcóxi, aril C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilóxi, heteroaril C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilóxi, heteroarila, hidróxi, halogênio, aminossulfonila, formilamino, aminocarbonila, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonila, di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonila, heterociclicarbonila, carbóxi, e ciano; sendo que o C<sub>1-6</sub>alquila é, opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, ou (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>amino; e sendo que a porção arila de aril C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilóxi é, opcionalmente substituída por um a quatro substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcóxi, halogênio, ciano, amino e hidróxi;

e enantiômeros farmacologicamente aceitáveis, diastereômeros farmacologicamente aceitáveis, racematos farmacologicamente aceitáveis e um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

caracterizado pelo fato de que compreende



reagir um composto de fórmula (X), sendo que PG<sup>1</sup> é um grupo protetor de nitrogênio, com zinco; na presença de uma fonte de iodo; em um primeiro solvente orgânico, ou uma mistura de solventes orgânicos, sendo que o primeiro solvente orgânico é não-reativo à fonte de iodo; de modo a produzir o composto correspondente de fórmula (XI);



reagir o composto de fórmula (XI) com um composto de fórmula (XII), sendo que LG<sup>1</sup> é um grupo bromo; na presença de um catalisador de paládio e um sistema de ligação de fosfina; em um segundo solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos; de modo a produzir o composto correspondente de fórmula (I).

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que PG<sup>1</sup> é terc-butóxicarbonila (Boc).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>0</sup> é metila.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o zinco é pó de zinco.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o pó de zinco está presente em uma quantidade na faixa de 0,5 a 1,5 equivalentes molares.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fonte de iodo é iodo.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o iodo está presente em uma quantidade na faixa de 0,1 a 0,5 equivalentes molares.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro solvente orgânico é dimetilacetamida (DMAc).

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (X) é reagido com o zinco a uma temperatura menor que 10°C.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o zinco e a fonte de iodo são misturados antes da adição ao composto de fórmula (X).

11. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (XII) está presente em uma quantidade na faixa de 0,25 a 1,0 equivalentes molares.

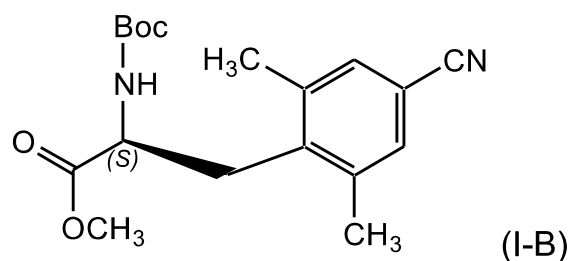
12. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o catalisador de paládio e o sistema de ligação de fosfina consistem em uma combinação de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e  $\text{P}(\text{o-tol})_3$ .

13. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo solvente orgânico é dimetilacetamida (DMAc).

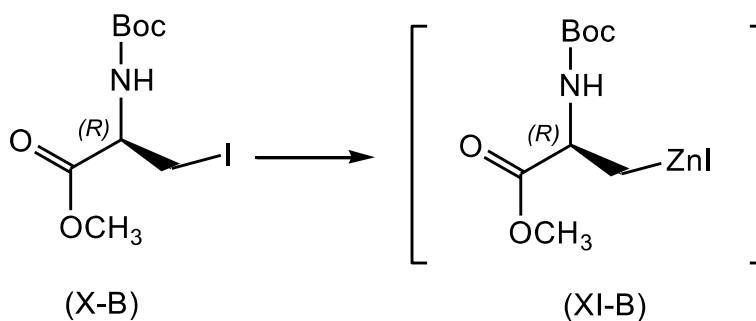
14. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (X) é reagido com o composto de fórmula (XII) a uma temperatura na faixa de 50°C a 100°C.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (XI) é adicionado a uma mistura do composto de fórmula (XII), do catalisador de paládio e do sistema de ligação de fosfina.

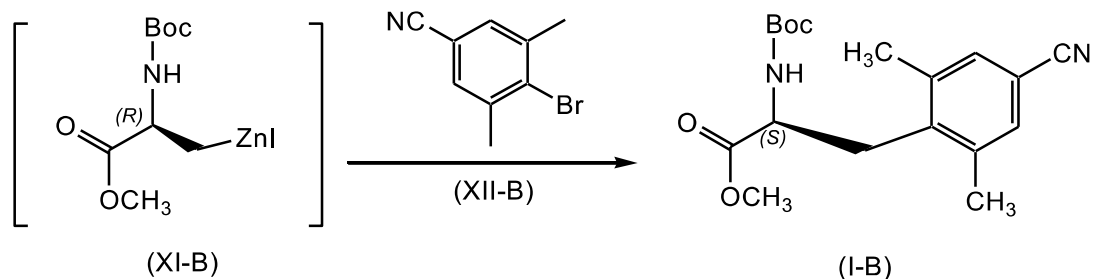
16. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 4 a 15, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um composto de fórmula (I-B)



que compreende:



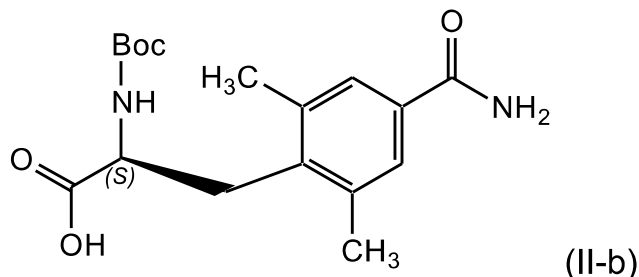
reagir um composto de fórmula (X-B) com zinco; na presença de uma fonte de iodo; em um primeiro solvente orgânico, ou uma mistura de solventes orgânicos, sendo que o primeiro solvente orgânico é não-reativo à fonte de iodo; de modo a produzir o composto correspondente de fórmula (XI-B);



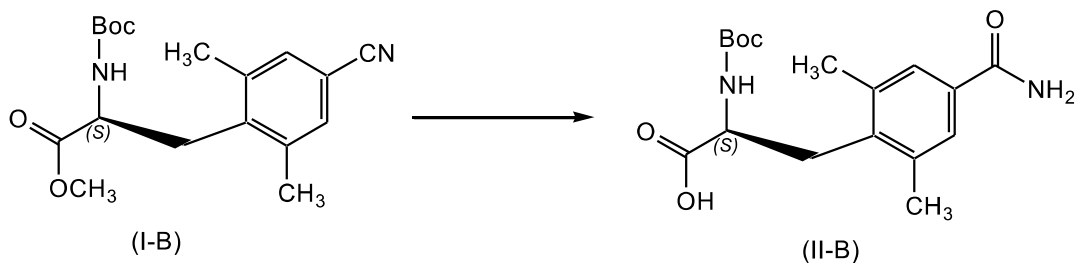
reagir o composto de fórmula (XI-B) com um composto de fórmula (XII-B); na presença de um catalisador de paládio e um siste-

ma de ligação de fosfina; em um segundo solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos; de modo a produzir o composto correspondente de fórmula (I-B).

17. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II-B)



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende



preparar um composto de fórmula (I-B), como definido na reivindicação 16, e reagir o referido composto de fórmula (I-B) com um agente oxidante; na presença de uma base inorgânica; em um terceiro solvente orgânico; de modo a produzir o composto correspondente de fórmula (II-B).

18. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente oxidante é selecionado do grupo que consiste em peróxido de hidrogênio, LiOH e LiOOH.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o agente oxidante é peróxido de hidrogênio.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o agente oxidante é 30% de peróxido de hidrogênio e está presente em uma quantidade em excesso.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracteri-

zado pelo fato de que a base inorgânica é carbonato de potássio.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a base inorgânica está presente em uma quantidade na faixa de 1,0 a 3,0 equivalentes molares.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o terceiro solvente orgânico é dimetilsulfóxido (DMSO).

24. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I-B) é reagido com o agente oxidante a uma temperatura na faixa de temperatura ambiente a 60°C.