(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 773921 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )
C07C213/08 A C07C215/28 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1995.07.17

(30) *Prioridade:* 1994.07.29 US 283109

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997.05.21

(45) *Data e BPI da concessão:*
1999.12.02

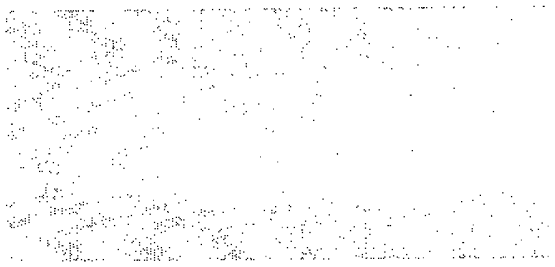
(73) *Titular(es):*
ABBOTT LABORATORIES
DEPT. 377 AP6D, 200 ABBOTT PARK ROAD ABBOTT PARK, IL 60064-3537 US

(72) *Inventor(es):*
ANTHONY R. HAIGHT US
SHYAMAL I. PAREKH US
TIMOTHY A. ROBBINS US
OWEN J. GOODMONSON US
LOUIS S. SEIF US

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM 2,5-DIAMINO-2-HIDROXI-HEXANO SUBSTITUÍDO

(57) *Resumo:*



# DESCRIÇÃO

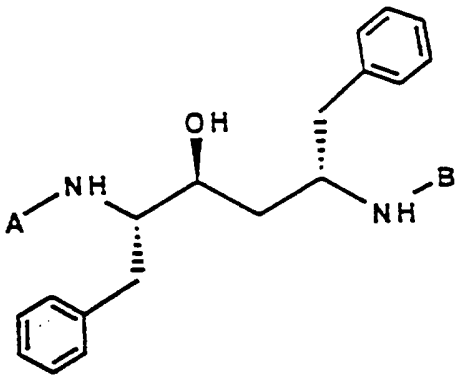
**"Processo para a preparação de um 2,5-diamino-3-hidroxi-hexano substituído"**

## Campo técnico

A presente invenção refere-se a processos que são úteis para a preparação de um 2-5-diamino-3-hidroxi-hexano substituído.

## Antecedentes da invenção

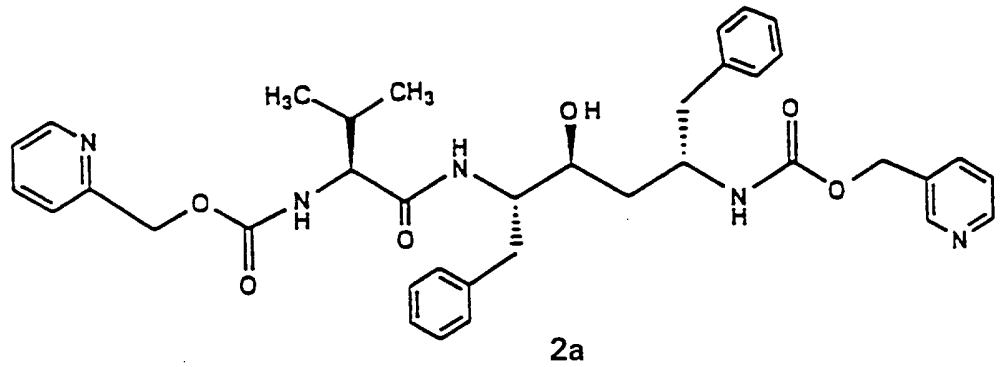
Compostos que são inibidores de protease de HIV são úteis para inibir a protease de HIV *in vitro* e *in vivo* e são úteis para inibir uma infecção por HIV. Certos inibidores de protease de HIV compreendem uma porção que é um 2,5-diamino-3-hidroxi-hexano substituído. Inibidores de protease de HIV com interesse particular são compostos de fórmula 1:




1

onde A é $R_2NHCH(R_1)C(O)$- e B é $R_{2a}$ ou onde A é $R_{2a}$ e B é $R_2NHCH(R_1)C(O)$- onde $R_1$ é alquilo inferior e $R_2$ e $R_{2a}$ são independentemente seleccionados de entre -C(O)-$R_3$-$R_4$ onde, em cada ocorrência, $R_3$ é independentemente seleccionado de entre O, S, e –N($R_5$)- onde $R_5$ é hidrogénio ou alquilo inferior e, em cada ocorrência, $R_4$ é independentemente seleccionado de entre heterociclo ou (heterociclo)alquilo; ou um seu sal, prodroga ou éster, farmaceuticamente aceitáveis. São divulgados compostos de fórmula 1 no Pedido de Patente Europeia No. EP 0 486 948, publicado em 27 Maio, 1992.

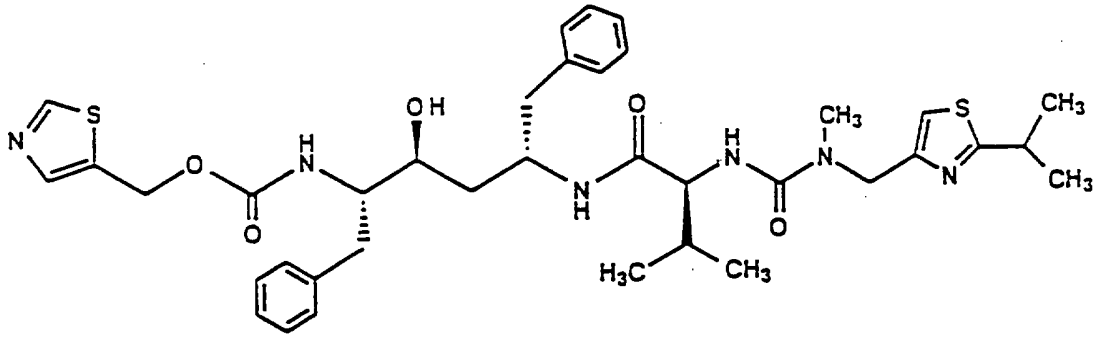
Um inibidor de protease de HIV preferido de fórmula 1 é um composto de fórmula **2a**:



2a

ou um seu sal, prodroga ou éster farmaceuticamente aceitáveis.

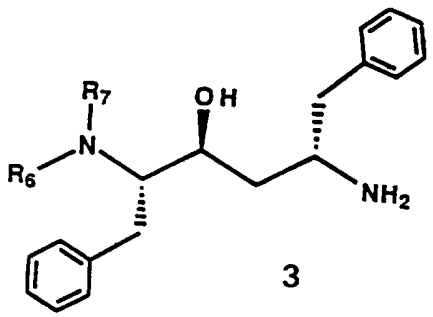
Outro inibidor de protease de HIV preferido de fórmula 1 é um composto de fórmula **2b**:



2b

O composto de fórmula **2b** é divulgado no Pedido de Patente PCT No.WO94/14436, publicado em 7 de Julho, 1994.

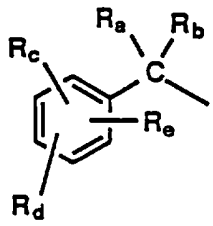
Um intermediário que é especialmente útil para a preparação de compostos de fórmula 1 e fórmula 2 é um composto substancialmente puro de fórmula 3:



3

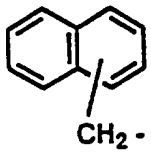
onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre um grupo N-protector; ou um seu sal de adição de ácido. Os grupos N-protectores, $R_6$ e

$R_7$, preferidos, são independentemente seleccionados de entre




(i)

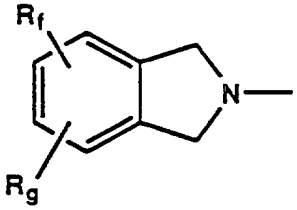
onde $R_a$ e $R_b$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior e fenol e $R_c$ ,$R_d$ e $R_e$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo; e



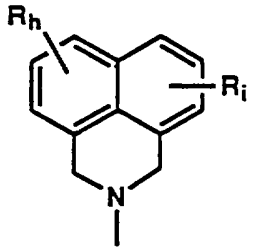

(ii)

onde o anel naftilo é não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi e halogéneo.

Alternativamente, $R_6$ e $R_7$, tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, são




ou



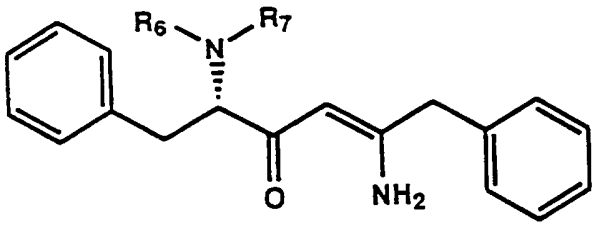

onde $R_f$, $R_g$, $R_h$ e $R_i$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio. alquilo inferior, alcoxi, halogéneo e trifluorometilo.

Os grupos N-protectores, $R_6$ e $R_7$, mais preferidos são aqueles onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre benzilo e benzilo substituído onde o anel fenilo do grupo benzilo está substituído com um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo. Os grupos N-protectores, $R_6$ e $R_7$ , ainda mais preferidos são aqueles onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo.

Intermediários preferidos de fórmula **3** são os compostos onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo ou benzilo substituído onde o anel fenilo do grupo benzilo está substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo. Os intermediários mais preferidos de fórmula **3** são os compostos onde $R_6$ e $R_7$ são benzilo.

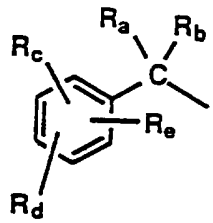
Descrição da invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto substancialmente puro de fórmula **3**. Um intermediário chave no processo da presente invenção é um composto de enaminocetona substancialmente puro de fórmula **4**:

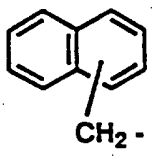



**4**

onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre um grupo N-protector; ou um seu sal de adição de ácido. Os grupos N-protectores, $R_6$ e $R_7$, preferidos são independentemente seleccionados de entre

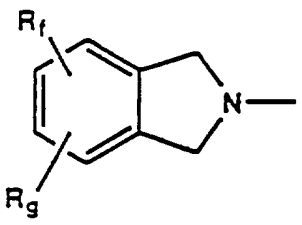
(i) 


onde $R_a$ e $R_b$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior e fenilo e $R_c$, $R_d$ e $R_e$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo; e

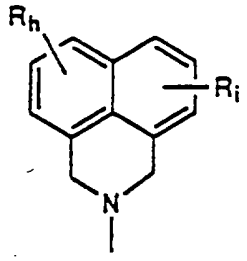
(ii) 

onde o anel naftilo é não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi e halogéneo.

Alternativamente, $R_6$ e $R_7$ , tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, são




ou




onde $R_f$, $R_g$, $R_h$ e $R_i$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi, halogéneo e trifluorometilo.

Os intermediários preferidos de fórmula **4** são os compostos onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo ou benzilo substituído onde o anel fenilo do grupo benzilo está substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo. Os intermediários mais preferidos de fórmula **4** são os compostos onde $R_6$ e $R_7$ são benzilo.

O Composto **4** e um processo para a sua preparação são divulgados em WO95/11224.

Um processo para a preparação de **3** a partir de **4** envolve hidrogenação catalítica de **3** num solvente compreendendo (1) um solvente prótico, (2) um solvente etéreo ou (3) uma mistura de um solvente prótico e um solvente hidrocarboneto na presença de um ácido.

Em particular, o processo compreende dissolver o composto **3** num solvente apropriado, adicionando o ácido, adicionando depois um catalisador de hidrogenação e, finalmente, pressurizando o vaso reaccional com gás hidrogénio.

Um solvente preferido para o processo é (1) um solvente prótico tal como um álcool (por exemplo, isopropanol, metanol, etanol, t-butanol, sec-butanol, n-butanol ou propanol e semelhantes), (2) um solvente etéreo tal como dimetoxietano, éter metil-t-butílico ou dioxano e semelhantes ou (3) uma mistura de um solvente prótico e um solvente hidrocarboneto (por exemplo, pentano, hexano, heptano ou tolueno).

O solvente mais preferido é o etanol.

Um ácido preferido é um ácido inorgânico (por exemplo, HCl, HBr, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido clorossulfónico, ácido fluorossulfónico e $Me_3SiOSO_3H$) ou um ácido orgânico seleccionado de entre (i) $R_8$-COOH onde $R_8$ é alquilo inferior, haloalquilo, fenilo ou halofenilo, (ii) $R_9$-$SO_3H$ onde $R_9$ é alquilo inferior, haloalquilo, fenilo, fenilo substituído com alquilo inferior, halofenilo ou naftilo e (iii) $R_{10}$-$PO_3H_2$ onde $R_{10}$ é alquilo inferior ou fenilo; ou uma combinação dos ditos ácidos.

Exemplos de ácidos $R_8$-COOH incluem ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido difluoroacético, ácido benzóico, e ácido pentafluorobenzóico. Exemplos de ácidos $R_9$-$SO_3H$ incluem ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido trifluorometanossulfónico, ácido fenilsulfónico e ácido p-toluenossulfónico. Exemplos de ácidos $R_{10}$-$PO_3H_2$ incluem ácido metilfosfónico, ácido etilfosfónico e ácido fenilfosfónico.

O ácido mais preferido para o processo desta invenção é o ácido metanossulfónico ou o ácido sulfúrico.

Uma quantidade preferida do ácido é de cerca de 2 equivalentes molares a cerca de 4 equivalentes molares (com base na enaminocetona). Uma quantidade mais preferida do ácido é a de cerca de 3 equivalentes molares a cerca de 4 equivalentes molares.

Um catalisador de hidrogenação preferido é um catalisador de platina (incluindo, negro de platina ou óxido de platina e semelhantes). Preferivelmente, o catalisador é suportado num suporte tal como carbono, alumina, grafite,

carbono sulfídrico, polietilenoimina/$SiO_2$ (Royer, et al., J. Org. Chem. 45 2268 (1980)) ou aminopoli-siloxano (por exemplo, Deloxan® AP II, disponível a partir de Degussa, 65 Challenger Road, Ridgefield Park, NJ 07660) e semelhantes. A platina sobre carbono pode também ser dopada com Pd, Ru, Re ou Rh. O catalisador mais preferido é platina a 5% sobre carbono ou platina a 5% sobre aminopoli-siloxano.

O processo de hidrogenação é preferivelmente levado a cabo a uma pressão de hidrogénio de cerca de 4 bar a cerca de 69 bar (cerca de 60 psi a cerca de 1000 psi). A pressão de hidrogénio mais preferida é de cerca de 17 bar a cerca de 69 bar (cerca de 250 psi a cerca de 1000 psi).

O termo "alquilo inferior", como aqui usado, refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono incluindo, mas não lhes estando limitados, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo e n-hexilo.

O termo "alcoxi", como aqui usado, refere-se a $-OR_{10}$ onde $R_{10}$ é um grupo alquilo inferior.

O termo "halogéneo", como aqui usado, refere-se a F, Cl, Br ou I.

O termo "haloalquilo", como aqui usado, refere-se a um grupo alquilo inferior no qual um ou mais átomos de hidrogénio tenham sido substituídos por um halogéneo incluindo, mas não limitados a, trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, fluorometilo, clorometilo, cloroetilo e 2,2-dicloroetilo.

O termo "halofenilo", como aqui usado, refere-se a um grupo fenilo no qual um, dois, três, quatro ou cinco átomos de hidrogénio tenham sido substituídos por um halogéneo incluindo, mas não lhes estando limitados, clorofenilo, bromofenilo, fluorofenilo, iodofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,4,6-tri-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-dicloro-5-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-

difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 2,3,4,5-tetrafluorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo e pentafluorofenilo.

Os sais de adição de ácido dos compostos da invenção podem ser derivados a partir da reacção de um composto da invenção contendo amina com um ácido inorgânico ou orgânico. Estes sais incluem, mas não se limitam, aos seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopro-pionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, glutarato, malato, mandelato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato e undecanoato.

Os exemplos de ácidos que podem ser empregues para formar sais de adição de ácido incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico e ácido cítrico, assim como os outros ácidos mencionados acima.

O termo "substancialmente puro", como aqui usado, refere-se a um composto que está contaminado em não mais do que 10% de qualquer outro estereoisómero (enantiómero ou diastereómero), preferivelmente em não mais que 5% de qualquer outro estereoisómero e mais preferivelmente em não mais do que 3% de qualquer outro estereoisómero.

Como aqui usado, os termos configuração "S" e "R" são como definidos pela IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Os seguintes exemplos irão servir para ilustrar adicionalmente os

processos da invenção.

Exemplo 1

Éster benzílico de (L)-N,N-dibenzilfenilalanina

Uma solução contendo L-fenilalanina (161kg, 975moles), carbonato de potássio (445kg, 3220moles), água (675l), etanol (340l), e cloreto de benzilo (415kg, 3275moles) foi aquecida a 90±15°C durante 10-24horas. A mistura reaccional foi arrefecida a 60°C e a camada aquosa inferior foi removida. Foram adicionados à parte orgânica heptano (850l) e água (385l), agitou-se, e separaram-se as camadas. Os produtos orgânicos foram então lavados uma vez com uma mistura de água/metanol (150l/150l). Os produtos orgânicos foram então separados para dar o produto desejado na forma de um óleo, que passou ao passo seguinte sem purificação.

IV (puro) 3090, 3050, 3030, 1730, 1495, 1450, 1160$cm^{-1}$, $^1$HRMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,5-7,0 (m, 20H), 5,3 (d, 1H, J=13, 5Hz), 5,2 (d, 1H, J=13,5Hz), 4,0 (d, 2H, J=15Hz), 3,8 (t, 2H, J=8,4Hz), 3,6 (d, 2H, J=15Hz), 3,2 (dd, 1H, J=8,4, 14,4Hz), $^{13}$C RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ172,0 ,139,2, 138,0, 135,9, 129,4, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 128,1, 126,9, 126,2, 66,0, 62,3, 54,3, 35,6.
$[\alpha]_D$-79° (c=0,9, DMF).

Exemplo 2a

4-S-N,N-dibenzilamino-3-oxo-5-fenilpentanonitrilo

Uma solução contendo o produto do exemplo 1 (isto é, éster benzílico) (aproximadamente 0.45moles) em 520ml de tetra-hidrofurano e 420ml de acetonitrilo foi arrefecida a -40°C sob azoto. Uma segunda solução contendo amida de sódio (48,7g, 1,25moles) em 850ml tetra-hidrofurano foi arrefecida a -40°C. À solução de amida de sódio foram adicionados lentamente 75ml de acetonitrilo e a solução resultante foi agitada a -40°C durante mais do que 15 minutos. A solução de amida de sódio/acetonitrilo foi então lentamente adicionada à solução de éster benzílico a −40°C. A solução combinada foi agitada a −40°C durante uma hora e então extinguida com 1150ml de solução de ácido cítrico a 25% (p/v). A pasta resultante foi aquecida á temperatura ambiente e os produtos orgânicos foram separados. Os produtos orgânicos

foram então lavados com 350ml de uma solução de cloreto de sódio a 25% (p/v), depois diluídos com 900ml de heptano. Os produtos orgânicos foram então lavados três vezes com 900ml de uma solução de cloreto de sódio a 5% (p/v), duas vezes com 900ml de uma solução aquosa metanólica a 10%, uma vez com 900ml de uma solução aquosa metanólica a 15% e por fim uma vez com 900ml de uma solução aquosa metanólica a 20%. Os produtos orgânicos foram separados e o material resultante foi dissolvido em 700ml de etanol quente. Por arrefecimento até à temperatura ambiente, o produto desejado precipitou. A filtração originou o produto desejado com um rendimento de 59%, a partir da L-fenilalanina. IV ($CHCl_3$) 3090, 3050, 3030, 2250, 1735, 1600, 1490, 1450, 1370, 1300, 1215$cm^{-1}$, $^1H$ RMN ($CDCl_3$) $\delta$ 7,3 (m, 15H), 3,9 (d, 1H, J=19,5Hz), 3,8 (d, 2H ,J=13,5Hz), 3,6 (d, 2H, J=13,5Hz), 3,5 (dd, 1H, J=4,0, 10,5Hz), 3,2 (dd, 1H, J=10,5, 13,5Hz), 3,0 (dd, 1H, J=4,0, 13,5Hz), 3,0 (d, 1H, J=19,5Hz), $^{13}C$ RMN (300MHz, CDCl3) $\delta$197,0, 138,4, 138,0, 129,5, 129,0, 128,8, 128,6, 127,8, 126,4, 68,6, 54,8, 30,0, 28,4.
$[\alpha]_D$-95° (c=0,5, DMF).

## Exemplo 2b

## Preparacão alternativa de 4-S-N,N-dibenzilamino-3-oxo-5-fenilpentanonitrilo

Num balão carregou-se amida de sódio (5,8g, 134mmol) sob azoto seguida de 100ml de éter metil-t-butílico (MTBE). A solução agitada foi arrefecida a 0°C. Foi adicionado acetonitrilo (8,6ml, 165mmol) ao longo de 1 minuto. Esta solução foi agitada a 5 ± 5°C durante 30 minutos. Uma solução de éster benzílico de (L)-N,N-dibenzilfenilalanina (25g, pureza de 90%, 51,6mmol) em 125ml de MTBE foi adicionada durante 15 minutos e a mistura heterogénea resultante foi agitada a 5±5°C até a reacção estar completa (aproximadamente 3 horas). A reacção foi extinguida com 100ml de solução aquosa de ácido cítrico a 25% p/v e aquecida a 25°C antes da separação das camadas. Os produtos orgânicos foram então lavados com 100ml de $H_2O$. A camada aquosa foi separada e os produtos orgânicos foram filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi cristalizado em 50ml de etanol para originar 13,8g do produto desejado na forma de um sólido branco.

Exemplo 2c

Preparação alternativa de 4-S-N,N-dibenzilamino-3-oxo-5-fenilpentanonitrilo

A uma solução contendo amida de sódio (120kg, 3077moles), heptano (1194l), e tetra-hidrofurano (590l) arrefecida a 0°C, foi adicionada uma solução contendo o produto do exemplo 1 (isto é, éster benzílico) (aproximadamente 975moles), tetra-hidrofurano, (290l), heptano (570l), e acetonitrilo (114l). A adição foi feita mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A solução combinada foi agitada a 0±5°C durante aproximadamente uma hora antes de se extinguir com uma solução de ácido cítrico a 25% (1540l) para ajustar o pH a 5,0-7,0. A camada orgânica anterior foi separada e lavada com solução aquosa de cloreto de sódio a 25% (715kg), tratada com carbono activado (2kg), e separada. O resíduo resultante foi cristalizado a partir de uma solução de etanol/água a 55°C (809kg/ 404kg). A solução foi arrefecida a 0°C antes da cristalização obtendo-se aproximadamente 215kg do produto desejado.

Exemplo 3

Preparacão alternativa de 4-S-N,N-dibenzilamino-3-oxo-5-fenilpentanonitrilo

Um balão reaccional encamisado de um litro, equipado com termómetro, entrada de azoto, funil de adição de pressão equalizada e agitador mecânico foi carregado com uma solução de t-butóxido de potássio (32g, 0,289 mol, 3,0 equiv) em tetra-hidrofurano (350ml) e arrefecido a uma temperatura interna de -10°C. A isto foi adicionada uma solução do produto do Exemplo 1(isto é, éster benzílico) (42,0g, 0,0964 mol, 1,0 equiv) em tetra-hidrofurano (10ml) e acetonitrilo (15ml, 0,289 mol, 3,0 equiv) através do funil de adição de pressão equalizada durante um período de 20 minutos. Durante a adição, a temperatura interna aumentou até -5°C. A mistura reaccional (agora laranja e transparente) foi agitada durante mais 30 minutos a -10°C. Uma alíquota removida da mistura reaccional após a adição da solução de éster benzílico foi extinguida numa solução aquosa de ácido cítrico a 10% e submetida a partição em heptano, foi analisada por HPLC e revelou que nenhum material inicial permanecia e a presença do nitrilo desejado com 93% de ee a favor do isómero S, coluna AD Chiralpak, 1ml/min,. propanol em heptano a 10%, monitorizado @ 205nm). Os conteúdos do reactor foram deixados aquecer a 0°C durante 30 minutos. Carregou-se ácido cítrico (solução aquosa a 10%, 200ml) seguido por heptano (100ml) e deixou-se o conteúdo reaccional aquecer a 20°C. A fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio a 10% (200ml) e a fase aquosa foi separada. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo usando um banho a 45°C. Foi então carregado n-butanol (100 ml), e foi

conduzida uma destilação sob vácuo até os conteúdos serem reduzidos a aproximadamente 10% em volume. A suspensão resultante foi deixada arrefecer a 20°C com agitação mecânica e mantida àquela temperatura durante 18 horas. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo a 45°C. O rendimento da primeira colheita foi de 20,5g (57%). O material tinha uma pureza >98% por HPLC.

## Exemplo 4

## 2-Amino-5-S-N,N-dibenzilamino-4-oxo-1,6-difenil-hex-2-eno

A uma solução a −5°C do produto nitrilo do Exemplo 2 (90kg, 244moles) em tetra-hidrofurano (288l), foi adicionado cloreto de benzilmagnésio (378kg, 2M em THF, 708moles). A solução foi aquecida à temperatura ambiente e agitada até a análise revelar ausência de material inicial. A solução foi depois novamente arrefecida a 5°C e lentamente transferida para uma solução de ácido cítrico a 15% (465kg). Utilizou-se tetra-hidrofurano adicional (85l) para lavar o recipiente original e o líquido resultante da lavagem foi adicionado ao recipiente de extinção com ácido cítrico. Os produtos orgânicos foram separados e lavados com cloreto de sódio a 10% (235kg) e separados até se obter um sólido. O produto foi novamente separado a partir de etanol (289l) e depois dissolvido em etanol a 80°C (581l). Depois de arrefecido até à temperatura ambiente e agitado durante 12horas, o produto resultante foi filtrado e seco num forno de vácuo a 30°C obtendo-se aproximadamente 95Kg do produto desejado. P.f. 101-102°C, IV ($CDCl_3$) 3630, 3500, 3110, 3060, 3030, 2230, 1620, 1595, 1520, 1495, 1450$cm^{-1}$, $^1H$ RMN (300MHZ, $CDCl_3$) d 9,8 (s lg, 1H), 7,2 (m, 20H), 5,1 (s, 1H), 4,9 (s lg, 1H), 3,8 (d, 2H, J=14,7Hz), 3,6 (d, 2H, J=14,7Hz), 3,5 (m, 3H), 3,2 (dd, 1H, J=7,5, 14,4Hz), 3,0 (dd, 1H, J=6,6, 14,4Hz), $^{13}C$ RMN(CDCl3) d 198,0, 162,8, 140,2, 140,1, 136,0, 129,5, 129,3, 128,9, 128,7, 128,1, 128,0, 127,3, 126,7, 125,6, 96,9, 66,5, 54,3, 42,3, 32,4. $[\alpha]_D$-147° (c=0,5, DMF).

Exemplo 5

(2S,3S,5S)-5-amino-2-(dibenzilamino)-3-hidroxi-1,6-difenil-hexano

Uma solução de 2-amino-5-S-N,N-dibenzilamino-4-oxo-1,6-difenil-hex-2-eno (30g, 65mmol), ácido metanossulfónico (24g, 248mmol), etanol (240ml), e 4g de platina a 5% suportada em carbono foi pressurizada a 17 bar (250 psi) com hidrogénio e agitada a 5°C durante 14 horas seguida por agitação a 23°C durante10 horas. A pressão foi libertada e o catalisador foi removido por filtração em celite. O filtrado foi diluído com hidróxido de sódio 1N (250ml) e o produto foi extraído com MTBE (300ml). Os produtos orgânicos foram lavados com salmoura (100ml) e concentrados sob vácuo para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo: IV ($CHCl_3$) 3510, 3400, 3110, 3060, 3030, 1630, $^1H$ RMN (300MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,2 (m, 20H), 4,1 (d, 2H, J=13,5Hz), 3,65 (m, 1H), 3,5 (d, 2H, J=13,5Hz), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,65 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), $^{13}C$ RMN (300MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 140,8, 140,1, 138,2, 129,4, 129,4, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 126,8, 126,3, 125,7, 72,0, 63,6, 54,9, 53,3, 46,2, 40,1, 30,2.

Exemplo 6

Preparação alternativa de (2S,3S,5S)-5-amino-2-(dibenzilamino)-3-hidroxi-1,6-difenil-hexano

Uma solução de 2-amino-5-S-N,N-dibenzilamino-4-oxo-1,6-difenil-hex-2-eno (30g, 65mmol), ácido metanossulfónico (24g, 248mmol), etanol (240ml), e 4g de platina a 5% suportada em Deloxan® AP II foi pressurizada a 69 bar (1000 psi) com hidrogénio e agitada a 0-5°C durante 15 horas seguida por agitação a 23°C durante 32 horas. A pressão foi libertada e o catalisador foi removido por filtração em celite. O filtrado foi diluído com hidróxido de sódio 1N (250ml) e o produto foi extraído com acetato de etilo (300ml). Os produtos orgânicos foram lavados com salmoura (100ml) e concentrados sob vácuo para proporcionar o produto desejado.

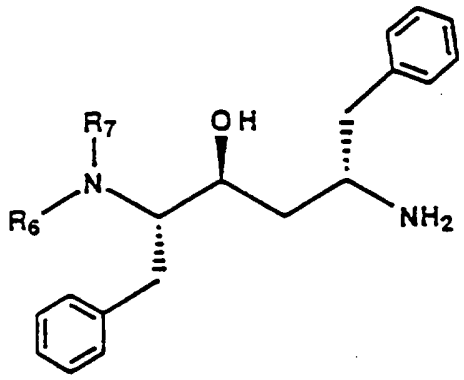
Lisboa, 16. FEV. 2000

Por ABBOTT LABORATORIES
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

ENG.° ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.°
1200 LISBOA

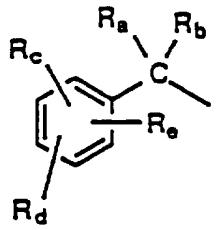
# REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do composto substancialmente puro de fórmula:



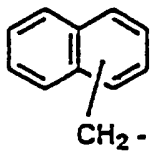

onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre

(i)

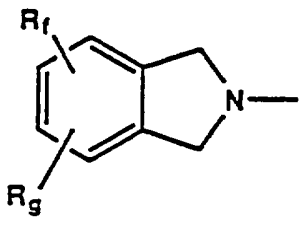



onde $R_a$ e $R_b$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$ e fenilo e $R_c$, $R_d$ e $R_e$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo; e

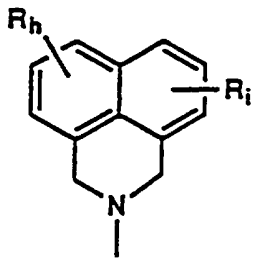
(ii)



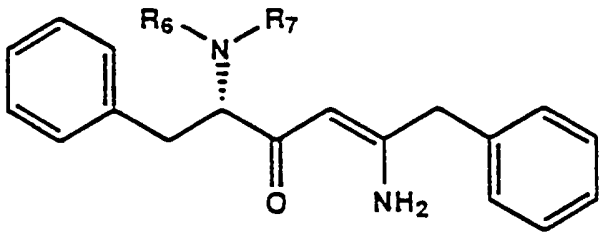

onde o anel naftilo é não substituído ou substituído com um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi e halogéneo; ou $R_6$ e $R_7$, tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, são




ou

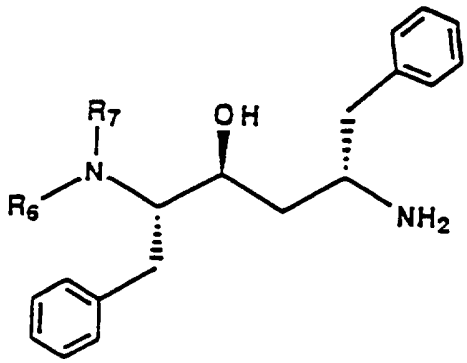


onde $R_f$, $R_g$, $R_h$, e $R_i$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi, halogéneo e trifluorometilo; ou um seu sal de adição de ácido, compreendendo a reacção de um composto de enaminocetona de fórmula:

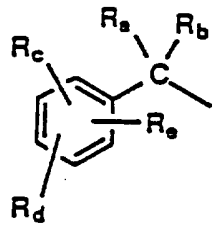



onde $R_6$ e $R_7$ são definidos como acima, com gás hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação e de um ácido.

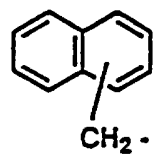
2. Processo para a preparação do composto substancialmente puro de fórmula:




onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre

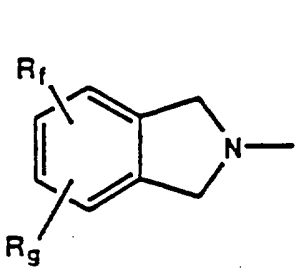
(i) 


onde $R_a$ e $R_b$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$ e fenilo e $R_c$, $R_d$ e $R_e$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo; e

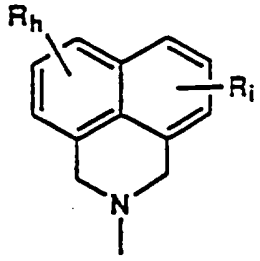
(ii) 


onde o anel naftilo é não substituído ou substituído com um, dois ou três

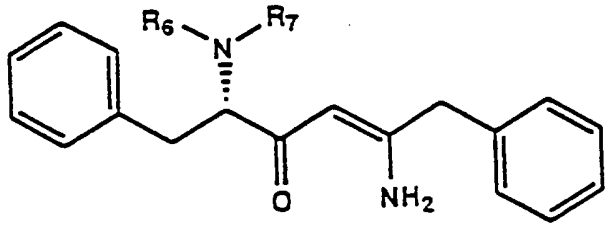
substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi e halogéneo; ou $R_6$ e $R_7$, tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, são




ou




onde $R_f$, $R_g$, $R_h$, e $R_i$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi, halogéneo e trifluorometilo; ou um seu sal de adição de ácido, compreendendo a reacção de um composto de enaminocetona de fórmula:




onde $R_6$ e $R_7$ são definidos como acima, com gás hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação e de 2 equivalentes molares a 4 equivalentes molares (com base na enaminocetona) de um ácido.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo ou benzilo substituído onde o anel fenilo do grupo benzilo está substituído com um, dois ou três substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo.

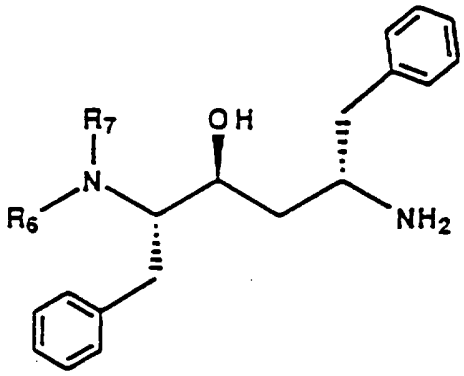
4. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 onde a reacção é levada a cabo no seio de um solvente prótico ou de um solvente etéreo.

5. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 onde o catalisador é platina.

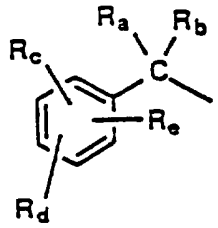
6. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 onde o ácido é ácido

sulfúrico ou ácido metanossulfónico.

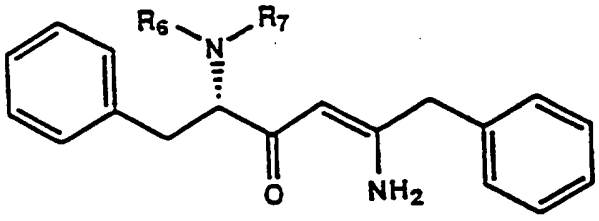
7. Processo de acordo com a reivindicação 2 para a preparação do composto substancialmente puro de fórmula:




onde $R_6$ e $R_7$ são independentemente seleccionados de entre

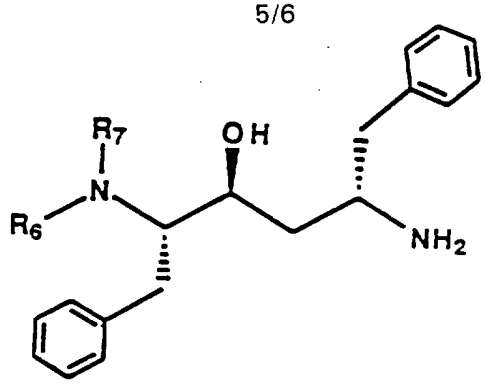



onde $R_a$ e $R_b$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$ e fenilo e $R_c$, $R_d$ e $R_e$ são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquilo $C_1$-$C_6$, trifluorometilo, alcoxi, halogéneo e fenilo; ou um seu sal de adição de ácido, compreendendo a reacção de um composto de enaminocetona de fórmula:

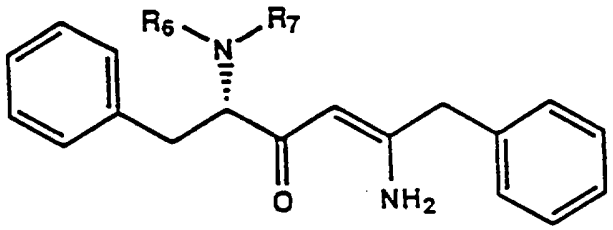



onde $R_6$ e $R_7$ são definidos como acima, com gás hidrogénio em presença de um catalisador de hidrogenação e de 2 equivalentes molares a 4 equivalentes molares (com base na enaminocetona) de um ácido.

8. Processo de acordo com reivindicação 7 para a preparação do composto substancialmente puro de fórmula:

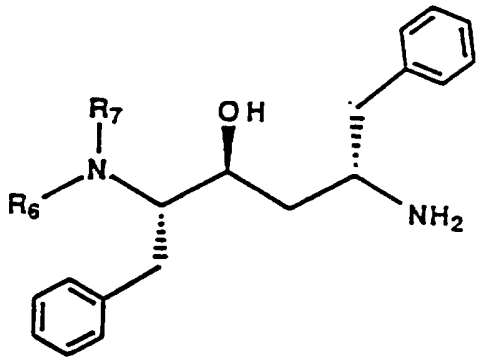



onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo, ou um seu sal de adição de ácido, compreendendo a reacção de um composto de enaminocetona de fórmula.

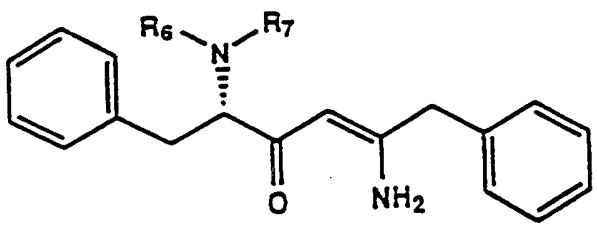



onde $R_6$ e $R_7$ são definidos como acima, com gás hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação e de 2 equivalentes molares a 4 equivalentes molares (com base na enaminocetona) de um ácido.

9. Processo para a preparação do composto substancialmente puro de fórmula:




onde $R_6$ e $R_7$ são, cada um, benzilo, ou um seu sal de adição de ácido, compreendendo a reacção de uma solução em álcool do composto de enaminocetona de fórmula:



onde $R_6$ e $R_7$ são definidos como acima, com gás hidrogénio a uma pressão de 4 bar a 69 bar (60 psi/ 1000 psi), na presença de um catalisador de platina e de 2 equivalentes molares a 4 equivalentes molares (com base na enaminocetona) de ácido metanossulfónico.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9 onde o álcool é etanol.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9 onde o catalisador é platina sobre carbono ou platina sobre aminopoli-siloxano.

Lisboa, 16. FEV. 2000

Por ABBOTT LABORATORIES
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA