

(11) Número de Publicação: **PT 1296935 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 231/02 (2007.10) **C07C 247/12** (2007.10)

C07D 207/32 (2007.10) **C07D 303/40** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2001.06.26	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2000.07.05 CH 132900 2000.12.15 CH 245000	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2003.04.02	(72) Inventor(es): STEFAN STUTZ	CH
(45) Data e BPI da concessão: 2009.03.31 094/2009	PETER HEROLD	CH
	FELIX SPINDLER	CH
	(74) Mandatário: PAULO VIEIRA BARRETO	
	ARCO DA CONCEIÇÃO 3 1 AND 1100-028 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OCTANOIL AMIDAS SUBSTITUÍDAS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OCTANOIL AMIDAS SUBSTITUÍDAS

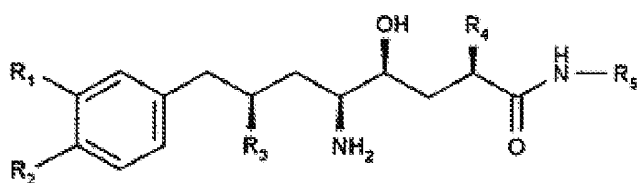
A invenção refere-se a um processo para a preparação de 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil amidas e os seus sais fisiologicamente aceitáveis; e os novos compostos utilizados como intermediários no processo em vários passos.

Em EP-A-0 678 503, descrevem-se δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas, as quais apresentam propriedades de inibição de renina e que poderiam ser utilizados como agentes anti-hipertensores em preparações farmacêuticas. Os processos de fabrico descritos não são satisfatórios em termos do número passos do processo e dos respectivos rendimentos e não são adequados para um processo industrial. Uma desvantagem destes processos é também que os rendimentos totais dos diaestereómeros puros que podem ser obtidos são demasiado baixos.

Descobriu-se agora de forma surpreendente que estas alcanocarboxamidas podem ser preparadas tanto com elevados rendimentos como com um elevado grau de pureza, e que podem ser obtidos diaestereómeros selectivamente puros, se a ligação dupla do ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico ou do éster do ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico é simultaneamente halogenada na posição 5 e hidroxilada na posição 4 com formação de lactona, a halolactona é convertida numa hidroxilactona e então o grupo hidroxilo é convertido num grupo de saída, o grupo de saída é substituído com azida, a lactona transformada em amida e então a azida convertida no

grupo amina. Para além dos elevados rendimentos e estereosselektividades nos passos individuais do processo, foca-se uma atenção particular no facto de serem formados substancialmente menos produtos secundários no passo de azidação.

Um objecto principal da invenção é um processo para a preparação de compostos de fórmula I,

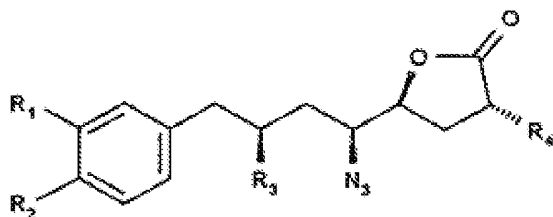


(I),

em que

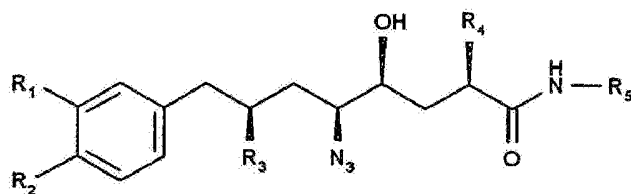
R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , ou alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , R_4 é alquilo C_1-C_6 , R_5 é alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcanoiloxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , dialquilamino- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcanoilamido- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , $HO(O)C$ -alquilo- C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 - $O-(O)C$ -alquilo- C_1-C_6 , $H_2N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 - $NH-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 ou $(alquil-C_1-C_6)_2N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 , compreendendo

a) a reacção de um composto de fórmula II,



(II),

com uma amina de fórmula R_5-NH_2 para formar um composto de fórmula III,

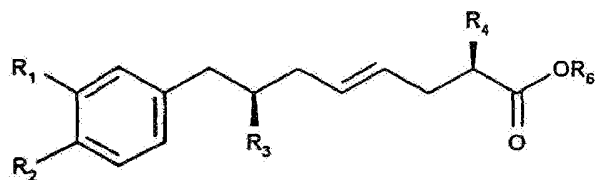


(III),

e

b) redução do grupo azida do composto de fórmula III no grupo amina e isolamento dos compostos de fórmula I, se necessário com adição de um ácido formador de sal, compreendendo a preparação de compostos de fórmula II através da reacção

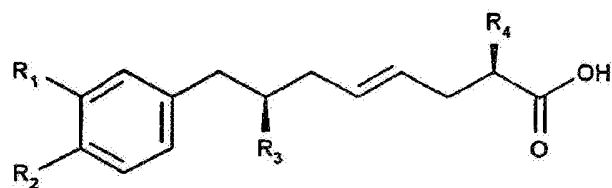
c1) de um composto de fórmula IV,



(IV),

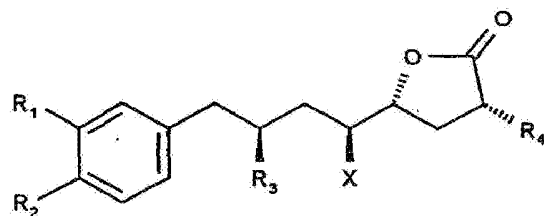
em que R_6 é alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquil- C_3-C_{12} -alquilo- C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} ou aril- C_6-C_{10} -alquilo- C_1-C_6 , com um agente de halogenação para formar um composto de fórmula VI, ou

c2) um ácido carboxílico de formula V, ou um sal deste ácido carboxílico,



(V) ,

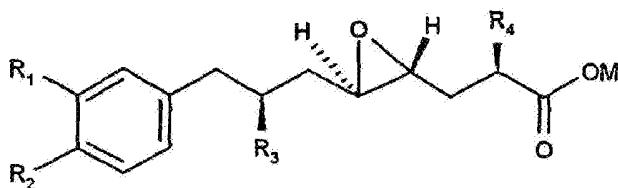
com um agente de halogenação para formar um composto de fórmula VI,



(VI) ,

em que X é Cl, Br ou I.

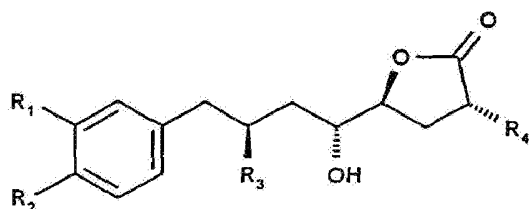
d) reacção do composto de fórmula VI na presença de um metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso ou um álcool para formar um composto de fórmula VII,



(VII) ,

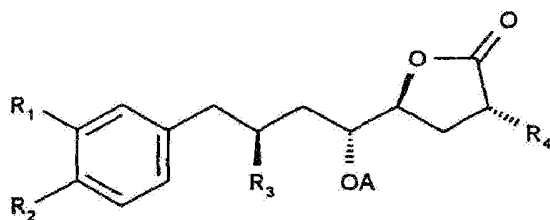
em que M é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo,

e) hidrólise de composto de fórmula VII na presença de um ácido para formar um composto de fórmula VIII,



(VIII),

f) substituição do átomo de hidrogénio do grupo hidroxilo no composto de fórmula VIII e a sua conversão num grupo de saída AO para formar compostos de fórmula IX,



(IX),

g) e então a reacção do composto de fórmula IX com um agente de azidação para formar um composto de fórmula II, ou

h) reacção do composto de fórmula VIII directamente com um complexo azida de zinco/bis-piridina na presença de uma fosfina terciária e um azidocarboxilato, se necessário com um solvente orgânico, de modo a formar um composto de fórmula II.

Como alquilo, R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado e preferentemente compreender 1 a 4 átomos de C. Exemplos são

metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- e t-butilo, pentilo e hexilo.

Como halogenoalquilo, R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado e preferentemente compreende 1 a 4 átomos de C, especialmente 1 a 2 átomos de C. Exemplos são fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo e 2,2,2-trifluoroetilo.

Como um alcoxi, R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado e preferentemente compreende 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metoxi, etoxi, n- e i-propiloxi, n-, i- e t-butiloxi, pentiloxi e hexiloxi.

Como um alcoxialquilo, R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcoxi compreende preferentemente 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de C, e o grupo alquilo compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metoximetilo, 1-metoxiet-2-ilo, 1-metoxiprop-3-ilo, 1-metoxibut-4-ilo, metoxipentilo, metoxi-hexilo, etoximetilo, 1-etoxiet-2-ilo, 1-etoxiprop-3-ilo, 1-etoxbut-4-ilo, etoxipentilo, etoxi-hexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 1-propiloxiet-2-ilo e 1-butiloxiet-2-ilo.

Como um alcoxi- C_1 - C_6 -alquiloxilo- C_1 - C_6 , R_1 e R_2 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcoxi compreende preferentemente 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de C, e o grupo alquiloxi compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metoximetiloxi, 1-metoxiet-2-iloxi, 1-metoxiprop-3-iloxi, 1-metoxibut-4-iloxi, metoxipentiloxi, metoxi-hexiloxi, etoximetiloxi, 1-etoxiet-2-iloxi, 1-etoxiprop-3-iloxi, 1-etoxibut-4-iloxi, etoxipentiloxi, etoxi-hexiloxi,

propiloximetiloxi, butiloximetiloxi, 1-propiloxiet-2-iloxi e 1-butiloxiet-2-iloxi.

Numa realização preferida, R_1 é metoxi- ou etoxi-alquilo C_1-C_4 , e R_2 é preferentemente metoxi ou etoxi. São particularmente preferidos compostos de fórmula I, em que R_1 é 1-metoxiprop-3-iloxi e R_2 é metoxi.

Como um alquilo, R_3 e R_4 podem ser lineares ou ramificados e compreendem preferentemente 1 a 4 átomos de C. Exemplos são metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- e t-butilo, pentilo e hexilo. Numa realização preferida, R_3 e R_4 em compostos de fórmula I são em cada caso isopropilo.

Como um alquilo, R_5 pode ser linear ou ramificado na forma de alquilo e compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C. São aqui listados exemplos de alquilo. São preferidos metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- e t-butilo.

Como um hidroxialquilo- C_1-C_6 , R_5 pode ser linear ou ramificado e compreende preferentemente 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são 2-hidroxiet-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-, 3- ou 4-hidroxibut-1-ilo, hidroxipentilo e hidroxi-hexilo.

Como um alcoxi- C_1-C_6 -alquil- C_1-C_6 , R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcoxi compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C e o grupo alquilo preferentemente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-metoxietil-1-ilo, 2-metoxiprop-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 2-, 3- ou 4-metoxibut-1-ilo, 2-etoxiet-1-ilo, 2-etoxiprop-1-ilo, 3-etoxiprop-1-ilo, e 2-, 3- ou 4-etoxibut-1-ilo.

Como um alcanoiloxi-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, R₅ pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanoiloxi compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C e o grupo alquilo preferentemente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo e butiroiloxietilo.

Como um aminioalquilo-C₁-C₆, R₅ pode ser linear ou ramificado e compreender preferentemente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-aminoetilo, 2- ou 3-aminoprop-1-ilo e 2-, 3- ou 4-aminobut-1-ilo.

Como alquilamino-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆ e dialquilamino-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, R₅ pode ser linear ou ramificado. O grupo alquilamino compreende preferentemente grupos alquilo C₁-C₄ e o grupo alquilo preferentemente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-metilaminoet-1-ilo, 2-dimetilaminoet-1-ilo, 2-etilamino-et-1-ilo, 2-etilaminoet-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-ilo, 3-dimetilaminoprop-1-ilo, 4-metilaminobut-1-ilo e 4-dimetilaminobut-1-ilo.

Como um alcanoilamido-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, R₅ pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanóilo compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C e o grupo alquilo preferentemente 1 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-formamidoet-1-ilo, 2-acetamidoet-1-ilo, 3-propionilamidoet-1-ilo e 4-butirilamidoet-1-ilo.

Como um HO(O)C-alquilo-C₁-C₆, R₅ pode ser linear ou ramificado e o grupo alquilo compreende preferentemente 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo e carboxibutilo.

Como um alquilo- $C_1-C_6-O-(O)C$ -alquilo- C_1-C_6 , R_5 pode ser linear ou ramificado, e os grupos alquilo compreendem preferentemente independentemente uns dos outros 1 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarbonilet-1-ilo, 3-metoxicarbonilprop-ilo, 4-metoxicarbonilbut-1-ilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarbonilet-1-ilo, 3-etoxicarbonil-prop-1-ilo, e 4-etoxicarbonilbut-1-ilo.

Como um $H_2N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 , R_5 pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquilo compreende preferentemente 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são carbamidometilo, 2-carbamidoet-1-ilo, 2-carbamido-2,2-dimetilet-1-ilo, 2- ou 3-carbamidoprop-1-ilo, 2-, 3- ou 4-carbamidobut-1-ilo, 3-carbamido-2-metilprop-1-ilo, 3-carbamido-1,2-dimetilprop-1-ilo, 3-carbamido-3-metilprop-1-ilo, 3-carbamido-2,2-dimetilprop-1-ilo, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopent-1-ilo, 4-carbamido-3,3- ou -2,2-dimetilbut-1-ilo.

Como alquilo- $C_1-C_6-HN-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 ou $(alquilo-C_1-C_6)_2-N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 , R_5 pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquilo-NH compreende preferentemente 1 a 4 átomos de C e o grupo alquilo preferentemente 2 a 6 átomos de C. Exemplos são os grupos carbamidoalquilo aqui definidos acima, nos quais o átomo de N é substituído com um ou dois metilo, etilo, propilo ou butilo.

Um subgrupo preferido de compostos de fórmula I é aquele em que R_1 é alcoxi- C_1-C_4 ou alcoxi- C_1-C_4 -alquiloxi- C_1-C_4 , R_2 é alcoxi- C_1-C_4 , R_3 é alquilo- C_1-C_4 , R_4 é alquilo- C_1-C_4 e R_5 é $H_2NC(O)$ -alquilo- C_1-C_6 que se necessário é N-monossubstituído ou N-di-alquilo- C_1-C_4 substituído.

Um subgrupo de compostos de fórmula I mais preferido é aquele em que R_1 é metoxi-alcoxi- C_2-C_4 , R_2 é metoxi ou etoxi, R_3 é alquilo- C_1-C_4 , R_4 é alquilo- C_1-C_4 e R_5 é $H_2NC(O)$ -alquilo- C_1-C_6 .

Um composto de fórmula I especialmente preferido é aquele em que R_1 é 3-metoxi-prop-3-iloxi, R_2 é metoxi, R_3 e R_4 são 1-metilet-1-il, e R_5 é $H_2NC(O)$ - $[C(CH_3)_2]$ - CH_2 -.

Como alquilo, R_6 pode ser linear ou ramificado e compreender preferentemente 1 a 12 átomos de C, sendo especialmente preferidos 1 a 8 átomos de carbono. R_6 é particularmente preferido como um alquilo- C_1-C_4 linear. Alguns exemplos são metilo, etilo e os isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octacilo e eicosilo. São especialmente preferidos metilo e etilo.

Como um cicloalquilo, R_6 pode preferentemente compreender 4 a 8 átomos de carbono no anel, sendo especialmente preferidos 5 ou 6. Alguns exemplos são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-octilo e ciclododecilo.

Como um cicloalquilo-alquilo, R_6 pode compreender preferentemente 4 a 8 átomos de carbono no anel, sendo especialmente preferidos 5 ou 6, e preferentemente 1 a 4 átomos de C no grupo alquilo, sendo especialmente preferidos 1 ou 2 átomos de C. Alguns exemplos são ciclopropil metilo, ciclobutil metilo, ciclopentil metilo ou ciclopentil etilo, e ciclo-hexil metilo ou ciclo-hexil etilo.

Como um arilo, R_6 é preferentemente fenilo ou naftilo.

Como um aralquilo, R_6 é preferentemente benzilo ou fenil etilo.

Na fórmula VII, M pode ser um metal alcalino terroso, por exemplo Mg, Ca ou Sr. Equivalente no contexto da invenção significa a igualização de carga do catião e do anião. M é preferentemente um metal alcalino, por exemplo Li, Na ou K. Dá-se preferência particular para M como Li. Se M for o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo, pode ser o grupo R_6 , incluindo as realizações e preferências aqui antes descritas, em particular alquilo e cicloalquilo.

O resíduo A no grupo AO é preferentemente o resíduo de um ácido orgânico, por exemplo acilo C_1-C_8 , sendo particularmente preferido o sulfonilo C_1-C_8 . O resíduo acilo pode ser um ácido carboxílico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico e ácido benzóico se necessário substituído com alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ou halogéneo. O resíduo sulfonilo A pode corresponder por exemplo à fórmula R_7-SO_2- , em que R_7 é alquilo C_1-C_8 , halogenoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_1-C_8 , ou fenilo ou benzilo substituídos ou não com alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 ou halogéneo. Alguns exemplos de resíduos sulfonilo são metilo, etilo, fenilo, metilfenilo, dimetil fenilo, trimetil fenilo, trifluorometil fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, bromofenilo, dibromofenilo e trifluorometil sulfonilo.

Os passos individuais do processo podem ser levados a cabo na presença de solvente. Solventes adequados são a água e solventes orgânicos, especialmente solventes orgânicos polares, os quais também pode ser utilizados como misturas de pelo menos dois solventes. Exemplos de solventes são hidrocarbonetos (éter de petróleo, pentano, hexano, ciclo-

hexano, metilciclo-hexano); éter (éter dietílico; éter dibutílico, tetra-hidrofurano, dioxano, etileno glicol dimetílico ou éter dietílico); ésteres carbónicos e lactonas (acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de metilo, valerolactona); carboxamidas e lactamas N,N-substituídas (dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona); cetonas (acetona, metilisobutilcetona, ciclo-hexanona); sulfóxidos e sulfonas (dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrametileno sulfona); álcoois (metanol, etanol n- ou i-propanol, n-, i- ou t-butanol, pentanol, hexanol, ciclo-hexanol, ciclo-hexanodiol, hidroximetil ou di-hidroximetil ciclo-hexano, álcool benzílico, etileno glicol, dietileno glicol, propanodiol, butanodiol, etileno glicol monometílico ou éter monoetílico, e dietileno glicol monometílico ou éter monoetílico; nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo); aminas terciárias (trimetilamina, trietilamina, tripropilamina e tributilamina, piridina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperazina, N-metilmorfolina) e ácidos orgânicos (ácido acético, ácido fórmico).

Passo processual a)

A reacção de compostos de fórmula II para formar compostos de fórmula III com um composto R_5NH_2 através da abertura do anel lactona pode ser levada a cabo com ou sem solvente. A reacção é convenientemente levada a cabo na presença de álcoois ou aminas, as quais forma ésteres carbónicos activados ou carboxamidas. Tais compostos são bem conhecidos. Estes podem ser 2-hidroxipiridina, N-hidroxicarboxamidas e imidas, e carboximidas (N-hidroxisuccinimida). São utilizados solventes orgânicos como solvente, sendo vantajosas as aminas terciárias, por exemplo trimetilamina ou trietilamina. A temperatura reaccional pode situar-se na gama de por exemplo

de aproximadamente 40°C a 150°C e preferentemente de 50°C a 120°C.

Passo processual b)

A redução do grupo azida no grupo amina nos compostos de fórmula III ocorre de um modo conhecido por si mesmo (ver Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), páginas 298 a 317), por exemplo utilizando hidretos metálicos ou mais convenientemente utilizando um método catalítico com hidrogénio na presença de catalisadores homogéneos (catalisador de Wilkinson) ou catalisadores heterogéneos, por exemplo níquel de Raney ou catalisadores de metais precisos tais como de platina ou paládio, se necessário em substratos tais como carbono. A hidrogenação pode também ser levada a cabo se necessário por via catalítica sob condições de transferência de fase, por exemplo, como formato de amónio como doador de hidrogénio. É vantajoso utilizar solventes orgânicos. A temperatura de reacção pode situar-se na gama de por exemplo 0°C a 200°C e preferentemente de 10°C a 100°C. A hidrogenação pode ser levada a cabo sob pressão normal ou elevada pressão até 100 bar, por exemplo, e preferentemente até 50 bar.

Os compostos de fórmula I podem ser convertidos em sais de adição de um modo conhecido por si mesmo por tratamento com ácidos inorgânicos ou orgânicos, monobásicos ou polibásicos. São preferidos os hemifumaratos.

Passo processual c1)

Agentes de cloração, bromação e iodação adequados são bromo e iodo elementar, em particular N-cloro, N-bromo e N-

iodocarboxamidas e dicarboxamidas. São preferidos N-cloro, N-bromo e N-iodoftalimida e especialmente cloro, N-bromo e N-iodosuccinimida, assim como hipoclorito de butilo terciário e sulfonamidas e sulfonimidas N-halogenadas, por exemplo cloramina T. A reacção é com vantagem levada a cabo em solventes orgânicos miscíveis com água, tais como tetra-hidrofurano ou dioxano na presença de pelo menos um volume equivalente de água. A reacção ocorre primeiro a temperaturas baixas, por exemplo de -20 a 10°C, e depois a temperaturas elevadas, por exemplo 30 a 100°C. A presença de ácidos inorgânicos ou orgânicos pode ser vantajosa. Ácidos adequados são por exemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido metanossulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfónico, ácido toluenossulfónico, H₂SO₄, H₃PO₄, halogenetos de hidrogénio, resinas de permuta iónica ácidas, e ácidos immobilizados em veículos sólidos. A halolactona pode ser isolada por exemplo por extracção com solventes orgânicos.

Passo processual c2)

Agentes de cloração, bromação e iodação adequados são bromo e iodo elementar, em particular N-cloro, N-bromo e N-iodocarboxamidas e dicarboxamidas. São preferidos N-cloro, N-bromo e N-iodoftalimida e especialmente cloro, N-bromo e N-iodosuccinimida, assim como hipoclorito de butilo terciário e sulfonamidas e sulfonimidas N-halogenadas, por exemplo cloramina T. A reacção é com vantagem levada a cabo em solventes orgânicos miscíveis com água (clorofórmio, diclorometano). A temperatura de reacção pode situar-se na gama de por exemplo desde aproximadamente -70°C até à temperatura ambiente e preferentemente de -30 a 10°C. A

halolactona pode ser isolada por exemplo por extracção com solventes orgânicos.

Sais adequados de ácidos carboxílicos de fórmula V são por exemplo sais de metais alcalinos ou de metais alcalino terrosos, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, assim como sais de amónio. Os sais de amónio podem derivar de amónia, aminas primárias, secundárias ou terciárias, ou podem ser sais quaternários de amónio. As aminas podem ser acíclicas ou cíclicas e compreendem heteroátomos do grupo O e S. As aminas podem compreender 1 a 18 átomos de C, sendo preferidos 1 a 12 e especialmente preferidos 1 a 8. Os sais quaternários de amónio podem compreender 4 a 18 átomos de C, sendo preferidos 4 a 12 e especialmente preferidos 1 a 8. Alguns exemplos de aminas são metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, isopropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, fenilamina, metiletilamina, metildietilamina, fenilmetilamina, benzilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, piperidina, N-metilpiperidina, morfolina, pirrolidina, e 2-feniletilamina. A formação de sais permite uma purificação mais eficiente dos ácidos carboxílicos de fórmula V em relação à sua pureza óptica e química, especialmente quando se formam sais cristalinos com a selecção de aminas. Os sais podem ser convertidos antes da reacção nos ácidos carboxílicos de fórmula V. No entanto, os sais podem também ser utilizados directamente para halolactonização. Neste caso, a adição de ácidos, por exemplo ácido trifluoroacético ou outros ácidos fortes, é recomendada, como descrito no passo processual c1).

A halo-lactonização é surpreendentemente estereosseletiva, e as cis-halolactonas desejadas são formadas em rendimentos de 90% ou mais.

Passo processual d)

A reacção de um composto de fórmula VI com pelo menos quantidades equimolares de hidróxidos de metais alcalinos ou alcalino terrosos é convenientemente levada a cabo num solvente orgânico polar, por exemplo álcoois como isopropanol, e a baixas temperaturas de, por exemplo, -20 a 30°C. São preferentemente utilizadas soluções aquosas de hidróxidos, sendo especialmente preferido o hidróxido de lítio. Não é necessário isolar o composto de fórmula VII, mas a mistura reaccional pode ser utilizada directamente no passo processual e). O estereoisómero desejado é também formado neste passo com rendimentos elevados de até 90% ou mais.

A reacção de um composto de fórmula VI com pelo menos quantidades equimolares de um álcool, especialmente um alanol C₁-C₈ e em particular metanol ou etanol, é convenientemente levado a cabo num solvente orgânico polar, por exemplo éteres ou os alcanóis utilizados para esterificação, e a baixas temperaturas de, por exemplo -20 a 30°C. As bases são também preferentemente utilizadas, por exemplo hidrogenocarbonatos de metais alcalinos ou de carbonatos de metais alcalinos, sendo especialmente preferido o hidrogenocarbonato de potássio. Não é necessário isolar o composto de fórmula VII, mas a mistura reaccional pode ser utilizada directamente no passo processual e). O estereoisómero desejado é também formado nesta reacção com elevados rendimentos de até 90% ou mais.

Passo processual e)

A lactonização dos compostos de fórmulas VII para formar compostos de fórmula VIII é convenientemente levada a cabo a uma temperatura de -20 a 50°C e na presença de um solvente preferentemente polar, tal como um álcool (isopropanol) ou éter (tetra-hidrofurano, dioxano). É vantajoso utilizar sais inorgânicos, especialmente ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico. A hidroxilactona de fórmula VII pode ser isolada por exemplo por extracção com solventes orgânicos. O estereoisómero desejado é também formado neste passo com elevados rendimentos de até 90% ou mais.

Passo processual f)

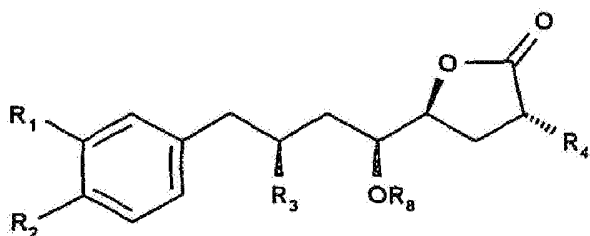
A conversão do grupo hidroxilo num grupo de saída pode ser levada a cabo em solventes orgânicos, preferentemente solventes orgânicos polares, e a temperaturas de -20 a 50°C. Halogenetos ácidos, tais como cloretos ácidos e brometos ácidos, são preferentemente utilizados como reagentes. São especialmente preferidos cloretos ou brometos de sulfonilo. A reacção é com vantagem levada a cabo na presença de quantidades equivalentes de uma base para a ligação do ácido. Bases adequadas são em particular aminas terciárias, tais como trimetilamina ou trietilamina e dimetilaminopiridina. A hidroxilactona de um composto de fórmula VII pode ser isolada por exemplo por extracção com solventes orgânicos. Os rendimentos são de até 90% ou mais.

Passo processual g)

Agentes de azidação são por exemplo azidas de metal, especialmente azidas de metais alcalino terrosos e azidas de metais alcalinos, assim como azidas de sililo. Agentes de azidação especialmente preferidos são azida de lítio, azida de sódio e azida de potássio. A reacção pode ser levada a cabo em solventes orgânicos, tais como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetilimidazolidinona (DMI), tolueno ou metilciclo-hexano. A temperatura da reacção pode situar-se na gama de aproximadamente 20°C a 150°C e preferentemente de 50°C a 120°C. Pode ser conveniente incluir a utilização de catalisadores de transferência de fase. A preparação e a utilização sintética de azidas são por exemplo descritas por David. L. Hughes em *Organic Preparations and Procedures Int.* (1996), 28 (2), pp. 127-164 e por M. C. Viaud et al. em *Synthesis* (1990), pp. 130 a 131. A azidação é levada a cabo com quantidades pelo menos equimolares de azida de zinco/bis-piridina na presença de, por exemplo, trifenilfosfina em quantidades de 2 equivalentes ou mais, e quantidades aproximadamente iguais de um azodicarboxilato tal como azodi-isopropilcarboxilato. A reacção é levada a cabo num solvente orgânico, especialmente um hidrocarboneto aromático, tal como benzeno, tolueno ou xileno. A temperatura de reacção pode ser de -20 a 80°C.

Alguns intermediários preparados utilizando o processo de acordo com a invenção são novos e representam ainda objectos da invenção.

Ainda outro objecto da invenção é assim um composto de fórmula X,



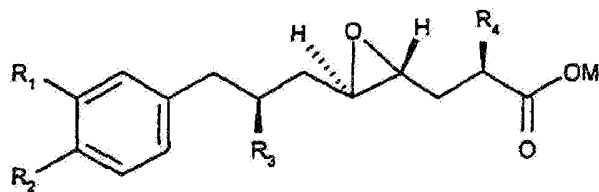
(X),

em que

R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , ou alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , R_4 é alquilo C_1-C_6 , e R_5 é alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcanoiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , R_8 é hidrogénio ou R_8O é um grupo de saída.

Para resíduos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 em compostos de fórmula X, aplicam-se as realizações e preferências aqui antes descritas.

Um objecto da invenção num sentido mais lato é um composto de fórmula VII,

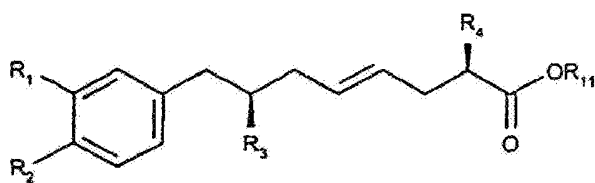


(VII),

em que M é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo, e R₁ e R₂ são, independentemente um do outro, H, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, ou alcoxí C₁-C₆-alquiloxi C₁-C₆, R₃ é alquilo C₁-C₆, e R₄ é alquilo C₁-C₆.

Para resíduos R₁, R₂, R₃, e R₄, assim como para M, em compostos de fórmula VII, aplicam-se as realizações e preferências aqui antes descritas.

Um objecto da invenção é um composto de fórmula XIII



(XIII),

em que R₁₁ é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente, hidrogénio ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo, e

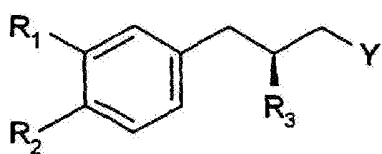
R₁ e R₂ são, independentemente um do outro, H, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, ou alcoxí C₁-C₆-alquiloxi C₁-C₆, R₃ é alquilo C₁-C₆, e R₄ é alquilo C₁-C₆.

Para resíduos R₁, R₂, R₃, R₄ e R₁₁ em compostos de fórmula XIII, aplicam-se as realizações e preferências aqui antes descritas.

Os ácidos carboxílicos de fórmula V utilizados no passo processual c) podem ser preparados de um modo conhecido por

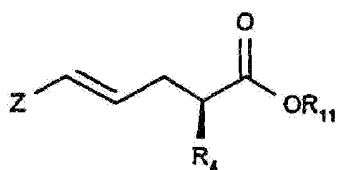
si mesmo por hidrólise de derivados ácidos hidrolisáveis tais como ésteres carbónicos, carbo-oxamidas ou carboxilatos. A hidrólise pode ser levada a cabo com ácidos ou bases. A hidrólise com a base é preferida, por exemplo, com hidróxidos de metais alcalinos (LiOH, KOH e NaOH), que podem ser adicionados na forma de uma solução aquosa ou de um sólido. A reacção é levada a cabo com vantagem em água, solventes orgânicos (álcoois e éteres) ou nas suas misturas. A temperatura da reacção pode abranger a gama até à temperatura de ebulição do solvente utilizado. Após remoção do solvente, o resíduo da mistura reaccional é convenientemente recolhido com um ácido aquoso, tal como ácido clorídrico, e o composto de fórmula V é extraído (por exemplo com éteres) e purificado. A hidrólise é quantitativa, e o composto de fórmula V puro é obtido em rendimentos superiores a 90%. É possível levar a cabo a hidrólise em simultâneo que a halo-lactonização num único recipiente da reacção. A hidrólise pode também ser levada a cabo de forma enzimática.

Os compostos de fórmula XIII podem ser obtidos através da reacção de um composto de fórmula XIV



(XIV),

com um composto de fórmula XV,



(XV),

em que R₁ a R₄, e R₁₁ são tal como definidos anteriormente, incluindo as preferências, Y é Cl, Br ou I, e Z é Cl, Br ou I, na presença de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso, Y e Z são preferentemente Br e especialmente Cl.

O acoplamento de reagentes de Grignard com halogenetos de alcenilo num éter tal como tetra-hidrofurano ou dioxano como solventes na presença de quantidades catalíticas de um sal de metal solúvel ou de um complexo metálico, por exemplo um sal de ferro, níquel ou paládio ou um complexo de ferro, níquel ou paládio (tal como tricloreto de ferro, acetato de acetonilo de ferro, acetato de benzoílo de ferro, acetato de acetonilo de níquel, e complexos de ferro, níquel ou paládio com fosfinas terciárias ou difosfinas diterciárias tais como trifenilfosfina, triciclo-hexilfosfina, 1,2-difenilfosfinoetano, 1,2-difenilfosfinaopropano, 1,2-difenilfosfinofurano, e 1,2-difenilfosfinobutano é conhecido. Exemplos de complexos metálicos e sais de complexos metálicos são o dicloroníquel(1,2-difenilfosfinoetano) e dicloropaládio(1,2-difenilfosfinoetano). A presença de um aditivo que estabilize os sais metálicos ou os complexos metálicos ou os sais de complexos metálicos pode ser uma vantagem. Exemplos são DMPU, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilmorfolina, aminas tais como trietilamina e tetrametiletilenodiamina, assim como misturas de pelo menos dois destes aditivos. Quando se utiliza acetonilacetato de ferro, verificou-se ser

bem sucedida a adição de uma mistura de DMPU e tetrametiletilenodiamina. Quando se utiliza dicloroníquel(1,2-difenilfosfinoetano), é vantajosa a adição de trietilamina.

A reacção é descrita por G. Cahiez et al. em *Synthesis* (1998), pp. 1199-1200. A temperatura da reacção pode ser por exemplo de -50 a 80°C, preferentemente -20 a 50°C. As quantidades catalíticas podem ser por exemplo de 0,1 a 20% em peso em relação a um composto de fórmula XIV. É conveniente levar a cabo a reacção de modo que inicialmente um composto de fórmula XIV seja convertido num composto de Grignard (por exemplo com magnésio) e depois adicionar uma solução de um composto de fórmula XV, um sal metálico, um complexo metálico, ou um sal de complexo metálico e o aditivo de estabilização, ou vice versa.

Pode ser vantajoso se forem apenas utilizadas quantidades catalíticas de um aditivo que estabilize os complexos metálicos, por exemplo, trietilamina ou DMPU. As quantidades catalíticas podem ser por exemplo 0,1 a 10 por cento em base molar, preferentemente 1 a 5 por cento em base molar, em relação aos compostos de fórmula XIV ou XV.

Sabe-se que compostos de fórmula XIV na forma dos seus racematos ou enantiómeros podem ser preparados de acordo com processos análogos. Por exemplo, pode fazer-se reagir o R_1R_2 fenilaldeído com éster do ácido R_3 dietoxifosforilacético para formar ésteres do ácido 2- R_3 -3-(R_1R_2 fenil)acrílico, estes podem ser hidrogenados para formar os ésteres de ácido propiónico correspondentes, o grupo éster saponificado e o ácido carboxílico reduzido a álcool, e finalmente o grupo hidroxilo substituído com halogéneo. Podem obter-se

enantiómeros através da separação dos racematos dos ácidos carboxílicos por exemplo com quinino ou por resolução enzimática dos racematos dos ésteres carbónicos correspondentes. São descritos detalhes nos exemplos. A patente EP-A-0 678 503 descreve uma síntese assimétrica possível de compostos de fórmula XIV.

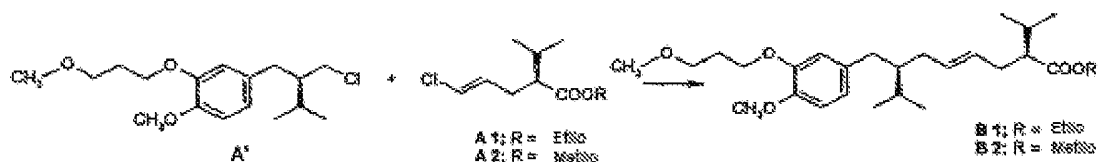
Os compostos de fórmula XV podem ser obtidos por exemplo através da reacção de ésteres carbónicos ou derivados de fórmula $R_4CH_2COOR_{11}$ com 1,3-di-halogenopropeno na presença de bases amina fortes tais como amidas de metais alcalinos ($Li-N(i\text{-propil})_2$ ou hexametildissilazano de lítio) para formar compostos de fórmula XV, ou através da preparação através de derivatização de um modo conhecido por si mesmo de ácidos carboxílicos, halogenetos de ácidos carboxílicos, carboxamidas e sais de ácidos carboxílicos de, por exemplo, ésteres carbónicos de fórmula XV. Os enantiómeros desejados podem ser obtidos a partir de racematos de um modo conhecido por si mesmo através da separação dos racematos, por exemplo por cristalização a partir de sais de adição de ácidos carboxílicos utilizando bases opticamente activas. É mais vantajoso separar os racematos através do tratamento de ésteres de fórmula XV com esterases.

Com a escolha de ésteres carbónicos e ácidos carboxílicos das fórmulas IV e V, os compostos de fórmula I, que são por si mesmo compostos complexos, podem ser preparados de um modo convergente e simples, o que é especialmente verdade para esta síntese enantiosselectiva ou diaesteressselectiva. O rendimento total de todos os passos processuais a) a h) pode atingir 40% ou mais, o que torna possível a aplicação industrial.

Os seguintes exemplos explicam a invenção em mais detalhe.

A) Preparação de compostos de fórmula IV

Exemplo A1:



Uma mistura de 9,75 g de pó de magnésio e 100 mL de tetra-hidrofurano é aquecida sob refluxo, e adiciona-se então 0,50 mL de 1,2-dibromoetano ao longo de um período de 1 minuto (reação exotérmica visível). Uma solução de 34,63 g de A', 3,80 mL de 1,2-dibromoetano e 300 mL de tetra-hidrofurano é adicionada gota a gota ao longo de um período de 30 minutos a 62 - 64°C. A mistura é agitada durante mais 30 minutos sob refluxo e depois arrefecida até a temperatura ambiente. A mistura reaccional é filtrada sob árgon até ficar clarificada e a solução de Grignard resultante adicionada gota a gota ao longo de um período de 10 minutos a uma solução de 20,47 g de Al, 0,24 mL de N-metilpirrolidona, 0,88 g de acetilacetato de ferro (III) em 230 mL de tetra-hidrofurano a -5 a 0°C. A mistura reaccional é agitada durante mais 1 minuto a 0°C, e então adiciona-se 400 mL de ácido clorídrico a 2 N. A mistura é agora extraída com éter dietílico (3x 300 mL) e as fases orgânicas são consecutivamente lavadas com água (1x 300 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x 200 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação num rotavapor. Por meio de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F; éter dietílico / hexano 1:4), obtém-se o composto em título B1 a partir do

resíduo na forma de um óleo ligeiramente amarelado (33,8 g, 75%): TLC t_R = 0,15 (éter dietílico - hexano 1:4).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75 - 0,9 (m, 12H), 1,15 (t, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,70 - 2,45 (m, 10H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 - 4,10 (m, 4H), 5,25 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,70 (d, 1H) ppm.

Exemplo A2:

Por analogia com o exemplo A1, o derivado é preparado através da reacção de A' com A2:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 - 1,00 (m, 12H), 1,40 - 2,55 (m, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 5,40 (m, 2H), 6,65 - 6,75 (m, 2H), 6,80 (d, 1H) ppm.

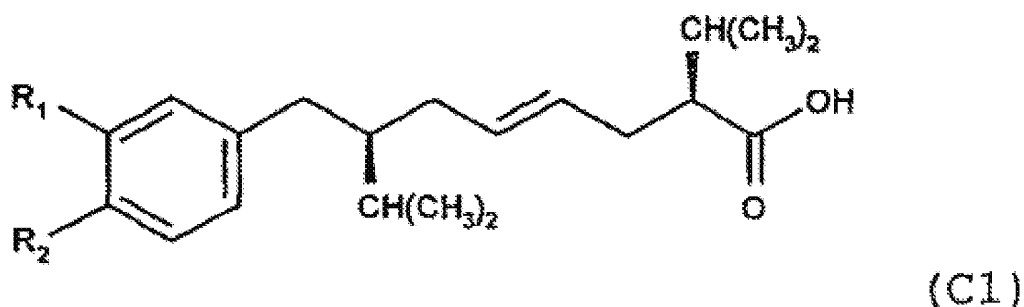
Exemplo A3:

Uma mistura de 38,9 g de pó de magnésio e 400 mL de tetra-hidrofurano é aquecida sob refluxo, e adiciona-se então 2,0 mL de 1-bromo-2-cloroetano ao longo de um período de 1 minuto (reacção exotérmica visível). Uma solução de 126,8 g de A', 14,6 mL de 1-bromo-coroetano e 700 mL de tetra-hidrofurano é adicionada gota a gota ao longo de um período de 35 minutos a 62 - 64°C. A mistura é agitada durante mais 30 minutos sob refluxo e depois arrefecida até a temperatura ambiente. A mistura reaccional é filtrada sob argon até ficar clarificada e a solução de Grignard resultante adicionada gota a gota ao longo de um período de 20 minutos a uma solução de 80,3 g de A2, 5,58 mL de trietilamina, e 2,11 g de Ni(dpp)Cl_2 em 700 mL de tetra-hidrofurano a 20 a 22°C. A mistura reaccional é agitada durante mais 1 minuto a 20°C, e adicionou-se então 1 L de ácido clorídrico a 1 N a 15°C. Realiza-se agora

extracção com éter metílico de tert-butilo (3 x 1 L) e as fases orgânicas são consecutivamente lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio / água (1:9) (2 x 1,2 L) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x 300 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação num evaporador rotativo. O composto A2 que não foi convertido é removido por destilação do resíduo a 75°C sob vácuo. O composto em título em bruto B2 obtido deste modo (171,4 g) é ainda submetido a reacção no exemplo B2.

B) Preparação de compostos de fórmula V

Exemplo B1: Preparação de ácido carboxílico



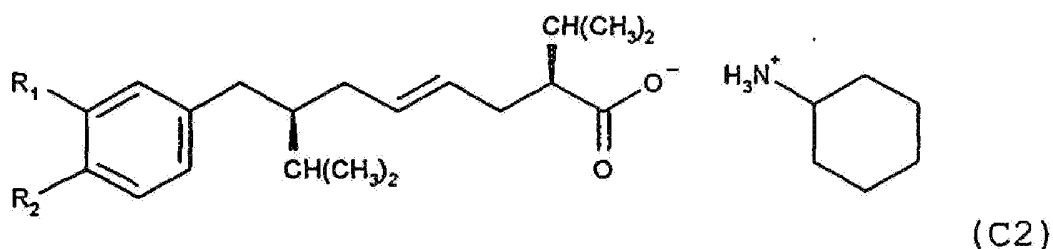
A uma solução de 22,4 de B1 e 150 mL de tetra-hidrofurano / metanol / água (3:1:1), adiciona-se 3,6 g de hidróxido de lítio e depois agita-se durante 48 horas sob refluxo. A mistura reaccional é concentrada por evaporação, adiciona-se ao resíduo 500 mL de HCl a 1N (frio), e realiza-se a extracção com éter metílico de tert-butilo (3x 500 mL). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa de NaCl saturada (200 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. Por intermédio de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F / acetato de etilo / hexano 1:1), obtêm-se o composto em título C1 a partir do resíduo na

forma de um óleo ligeiramente amarelado (19,2 g, 94%): TLC t_R = 0,22 (éter dietílico - hexano 2:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 - 1,0 (m, 12H), 1,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,80 - 2,60 (m, 10H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,45 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,80 (d, 1H) 7,60 - 9,0 (bs, 1H) ppm.

O composto em título C1 pode ser preparado a partir de B2 em analogia com o exemplo B1.

Exemplo B2: Preparação de sal ácido carboxílico-ciclo-hexilamina

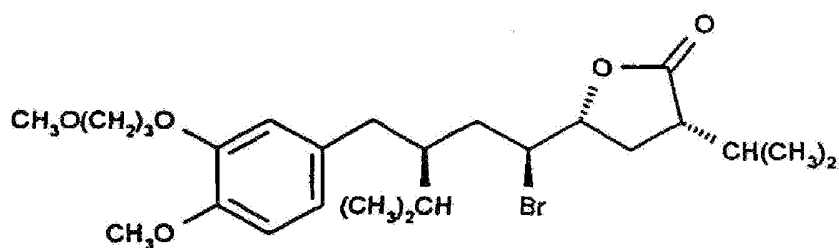


A uma solução de 171,4 g de B2 (em bruto) e 1,07 L de dioxano, adiciona-se 0,67 L de água e 0,4 L de KOH a 2N e a mistura é agitada sob refluxo durante 23 horas. A mistura reaccional é concentrada por evaporação, adiciona-se ao resíduo 0,6 L de água que é lavado com éter metílico de tert-butilo (2 x 500 mL) (fases orgânicas descartadas). A fase aquosa é acidificada com 0,24 L de HCl a 4N e depois extraída com éter metílico de tert-butilo (2 x 0,6 L). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa de NaCl (0,6 L), secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. O resíduo é então dissolvido em 2 L de n-hexano, adiciona-se 38,5 mL de ciclo-hexilamina e a mistura é agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. A suspensão resultante é arrefecida a 0°C, e o composto em título C2 é

obtido por filtração na forma de cristais brancos (165,6 g, 79,6 %).

C) Preparação de compostos de fórmula VI

Exemplo C1: Preparação de



(D1)

Uma solução de 2,66 g de C1 e 26,6 mL de diclorometano é arrefecida a -15°C . Seguidamente, adiciona-se em porções a cada 2 minutos 4x 0,232 g de N-bromosuccinimida. A mistura reaccional é agitada durante mais 30 minutos a -15°C e depois, ao longo de um período de 5 minutos, introduz-se em 30 mL de uma solução de hidrogenossulfito de sódio a 40% arrefecida a 0°C . A mistura é diluída com água (10 mL) e extraída com diclorometano (2x 30 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água (1x 30 mL) e solução de NaCl aquosa concentrada (1x 30 mL), depois secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. Por intermédio de cromatografia "flash" (SiO_2 60F / éter dietílico / hexano 1:1) obtém-se 2,98 g de composto em título D1 a partir do resíduo (teor do composto em título = aproximadamente 89%); TLC t_R = 0,34 (cis-lactona) e 0,38 (trans-lactona) com éter dietílico / hexano 2:1. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 - 1,10 (m, 12H), 1,60 - 2,65 (m, 12H),

3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 3H) ppm.

Exemplo C2: Preparação a partir de éster carbónico B1 na presença de água

Uma solução de 0,449 g de B, 3,3 mL de tetra-hidrofurano e 1,7 mL de água é arrefecida a 0°C. Adiciona-se 0,205 g de N-bromosuccinimida à solução e a mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C e durante 15 horas a 70°C. A mistura reaccional é arrefecida a 0°C e adicionada a 30 mL de solução aquosa de hidrogenossulfito de sódio a 40% que foi arrefecida a 0°C. A mistura é extraída com acetato de etilo (3x 50 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água (1x 30 mL) e solução de NaCl aquosa concentrada (1x 30 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. Por intermédio de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F / éter dietílico / hexano 1:1) obtém-se 0,42 g de composto em título D1 a partir do resíduo (teor do composto em título = aproximadamente 80%); TLC t_R = 0,34 (cis-lactona) e 0,38 (trans-lactona) com éter dietílico / hexano 2:1. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 - 1,10 (m, 12H), 1,60 - 2,65 (m, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 3H) ppm.

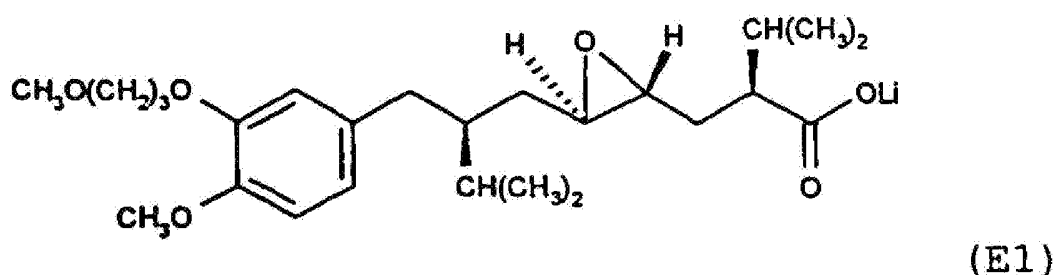
Exemplo C3: Preparação de sal de ciclo-hexilamina C2

Uma solução de 164,3 g de C2 e diclorometano é arrefecida a 0°C. Adiciona-se gota a gota à mistura 26,6 mL de ácido trifluoroacético e a mistura é agitada durante 1 hora. A mistura reaccional é arrefecida a -20°C. Depois, adiciona-se em porções cada 2 minutos 6 x 9,38 g de N-bromosuccinimida. A mistura reaccional agitada durante mais 2 horas a -15 a -

20°C, e adiciona-se então 160 mL de solução aquosa de hidrogenossulfito de sódio a 4% a 0°C. A mistura é extraída com água (1 L) e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída com diclorometano (0,5 L) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água (1 L) e solução de NaCl aquosa (0,5 L), depois secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. O composto em título em bruto D1 obtido deste modo (161,4 g) (teor do composto em título aproximadamente 90%) é ainda feito reagir nos exemplos D2 e E2.

D) Preparação de compostos de fórmula VII

Exemplo D1: Preparação de



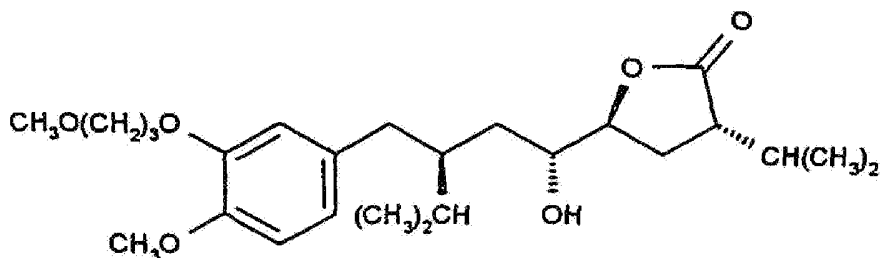
Uma solução de 16,65 g de D1 e 150 mL de isopropanol é arrefecida a 0°C, depois adiciona-se 66,6 mL de LiOH a 2 N ao longo de um período de 10 minutos e a mistura é agitada durante 1,5 horas (o intermediário E1 é imediatamente feito reagir no passo seguinte).

Exemplo D2:

O composto E1 é obtido de modo análogo utilizando o composto D1 preparado como descrito no exemplo C3 e utilizado no exemplo E2.

E) Preparação de compostos de fórmula VIII

Exemplo E1: Preparação de



(F1)

À mistura reaccional do exemplo D1, adiciona-se gota a gota 100 mL de HCl a 2N, e a mistura reaccional é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reaccional é diluída com água (500 mL) e extraída com éter metílico de tert-butilo (3x 250 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água (2x 500 mL) e solução de NaCl aquosa concentrada (200 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. Por intermédio de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F / éter dietílico / hexano 2:1) obtém-se 12,0 g de composto em título F1 a partir do resíduo (teor do composto em título = aproximadamente 88%); TLC t_R = 0,16 (éter dietílico / hexano 2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 - 1,05 (m, 12H), 1,10 - 2,25 (m, 10H), 2,35 (m, 1H), 2,50 - 2,75 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 3H) ppm.

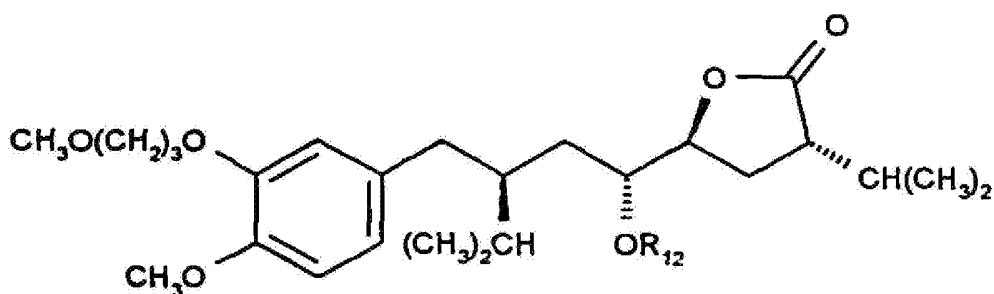
Exemplo E2:

A mistura agitada de 161,4 g de D1 (em bruto), 1,61 L de tetra-hidrofurano e 0,474 L de água é agitada à temperatura

ambientes durante 20 h com 0,474 L de LiOH a 2N. Depois, adiciona-se 1,61 L de água e o tetra-hidrofurano (1,7 L) é removido por evaporação num evaporador rotativo. A mistura resultante é lavada com éter metílico de tert-butilo (0,5 L) e a solução aquosa do intermediário E1 é obtida e imediatamente feita reagir. Enquanto se agita, adiciona-se éter metílico de tert-butilo (1,0 L) e HCl a 4N (0,316 L). A fase orgânica é separada e agitada durante 2 horas sob refluxo (com um separador de água). A solução é arrefecida, seca sobre sulfato de sódio e concentrada num evaporador rotativo. O composto do título F1 em bruto obtido deste modo (136,1 g) (teor do composto do título aproximadamente 90%) é ainda feito reagir no exemplo F4.

F) Preparação de compostos de fórmula IX

Exemplo F1: Preparação de



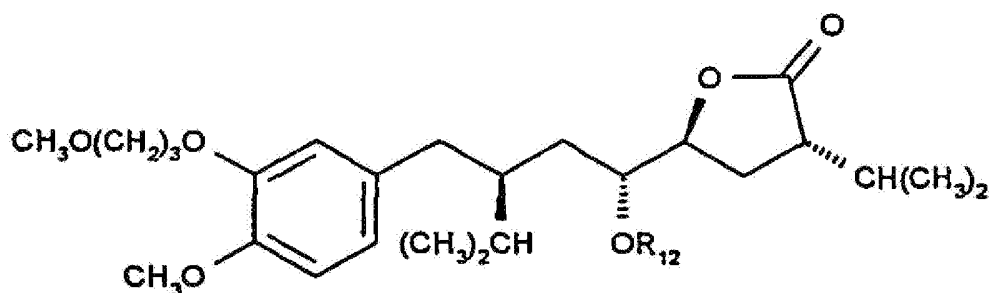
em que R_2 é $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$ (G1).

A uma solução de 0,325 g de F1 e 8 mL de diclorometano, adiciona-se 0,156 mL de trietilamina e a mistura é arrefecida a 0°C. Adiciona-se gota a gota 0,087 mL de cloreto de metanossulfonilo e a mistura é então agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura reaccional é vertida em água (10 mL) e extraída com éter metílico de tert-butilo (2x 10

mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5% (10 mL) e solução aquosa de NaCl (10 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação num evaporador rotativo. Por meio de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F; éter dietílico / hexano 1:2), obtém-se o composto em título G1 a partir do resíduo na forma de um óleo ligeiramente amarelado (0,32 g, 82%): TLC t_R = 0,18 (éter dietílico - hexano 2:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 - 1,05 (m, 12H), 1,55 - 2,25 (m, 9H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 3H) ppm.

Exemplo F2: Preparação de



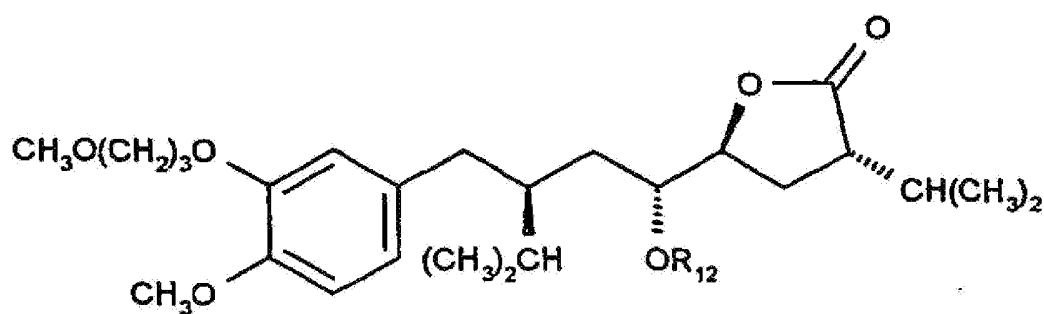
em que R₁₂ é 4-BrC₆H₅-SO₂- (G2).

A uma solução de 0,437 g de F1 e 5 mL de diclorometano, adiciona-se consecutivamente 0,307 g de 4-bromobenzenossulfocloreto e 0,147 g de 4-dimetilaminopiridina e a mistura é então agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional é vertida em água gelada (30 mL) e extraída com éter dietílico (3x 30 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5% (30 mL) e solução aquosa concentrada de NaCl (30 mL). As fases orgânicas combinadas

são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação num evaporador rotativo. Por meio de cromatografia "flash" (SiO_2 60F; éter dietílico / hexano 1:1), obtém-se o composto em título G2 a partir do resíduo na forma de um óleo ligeiramente amarelado (0,304 g, 46%): TLC t_R = 0,36 (éter dietílico - hexano 2:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 - 1,0 (m, 12H), 1,55 - 2,20 (m, 9H), 2,25 - 2,45 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,60 - 6,85 (m, 3H), 7,60 - 7,75 (m, 4H) ppm.

Exemplo F3: Preparação de



em que R_{12} é 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-}$ (G3).

A uma solução de 0,437 g de F1 e 5 mL de diclorometano, adiciona-se 0,229 g de 4-metilbenzenossulfocloreto e 0,147 g de 4-dimetilaminopiridina e a mistura é então agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional é vertida em água gelada (30 mL) e extraída com éter dietílico (3x 30 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5% (30 mL) e solução aquosa concentrada de NaCl (30 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação num evaporador rotativo. Por meio

de cromatografia "flash" (SiO₂ 60F; éter dietílico / hexano 1:1), obtém-se o composto em título G3 a partir do resíduo na forma de um óleo ligeiramente amarelado (0,40 g, 68%): TLC t_R = 0,26 (éter dietílico - hexano 2:1).

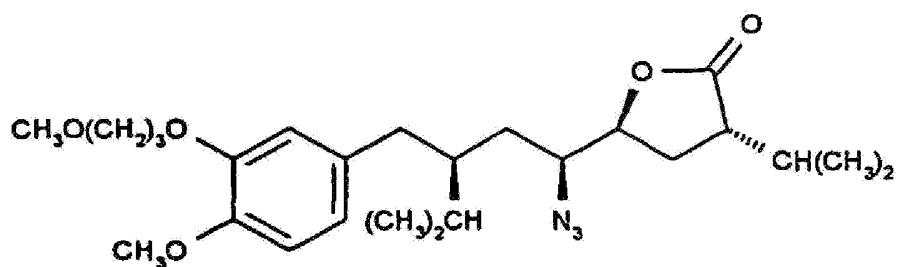
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 - 1,0 (m, 12H), 1,55 - 2,20 (m, 9H), 2,30 - 2,50 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,60 - 6,85 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,70 (d, 2H) ppm.

Exemplo F4: Preparação de G1

A uma solução de 136,1 g de F1 (em bruto), preparada como descrito no exemplo E2, e 0,86 L de tolueno, adiciona-se 52,8 mL de trietilamina e a mistura é arrefecida a 0°C. Adiciona-se gota a gota 29,45 mL de cloreto de metanossulfonilo e a mistura é então agitada durante 1 hora a 15°C. A mistura reaccional é arrefecida a 0°C, adiciona-se 7,88 mL de 3-dimetilamino-2-propilamina (o excesso de cloreto de metanossulfonilo é destruído) e a mistura é agitada durante 15 minutos. A mistura reaccional é lavada com água (1 L), a fase orgânica é separada e a fase aquosa é de novo extraída com tolueno (0,6 L). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água / solução de NaCl saturada (5:1; 0,6 L) e solução aquosa saturada de NaCl (0,6 L), secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. O composto do título em bruto F1 obtido por este modo (165 g) (teor do composto do título aproximadamente 90%) é feito reagir no exemplo G2.

G) Preparação de compostos de fórmula II

Exemplo G1: Preparação de



(H1)

Agita-se uma mistura de 9,5 g de G1, 2,35 g de azida de sódio e 100 mL de 1,2-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidona durante 20 horas a 60°C. A mistura reaccional é vertida em 500 mL de água e extraída com éter metílico de tert-butilo (3x 200 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água (3x 500 mL), solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5% (200 mL) e solução aquosa concentrada de NaCl (200 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas num evaporador rotativo. Por intermédio de cristalização a partir de 150 mL de éter di-isopropílico - hexano (1:2) a 0°C, obtém-se o composto do título a partir do resíduo na forma de cristais brancos (5,62 g, 67%); p.f. 61 - 62°C; TLC t_R = 0,41 (acetato de etilo - hexano 1:1); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 - 1,10 (m, 12H), 1,40 (m, 1H), 1,60 - 2,25 (m, 8H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 3H) ppm.

O derivado H1 pode ser preparado através da reacção de G2 ou G3 por analogia com o exemplo G1.

Exemplo G2: Preparação de H1

Uma mistura de 165 g de G1 (em bruto), 41,1 g de azida de sódio e 0,8 L de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-

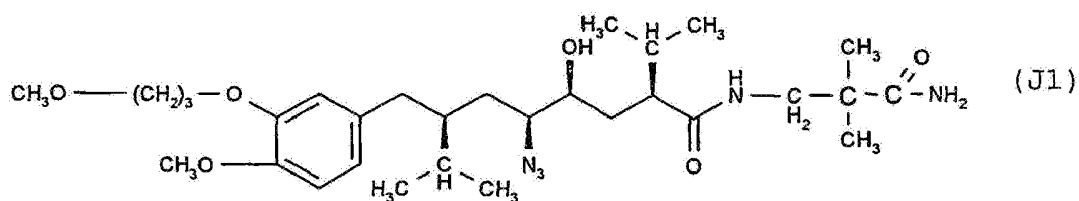
pirimidona é agitada durante 20 horas a 60°C. A mistura reaccional é arrefecida, vertida em 1,5 L de água e extraída com metilciclo-hexano (2x 750 mL). As fases orgânicas são lavadas consecutivamente com água (4x 750 mL) e solução aquosa concentrada de NaCl (750 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas a um volume de 900 mL num evaporador rotativo. A solução resultante é inoculada com 10 mg do composto em título e agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. A suspensão resultante é arrefecida a 0°C, e o composto do título H1 é obtido por filtração na forma de cristais brancos (104 g, 71%).

Exemplo G3: Preparação de H1

Uma mistura de 10,3 g de G1 (em bruto), 50 mL de metilciclo-hexano, 40 mL de azida de sódio a 2N (solução aquosa) e 0,4 g de Aliquat® é agitada durante 20 horas a 80°C. A mistura reaccional é arrefecida a 40°C, a fase aquosa é separada e a fase orgânica é lavada a 40°C com (2x 40 mL). A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O filtrado é inoculado com 5 mg do composto em título e agitado durante 20 horas à temperatura ambiente. A suspensão resultante é arrefecida a 0°C, e o composto do título H1 é obtido por filtração na forma de cristais brancos (6,60 g, 71%).

H) Preparação de compostos de fórmula III

Exemplo H1: Preparação de



Uma mistura de 59,1 g de H1, 41,82 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 2,28 g de 2-hidroxipiridina em 59,1 mL de trietilamina é agitada ao longo de um período de 16 horas a 90°C. Depois, remove-se por destilação 33 mL de trietilamina ao longo de um período de 0,5 horas, e o resíduo é agitado durante mais 8,5 horas a 90°C. A mistura reaccional arrefecida é extraída entre acetato de etilo (3x 500 mL), solução aquosa saturada em hidrogenocarbonato de sódio (1x 500 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1x 500 mL). As fases orgânicas combinadas são secas com 100 g de sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo. O resíduo é seco e o composto em título F1 em bruto é obtido na forma de um óleo (78,4 g, quantitativo) (análise por HPLC: 88,5%): TLC t_R = 0,13 (acetato de etilo - hexano 4:1); amostra submetida a cromatografia: TLC t_R = 0,13 (acetato de etilo - hexano 4:1) ; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 - 0,96 (m, 12H), 1,23 (s, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,53 - 1,80 (m, 5H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,06 - 2,14 (m, 3H), 2,45 - 2,57 (m, 2H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,32 - 3,52 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 5,51 (bs, 1H), 6,01 (bs, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H) ppm.

Exemplo H2: Preparação de J1

Uma mistura de 9,23 g de H1, 6,97 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 1,90 g de 2-hidroxipiridina e 5,0 mL de

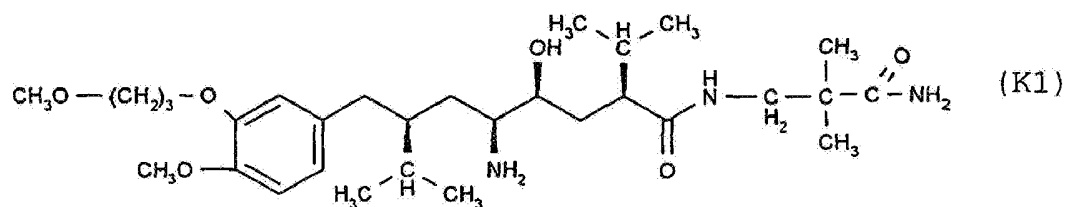
triethylamina é agitada ao longo de um período de 24 horas a 65°C. A mistura reaccional arrefecida é extraída entre éter metílico de tert-butilo (2x 150 mL) e água (2x 150 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo. O resíduo é seco e o composto em título em bruto F1 é obtido na forma de um óleo (11,65 g, quantitativo) (análise por HPLC: > 95%).

Exemplo H3: Preparação de J1

Uma mistura de 4,62 g de H1, 3,48 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 0,95 g de 2-hidroxipiridina é agitada ao longo de um período de 24 horas a 65°C. A mistura reaccional arrefecida é extraída entre éter metílico de tert-butilo (2x 100 mL) e água (2x 100 mL). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo. O resíduo é seco e o composto em título em bruto J1 é obtido na forma de um óleo (5,75 g, quantitativo) (análise por HPLC: > 95%).

J) Hidrogenação do grupo azida para formar compostos de fórmula I

Exemplo J1: Preparação de

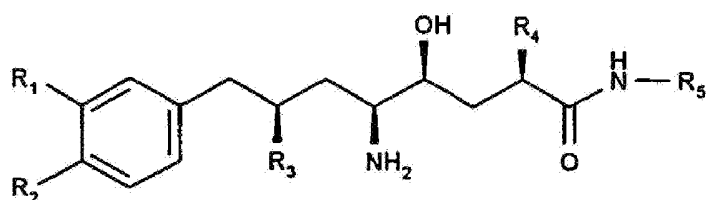


Hidrogena-se durante 3 horas 78,4 g (análise de HPLC: 88,5%) de J1 (em bruto) na presença de 3,92 g de Pd/C a 5% e 7,2 mL de etanolamina em 700 mL de éter metílico de tert-butilo à temperatura ambiente e 3,0 bar. A mistura reaccional é filtrada e o catalisador é lavado com 300 mL de éter metílico de tert-butilo. O filtrado é lavado consecutivamente com 400 mL de NaOH a 2N e 400 mL de salmoura. As fases aquosas são então extraídas com éter metílico de tert-butilo (2x 400 mL). As fases orgânicas combinadas são secas com 100 g de sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O resíduo é misturado com 7,31 g de ácido fumárico e dissolvido em 200 mL de etanol e filtrado até clarificado. O filtrado é concentrado por evaporação até um peso total de 104 g e dissolvido em 1,7 L de acetonitrilo a 35°C. A solução resultante é inoculada com 10 mg do composto em título (hemifumarato) e agitada durante 17 horas à temperatura ambiente. A suspensão é arrefecida a 0°C e separada por filtração por sucção após 2 horas. O resíduo é lavado com acetonitrilo (3x 200 mL) e depois seca num vácuo a 35°C. O composto em título K1 (hemifumarato) é obtido na forma de cristais brancos (59,5 g, 81% em relação a J1): ^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6): δ 0,7 - 0,9 (m, 12H), 1,04 (s, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (dd, $J = 8,4, 8,0$ Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,49 (t, $J = 6$ Hz, 1H).

11-05-2009

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I):

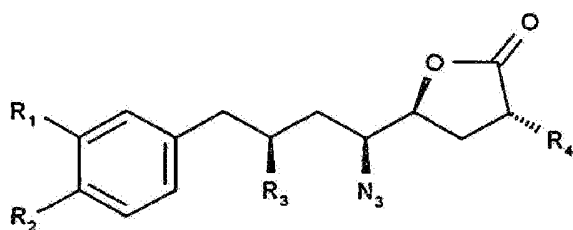


(I),

em que

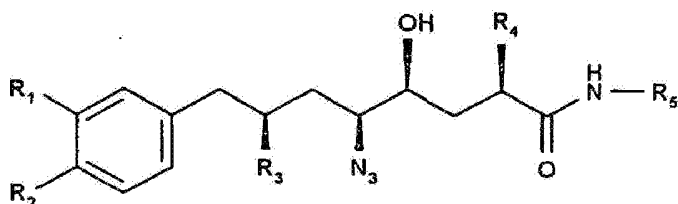
R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , ou alcoxi- C_1-C_6 -alquiloxilo- C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , R_4 é alquilo C_1-C_6 , R_5 é alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcanoiloxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , alquilamino- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , dialquilamino- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcanoilamido- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , $HO(O)C$ -alquilo- C_1-C_6 , $alquil-C_1-C_6-O-(O)C$ -alquilo- C_1-C_6 , $H_2N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 , $alquil-C_1-C_6-NH-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 ou $(alquil-C_1-C_6)_2N-C(O)$ -alquilo- C_1-C_6 ,

- a) através da reacção de um composto de fórmula II,



(II),

com uma amina de fórmula R_5-NH_2 para formar um composto de fórmula III,

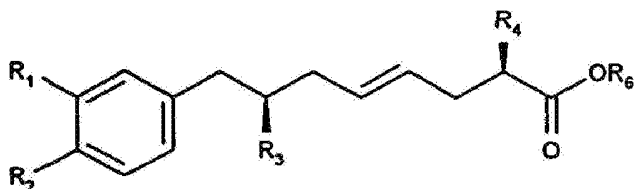


(III),

e

b) através da redução do grupo azida do composto de fórmula III no grupo amina e do isolamento dos compostos de fórmula I, se necessário com adição de um ácido formador de sal, compreendendo a preparação de compostos de fórmula II através da

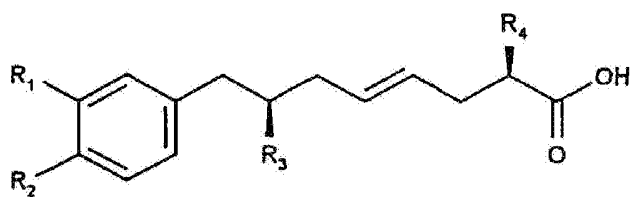
c1) reacção de um composto de fórmula IV,



(IV),

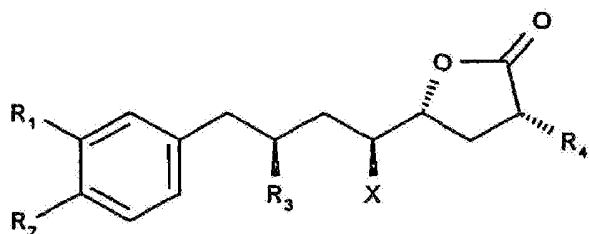
em que R_6 é alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquil- C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} ou aril- C_6-C_{10} -alquilo C_1-C_6 , com um agente de halogenação para formar um composto de fórmula VI, ou

c2) reacção de um ácido carboxílico de formula V, ou um sal deste ácido carboxílico,



(V) ,

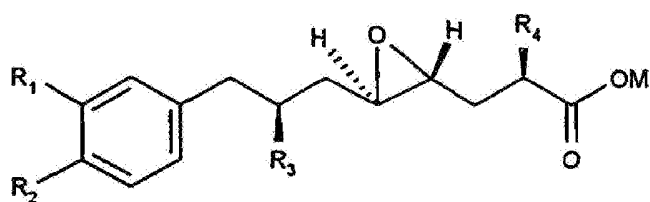
com um agente de halogenação para formar um composto de fórmula VI,



(VI) ,

em que X é Cl, Br ou I,

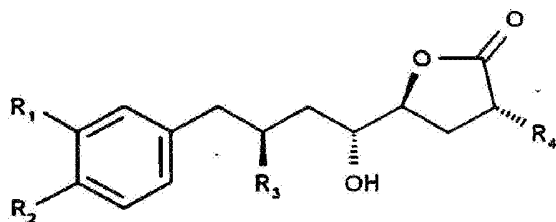
d) através da reacção do composto de fórmula VI na presença de um metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso ou um álcool para formar um composto de fórmula VII,



(VII) ,

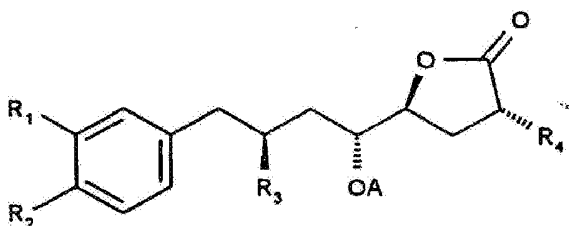
em que M é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo,

e) através da hidrólise de um composto de fórmula VII na presença de um ácido para formar um composto de fórmula VIII,



(VIII),

f) substituição do átomo de hidrogénio do grupo hidroxilo no composto de fórmula VIII e a sua conversão num grupo de saída AO para formar compostos de fórmula IX,



(IX),

g) e então através da reacção do composto de fórmula IX com um agente de azidação para formar um composto de fórmula II, ou

h) através da reacção do composto de fórmula VIII directamente com um complexo azida de zinco/bis-piridina na presença de uma fosfina terciária e um azidocarboxilato, se necessário com um solvente orgânico, de modo a formar um composto de fórmula II.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1 compreendendo uma realização em que R_1 é alcoxi- C_1-C_4 ou

alcoxi-C₁-C₄-alquiloxi-C₁-C₄, R₂ é alcoxi-C₁-C₄, R₃ é alquilo-C₁-C₄, R₄ é alquilo-C₁-C₄ e R₅ é H₂NC(O)-alquilo-C₁-C₆ que se necessário é N-monossustituído ou N-di-alquilo-C₁-C₄ substituído.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 2 compreendendo uma realização em que R₁ é 1-metoxiprop-3-iloxi e R₂ é metoxi.

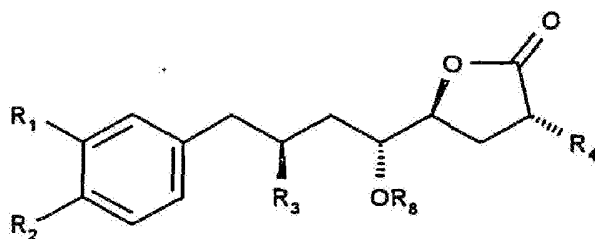
4. Um processo de acordo com a reivindicação 2 compreendendo uma realização em que R₃ e R₄ são em cada caso isopropilo.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 2 compreendendo uma realização em que R₅ é H₂NC(O)-alquilo-C₁-C₆.

6. Um processo de acordo com a reivindicação 1 compreendendo uma realização em que R₁ é metoxi-alcoxi-C₂-C₄, R₂ é metoxi ou etoxi, R₃ é alquilo-C₂-C₄, R₄ é alquilo-C₂-C₄ e R₅ é H₂NC(O)-alquilo-C₁-C₆.

7. Um processo de acordo com a reivindicação 1 compreendendo uma realização em que R₁ é 3-metoxi-prop-3-iloxi, R₂ é metoxi ou etoxi, R₃ e R₄ são cada um 1-metilet-1-ilo, e R₅ é H₂NC(O)-[C(CH₃)₂]-CH₂-.

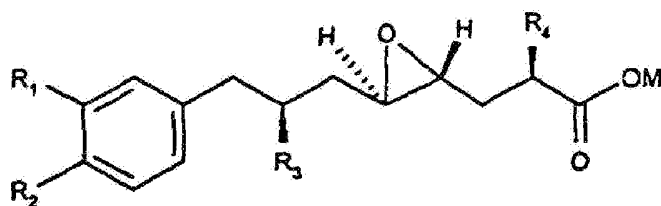
8. Compostos de fórmula X,



(X),

em que R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , ou alcoxi C_1-C_6 -alquiloxi C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , R_4 é alquilo C_1-C_6 , e R_8 é hidrogénio ou R_8O é um grupo de saída.

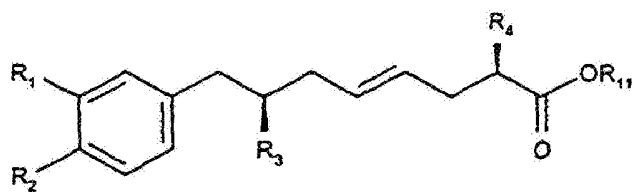
9. Compostos de fórmula VII,



(VII),

em que M é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo, e R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , ou alcoxi- C_1-C_6 -alquiloxilo- C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , R_4 é alquilo C_1-C_6 .

10. Compostos de fórmula XIII,



(XIII),

em que R_{11} é um metal alcalino, um metal alcalino terroso equivalente, hidrogénio ou o resíduo de um álcool menos um grupo hidroxilo, e

R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, H, alquilo C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , ou alcoxi C_1-C_6 -alquiloxi C_1-C_6 , R_3 é alquilo C_1-C_6 , e R_4 é alquilo C_1-C_6 .

11-05-2009

RESUMO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE OCTANOIL AMIDAS SUBSTITUÍDAS

Os compostos de fórmula (II) são simultaneamente halogenados na posição 5 e hidroxilados na posição 4 com formação de lactona, a halolactona é convertida numa hidroxilactona e depois o grupo hidroxilo num grupo de saída, o grupo de saída é substituída por azida, a lactona transformada em amida e depois a azida convertida num grupo amina, de modo a obter compostos de fórmula (I).



79536
European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399 - 0
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Pommerenke, Alexander
Solvias AG
Patents
WRO-1078.P46
Mattenstrasse 22
4002 Basel
SUISSE

For any questions about
this communication:
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date
26.02.09

Reference P2005EP00	Application No./Patent No. 01940047.2 - 2103 / 1296935
Applicant/Proprietor Speedel Pharma AG	

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 01940047.2 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC dated 10.10.08 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

Patent No. : 1296935
Date of filing : 26.06.01
Priority claimed : 05.07.00/CHA 132900
15.12.00/CHA 245000

Designated Contracting States
and Proprietor(s) : AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR
Speedel Pharma AG
Im Hirschgässlein 11
4051 Basel/CH

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 09/13 of 25.03.09.

Examining Division

Cooper S

Slootweg A

Seelmann M

